



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS TOTAL DEL (+)-VARITRIOL,  
5'-*epi*-(+)-VARITRIOL Y 3',5'-*epi*-(+)-VARITRIOL”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA:

**Q. William Hernán García Santos**

**Tutor principal:**

Dr. Alejandro Cordero Vargas, Instituto de Química UNAM

Ciudad de México, Diciembre 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.





**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS TOTAL DEL (+)-VARITRIOL,  
5'-*epi*-(+)-VARITRIOL Y 3',5'-*epi*-(+)-VARITRIOL”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA:

**Q. William Hernán García Santos**



Ciudad de México, 2016



## Honorable Jurado

|            |  |                               |
|------------|--|-------------------------------|
| Presidente | <b>Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas</b> | Instituto de Química,<br>UNAM |
| Vocal      | <b>Dr. José Luis Arias Téllez</b>          | FES-Cuautitlán,<br>UNAM       |
| Vocal      | <b>Dr. José Gustavo Ávila Zárraga</b>      | Facultad de Química,<br>UNAM  |
| Vocal      | <b>Dr. Jesús Armando Luján Montelongo</b>  | CINVESTAV,<br>IPN             |
| Secretario | <b>Dr. Marcos Hernández Rodríguez</b>      | Instituto de Química,<br>UNAM |

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-2 del Instituto de Química UNAM bajo la asesoría del **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, con el apoyo económico otorgado por DGAPA-UNAM (Proyecto No. IN202915) y CONACyT (Proyecto No. **219925** y Beca No **587265**).

Los resultados obtenidos fueron divulgados en el siguiente evento:

- Simposio Interno 2016 del Instituto de Química UNAM.

**A mi familia**

*“Mientras el perro ladra, la caravana avanza”*



## AGRADECIMIENTOS

- Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)**, por el apoyo brindado con la beca durante mis estudios de maestría. No Becario/CVU 587265/695425.
- Al programa y personal del **Posgrado en Ciencias Químicas UNAM**, que siempre estuvieron dispuestos a ayudarme.
- Al **Instituto de Química UNAM**, por abrirme las puertas de sus instalaciones y poder realizar mi investigación.
- Al grupo de **técnicos académicos** del Instituto de Química, por prestar de manera eficiente los servicios relacionados a técnicas espectroscópicas y cromatográficas. Especialmente a la *Q. María de los Ángeles Peña González*, la *M. en C. Elizabeth Huerta Salazar* y la *Dra. María Isabel Chávez Uribe*.
- Al **Honorable Jurado** asignado, que enriquecieron el trabajo con sus valiosas correcciones y aportaciones.
- A mi asesor el **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, su guía y paciencia son un estímulo para seguir adelante.
- A la **Dra. Alma Sánchez Eleuterio**, sin su ayuda este trabajo jamás hubiese llegado tan lejos.
- A todos los miembros del **laboratorio 2-2**, les agradezco por brindarme su amistad.



# INDICE

## ABREVIATURAS Y UNIDADES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2. ANTECEDENTES</b>   | <b>3</b>  |
| <b>2.1 C-Glicósidos en la naturaleza</b> : Compuestos de gran abundancia e importancia biológica | <b>3</b>  |
| <b>2.2 Métodos de preparación de C-glicósidos:</b> La importancia de la estereoselectividad.     | <b>5</b>  |
| <b>2.2.1</b> Carbono anomérico como nucleófilo   | <b>6</b>  |
| <b>2.2.2</b> Especies anoméricas de samario  | <b>6</b>  |
| <b>2.2.3</b> Azúcares 1,2-anhidros (glicanos)  | <b>7</b>  |
| <b>2.2.4</b> Metodología de Kishi  | <b>8</b>  |
| <b>2.3 Estereoselectividad en la reducción de Kishi:</b> Sistemas C-furanósidos                  | <b>9</b>  |
| <b>2.4 Varitriol:</b> Síntesis previas   | <b>17</b> |
| <b>3. OBJETIVOS</b>  | <b>22</b> |
| <b>4. DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.</b>                                     | <b>24</b> |
| <b>4.1 Síntesis total del (+)-varitriol.</b>   | <b>23</b> |
| <b>4.1.1</b> Preparación de la lactona <b>83</b>   | <b>24</b> |
| <b>4.1.2</b> Reacción de C-glicosidación sobre la lactona <b>83</b>                              | <b>26</b> |
| <b>4.1.3</b> Reacción de Heck  | <b>30</b> |
| <b>4.2 Síntesis del 5'-epi-(+)-varitriol y aproximación al 3',4'-epi-(+)-varitriol.</b>          | <b>32</b> |
| <b>4.2.1</b> Reacción de C-glicosidación sobre la lactona <b>105a</b>                            | <b>34</b> |
| <b>4.2.2</b> Reacción de Heck  | <b>36</b> |
|  | <b>37</b> |
| <b>5. CONCLUSIONES</b>   | <b>38</b> |
| <b>6. TRABAJO PARALELO ANEXO</b>   | <b>38</b> |
| <b>7. REFLEXIONES Y PROSPECTIVAS</b>   | <b>40</b> |
| <b>8. PARTE EXPERIMENTAL</b>   | <b>42</b> |
| <b>8.1 Metodología general.</b>  | <b>42</b> |
| <b>8.2 Procedimientos experimentales y espectroscopía.</b>                                       | <b>43</b> |

### Abreviaturas y unidades:

---

---

|                   |   |
|-------------------|---|
| CCF               | Cromatografía en capa fina.                 |
| °C                | Grados Celsius.                             |
| Hz                | Hercios.                                    |
| h                 | Horas.                                      |
| HRMS              | Espectrometría de masas de alta resolución. |
| IR                | Infrarrojo.                                 |
| mmol              | Milimoles.                                  |
| min               | Minutos.                                    |
| ppm               | Partes por millón.                          |
| r. d.             | Relación diasteromérica.                    |
| RMN               | Resonancia magnética nuclear.               |
| Ac                | Acetilo                                     |
| Bn                | Bencilo                                     |
| Et                | Etilo                                       |
| Me                | Metilo                                      |
| <i>t</i> -Bu      | <i>tert</i> -Butilo                         |
| TBS               | <i>tert</i> -Butildimetilsilano             |
| TMS               | Trimetilsilano o tetrametilsilano           |
| CDCl <sub>3</sub> | Cloroformo deuterado                        |
| t.a.              | Temperatura ambiente                        |
| ACCN              | 1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrilo)        |
| TBPSCl            | Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsilano  |
| DCM               | Diclorometano                               |
| TFA               | Ácido trifluoro acético                     |

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde hace muchos años, los carbohidratos han sido objeto de estudio e interés profundo en la química orgánica debido a su abundancia en la naturaleza, su estructura diversa como fuente renovable y a los retos sintéticos que conllevan sus estructuras polihidroxiladas. Sin embargo, pese a representar un acervo quiral importante y comercialmente disponible, su uso ha sido limitado, principalmente debido a labilidad hidrolítica de su enlace glicosídico.<sup>1</sup> La naturaleza de este enlace es diverso (*S*- (**I**), *N*- (**II**), *C*- (**III**), *O*- (**IV**)), y como consecuencia sus propiedades biológicas y fisicoquímicas; sólo en los *C*-glicósidos encontramos una ausencia de puentes de hidrógeno y de efecto anomérico, que junto a una mayor estabilidad a la hidrólisis ácida y enzimática han despertado un amplio interés de estudio<sup>2</sup> (Figura 1).

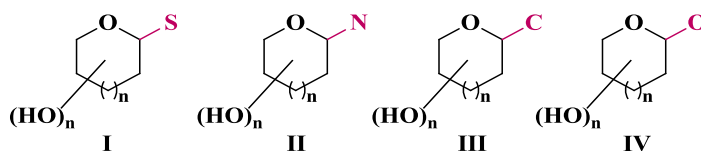


Figura 1. Tipos de Glicósidos.

Desde los primeros trabajos de glicosidación reportados por Koenigs y Knorr en 1901,<sup>3</sup> numerosos métodos han sido desarrollados y enfocados en la búsqueda de estrategias que permitan controlar la estereoquímica durante la formación de *C*-glicósidos. En este contexto, trabajos previos realizados en nuestro laboratorio y basados en las observaciones experimentales de Kishi<sup>4</sup> han demostrado que es posible realizar *C*-glicosidaciones estereoselectivas moduladas por grupos protectores, hallazgos que permitieron realizar una aproximación sintética hacia la gilvocarcina M<sup>5</sup> de manera eficiente, siendo así un precedente importante en la aplicación sintética de dichas observaciones<sup>6</sup> (Esquema 1).

<sup>1</sup> Daniel E. Levy, Peter Fügedi. (2006). *The Organic Chemistry of Sugars*. United States of America: Taylor & Francis Group, pp 271.

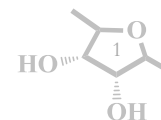
<sup>2</sup> Kishore, N.; Mishra, B. B.; Tripathi, V. K. *Trends in Carbohydrate Research*. 2011, 3, 1-12.

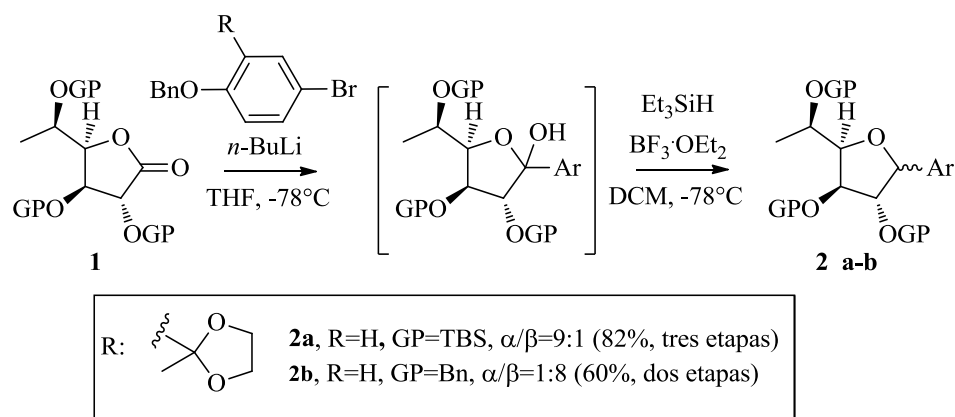
<sup>3</sup> Koenigs, W.; Knorr, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* 1901, 34, 957-981.

<sup>4</sup> Wang, Y.; Goekjian, P. G.; Ryckman, D. M.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4151-4153.

<sup>5</sup> Morales-Chamorro, M.; Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Synthesis*, 2016, 48, *en prensa*.

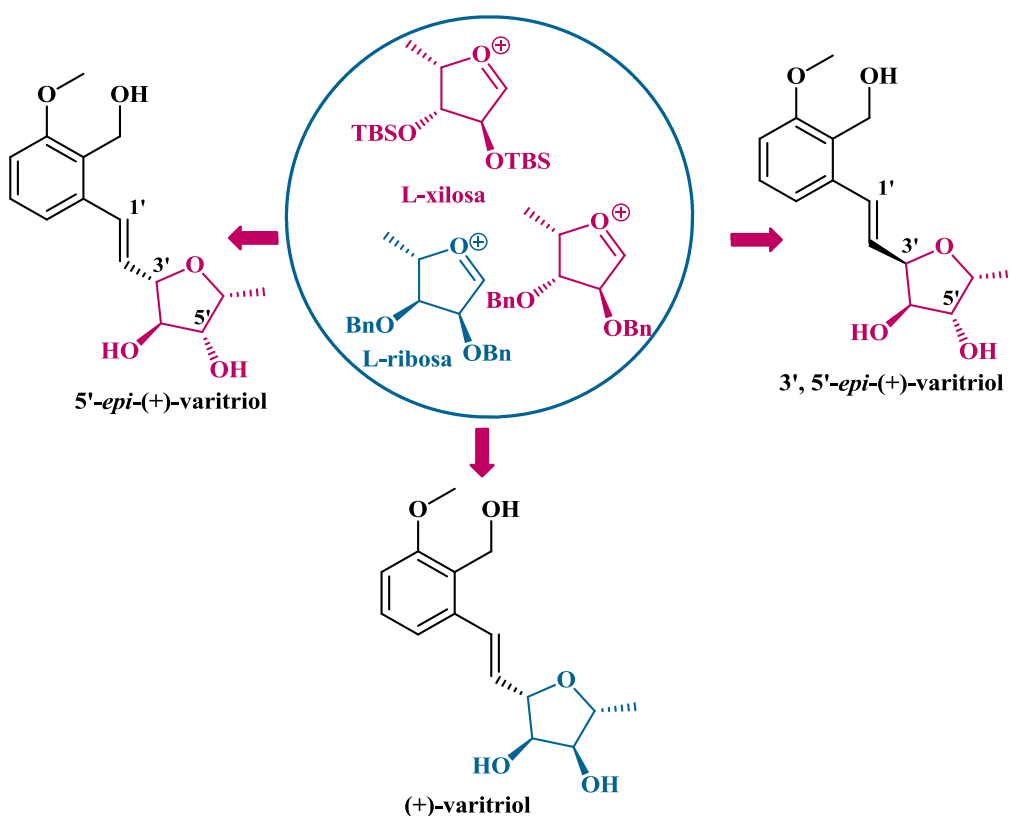
<sup>6</sup> Cortezano-Arellano, O.; Melendez-Becerra, C. A.; Cortes, F.; Sartillo-Piscil, F.; Cordero-Vargas, A. *Carbohydr. Res.* 2014, 393, 51-59.



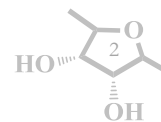


**Esquema 1.** Modulación de la estereoselectividad haciendo uso de grupos protectores.

En el presente trabajo se ha buscado probar la versatilidad de los resultados obtenidos de manera previa en nuestro laboratorio, al diseñar la síntesis total del (+)-varitriol (Figura 2), implementando la L-ribosa como la unidad glicosídica y el TBSO- como un estereodirector en la promoción del anclaje  $\beta$  presente en el producto natural, y de manera paralela el uso de la L-xilosa como unidad glicosídica en la síntesis del 5'-epi-(+)-varitriol y el 3',5'-epi-(+)-varitriol al utilizar el TBSO- y el BnO- respectivamente como grupos protectores y estereodirectores (Figura 2).



**Figura 2.** Aplicación de grupos protectores como estereodirectores en la síntesis total del varitriol y sus derivados.



## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 C-Glicósidos en la naturaleza: Compuestos de gran abundancia e importancia biológica.

Los C-glicósidos son generados cuando el átomo de oxígeno exocíclico del enlace glicosídico es reemplazado por un átomo de carbono, y pueden ser considerados como isómeros de los O-glicósidos y de los N-glicósidos. Éstos presentan propiedades biológicas importantes, relacionadas con procesos de reconocimiento celular (diferenciación y adhesión),<sup>7</sup> fertilización,<sup>8</sup> metabolismo,<sup>9</sup> entre otros. De igual manera se ha demostrado su importante rol en procesos perjudiciales tales como la arritmia,<sup>10</sup> la infección bacteriana y viral<sup>11</sup> y la metástasis tumoral.<sup>12</sup> Lo que ha dejado claro que tanto los procesos de síntesis de C-glicósidos, como los procesos de inhibición de dichos compuestos en sistemas naturales, resultan ser pasos claves en la búsqueda de compuestos biológicamente activos.

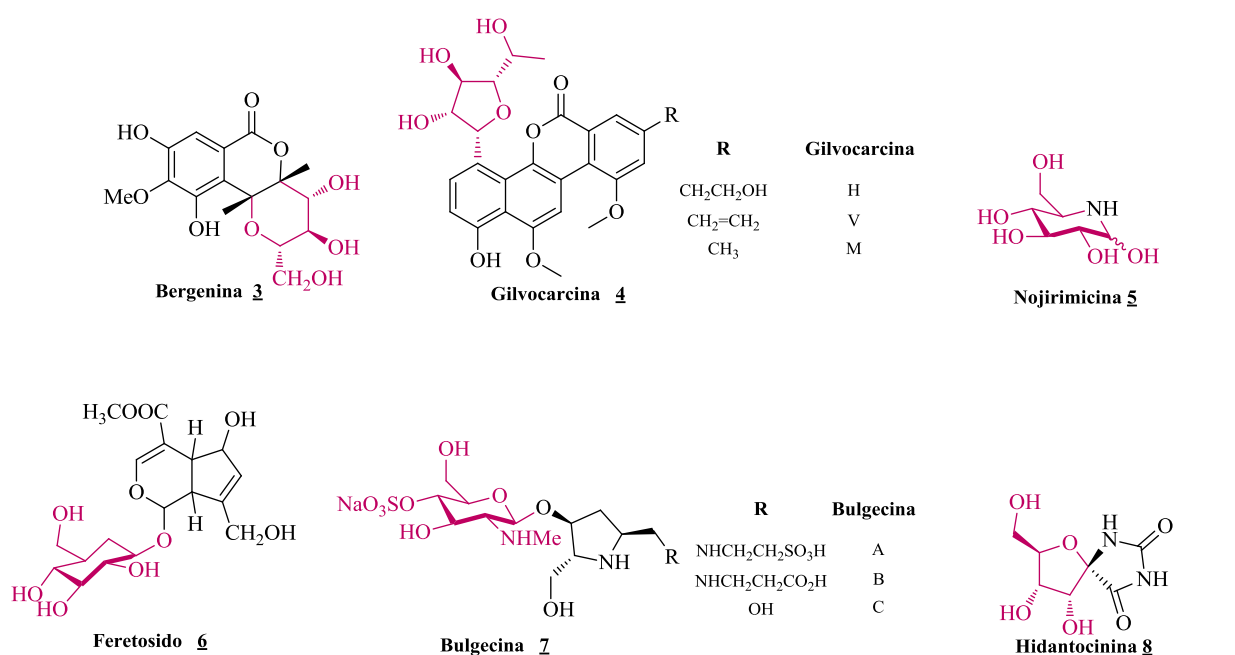


Figura 2. Glicósidos biológicamente activos.

Debido a la multifuncionalidad de los glicósidos y para mayor claridad, es útil clasificar los glicósidos biológicamente activos de acuerdo a su actividad terapéutica como antiinflamatorios **3**,<sup>13</sup> anticancerígenos **4**,<sup>14</sup> antidiabéticos **5**,<sup>15</sup> anticonvulsionantes, **6**<sup>16</sup> antibióticos **7**<sup>17</sup> y

<sup>7</sup> a) Schnaar, R. L. *Anal. Biochem.* **1984**, *143*, 1-13. b) Douglas, L. J.; Critchley I. A. *J. Gen. Microb.* **1987**, *133*, 637-643.

<sup>8</sup> Asuzu, I. U.; Kamalu, T. N.; Uchendu, C. N. *Pharmac. Res.* **2000**, *41*, 521-525.

<sup>9</sup> Koyama, E.; Sakai, N.; Ohiri, Y.; Kitazawa, K.; Izawa, O.; Kakegawa, K.; Fujino, A.; Ui, M. *Food and Chemical Toxicology*, **2003**, *41*, 875-883.

<sup>10</sup> Mason, D. T.; Foerster, J. M. (1981). *Cardiac Glycosides*. United States of America: Springer Berlin Heidelberg, pp 275.

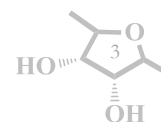
<sup>11</sup> Song, W.; Yahara, S.; Maeda, Y.; Yusa, K.; Tanaka, Y.; Harada, S. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **2001**, *283*, 423-429.

<sup>12</sup> Alhadeff, J. A. *Crit. Rev. Onc. Hemt.* **1989**, *9*, 37-58.

<sup>13</sup> Senthamilselvi, M, M.; Kesavan, D.; Sulochana, N. *Org. Med. Chem. Lett.* **2012**, 2-19

<sup>14</sup> Hou, J.; Liu, P.; Qu, H.; Fu, P.; Wang, Y.; Wang, Y. L.; Teng, X.; Zhu, W. *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 523-526.

<sup>15</sup> Lida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3337-3342.



antimicrobianos **8**<sup>18</sup> (Figura 2). Algunos de estos compuestos se encuentran disponibles de manera comercial (**3**, **5**, **6**), otros, debido a la complejidad de sus síntesis, se encuentran aún en etapas de investigación (**4**),<sup>19</sup> lo que dificulta su implementación en el campo médico.

En este contexto, otro compuesto biológicamente activo es el (+)-varitriol **9**, compuesto aislado por Barrero y colaboradores de la línea M75-2 del hongo *Emericella varicolor* en 2002,<sup>20</sup> y que contiene en su estructura un núcleo furanoico. En 2004, Gustafson y colaboradores reportaron que el (+)- varitriol poseía más de 100 veces la potencia (en términos de toxicidad), hacia las líneas RXF 393 (cáncer renal), T-47D (cáncer de seno) y SNB-75 (Cáncer CNS) que muchos fármacos actualmente implementados, y una potencia más baja pero aun importante contra líneas celulares de cáncer de próstata, leucemia, de ovarios y colon.<sup>21</sup> Esta impresionante actividad mostrada por una molécula pequeña ha motivado el interés de los químicos sintéticos, de tal manera que desde el 2002 hasta la fecha, ya han sido reportadas alrededor de 15 síntesis totales (Figura 3)

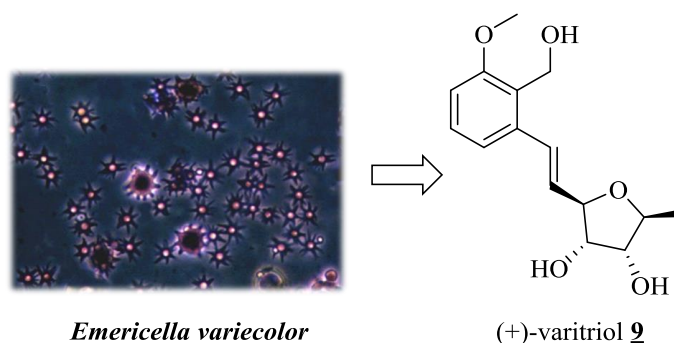


Figura 3. (+)-varitriol

La gran importancia biológica de este sistema, sumado a las escasas fuentes naturales para su obtención, ha incentivado a los químicos a desarrollar métodos de síntesis más prácticos y escalables de compuestos que de otra forma, no podrían ser implementados de manera comercial.<sup>22</sup>

<sup>16</sup> Taiwe, G. S.; Dabole, B.; Tchoya, T. B.; Menanga, J. R.; Dzeufiet, P. D. D.; De Waard, M. *Complem. Med.* **2016**, *16*:285, 2-17.

<sup>17</sup> Simm, A. M.; Loveridge, E. J.; Crosby, J.; Avison, M. B.; Walsh, T. R.; Bennet, P. M. *Biochem. J.* **2005**, *387*, 585-590.

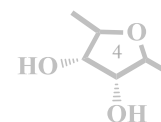
<sup>18</sup> Nakajima, M.; Itoi, K.; Takamatsu, Y.; Kinoshita, T.; Okazaki, T.; Kawakubo, K.; Shindo, M.; Honma, T.; Tohjigamori, M.; Haneishi, T. *The Journal of Antibiotics*, **1991**, *44*, 293-300.

<sup>19</sup> Hosoya, T.; Takashiro, E.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004-1015.

<sup>20</sup> Malmstrom, J.; Christophersen, C.; Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Justicia, J.; Rosales, A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 364-367.

<sup>21</sup> Mayer, A. M. S.; Gustafson, K. R.; *Eur. J. Cancer.* **2004**, *40*, 2676-2704.

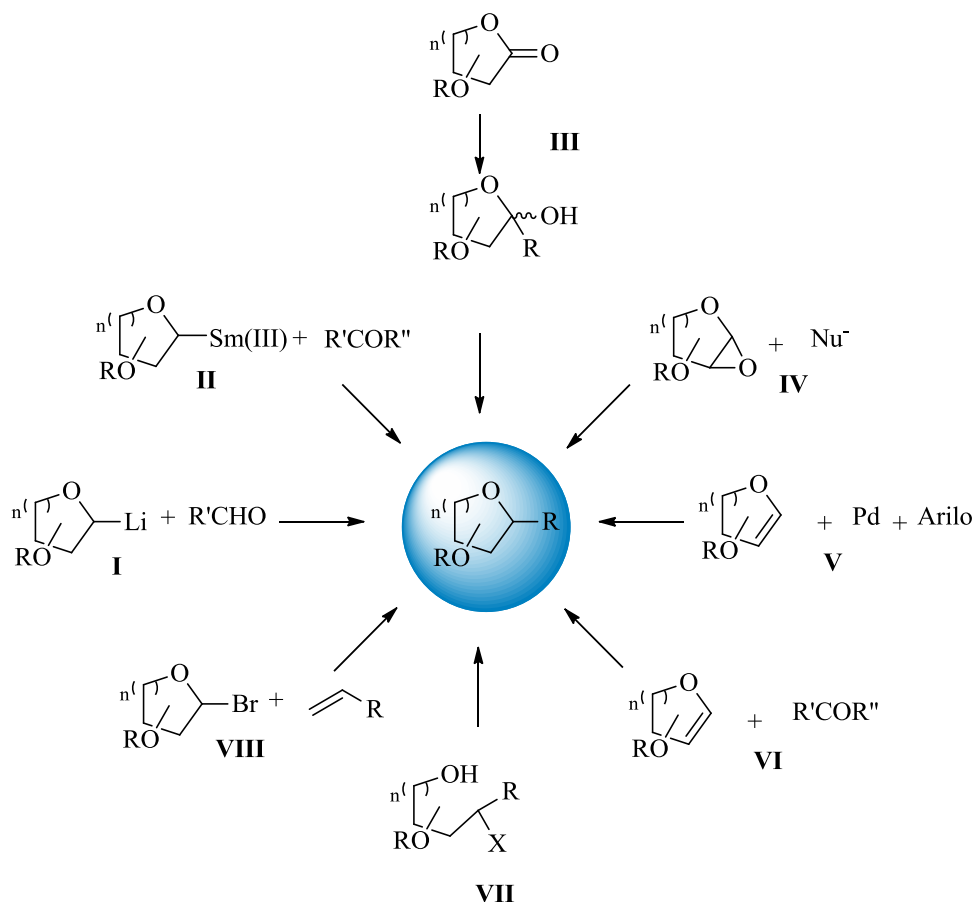
<sup>22</sup> Latxague, L.; Dalila, M. J.; Ziane, S.; Chassande, O.; Godeau, G.; Barthélémy, P. *C. R. Chimie*, **2012**, *15*, 29-36.





## 2.2 Métodos de preparación de C-glicósidos: La importancia de la estereoselectividad.

Desde la primera preparación de glicosilarenos reportada por C.D Hurd y W.A Bonner,<sup>23</sup> la síntesis de C-glicósidos ha sido ampliamente investigada debido principalmente a que corresponde a uno de los más importantes intereses en la química sintética, la generación de enlaces C-C. Sin embargo, conforme el tiempo ha avanzado, la expectativa de los químicos sintéticos se ha ido elevando de manera progresiva, de forma tal que la búsqueda de metodologías para la C-glicosidación se ha desarrollado hasta lograr planteamientos metodológicos altamente estereoselectivos.



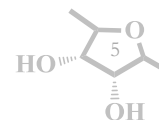
Esquema 2. Metodologías para la preparación de C-glicósidos.

En el esquema 2 se pueden observar una serie de metodologías clásicas altamente efectivas en la formación de C-glicósidos (comúnmente C-piranósidos y C-furanósidos), algunos de estos métodos resultan ser altamente estereoselectivos (I, II, III, IV),<sup>24</sup> otros presentan estereoselectividades altas bajo condiciones especiales (V, VII)<sup>25</sup> y algunos otros estereoselectividades moderadas (VI, VIII),<sup>22</sup>. A continuación se detallarán brevemente algunas de estas metodologías.

<sup>23</sup> Hurd, C. D.; Bonner, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1664-1668.

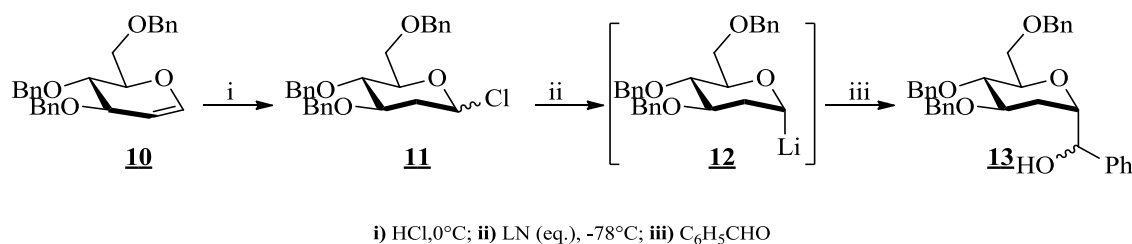
<sup>24</sup> Osborn, H. M. I. (2003). *Carbohydrates: Best Synthetic Methods*. United Kingdom: Academic Press, Elsevier Science, pp 337.

<sup>25</sup> Levy, D. E. (1995). *The Chemistry of C-glycosides*. United Kingdom: Elsevier Science Ltd, The Boulevard, Langford Lane, pp 155.



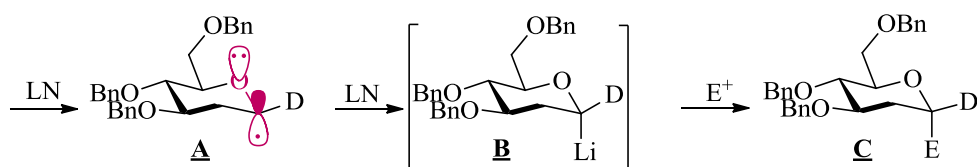
### 2.2.1 Carbono anomérico como nucleófilo (ruta I).

El carbono anomérico es, en virtud del grupo funcional acetal o hemiacetal, una especie electrofílica. Sin embargo, es posible convertirlo en una especie nucleofílica, mediante una *litiación reductiva*. Este método consiste en tratar un glicósido halogenado (**11**) con naftalenuro de litio (LN) y así obtener la especie litiada **12**. Esta especie, conformacionalmente estable a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , reacciona rápidamente con el electrófilo de interés en un 65% de rendimiento y con buen estereocontrol del producto **13**. Una desventaja en este método es que se obtienen carbohidratos no funcionalizados en la posición 2 (2-deoxi-C-glicósidos)<sup>26</sup> (Esquema 3).



Esquema 3. Litiación reductiva y uso del carbono anomérico como nucleófilo.

Este estereocontrol de la reacción es explicado por la preferencia del radical formado **A** debido a la acción del LN a permanecer en una posición axial más estable dada una interacción de los electrones no enlazantes del oxígeno en el anillo con el orbital *p* parcialmente ocupado del carbono en la posición anomérica<sup>27</sup> (Esquema 4).



Esquema 4. Estereoquímica durante la litiación reductiva.

### 2.2.2 Especies anoméricas de samario (ruta II).

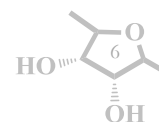
Por otra parte, la química de las especies anoméricas de samario (**II**) originalmente desarrollada por Kagan<sup>28</sup> guarda gran similitud con las de litio ya expuestas, sin embargo, estas especies de samario suelen ser más estables, además de permitir obtener productos funcionalizados en la posición 2, ausentes en los procedimientos de litiación.<sup>29</sup> Por medio de una doble transferencia de un electrón (SET), una aril sulfona **14** puede ser transformada en la especie de samario **15**, que reacciona con una especie electrofílica adecuada puede generar el  $\alpha$ -C-glicósido **16** con una excelente estereoselectividad (Esquema 5). Adicionalmente, no sólo los  $\alpha$ -C-glicósidos pueden ser obtenidos por esta metodología, ya que desarrollos subsecuentes

<sup>26</sup> Lancelin, J. M.; Morin-Allory, L.; Sianý, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 355-356.

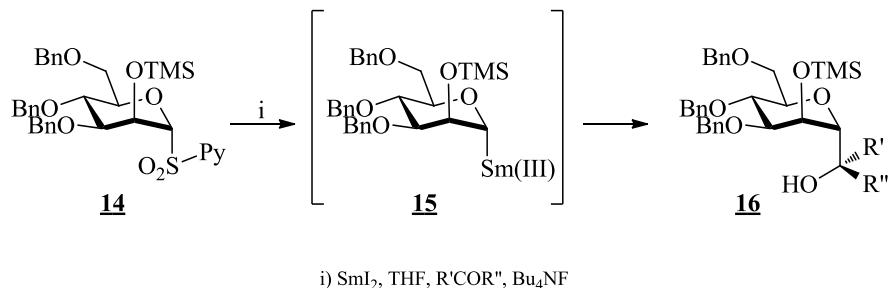
<sup>27</sup> Beau, J. M.; Sianý, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6185-6188.

<sup>28</sup> Girard, P.; Namy, L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2693-2698.

<sup>29</sup> Vlahov, I. R.; Vlahova, P. I.; Linhardt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1480-1481.



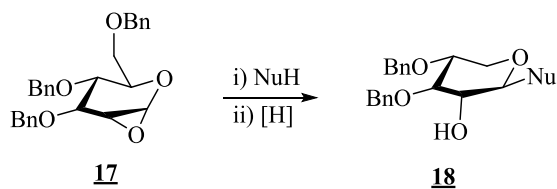
han mostrado que mediante el uso de yoduro de níquel (II) se puede acceder a los  $\beta$ -C-glicósidos con rendimientos igualmente buenos.<sup>30</sup>



Esquema 5. Especies anoméricas de samario.

### 2.2.3 Azúcares 1,2-anhidros (epóxidos, ruta IV)

De igual manera, el uso de azúcares 1,2-anhidros (epóxidos u oxiranos) como donadores electrofílicos (**IV**) resultan ser intermediarios claves en la síntesis de oligosacáridos  $\beta$ . Esta metodología desarrollada por Danishefsky y colaboradores,<sup>31</sup> ha demostrado ser altamente estereoselectiva y robusta. La apertura estereoselectiva del oxirano **17** por el ataque de un nucleófilo, permite la obtención de sistemas  $\beta$  en excelentes rendimientos<sup>32</sup> (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis estereoselectiva de  $\beta$ -C-glicósidos.

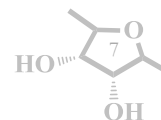
Por otra parte, el uso de ZnCl<sub>2</sub> permite la generación del anómero  $\alpha$  **19** mayoritariamente. La estereoquímica puede ser racionalizada al considerar la formación de la especie de zinc **A** que de manera posterior permite el ataque intramolecular del alquino por la cara  $\alpha$ <sup>33</sup> (Esquema 7).

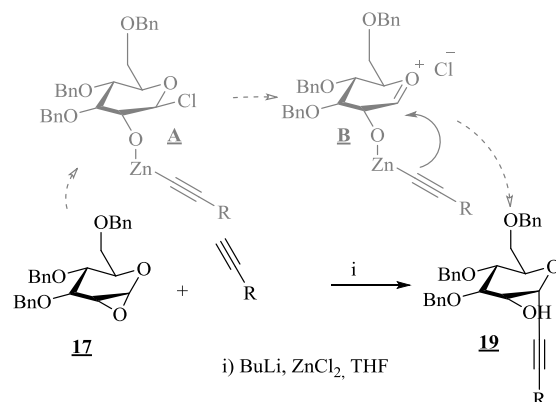
<sup>30</sup> Miquel, N.; Doisneau, G.; Beau, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4111-4114.

<sup>31</sup> Halcomb, R. L.; Danishefsky, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661-6666.

<sup>32</sup> a) Liu, K. K. C.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1892-1894., b) Alberch, L.; Cheng, G.; Seo, S. K.; Li, X.; Boulineau, F. P.; Wei, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2532-2547.

<sup>33</sup> Mallet, J. M.; Sinaý, P. G. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6251-6254.

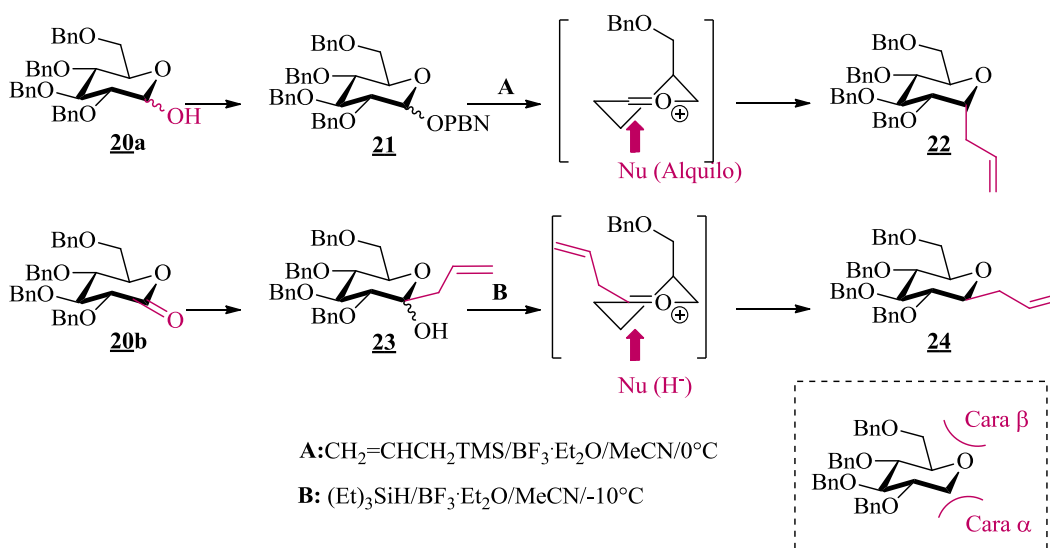




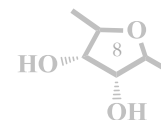
Esquema 7 Síntesis estereoselectiva de  $\alpha$ -C-glicosidos

### 2.2.4 Metodología de Kishi (ruta III).

Uno de los métodos comúnmente empleados para la C-glicosidación explota el carácter electrofílico del centro anomérico, incrementado con la presencia de un ácido de Lewis que promueve la formación de un ion oxocarbenio que subsecuentemente es atacado por un nucleófilo. La estereoquímica del producto, puede en principio ser controlada por efectos externos, como el disolvente o los grupos vecinos al ion. Un pionero en estos trabajos fue Kishi, quien en 1982 logró realizar una C-glicosidación estereoselectiva al hacer reaccionar dos derivados de la 2,3,4,6-tetrabencilglucopiranososa **20ab** (**21/23**) en un sistema de aliltrimetilsilano/BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN. Debido al efecto anomérico presente en **21/23**, se esperaba que el ataque del nucleófilo se realizara preferencialmente por la cara  $\alpha$ , y dado que este nucleófilo podría ser tanto un compuesto alquílico como un hidruro, la modulación de la estereoselectividad podría realizarse sin mayores problemas.<sup>4</sup> Los resultados obtenidos correspondieron a estas suposiciones y debido a ello, la metodología pasó a ser una herramienta de gran utilidad en la preparación estereoselectiva de C-glicósidos. (Esquema 8).

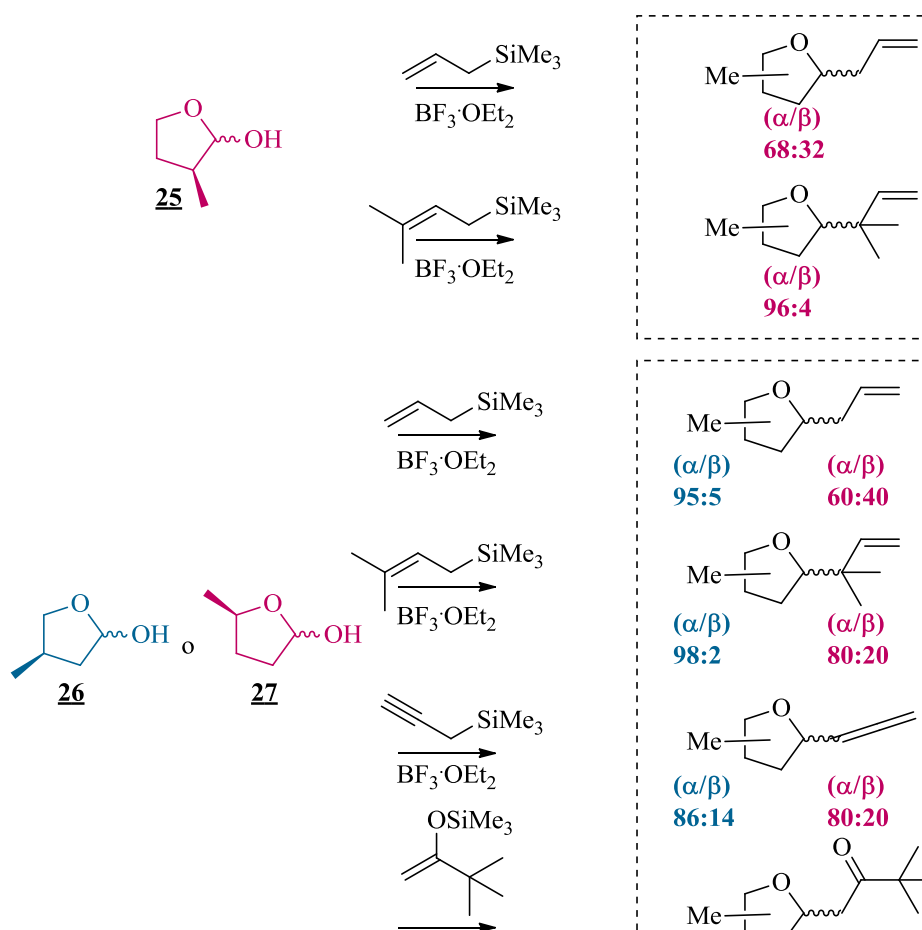


Esquema 8. Metodología empleada por Kishi para la C-glicosidación estereoselectiva.



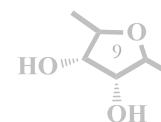
## 2.3 Estereoselectividad en la reducción de Kishi: Sistemas C-furanosidos

Un amplio número de trabajos han implementado el protocolo de Kishi como paso clave en la obtención de diversos sistemas naturales. El mismo Kishi en 1990 presentó la síntesis total de las micalamidas A y B, resultados que incentivaron un estudio más profundo sobre los efectos que gobernaban la reacción.<sup>34</sup> En uno de los primeros modelos propuestos, Reissing y Schmitt reportaron en 1989 una explicación conformacional para la estereoselectividad mostrada en una serie de furanósidos con sustituciones metílicas en las posiciones C-2, C-3 y C-4. De acuerdo a los resultados obtenidos, se concluyó que la estereoselectividad dependía principalmente de los sustituyentes en las posiciones C-2, C-3 y C-4 (Esquema 9).<sup>35</sup>



Esquema 9 Estereoselectividad modulada por un sustituyente metílico en C-2, C-3 y C-4.

<sup>34</sup> Hong, C. Y.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4242-4245.



Reissing justificó estos resultados proponiendo que el ion oxocarbenio derivado del compuesto **26** puede ser representado por medio de la estructura **A** y su estabilidad relativa comparada con su epímero representado por la estructura **B** (Figura 4), este par de compuestos generan respectivamente los diastereoisómeros  $\alpha/\beta$ , siendo **A**, la estructura de preferencia conformacional pues es allí en donde el metilo se ubica en una posición  $\psi$ -ecuatorial, lo que favorece el acercamiento del nucleófilo empleado. Por otra parte, el epímero **B** posiciona el metilo con una orientación  $\psi$ -axial, que desfavorece el acercamiento del nucleófilo debido a una repulsión estérica.

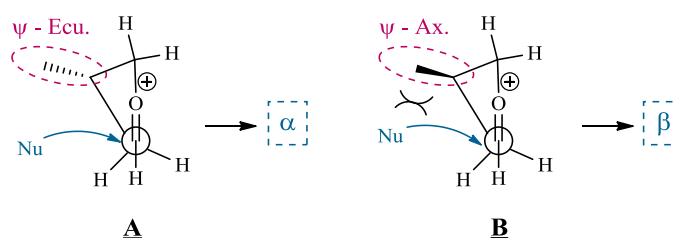


Figura 4. Modelo tipo Felkin-Anh para el ion oxocarbenio procedente de **25**.

De la misma manera, el ion oxocarbenio derivado del compuesto **25** puede ser representado por medio de la estructura **C** y su estabilidad relativa comparada con su epímero representado por la estructura **D** (Figura 5). Este par de compuestos generan respectivamente los diastereoisómeros  $\beta/\alpha$ , siendo en este caso la estructura **D** en donde el ataque *anti* del nucleófilo con respecto al metilo es preferida, debido a que dicho sustituyente se encuentra en posición  $\psi$ -axial. En este modelo, de tipo Felkin-Anh, también se propone que en la estructura **C** se generan impedimentos estéricos que dificultan el acercamiento del nucleófilo, sin embargo, debido a que energéticamente el conformero **C** se encuentra favorecido (la diferencia energética entre la posición  $\psi$ -ecuatorial y  $\psi$ -axial del metilo en los sistemas **A/B** y **C/D**, oscila entre 0.3 a 0.75 Kcal/mol a favor de **A** y **C** respectivamente),<sup>35</sup> se puede observar la formación del diastereoisómero  $\beta$  en proporciones apreciables. (Esquema 9).

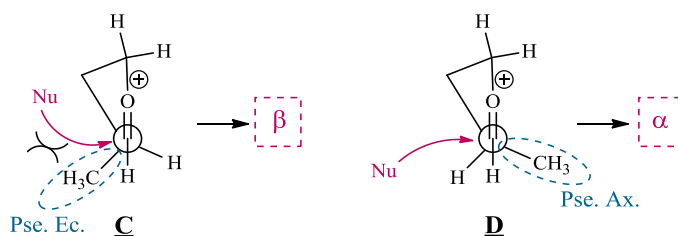
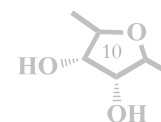


Figura 5. Modelo tipo Felkin-Anh para el ion oxocarbenio procedente de **26**.

Este modelo presentado por Reissing, resultó ser en demasía limitado, debido principalmente a que el estudio fue realizado sobre sistemas de furanósidos monosustituídos, y pese a sus esfuerzos, sus resultados carecían de una reproducibilidad versátil. Así, en 1999<sup>36</sup> Woerpel y colaboradores presentaron un trabajo en donde se realizaron adiciones de nucleófilos sobre

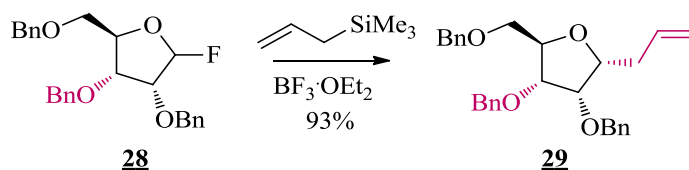
<sup>35</sup> Schmitt, A.; Reissing, H. U. *Synlett*, **1990**, 1, 40-42.

<sup>36</sup> Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8747-8756.



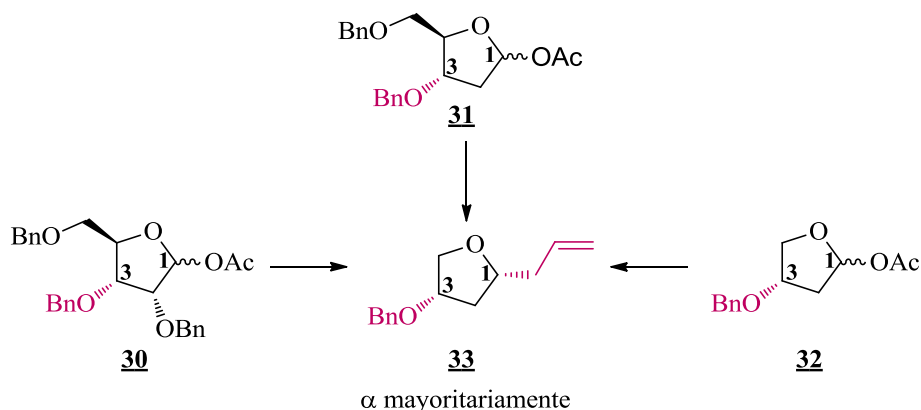
diversos derivados de tetrahidrofuranos. Algunos de los ejemplos mostrados exhibieron altas diastereoselectividades, que fueron racionalizadas al advertir las posibles implicaciones estereoelectrónicas que existían en estos sistemas como factores determinantes en la estabilidad relativa del ion oxocarbenio formado. Este conjunto de resultados tomó particular relevancia debido a que, hasta ese momento, factores externos como los efectos iónicos o la coordinación del disolvente formaban parte de los argumentos usados para explicar estos fenómenos.<sup>37</sup>

Ese mismo año, Woerpel y colaboradores realizaron un aporte importante, en donde se evaluaron adiciones de aliltrimetilsilano sobre derivados de la ribosa **28**, sustrato de particular interés debido a su frecuente presencia en compuestos de origen natural y observaron que estas adiciones se realizaban de manera estereoselectiva (Esquema 10).



**Esquema 10.** Adición de aliltrimetilsilano sobre derivados de la ribosa.

Intrigados por estas observaciones, realizaron esta adición sobre diferentes sustratos, en los que removieron y cambiaron los sustituyentes en C-4, C-3, C-2 y concluyeron que, 1) la mayor contribución es ejecutada por el sustituyente en C-3, tanto, que al realizar ensayos con **30**, **31** y **32**, la relación diastereomérica no variaba. 2) existía una relación directa 1,3-*cis*, entre la posición relativa del sustituyente C-3 y la estereoselectividad obtenida<sup>38</sup> (Esquema 11).

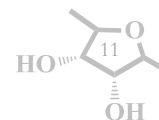


**Esquema 11.** Reacción de adición altamente estereoselectiva sobre derivados de carbohidratos, gobernado por C-3.

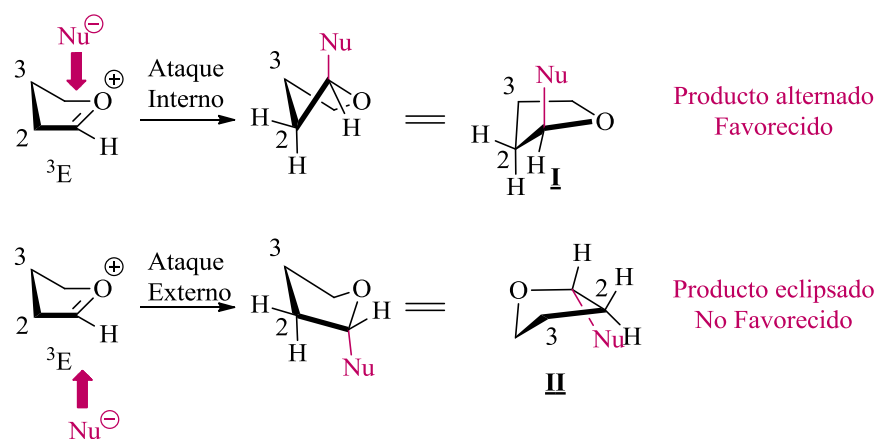
Otro aspecto importante se encontraba relacionado con la estabilidad de los posibles productos formados **I** y **II**, siendo el producto con menor eclipsamiento y por ende menores repulsiones estéricas, el preferencialmente formado. En todos los casos resultó proceder por

<sup>37</sup> Boons, G. J. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 3, 173-200.

<sup>38</sup> Larsen, C. H.; Ridway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12208-12209.

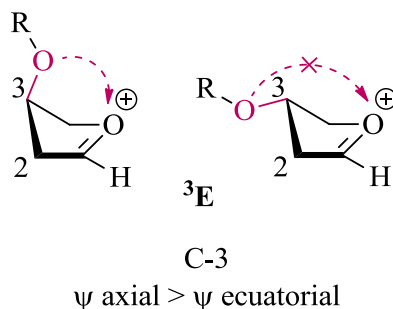


una adición *syn* con respecto al sustituyente en C-3. Estas consideraciones les permitieron concluir que el ataque del nucleófilo se realizaba por la parte interna de <sup>3</sup>E y presentaron así su “modelo de ataque interno” (Esquema 12).



**Esquema 12.** Modelo de ataque interno propuesto por Woerpel.

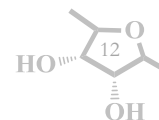
Estos investigadores concluyeron que la importante influencia estereoelectrónica del sustituyente en C-3 se restringía principalmente a grupos del tipo –OR y se encontraba enmarcado en un efecto de estabilización electrónico sobre el ion oxocarbenio formado, de esto la importancia de encontrarse en una posición  $\psi$ -axial<sup>39</sup> (Figura 6).



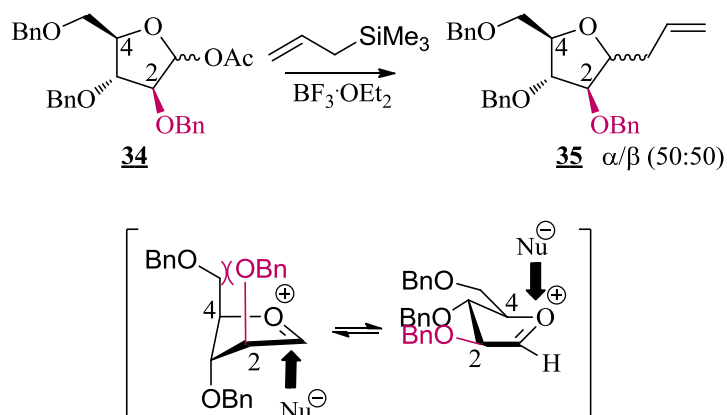
**Figura 6.** Efectos electrónicos de los sustituyentes en C-3, axial vs ecuatorial sobre el ion oxocarbenio en un par de epímeros.

Otra conclusión importante de los trabajos de Woerpel es la influencia del sustituyente sobre C-2; cuando éste se encuentra en una posición  $\psi$ -axial, resulta en una disminución en la energía asociada al ion oxocarbenio, estabilidad que se traduce en una preferencia conformacional y por ende una notable estereoselectividad. Sin embargo, como se observó durante la adición de aliltrimetilsilano sobre un acetal derivado de la arabinosa **34**, la disposición  $\psi$ -axial de C-2 promueve una interacción desestabilizante 1,3-diaxial con el sustituyente en C-4, debido a lo cual se genera una preferencia conformacional deficiente que se traduce en una muy baja estereoselectividad.<sup>37, 39</sup> (Esquema 13).

<sup>39</sup> Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879-10884.

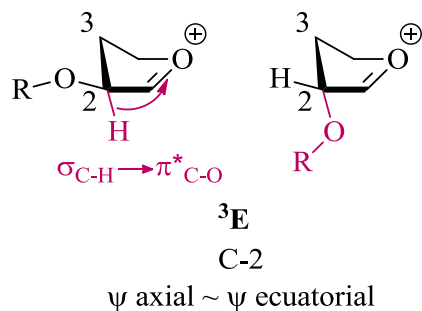






**Esquema 13.** Baja estereoselectividad en adición de aliltrimetilsilano sobre un derivado de la arabinosa

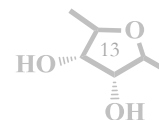
Trabajos adicionales realizados por Bols y colaboradores sobre sistemas similares permitieron advertir también la influencia que tiene la posición relativa del sustituyente en C-2 al encontrarse en una posición  $\psi$ -ecuatorial, promoviendo un solapamiento entre los orbitales  $p$  del ion oxocarbenio y el orbital de C<sub>2</sub>-H mediante un efecto de hiperconjugación<sup>40</sup> (Figura 7).

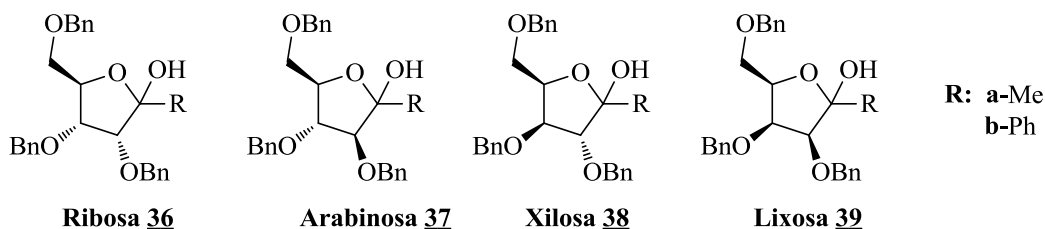


**Figura 7.** Efecto de estabilización por hiperconjugación del sustituyente en C-2 sobre el ion oxocarbenio.

Los resultados anteriores fueron evaluados bajo un enfoque experimental y computacional en un trabajo realizado por Codeé y colaboradores en 2015. En éste, una amplia serie de derivados bencilados de la ribosa, arabinosa, xilosa y lixosa fueron sometidas a las condiciones de reducción de Kishi con el objetivo de evaluar si el sustituyente sobre el carbono anomérico influía en la estereoselectividad de la adición basada en el modelo del ataque interno de Woerpel (Esquema 14).

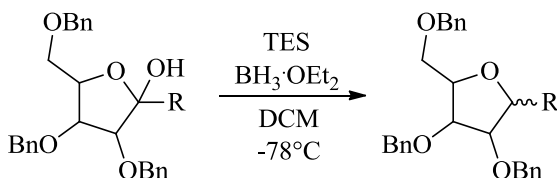
<sup>40</sup> Jensen, H. H.; Lyngbye, L.; Jensen, A.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1218-1226.





**Tabla A**

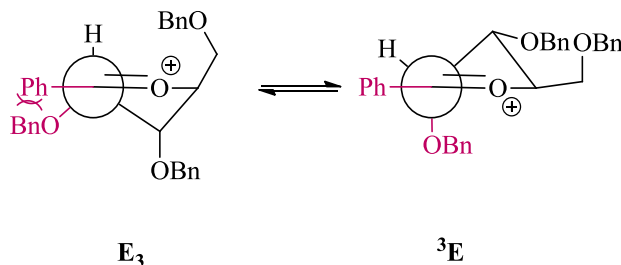
1,2-*trans* : 1,2-*cis* Rendimiento %



|             |         |    |
|-------------|---------|----|
| <b>36 a</b> | 98 : <2 | 64 |
| <b>36 b</b> | 98 : <2 | 78 |
| <b>37 a</b> | 98 : <2 | 83 |
| <b>37 b</b> | 85 : 15 | 65 |
| <b>38 a</b> | 85 : 15 | 87 |
| <b>38 b</b> | 75 : 25 | 79 |
| <b>39 a</b> | 98 : <2 | 44 |
| <b>39 b</b> | 98 : 2  | 60 |

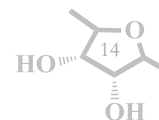
**Esquema 14.** Condiciones de Kishi evaluadas sobre diversos sistemas C-glicosídicos

De acuerdo a los resultados obtenidos (Tabla A), se destaca que la estereoselectividad es mantenida en todos los sistemas indicando la poca participación del sustituyente en la posición anomérica durante el transcurso de la reacción, con la ligereza del sistema **38 a/b**, en donde se observa una variación en la estereoselectividad al cambiar la naturaleza del sustituyente. Esto es racionalizado y computacionalmente verificado como la consecuencia de una interacción estérica desestabilizante entre el sustituyente anomérico y el sustituyente en C-2. Esta interacción desplaza el ya antes mencionado y más estable conformero  $E_3$  hacia el otro conformero  ${}^3E$ , dando como resultado un minoritario pero considerable producto anti-Woerpel<sup>41</sup> (Esquema 15).

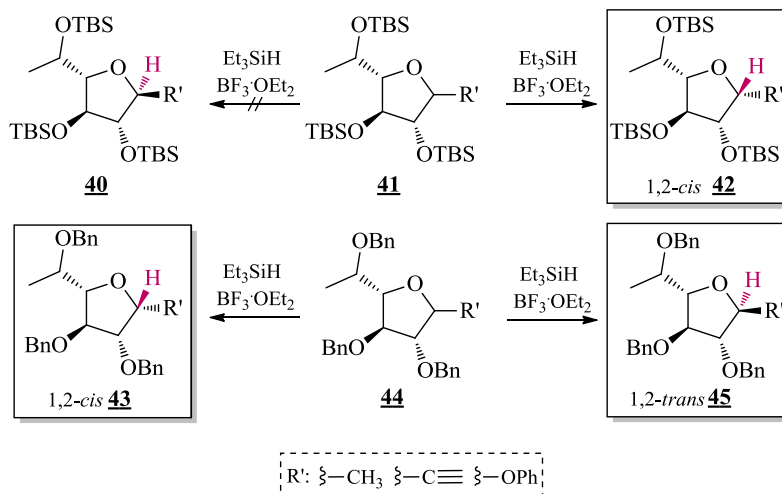


**Esquema 15.** Efectos estéricos sobre los conformeros  $E_3$  y  ${}^3E$ , para **38 a/b**.

<sup>41</sup> Van Rijssel, E. R.; Van Delft, P.; Van Marle, D. V.; Bijvoets, S. M.; Lodder, G.; Overkleef, H. S.; Van der Marel, Filippov, D. V.; Codeé, J. D. C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4553-4565.

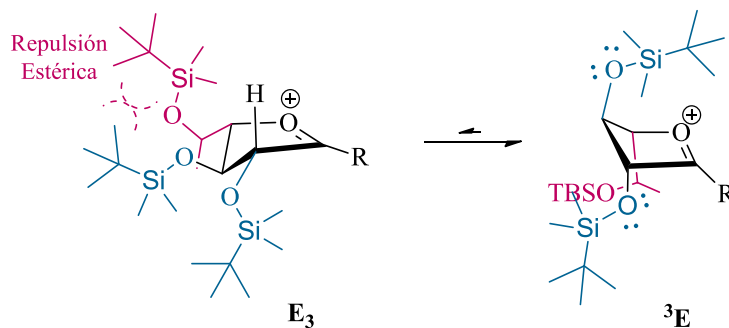


De manera reciente, en un trabajo reportado por nuestro grupo de investigación,<sup>5</sup> se demostró mediante una serie de experimentos que la estereoselectividad observada durante la reducción de lactoles derivados de la D-galactosa, **41** y **44**, dependía fuertemente de los grupos protectores en C-2 y C-3. (Esquema 16).



**Esquema 16** Modulación de la estereoselectividad en sistemas derivados de la D-galactosa.

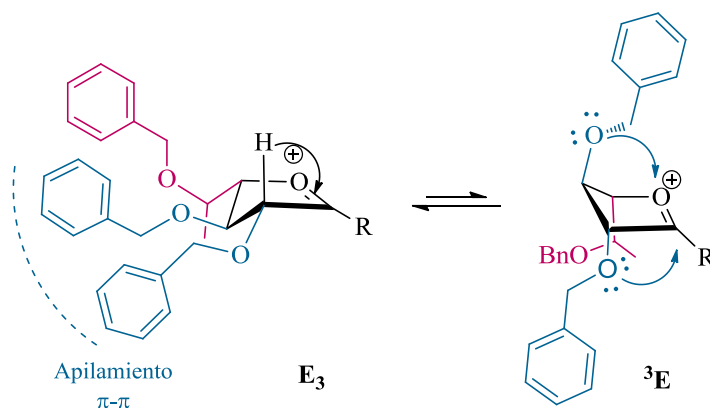
En este trabajo se observó que al implementar un silano (R: TBS) como grupo protector, era obtenido únicamente el producto de adición 1,2-*cis* **42**, correspondiente a una adición tipo Woerpel. Esta estereoselectividad puede ser racionalizada al evaluar los conforméres **E<sub>3</sub>** y **<sup>3</sup>E**<sup>42</sup> que intervienen durante la generación del ion oxocarbenio. Al observar el Esquema 17, es posible proponer que los efectos repulsivos se encuentran presentes tanto en **E<sub>3</sub>** (sustituyentes en C-3/C-5) como en **<sup>3</sup>E** (interacción 1,3-diaxial entre los sustituyentes C-2/C-5), sin embargo las posiciones ψ-axiales adoptadas por los sustituyentes en C-2, C-3 y C5 en **<sup>3</sup>E**, también proporcionan efectos de estabilización electrónica de acuerdo a las observaciones de Woerpel y Codee previamente discutidas, haciendo que este conforméres **<sup>3</sup>E** sea más estable y permita la generación del compuesto 1,2-*cis*.



**Esquema 17.** Repercusión de los efectos estéricos y electrónicos del TBS sobre el equilibrio conformacional **E<sub>3</sub>-<sup>3</sup>E**

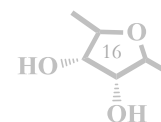
<sup>42</sup> Podlasek, C. A.; Stripe, W. A.; Carmichael, I.; Shang, M.; Basu, B.; Serianni, A, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1413-1425.

Por otro lado, cuando el sustituyente usado fue un bencilo (R: Bn), se observó la generación tanto del producto 1,2-*cis* **43** y el producto 1,2-*trans* **45**, siendo este último el mayoritario. Este caso resultó de particular interés debido a que los mismos efectos electrónicos y estéricos considerados con anterioridad, generan un resultado completamente diferente. Para este caso, se propuso que el producto mayoritario 1,2-*trans* **45** es generado por la contribución del conformero  $E_3$ , en el que una contribución adicional es tomada en cuenta, el apilamiento  $\pi$ - $\pi$  de los grupos bencilos. Este efecto, sumado a un efecto hiperconjugativo de C<sub>2</sub>-H permite que el ataque interno del nucleófilo se realice mayoritariamente sobre  $E_3$ . Debido a que en  ${}^3E$  los efectos estabilizantes por C-2 y C-3 siguen presentes, el producto **43** también se forma aunque en menor proporción. (Esquema 18).



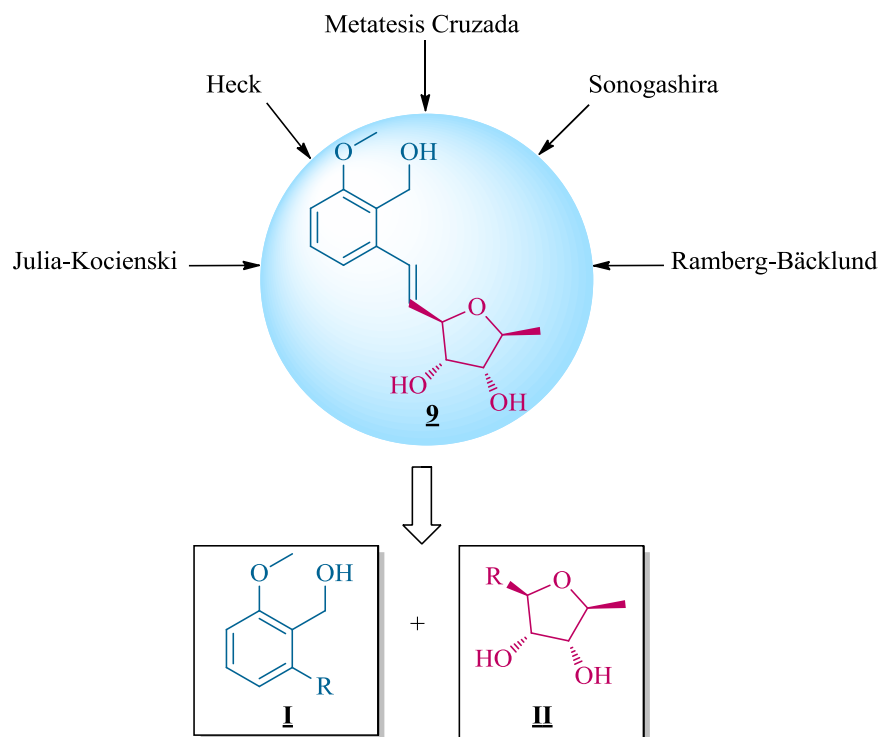
**Esquema 18.** Repercusión de los efectos estéricos y electrónicos de los grupos bencilos sobre el equilibrio conformacional  $E_3$ - ${}^3E$ .

La posibilidad de modular de manera eficiente la estereoselectividad durante la C-glicosidación de diversos sistemas de carbohidratos al modificar la naturaleza de los grupos protectores, nos motivó a realizar la síntesis total del (+)-varitriol al usar la L-ribonolactona protegida con TBS, y de manera paralela y por medio de la misma ruta sintética, obtener el 5'-*epi*-(+)-varitriol al implementar la L-xilonolactona protegida con TBS, y acceder al 3',5'-*epi*-(+)-varitriol al cambiar el grupo protector por un grupo Bn.



## 2.4 Varitriol: Síntesis previas

Como se mencionó, el (+)-varitriol **9** es un producto natural aislado de hongos marinos con potente actividad antitumoral, que ha merecido un amplio estudio biológico y sintético. Dado que, de manera tradicional, el fragmento glucídico y el aglicón son preparados por medio de procedimientos independientes, el método de acoplamiento resulta ser uno de los pasos clave (Figura 8). Para lo anterior, diversas metodologías han sido implementadas y a continuación se hará una breve mención a los métodos más relevantes hasta el momento.<sup>43</sup>

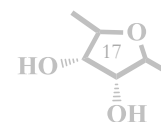


**Figura 8** Métodos implementados en la síntesis del (+)-varitriol

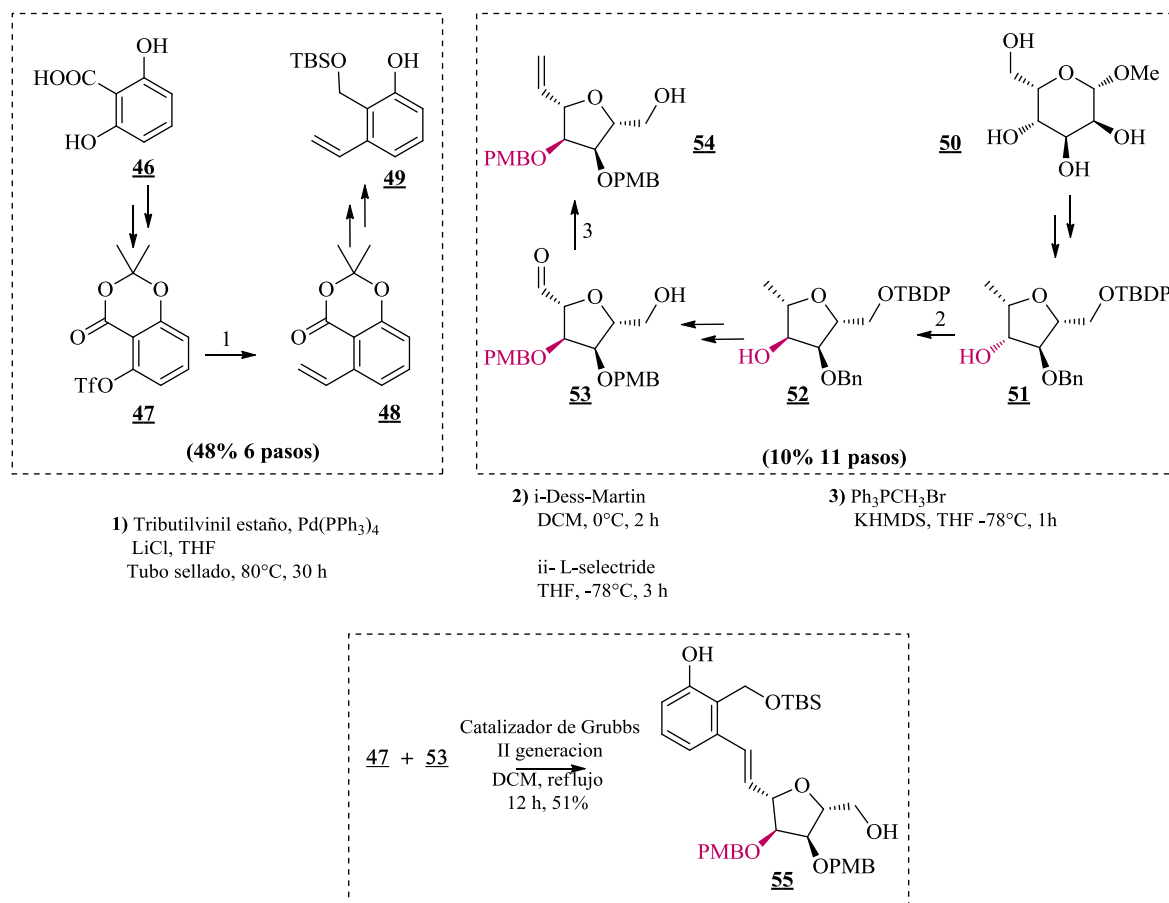
La primera síntesis total de **9**, fue llevada a cabo por Shaw y Kumar en 2008. En este trabajo se preparó el equivalente del fragmento **I** (olefina **47**) a partir del ácido 2,2- dihidroxibenzoico **46** en un rendimiento global de 48%, siendo la vinilación de tipo Stille del triflato **47** el paso clave. El fragmento glucídico **II** (alqueno **54**) se sintetizó a partir del  $\alpha$ -D-manopiranosido de metilo **50**, en un rendimiento de 10% (11 pasos).

Dada la estereoquímica del sustrato intermedio **51**, fue necesaria una corrección de la estereoquímica en C3 a través de la oxidación vía Dess-Martin y reducción estereoselectiva usando L-selectride. Una serie corta de pasos permitió la obtención de **53**, que fue subsecuentemente transformado por medio de una reacción de Wittig en la olefina

<sup>43</sup> Majik, M. S.; Tilvi, S.; Parvatkar, P. *Current Organic Synthesis*. **2014**, *11*, 268-287.



implementada en la metátesis final, para la cual se hizo necesario un catalizador de Grubbs de segunda generación.<sup>44</sup> (Esquema 19).

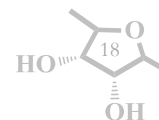


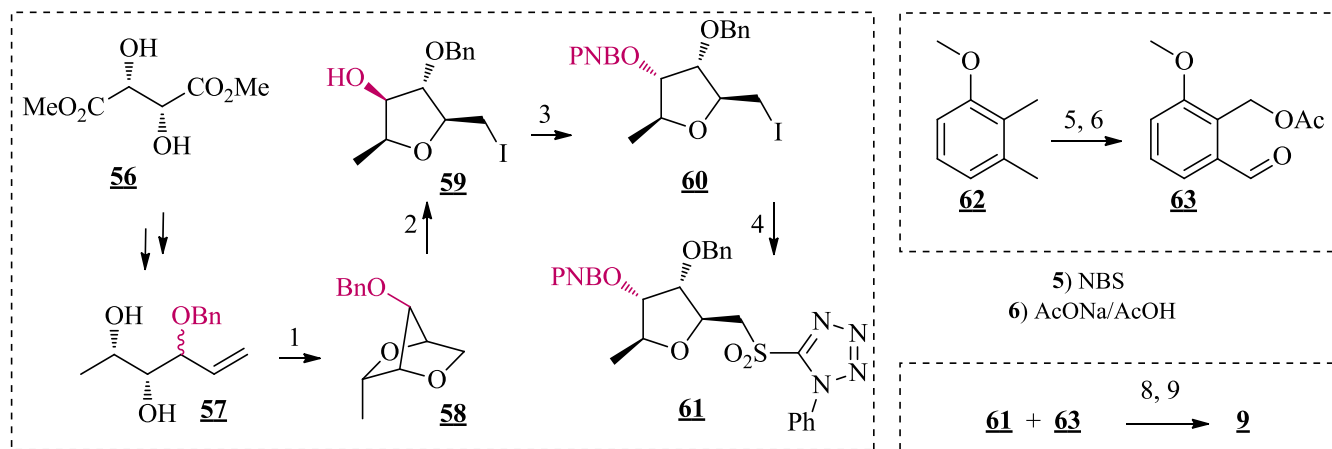
**Esquema 19** Uso de una metátesis cruzada en la primera síntesis total del (+)-varitriol.

Por su parte, en 2009 Gracza y colaboradores reportaron una síntesis total de **9**. En este trabajo, el fragmento **I** fue preparado partiendo del 2,3-dimetilanisol **62** de acuerdo a protocolos descritos en la literatura (91%, 2 etapas). Para la preparación del fragmento **II**, se usó el L-dimetil tartrato **56** como bloque de construcción quiral. Un inconveniente importante durante esta síntesis fue la generación de una mezcla diastereomérica de los derivados de L-xilosa/L-lixosa **57** que fue exitosamente interconvertido en el L-xilo **59** usando condiciones de Pd(II)-Cu(II). Un segundo problema relacionado con la estereoquímica se presentó en el producto **59**, que por medio de una reacción de Mitsunobu sobre el alcohol en C-2 fue satisfactoriamente transformado en el intermedio **60**. La síntesis se finalizó al implementar la reacción de olefinación de Julia-Kocienski entre el furanósido **61**<sup>45</sup> y el aldehído **63** (Esquema 20).

<sup>44</sup> Kumar, V.; Shaw, A. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7526-7531.

<sup>45</sup> Palík, M.; Karlubíková, O.; Lárisová, A.; Kozísev, J.; Gracza, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *7*, 709-715.





1) PdCl<sub>2</sub> (0.1 equiv.), CuCl<sub>2</sub> (3 equiv.), AcONa (3 equiv.)  
AcOH, r.t., 12h.

2) TMSCl, TBAI, HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t. 2d.

3) DIAD (5 equiv.), Ph<sub>3</sub>P (5 equiv.), p-NBA (5 equiv.)  
reflujo, 2h.

4) a) KSPT, DMF, r.t. 8h, 76%

b) Mo<sup>VI</sup>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOH, THF, 0°C - r.t., 10 h.

5) NBS  
6) AcONa/AcOH

8, 9  
61 + 63 → 9

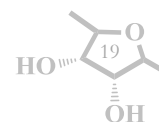
8) KSMDS (1.4 equiv), DMS, -55°C, r.t.

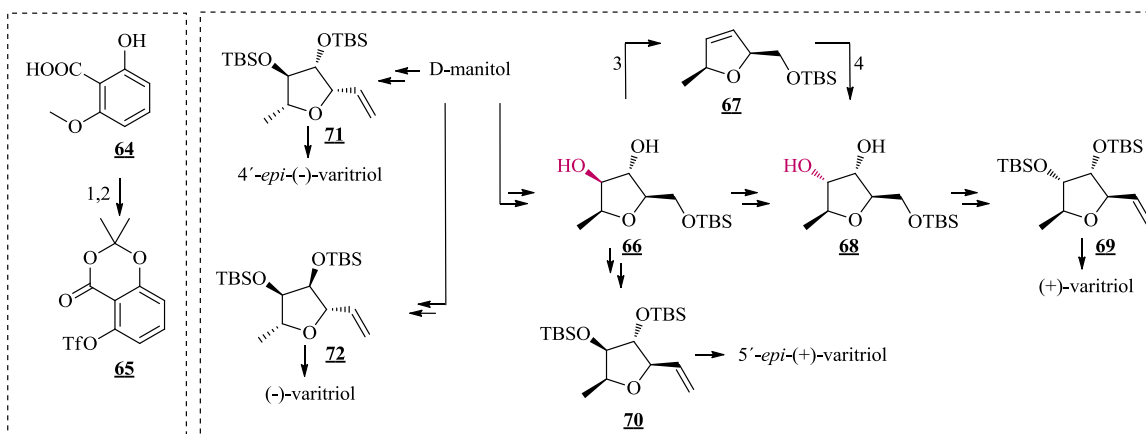
9) NaOMe, MeOH, r.t., 4h, 63%

**Esquema 20.** Preparación del derivado furanóico **61** para una subsecuente reacción de olefinación de Julia-Kocienski para la preparación de **9**.

El uso del D-manitol como material de partida, permitió a Ghosh y Pradhan en 2010 la preparación eficiente no sólo de **9**, sino también del (-)-varitriol, del 5'-*epi*-(+)-varitriol y del 4'-*epi*-(-)-varitriol (Esquema 21). Debido a la estereoquímica obtenida en el intermedio **66**, fue necesaria una corrección de la misma, realizando una doble eliminación para formar un doble enlace (**67**) y una subsecuentemente dihidroxilación usando OsO<sub>4</sub> para obtener el intermedio **69** que fue satisfactoriamente transformado en el fragmento **II** (**69**, 21%, 9 pasos). De manera perspicaz, el intermediario **66** fue implementado en la preparación del 5'-*epi*-(+)-varitriol y dada la facilidad de interconversión estereoquímica de los intermedios, se realizó la preparación del (-)-varitriol y el 4'-*epi*-(-)-varitriol usando la misma metodología. Cada una de las síntesis fue finalizada haciendo uso del fragmento **I** (**65**, preparado de acuerdo a la literatura, 91%, 2 pasos) e implementando la reacción de Heck para el acoplamiento final.<sup>46</sup>

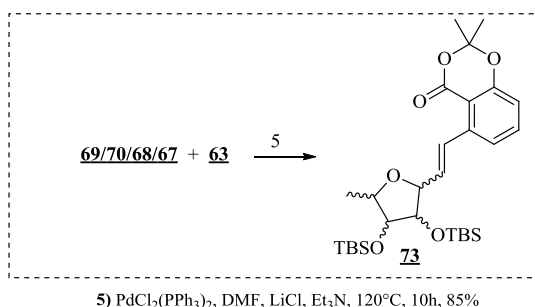
<sup>46</sup> Ghosh, S.; Pradhan, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2107-2110.





- 1) a- Dibromometano/NaOH/Benceno  
 b- Acetal diacetoxibenzaldehido/AcOH glacial/PTSA  
 2) Anhídrido trifluosometansulfónico/DCM -78°C

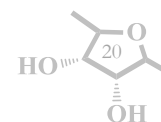
- 3) TPP, I<sub>2</sub>, imidazol, tolueno, reflujo, 30 min.  
 4) OsO<sub>4</sub>, NMO, metil sulfonamida, acetona:H<sub>2</sub>O (1:1), 40°C, 4 h.



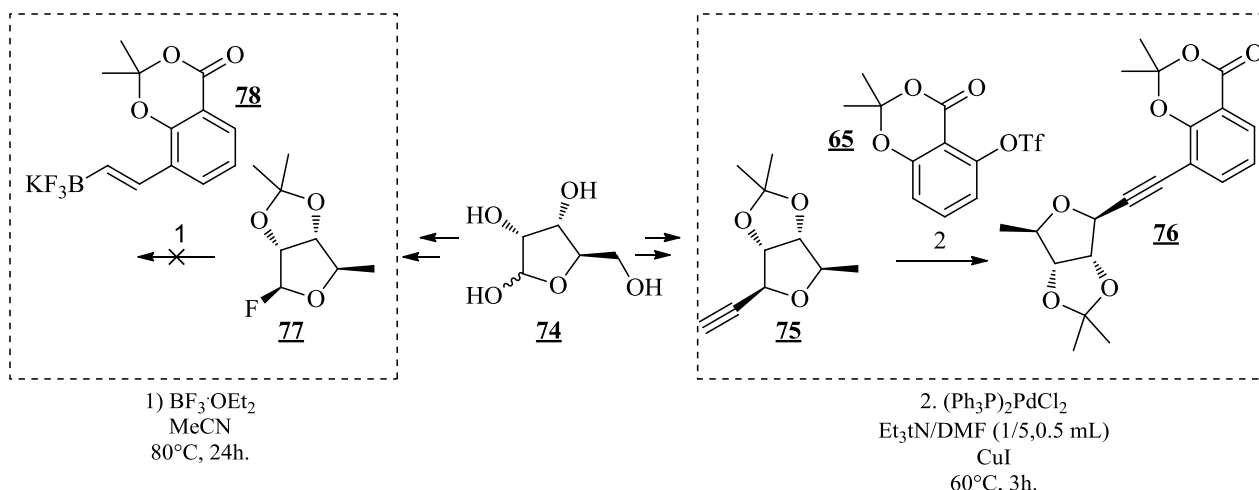
**Esquema 21.** Uso del manitol y de la reacción de Heck en la preparación de **9** y sus epímeros.

Durante el desarrollo de *C*-glicosidaciones directas y eficientes de fluoroglicósidos con derivados de organotrifluoroboratos presentada por Liu y colaboradores en 2011, se intentó realizar una síntesis total de **9** usando **78** como el fragmento **I** y **77** como el fragmento **II** (Esquema 22). Sin embargo no se logró realizar el enlace C-C esperado, por lo que decidieron implementar una reacción de Sonogashira para la preparación de **9** al usar **75** (28%, 7 pasos) y **65** (preparado acorde al esquema 19) para la obtención del precursor directo del producto natural. Algunos pasos subsecuentes permitieron completar satisfactoriamente la síntesis.<sup>47</sup>

<sup>47</sup> Zeng, J.; Vedachalam, S.; Xiang, S.; Liu, X. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 42-45.

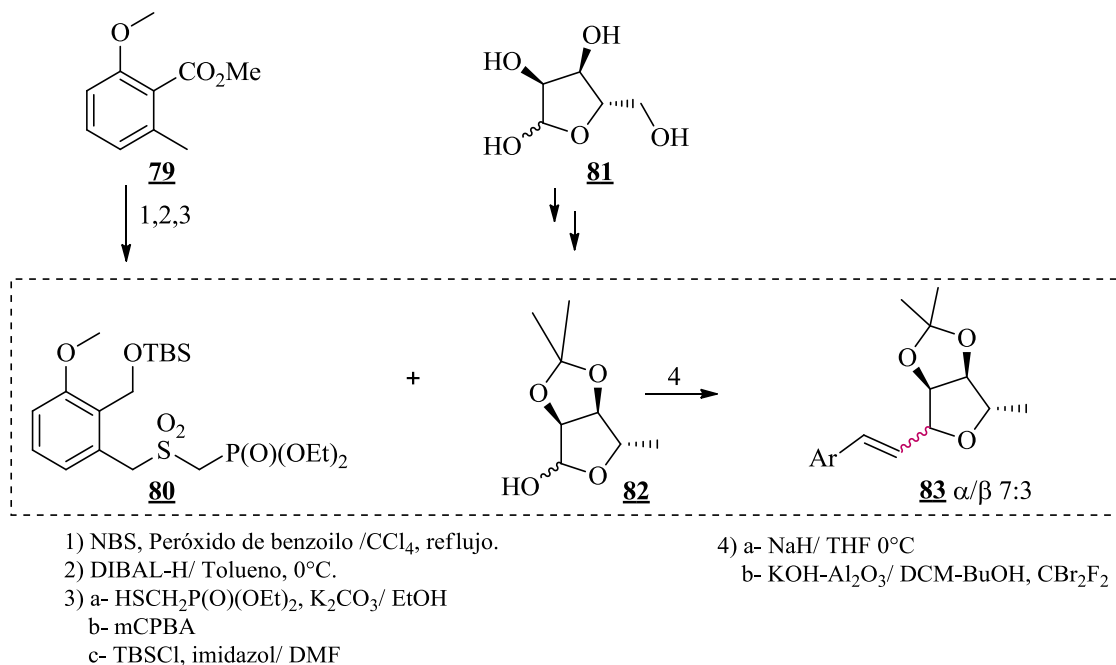






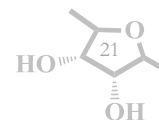
**Esquema 22.** Uso de la reacción de Sonogashira en la síntesis total de **9**.

En un trabajo publicado en 2007, Taylor y colaboradores se propusieron la preparación de **9** al realizar una *C*-glicosidación *one pot* involucrando una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) y una olefinación de Ramberg-Bäcklund (R-B) como pasos claves de reacción (Esquema 23). Sin embargo, el alto costo de la L-ribose necesaria les impidió la síntesis total del enantiómero natural (**9**) de manera que sintetizaron el (-)-varitriol mediante el uso de la D-ribose **81**. Un problema importante de este trabajo es la obtención de una mezcla diastereomérica del producto final, que hace de éste un proceso poco eficiente.<sup>48</sup>

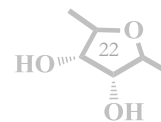


**Esquema 23.** Uso de una olefinación de Ramberg-Bäcklund en la síntesis del (-)-varitriol.

<sup>48</sup> McAllister, G. D.; Robinson, J. E.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12123-12130.



En base a la importancia del (+)-varitriol y de algunos de sus epímeros y con el objetivo de demostrar que la estereoquímica de la C-glicosidación puede ser controlada mediante el simple cambio de los grupos protectores del carbohidrato, en este trabajo se describe la síntesis total del (+)-varitriol, del 5'-(+)-*epi*-varitriol y del 3', 5'-(+)-*epi*-varitriol.





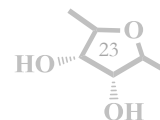
### 3. OBJETIVOS

#### Objetivo general

- Llevar a cabo la síntesis total del (+)-varitriol, del 5'-*epi*-(+)-varitriol y del 3',5'-*epi*-(+)-varitriol, aplicando el protocolo de Kishi partiendo de la L-ribonolactona y la L-xilonolactona como fuentes naturales de quiralidad, controlando la estereoquímica de la C-glicosidación mediante el uso de diferentes grupos protectores en el carbohidrato.

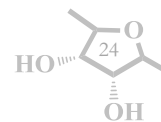
#### Objetivos específicos.

- Llevar a cabo un acoplamiento de Heck como reacción clave en la incorporación del fragmento aromático presente en el (+)-varitriol.
- Estudiar el efecto de los grupos protectores en la estereoselectividad durante la reacción de los furanósidos derivados de la L-ribonolactona y L-xilonolactona.



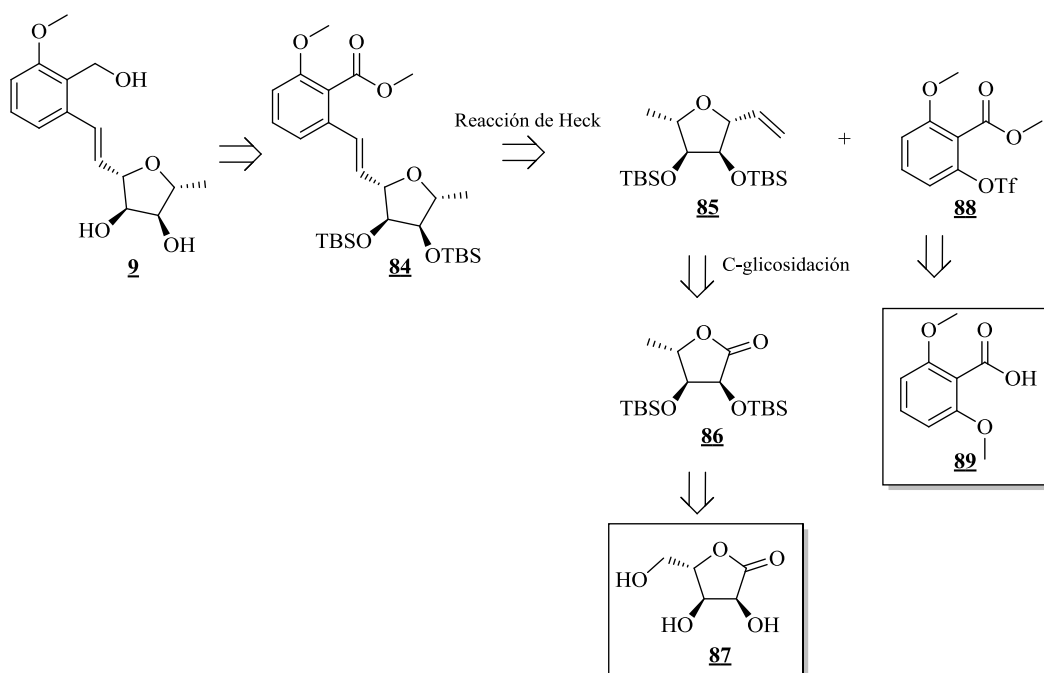
#### 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Como se discutió anteriormente, el modelo de Woerpel representa una guía experimental importante para la planeación de una síntesis dirigida a un producto natural, ya que ha demostrado ser altamente reproducible y versátil. Sin embargo, las observaciones preliminares realizadas en nuestro laboratorio durante el transcurso de la síntesis de la gilvocarcina,<sup>5</sup> mostraban que en ciertos carbohidratos, un producto anti-Woerpel podía ser obtenido al cambiar la naturaleza de los grupos protectores. Estas observaciones fueron ampliamente estudiadas y se demostró que en efecto, la estereoselectividad podía ser modulada sencillamente al cambiar un grupo protector por otro.<sup>6</sup> Basados en estos resultados, se planeó la síntesis total del (+)-varitriol, 5'-epi-(+)-varitriol y el 3',5'-epi-(+)-varitriol.



#### 4.1 Síntesis total del (+)-varitriol.

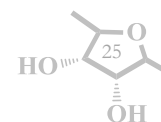
Para la síntesis total del (+)-varitriol **9**, nuestro grupo de trabajo se propuso la generación del precursor **84**, el cual se obtendría por medio de una reacción de Heck entre el triflato **88**, preparado por la Dra. Alma Sánchez Eleuterio a partir del ácido 2,6-dimetoxibenzoico **89**, y el furanósido **85**, proveniente de una C-glicosidación efectuada sobre la L-ribonolactona **86** utilizando el protocolo de Kishi<sup>4</sup> (Esquema 24). **86** a su vez sería preparada por medio de reacciones sencillas implementado la L-ribonolactona **87** como sustrato de partida, cuya estereoquímica en las posiciones 2, 3 y 4 del azúcar corresponden a las observadas en el producto natural **9**.



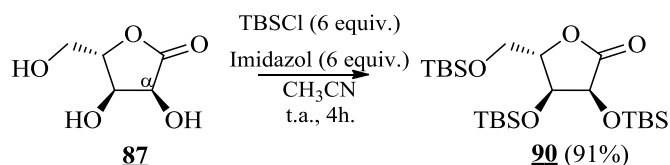
Esquema 24 Propuesta sintética para la síntesis total del (+)-varitriol.

##### 4.1.1 Preparación de la lactona **83**.

Con este plan retrosintético y considerando que las propiedades fisicoquímicas de la L-ribonolactona son iguales a los de su enantiómero, la D-ribonolactona y ésta a su vez es comercialmente menos demandante, se planteó explorar la síntesis con la D-ribonolactona debido a que su menor costo, y una vez que se optimizaran las condiciones de reacción propuestas, se aplicaría la ruta sintética sobre el correspondiente enantiómero. En este contexto, consideramos que un grupo protector voluminoso, sumado a la configuración *syn* del sistema 2,3 diol presente en la ribosa permitirían la implementación del modelo de Woerpel descrito anteriormente, en la generación de un nuevo enlace C-C  $\alpha$ . Para esto se dispuso del sistema TBSCl/imidazol/ $\text{CH}_3\text{CN}$  como método conveniente debido al uso de una base suave, ya que es bien sabido que el uso de bases fuertes puede generar la epimerización de la posición



$\alpha$  del sistema lactónico<sup>49</sup> (Esquema 25). El disolvente empleado fue el acetonitrilo debido a que presentó los mejores rendimientos (Tabla 1, experimento 1). Dado el índice de polaridad de la DMF, esta favorece la estabilización del anión formado durante la reacción y por esto es el disolvente más comúnmente empleado en la literatura, sin embargo al ser implementado no fue posible obtener el producto de interés, probablemente a la higroscopicidad del carbohidrato usado. Aplicando estas condiciones de reacción sobre la D-(+)-1,4-ribonolactona **87** comercialmente disponible, se obtuvo el compuesto **90** en 91% de rendimiento (Tabla 1).



Esquema 25. Protección de la D-/L- ribonolactona con TBSCl.

Tabla 1. Condiciones para la protección de la lactona **87**

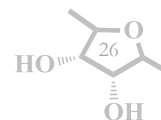
| Exp. | Disolvente       | Tiempo (h) | T °C | Rendimiento (%) |
|------|------------------|------------|------|-----------------|
| 1    | Acetonitrilo     | 4          | t.a. | 91              |
| 2    | Acetona          | 8          | t.a. | 83              |
| 3    | Dimetilformamida | 4-6        | t.a. | -               |

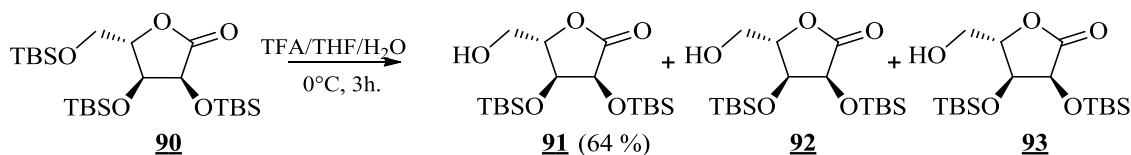
Con la lactona **90** en mano, se procedió a realizar una mono-desprotección en medio ácido con el objeto de obtener el alcohol primario libre en C5 y poder convertir este sustituyente en el grupo metilo presente en el producto final. La remoción de silanos bajo condiciones ácidas se encuentra sujeta a efectos electrónicos y estéricos tanto en el carbono alcohólico como en el átomo de silicio, afectando la velocidad en la hidrólisis del enlace Si-O y permitiendo remover de manera selectiva un solo grupo protector en una misma molécula, en nuestro caso un alcohol primario que resulta ser más accesible por efectos estéricos.<sup>50</sup> Una metodología ampliamente implementada está constituida por el sistema ácido de Brönsted/THF/H<sub>2</sub>O,<sup>51</sup> y en nuestro sistema, se implementó el ácido acético y el TFA, obteniendo mejores resultados con el segundo. La reacción se colocó en un baño de hielo durante aproximadamente 3 horas, generando el producto de desprotección deseado **91** (Esquema 25). En algunos casos se observaron los productos de di-desprotección **92** y **93**, estos productos no deseados, se sometieron a las condiciones mostradas en el Esquema 25 para reincorporarlos a la síntesis sin cuantificación previa.

<sup>49</sup> Bothner-By, A.; Gibbs, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4805–4805

<sup>50</sup> Crouch, R. D.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5833-5871.

<sup>51</sup> Nelson, T. D.; Crouch, R. D. *Synthesis* **1996**, *9*, 1031-1069.



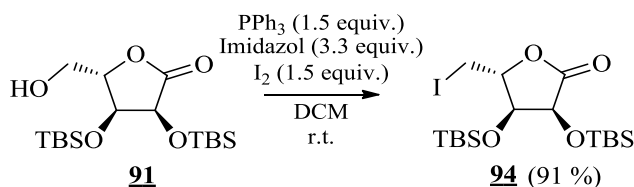


**Esquema 26.** Monodesprotección de la D-/L-ribonolactona trisililada.

**Tabla 2.** Condiciones para la desprotección de la lactona **90**

| Exp. | Ácido/THF/H <sub>2</sub> O | Ácido/THF/H <sub>2</sub> O | Tiempo<br>(h) | Rendimiento<br>(%) |
|------|----------------------------|----------------------------|---------------|--------------------|
| 1    | TFA                        | (1:4:1)                    | 2             | 38                 |
| 2    | TFA                        | (1:4:1)                    | 3             | 64                 |
| 3    | TFA                        | (1:4:1)                    | 6             | 40                 |
| 4    | Acético                    | (1:4:1)                    | 8             | -                  |
| 5    | Acético                    | (4:4:1)                    | 8             | -                  |

Con el propósito de interconvertir el hidroximetileno en un sustituyente metilo, intentamos una halogenación seguida por una reducción como método conveniente. Se siguió la metodología propuesta por Garegg-Samuelsón<sup>52</sup> sin cambios en la metodología propuesta, en donde el uso de un sistema PPh<sub>3</sub>/imidazol, permite transformar alcoholes primarios y secundarios en buenos grupos salientes, eventualmente desplazados por el yoduro generado vía S<sub>N</sub>2. Esta metodología que nos permitió acceder a la lactona halogenada **94** con muy buenos rendimientos (Esquema 27).

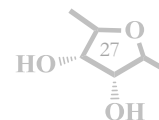


**Esquema 27.** Yodación vía Garegg-Samuelsón de la D-/L-ribonolactona **91**.

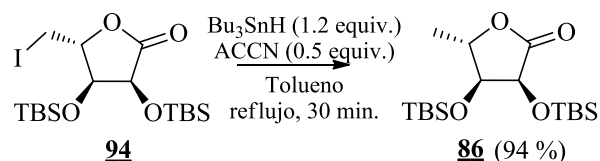
Para la reducción del haluro primario obtenido en **94**, se optó por la implementación de las condiciones de reducción propuestas por van der Kerk<sup>53</sup> sin cambios en la metodología propuesta, en donde por medio del sistema ACCN/Bu<sub>3</sub>SnH/Tolueno es posible propiciar una sustitución radicalaria del yodo por un hidrógeno (Esquema 28). La reacción se llevó a cabo a reflujo en tolueno bajo una atmósfera de nitrógeno sin la formación de subproductos y efectuada en poco tiempo con buenos rendimientos.

<sup>52</sup> Garegg, J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978-980.

<sup>53</sup> van der Kerk, J. M.; Noltes, J. G.; Luijten, J. G. *J. Appl. Chem.* **1957**, 6, 356-365.



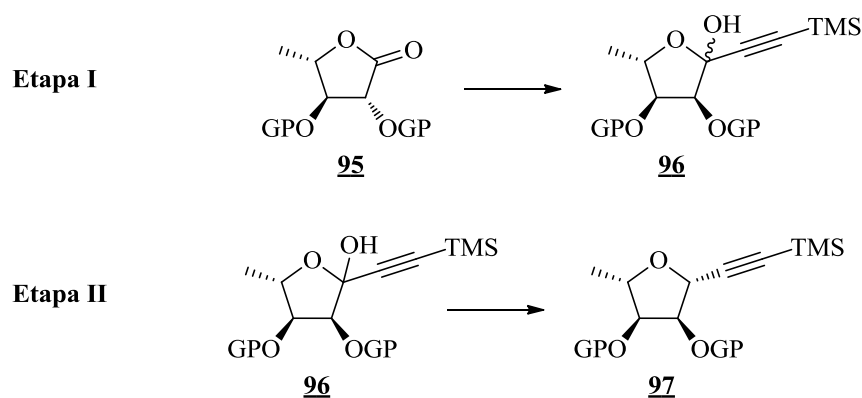




Esquema 28. Reducción radicalaria de la D-/L-ribonolactona **94**.

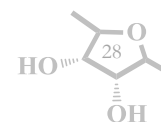
#### 4.1.2 Reacción de C-glicosidación sobre la lactona **86**

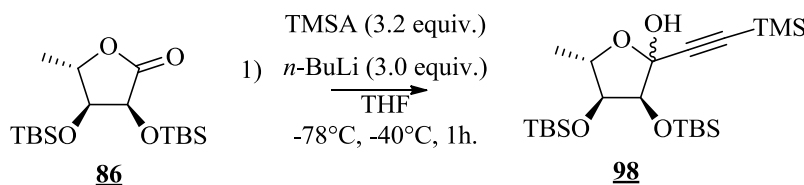
Con la lactona derivada de la D-/L-ribonolactona **86**, se inició la búsqueda de las mejores condiciones para la reacción de Kishi (Esquema 6). Como ya se ha discutido previamente, este método consta de dos etapas, la adición del nucleófilo sobre la lactona con la generación del lactol **96**, y la reducción estereoselectiva del lactol intermedio mediada por un ácido de Lewis (Esquema 29).



Esquema 29. Etapas para la reducción de acuerdo al protocolo de Kishi.

Las condiciones implementadas para la adición exitosa del TMS-Acetileno (TMSA), fueron producto de los ensayos realizados de manera paralela por la Dra. Alma Sánchez Eleuterio (Tabla. 3). Cabe anotar que el proceso de adición fue seguido por CCF, y allí se evidenció que en cada caso en que el lactol **96** estaba siendo formado. La generación de subproductos de desprotección, tanto por la pérdida del TMS o de un TBS también ocurrió, esto fue corroborado más tarde por medio de RMN-<sup>1</sup>H. Debido a lo anterior, se modificaron algunas condiciones de reacción como la temperatura y los equivalentes de *n*-BuLi y de TMSA, encontrándose que los mejores resultados se obtenían a -40 °C, adicionando 3 equivalentes de la base y 3.5 equivalentes de TMSA, dejando la reacción a dicha temperatura por un periodo de 1 hora (experimento 4).



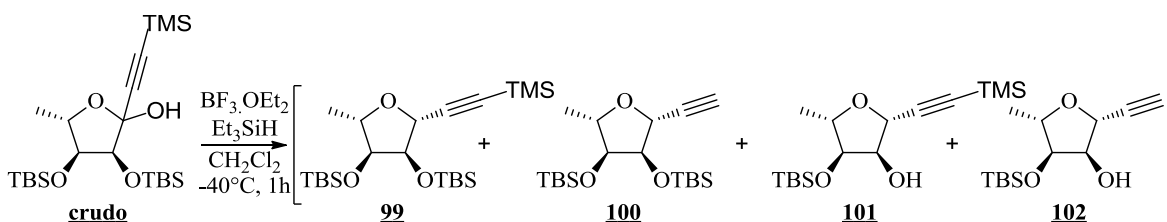


**Tabla 3** Optimización de las condiciones de reacción para la C-glicosidación de la D-/L-ribonolactona

| Exp. | <i>n</i> -BuLi/TMSA<br>(equiv) | Tiempo (h) | T °C | Formación<br>del lactol* |
|------|--------------------------------|------------|------|--------------------------|
| 1    | 1.5/2                          | 1          | -78  | X                        |
| 2    | 1.5/2                          | 2          | -78  | X                        |
| 3    | 2/3                            | 2-4        | -40  | Trazas                   |
| 4    | 3/3.5                          | 1          | -40  | 30 %                     |
| 5    | 3/3.5                          | 3          | -78  | 30 %                     |

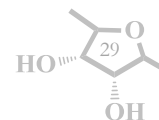
\* El rendimiento de la reacción fue monitoreado por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción

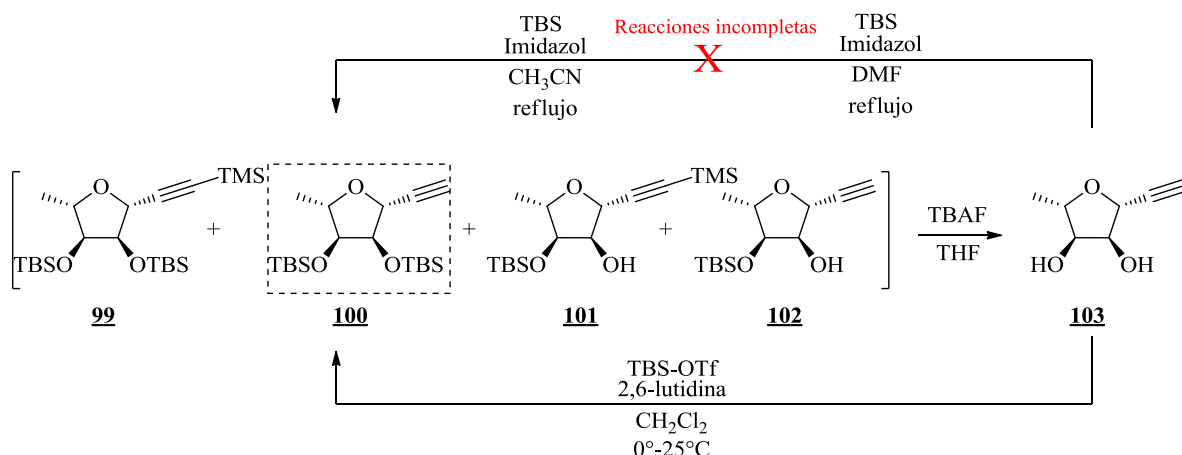
Una vez obtenido el lactol **98**, se procedió a realizar la reducción del **crudo** de reacción, haciendo uso de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> como ácido de Lewis y Et<sub>3</sub>SiH como agente reductor, obteniendo el producto deseado **100** en bajo rendimiento (>25%) junto con una mezcla de subproductos de desprotección **101** y **102** (Esquema 30).



**Esquema 30** Reducción del lactol usando BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> como ácido de Lewis.

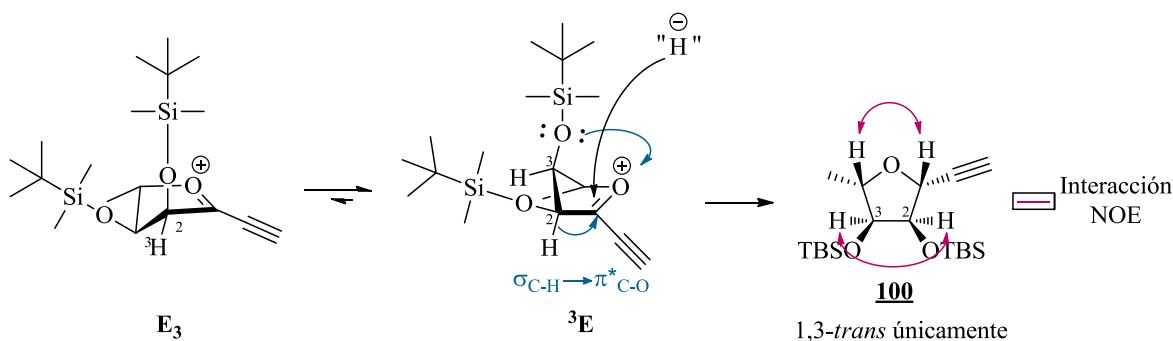
Ante estos desafortunados resultados, y con la finalidad de cuantificar de manera más exacta el rendimiento de la secuencia, se optó por la desprotección total del crudo de reacción haciendo uso de TBAF en THF y generando de esta manera el diol **103** (Esquema 31). El posterior intento de reprotención en presencia de TBS/imidazol/CH<sub>3</sub>CN/r.t.-reflujo, condujo a reacciones incompletas. El cambio del disolvente de acetonitrilo a DMF, a temperatura ambiente y a reflujo, arrojó resultados similares. Optamos entonces por usar un electrofilo más reactivo, TBSOTf/2,6-lutidina/DCM, obteniendo de esta manera el C-glicósido **100** deseado en buenos rendimientos (63% para 4 pasos) y como un solo diastereoisómero.





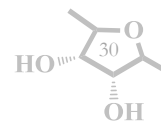
**Esquema 31.** Desprotección y reprotención del sistema C-glicosídico.

La excelente estereoselectividad obtenida para esta etapa puede ser explicada de acuerdo al previamente discutido modelo de ataque interno de Woerpel, del que es sabido que: 1) existen dos estados conformacionales predominantes en los derivados de la furanosa **100**, el estado  $E_3$  y el estado  ${}^3E$ . 2) La preferencia conformacional de uno u otro estado, se encuentra profundamente ligado a los efectos producidos por los sustituyentes en C-3, cuya disposición  $\psi$ -axial resulta determinante para la estabilización electrónica del ion oxocarbenio formado. De la misma manera, la posición  $\psi$ -ecuatorial del sustituyente en C-2 resulta estéricamente favorable debido a que es un grupo voluminoso, y permite además que el protón en C-2 participe en la estabilización del ion oxocarbenio por medio de efectos de hiperconjugación (Figura 7)(Esquema 32).



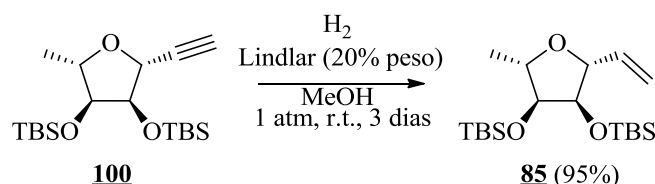
**Esquema 32.** Equilibrio conformacional del ion oxocarbenio formado.

Como podemos observar en el esquema 32, debido a la configuración *syn* de las posiciones 2,3 en nuestro sistema derivado de la ribosa, los dos efectos se encuentran presentes y en sincronía, desplazando el equilibrio hacia la conformación  ${}^3E$ , en donde el ataque interno propuesto por Woerpel toma lugar, generando únicamente el producto de adición 1,3-*trans*. La estereoquímica fue corroborada por efectos de correlación NOE. El hidrogeno en H-4, cuya estereoquímica fue mantenida durante el transcurso de las reacciones, presenta una interacción espacial con H-1. Igualmente se puede observar una interacción entre H-3 y H-2 y pese a que estas por sí mismas son interacciones fácilmente confundidas con interacciones escalares por ser un sistema de 1 spin. La ausencia de una interacción NOE entre H-1/H-2 nos corrobora la



disposición *syn* de H-1/H-4 y *anti* H-1/H-2 y H1/H-3. Estos datos permitieron asegurar que el producto obtenido **100**, es el producto de adición esperado, que sigue el modelo de Woerpel.

Una vez corroborada la estereoquímica del furanósido **100**, se procedió a realizar una hidrogenación controlada sobre el alquino obtenido utilizando el catalizador de Lindlar (20%) en metanol. Bajo estas condiciones, el furanósido **85** fue sintetizado en buenos rendimientos (Esquema 33).



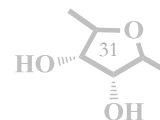
Esquema 33. Hidrogenación parcial del furanósido **100**.

#### 4.1.3 Reacción de Heck.

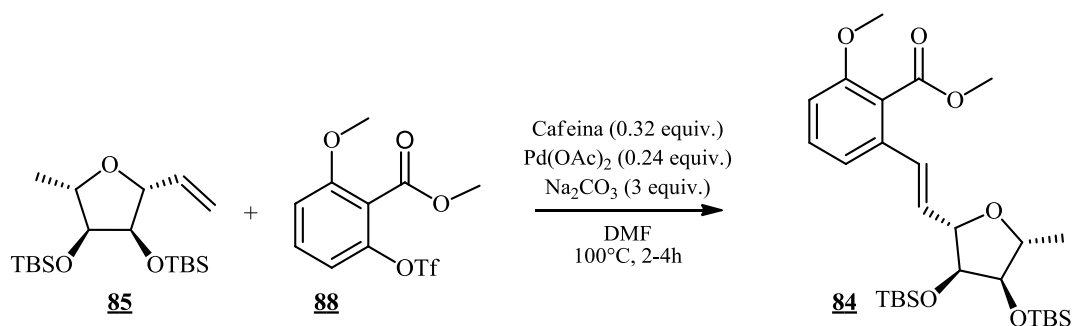
La reacción de acoplamiento cruzado de Heck ha constituido, desde su descubrimiento en 1972 por Richard Heck,<sup>54</sup> una de las herramientas más ampliamente implementadas en la generación de nuevos enlaces C-C. Fue elegida en nuestro trabajo como la reacción de acoplamiento entre el fragmento aromático **88** y el **85** furanósido principalmente por 2 de las múltiples ventajas que tiene para ofrecer: 1) Debido a la naturaleza electrónica de la reacción, olefinas con sustituyentes electrodonadores o electroattractores pueden ser implementadas, (aunque es sabido que los rendimientos y la regioselectividad suelen ser más altos con olefinas pobres en electrones), 2) la reacción es altamente estereoselectiva, lo cual nos proporcionaría el alqueno de configuración *trans* presente en el (+)-varitriol.

Así, con nuestro sistema furanósido **85** a la mano y el triflato **88** preparado paralelamente por la Dra. Alma Sánchez Eleuterio, se dispuso a realizar el acoplamiento basados en las condiciones encontradas por la misma investigadora (Tabla 4). De acuerdo a esto, fue posible obtener el precursor directo del (+)-varitriol **84** en rendimientos moderados (57%) empleando Pd(OAc)<sub>2</sub>, cafeína y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF a 100 °C (experimento 7, Tabla 4).

<sup>54</sup> Heck, R. F.; Nolleym J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.



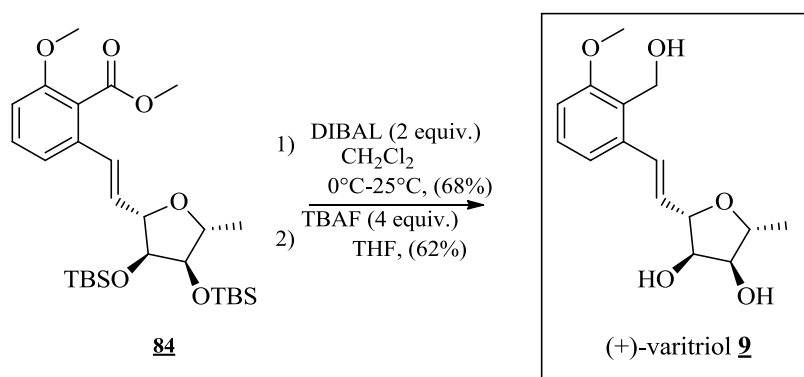
**Tabla 4.** Optimización de la reacción de Heck.



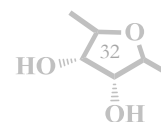
| Exp | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>(equiv.) | Cafeína<br>(equiv.) | Pd(OAc) <sub>2</sub><br>(equiv.) | Dilución<br>(mL/mmol) | Tiempo<br>(h) | T °C | Rendimiento*<br>(%) |
|-----|---|---------------------|----------------------------------|-----------------------|---------------|------|---------------------|
| 1   | 1   | 0.08                | 0.04                             | 9                     | 4-12          | 120  | >5                  |
| 2*  | 2   | 0.08                | 0.04                             | 9                     | 4-12          | 120  | X                   |
| 3** | 2   | 0.08                | 0.04                             | 9                     | 4-12          | 120  | >5                  |
| 4   | 3   | 0.08                | 0.04                             | 9                     | 2-4           | 100  | 10                  |
| 5   | 3   | 0.16                | 0.08                             | 9                     | 2-4           | 100  | 21                  |
| 6   | 3   | 0.32                | 0.24                             | 4                     | 2-4           | 100  | 42                  |
| 7   | 3   | 0.32                | 0.24                             | 4                     | 2-4           | 100  | 57                  |

*Todos los sustratos fueron disueltos en el reactor sin un orden predeterminado. \*Se realizó una adición lenta del alqueno sobre el sistema. \*\*Se realizó una adición lenta del triflato sobre el sistema.*

La obtención de **84** garantizó la culminación de la síntesis propuesta, donde las reacciones previstas condujeron a la preparación de **9**. Así la reducción del éster usando el sistema DIBAL/DCM para la generación del alcohol bencílico, y la desprotección de los silanos usando TBAF en THF condujo a **9** (Esquema 34). De esta manera, se concluyó la primera parte del trabajo propuesto, con la certeza de haber establecido una ruta corta, estereoselectiva y eficiente para la obtención del (+)-varitriol **9**.

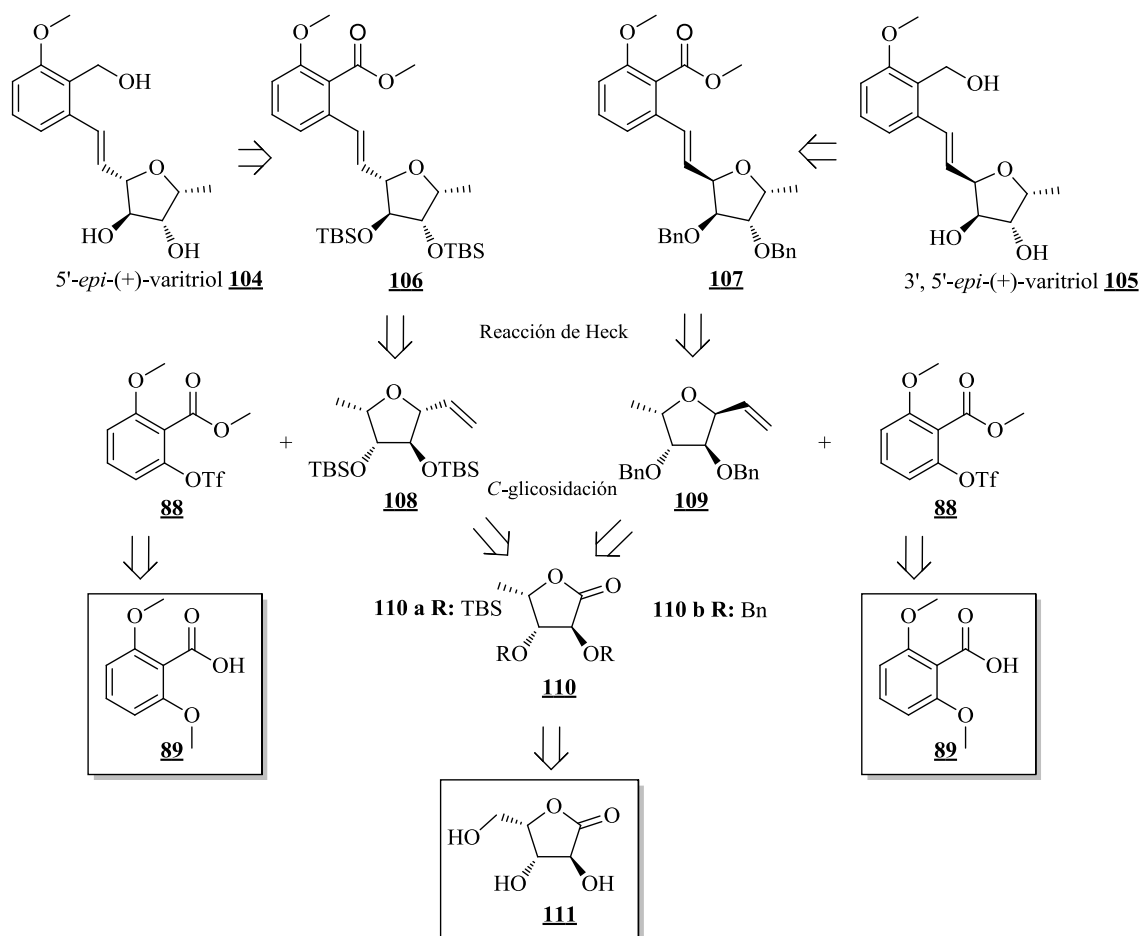


**Esquema 34.** Reducción y desprotección para la obtención del (+)-varitriol **9**.



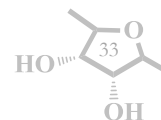
## 4.2 Síntesis del 5'-*epi*-(+)-varitriol y aproximación al 3',5'-*epi*-(+)-varitriol.

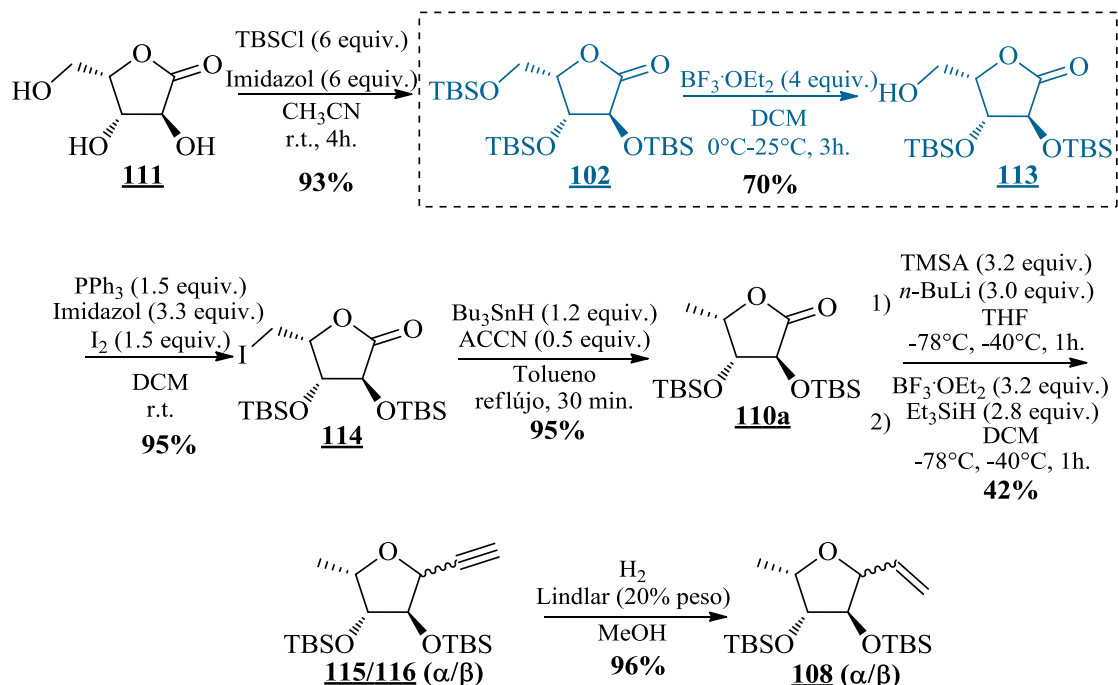
Para la realización de la síntesis del 5'-*epi*-(+)-varitriol (**104**) y del 3',5'-*epi*-(+)-varitriol (**105**) se utilizaron las mismas consideraciones retrosintéticas implementadas para la síntesis de **9** (Esquema 24), cambiando para este propósito el carbohidrato precursor. De esta manera, se propuso la implementación de la L-xilonolactona **111** como sustrato de partida para ambos epímeros al hacer uso del grupo TBS en la obtención de **108** y del bencilo (Bn) en la preparación de **109**.



Esquema 35. Esquema retrosintético para la síntesis del **104** y **105**.

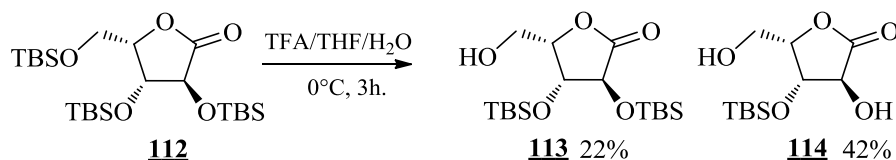
Debido a que la química involucrada y el comportamiento observado en la transformación de la L-xilonolactona **111** en la lactona **110a** necesaria para realizar la C-glicosidación fue prácticamente la misma, estos pasos previos en la obtención de **110a** no serán nuevamente discutidos, con la salvedad de la monodesprotección de **112**. De esta manera, los alquenos **108** y **109** requeridos se prepararon siguiendo la ruta mostrada en el Esquema 36.





**Esquema 36** Ruta sintética optimizada para la generación de C-furanósidos derivados de azúcares.

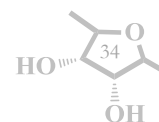
En nuestro primer intento por desproteger a **107** haciendo uso del sistema TFA/THF/H<sub>2</sub>O, obtuvimos un rendimiento muy bajo (~22%) advirtiendo la presencia del producto de doble desprotección **109** (Esquema 37), confirmado eventualmente por RMN-<sup>1</sup>H, de tal forma que nuevas condiciones eran necesarias para la obtención eficiente de **108**.

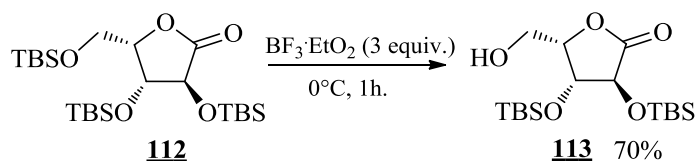


**Esquema 37.** Intentos de monodesproteccion selectiva de la D-/L-xilonolactona **107**.

En los años recientes, el uso de ácidos de Lewis ha surgido como métodos eficientes y suaves para la remoción de diversos grupos protectores. El uso del sistema BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>/DCM, ya ha demostrado ser una metodología eficiente para la desprotección selectiva de grupos TMS y TBS<sup>55</sup>, de manera que nuestra lactona **112** fue sometida a estas condiciones obteniendo buenos resultados en la generación de **113** (Esquema 38).

<sup>55</sup> Mori, Y.; Nogami, K.; Hayashi, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9050-9060.



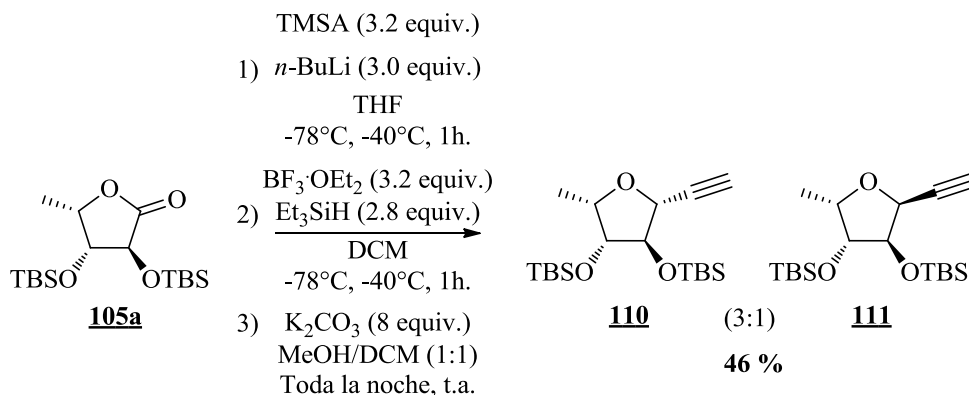


**Esquema 38.** Uso de un ácido de Lewis en una monodesprotección regioselectiva de la D-/L-xilonolactona **112**.

Una vez que se obtuvo la lactona **113** en buenos rendimientos, fue sometida a las condiciones descritas en los esquemas 26 y 27 para la generación de la D-/L-xilonolactona **110a**, sustrato que sería empleado en la C-glicosidación subsecuente (ver tabla 3).

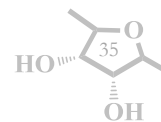
#### 4.2.1 Reacción de C-glicosidación sobre la lactona **105a**.

En este punto, ya se contaba con las condiciones óptimas para realizar la C-glicosidación (Tabla 3), de manera que tomamos a la xilonolactona **105a** y la sometimos a dicha metodología. Los resultados obtenidos validaban las observaciones realizadas de manera inicial, la ausencia del sustituyente en C-4 que favorecía el equilibrio conformacional descrito en el Esquema 17 hacia  ${}^3E$  no existía, y debido a la presencia del sustituyente acetilénico y los efectos repulsivos descritos en el Esquema 18, esperábamos poder favorecer el conformero  $E_3$  necesario para la obtención de **110**.



**Esquema 39** C-glicosidación de la D-/L-xilonolactona

Pese a las consideraciones tomadas, el resultado no correspondió completamente a lo planeado, si bien la estereoselectividad sí logró ser invertida hacia el producto anti-Woerpel buscado, la relación no fue alta ( $\beta/\alpha$ , 3:1). Estos resultados no eran del todo inesperados ya que diversos ensayos de C-glicosidación sobre sistemas derivados de la xilosa ya habían señalado las dificultades para predecir y controlar la estereoselectividad en este carbohidrato en particular.<sup>38</sup>





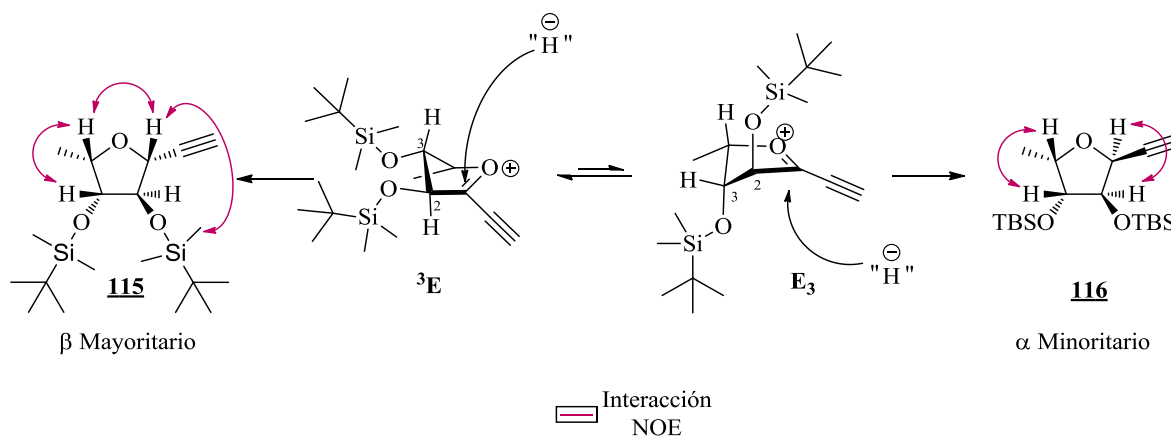
Debido a que el equilibrio conformacional en el sistema derivado de **110a** muestra una clara pero pequeña preferencia por  $E_3$  y es sabido que la estabilidad de un conformero es dependiente de la temperatura a la cual es generado, quisimos modular esta variable esperando afectar el equilibrio conformacional de manera negativa para  $^3E$ . De manera que se realizaron algunas variaciones en la metodología para la C-glicosidación. Sin embargo, los resultados no señalaron ninguna variación a la estereoselectividad mostrada (Tabla 5).

**Tabla 5** Variación en la temperatura a la cual se realizó la reducción del lactol formado

| Exp. | Dilución<br>(mL/mmol) | T °C | Relación*<br>( $\beta$ : $\alpha$ ) |
|------|-----------------------|------|-------------------------------------|
| 1    | 2                     | -40  | 3:1                                 |
| 2    | 4                     | -40  | 3:1                                 |
| 3    | 2                     | -78  | 3:1                                 |
| 4    | 4                     | -78  | 3:1                                 |
| 5    | 8                     | -78  | 3:1                                 |

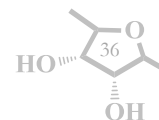
\*La relación diastereomérica fue medida sobre el producto aislado haciendo uso de RMN- $^1H$ .

La estereoselectividad de esta reacción puede ser explicada con el siguiente argumento (Esquema 39). Tomando en cuenta los sustituyentes y las conformaciones de los intermediarios oxocarbenio, se puede proponer que los efectos de los sustituyentes en C-2 y C-3 no están en sincronía, propiciando que el conformero  $E_3$  (que da lugar al producto **115**, mayoritario, por ataque interno del nucleófilo) sea más favorecido, ya que ambos sustituyentes adoptan posiciones  $\psi$  ecuatoriales, permitiendo la estabilización por efectos conformacionales y por hiperconjugación del hidrógeno en C-2. Además, la ausencia de un sustituyente con un grupo OTBS en C5, hace que  $^3E$  (que genera el compuesto minoritario **116**) no tenga una estabilización electrostática adicional como postula Codée y como fue observada en el trabajo previo de nuestro grupo<sup>6,41</sup> (ver esquemas 15 y 16).



**Esquema 40.** Equilibrio conformacional del ion oxocarbenio formado con sus respectivos productos.

Los compuestos obtenidos fueron separados por medio de cromatografía preparativa y la estereoquímica fue corroborada por medio de experimentos NOESY y NOE diferencial,

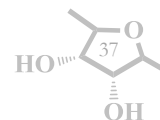


pudiendo establecer de manera clara la estructura de cada uno de los compuestos obtenidos y con ello la relación diastereomérica para el producto de la reacción,  $\beta/\alpha$  (3:1). De la misma manera que se observó en el sistema **100**, las interacciones H-1/H-4 fueron las primeras señales que se buscaban debido a que, al ser un sistema de 2 espines, las interacciones escalares no se toman en cuenta y ya que H-4 es un centro estereogénico conocido desde el comienzo del trabajo sintético, su posición relativa genera información valiosa acerca de H-1.

Debido a la torsión angular presente en los anillos furanoicos, sumado a los equilibrios conformacionales presentes en estos sistemas, muchas interacciones espaciales en hidrógenos *anti* pueden ser observadas, lo que dificulta la claridad estereoquímica del sistema<sup>56</sup>. Sin embargo, existen señales que de manera indiscutible corresponden a un único sistema. En **115** se puede observar la interacción H-1/H-4, y una interacción de H-4/H-3, que como se mencionó con anterioridad, puede corresponder a un falso positivo. Sin embargo, destaca la ausencia de la interacción H-1/H-2. La señal observada para H-1/Me-Si, nos muestra con claridad la posición *syn* de los dos sistemas involucrados y sumado a lo anterior, se puede afirmar con claridad que el compuesto **115** corresponde al producto anti-Woerpel 1,3-*cis* (Esquema 40). Con la estereoquímica de **100** y **105** claramente elucidadas, el compuesto **106** no representó un reto mayor, observándose las interacciones de H-4/H-3 y H-1/H-2, y la ausencia de la interacción H-4/H-1 fueron evidencias suficientes para asegurar que el producto **106** corresponde al producto Woerpel 1,3-*trans*.

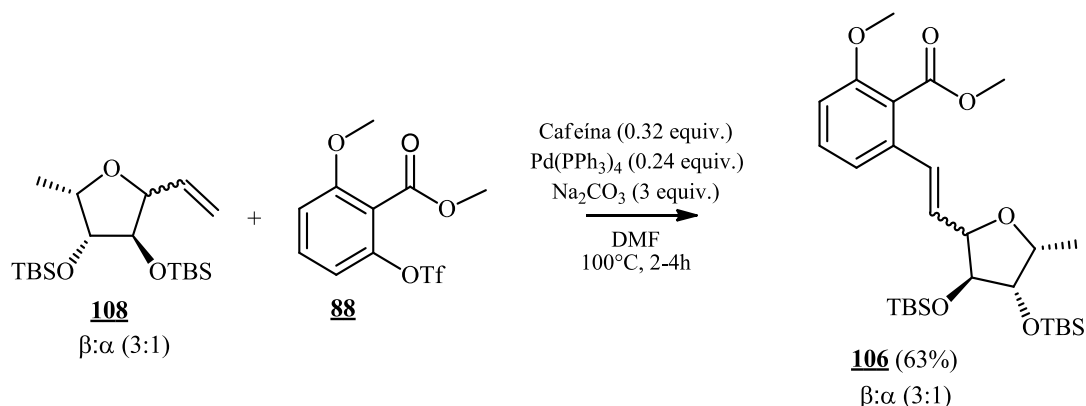
Debido a la baja eficiencia de separación de los diastereoisómeros, los pasos subsecuentes fueron realizados implementado la mezcla  $\alpha/\beta$  del furanósido de interés. Y usando las condiciones de hidrogenación implementadas en el Esquema 33, el furanósido **115/116** fue reducido en buenos rendimientos y posteriormente dispuesto para la reacción de Heck que nos acercaría a la síntesis del 5'-*epi*-(+)-varitriol y de manera secundaria al 3', 5'-*epi*-(+)-varitriol.

<sup>56</sup> Podlasek, C. A.; Stripe, W. A.; Carmichael, I.; Shang, M.; Basu, B.; Serianni, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1413-1425.



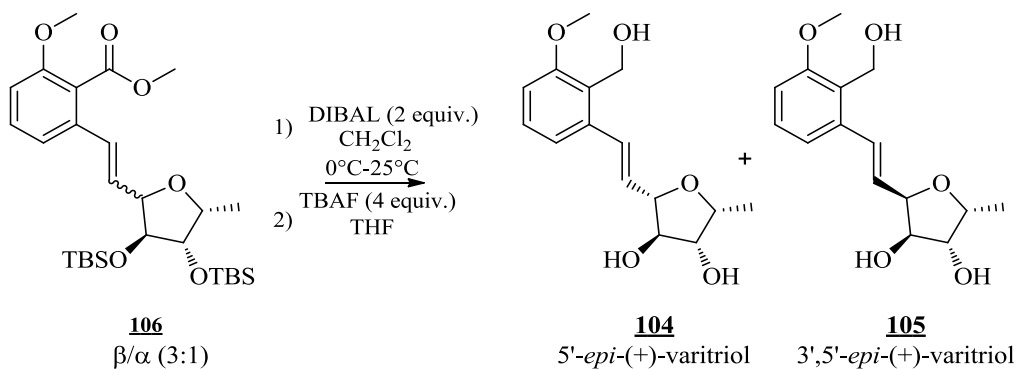
## 4.2.2 Reacción de Heck

Se aplicaron las mismas condiciones anteriormente mostradas (tabla x), sin embargo, el rendimiento de la reacción resultó ser muy bajo (>5%), de manera afortunada para nosotros, un sencillo cambio en el catalizador ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  por  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ), nos permitió acceder al producto deseado con un rendimiento del 63 %.

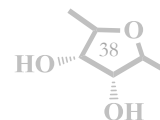


**Esquema 41.** Reacción de Heck en la obtención del precursor directo del 5'-epi-(+)-varitriol.

La obtención de la mezcla **106** ( $\alpha/\beta$ ) garantizó la culminación de la síntesis propuesta, donde por medio de reacciones previamente estandarizadas (reducción del éster con DIBAL y desprotección de los éteres TBS con TBAF), se preparó la mezcla **104/105** separada de manera satisfactoria por medio de cromatografía preparativa (Esquema 42). De esta manera, se concluyó la segunda parte del trabajo propuesto, con el inconveniente de la baja estereoselectividad en la generación del producto anti-Woerpel.

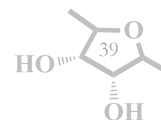


**Esquema 42.** Desprotección y reducción para la obtención del (+)-varitriol.



## 5. CONCLUSIONES

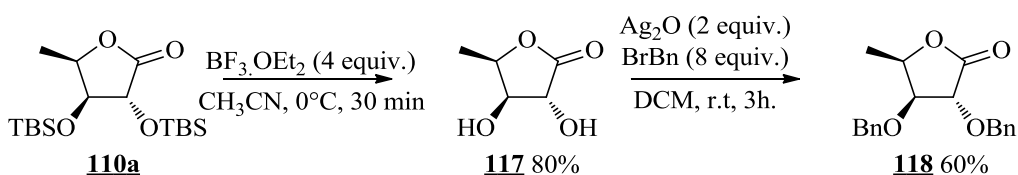
Se estableció una ruta sintética versátil para la transformación de carbohidratos en sistemas lactónicos, que representan un acervo quiral de fácil acceso para diversos sistemas naturales y no naturales de importancia biológica. Con estas características en mente y tomando como punto de partida las condiciones propuestas por Kishi, se desarrolló una metodología para realizar *C*-glicosidaciones altamente estereoselectivas al aprovechar los efectos de estabilización estereoelectrónica proporcionada por diferentes grupos protectores que nos permitieron realizar la síntesis total del (+)-varitriol (**9**), el 5'-(+)-*epi*-varitriol (**104**) y el 3',5'-(+)-*epi*-varitriol (**105**).





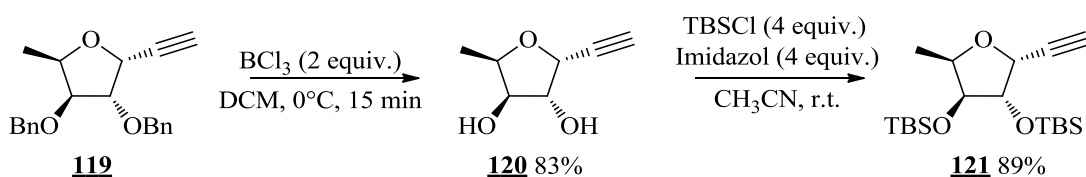
## 6. TRABAJO PARALELO ANEXO

Por medio del uso de la L-xilonolactona protegida con TBS fue posible acceder al 5'-(+)-*epi*-varitriol (**104**) y de manera parasita al 3',5'-(+)-*epi*-varitriol (**105**), sin embargo, nuestro interés por acceder de manera eficiente a **105**, se encontraba contemplada al hacer uso del efecto de inversión en la estereoselectividad durante la C-glicosidación al efectuar un cambio de grupos protectores por el grupo bencilo. En este sentido y de manera paralela, la Dra. Alma Sánchez Eleuterio se dio a la tarea de preparar la lactona **118** al realizar una desprotección de la lactona **110a** haciendo uso de un sistema  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 / \text{CH}_3\text{CN}$  seguida por una bencilación al usar  $\text{Ag}_2\text{O} / \text{BrBn} / \text{DCM}$ , obteniendo la lactona **118** en un rendimiento de 48% (2 pasos) (Esquema 43)



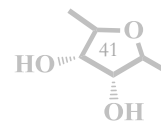
Esquema 43. Preparación de la lactona dibencilada **118**.

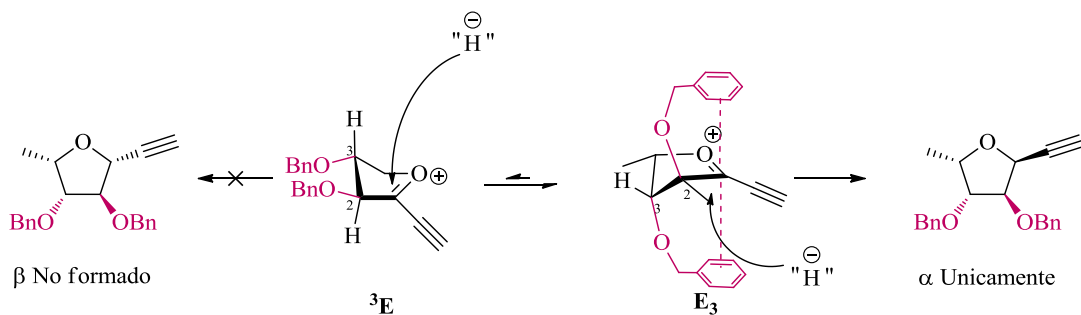
Con la lactona **118** a disposición, ésta se sometió a las condiciones de C-glicosidación expuestas en el esquema 38 y se obtuvo el furanósido **119** en buen rendimiento (42%). La estereoquímica esperada para este compuesto correspondía a una adición 1,2-*cis* o adición tipo Woerpel y se encontraba enmarcada en los precedentes experimentales de nuestro laboratorio y los reportados en la literatura previamente expuestos. De manera satisfactoria, se encontró que la adición generó un único diastereoisómero cuya estereoquímica fue fácilmente corroborada al realizar la desprotección y re-protección del furanósido **119**, obteniendo el compuesto **121** cuya estereoquímica ya había sido previamente elucidada.



Esquema 44. Desprotección y re-protección del furanosido **119**

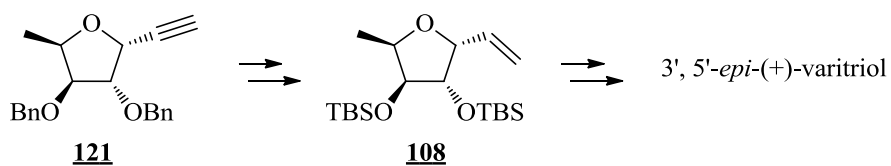
La estereoselectividad observada fue racionalizada al considerar la posibilidad de una estabilización electrónica que no sería aportada por los electrones libres del oxígeno, sino por un apilamiento  $\pi$ - $\pi$  sobre el ion oxocarbenio generado, que promueve la formación del estado conformacional  ${}^3\text{E}$  sobre el cual se realiza la adición interna que genera el  $\alpha$ -C-glicósido (Esquema 44).





**Esquema 45.** Estabilización electrónica del ion oxocarbenio por un apilamiento  $\pi$ - $\pi$ .

De esta manera, haciendo uso de la metodología previamente desarrollada, se implementó el compuesto **108**, ahora obtenido de manera estereoselectiva por medio del uso de bencilo como grupo protector para completar la síntesis total del 3',5'-*epi*-(+)-varitriol (Esquema 46).

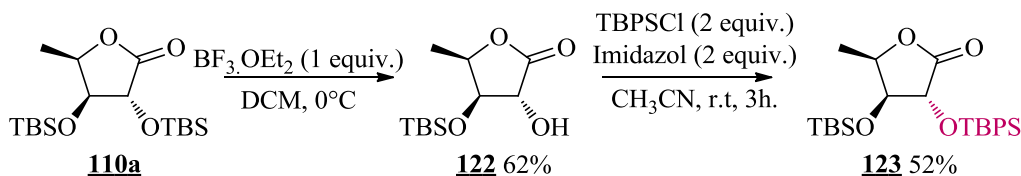


**Esquema 46.** Procedimiento para la obtención del 3',5'-*epi*-(+)-varitriol.

## 7. REFLEXIONES Y PROSPECTIVAS

Debido a los resultados obtenidos e ilustrados en el esquema 39, es claro que la baja relación diastereomérica obtenida para el derivado de la L-xilonolactona **110a** tiene una estrecha relación con la naturaleza electrónica y estérica de los sustituyentes presentes en el carbohidrato. Como se ha señalado con anterioridad, la influencia estereoelectrónica del sustituyente en C-3 tiene un rol crucial para la estereoselectividad, tanto que, los efectos promotores efectuados por los sustituyentes en C-2 han sido dejados en un segundo plano en la mayoría de los estudios relacionados. De la misma manera, la influencia del sustituyente anomérico (SA) adopta sólo un rol moderadamente relevante en los trabajos reportados por Codeé y colaboradores, de forma tal, que no existe una evidencia experimental concreta sobre esta interacción (C-2/SA) y su influencia sobre la estabilidad relativa en el ion oxocarbenio generado.

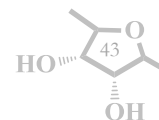
De esta manera y con el propósito de comprender la influencia estereoelectrónica del sustituyente en C-2 sobre el sistema **110a** durante la C-glicosidación, se decidió realizar un cambio parcial del grupo protector TBS en C-2, por un grupo TBPS (**123**), debido a que este grupo conserva características estéricas similares al TBS, pero los grupos fenilos adicionales emulan las características electrónicas de los grupos bencilos (Esquema 47).



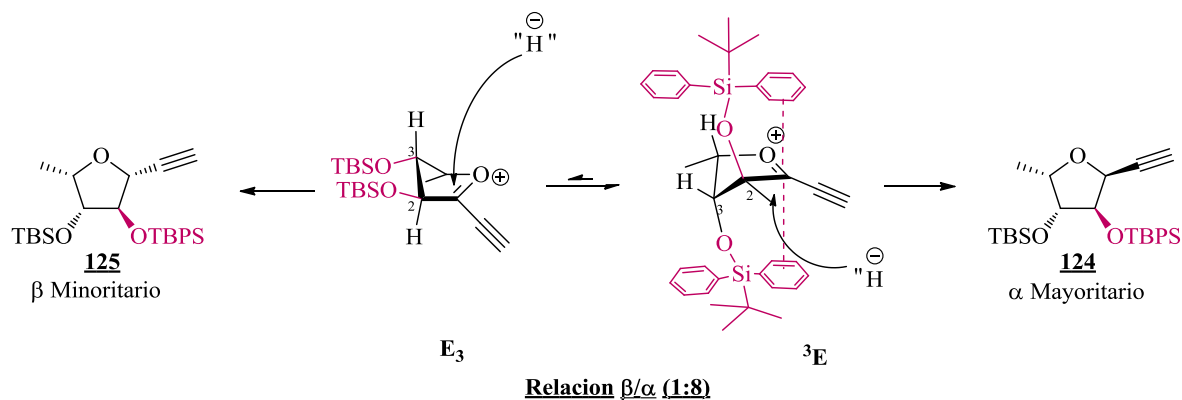
Esquema 47. Mono-desprotección sobre C-2 y re-protección haciendo uso del TBPSCI

La estereoselectividad observada durante la C-glicosidación sobre el sistema **110a** fue racionalizada al considerar la influencia estérica del sustituyente TBS como un factor desestabilizante sobre el conformero  $^3E$ , que favorecía la adición 1,2-*trans* mayoritariamente y que, para la molécula que contiene grupos protectores bencilos, se planteó una estabilización electrónica sobre el conformero  $^3E$  vía apilamiento  $\pi$ - $\pi$  promotora de una adición 1,2-*cis*, la introducción del grupo TBPS, que presenta características estéricas similares al TBS y electrónicas similares al Bn, proporcionaría información importante sobre la relevancia de estos efectos sobre el ion oxocarbenio derivado **110a** y sobre la reacción en general que serán de utilidad para la selección más asertiva de un grupo protector u otro.

El producto obtenido no correspondió a una adición 1,2-*trans* mayoritaria, por el contrario, la introducción del TBPS promovió una adición 1,2-*cis* o una adición tipo Woerpel. Estos resultados sugieren que el ion oxocarbenio generado a partir del sistema **110a** prefiere adoptar el estado conformacional  $^3E$  en donde los sustituyentes en C-2 y C-3 ocupan una posición  $\psi$ -axial, debido a que allí puede existir una estabilización  $\pi$ - $\pi$  con los anillos aromáticos (Esquema 48).

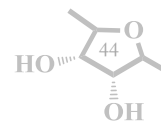






Esquema 48. C-glicosidación sobre el furanosido **123**

En este sentido, y contando con toda la información recolectada, podemos permitirnos inferir sobre la relación conformacional  $E_3/{}^3E$  al introducir un grupo estéricamente más demandante y que carezca de la posibilidad de estabilizar el ion por una vía electrónica como el TIPS. De esta manera se planea realizar la desprotección del furanosido **110a** e implementar este grupo protector con el objetivo de promover una estabilización sobre  $E_3$  y obtener el derivado  $\beta$  de manera mayoritaria.



## 8. PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1 Metodología general.

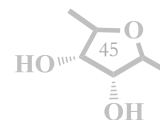
Todos los procedimientos mencionados en este trabajo se hicieron en material de vidrio bajo atmósfera de argón o nitrógeno usando disolventes secos y recién destilados, a menos que se indique lo contrario. Los reactivos adquiridos comercialmente se utilizaron directamente sin ningún tratamiento. Todas las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas recubiertas de gel de sílice E. Merck 60 F254 (0.25 mm) visualizándose por fluorescencia UV y utilizando reveladores como *p*-anisaldehído y/o molibdato de cerio y amonio. La cromatografía flash en columna se realizó con gel de sílice 60 (tamaño de partícula 230-400 ATSM) de Macherey-Nagel GmbH & Co.

Los espectros de RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y DEPT) fueron realizados usando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los experimentos fueron realizados en espectrómetros Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz y Fourier 300 MHz. Los desplazamientos químicos son expresados en partes por millón ( $\delta/\text{ppm}$ ) y las multiplicidades de los picos se indican como sigue: s, singulete; bs, singulete ancho; d, doblete; dd, doble de dobles; ddd, doble de doble de dobles; dddd; doble de doble de doble de dobles; dt, doble de triples; t, triplete; q, cuarteto y m, multiplete.

Las constantes de acoplamiento son reportadas en Hercios (Hz). En algunos casos, la asignación de señales se complementó con experimentos en dos dimensiones (COSY, HSQC, HMBC y NOESY).

Los espectros de masas fueron adquiridos con un espectrómetro de masas Jeol JEM-AX5065HA para la ionización de baja resolución con el bombardeo de átomos rápidos (FAB) y para los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se empleó un espectrómetro Jeol JMS-SX-102A.

Las rotaciones ópticas se midieron utilizando un polarímetro Perkin Elmer 343. Finalmente, los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher-Johns y no se corrigieron.



## 8.2 Procedimientos experimentales y espectroscopia.

Para el desarrollo experimental se implementaron dos carbohidratos comercialmente disponibles, la L-(+)-ribono-1,4-lactona **87** y la L-(+)-xilono-1,4-lactona **111**.

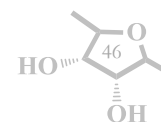
**Método general A. Protección usando TBMSCl:** 1 mmol del carbohidrato comercial se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (20 mL/mmol) y se adicionaron 6 mmol de TBMSCl y 6 mmol de imidazol. La reacción se dejó bajo agitación y al término de ésta (3 horas, monitoreada por CCF), el CH<sub>3</sub>CN se evaporó y el crudo fue disuelto en AcOEt, la fase orgánica lavada con agua a pH neutro y secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El crudo fue purificado por cromatografía de columna (sílica gel, hexano:AcOEt, 80:1).

**Método general B1. Monodesprotección regioselectiva:** 1 mmol del carbohidrato protegido se disolvió en THF (4 mL/mmol) y se enfrió a 0 °C, se adicionó lentamente una solución al 50% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua (2 mL/mmol) y se dejó bajo agitación hasta que la materia prima se consumió, 4 horas según CCF. Se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El crudo fue purificado por cromatografía de columna, (sílica gel, hexano:AcOEt, 15:1).

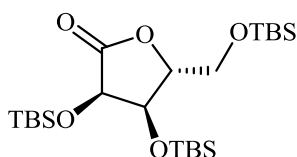
**Método general B2. Monodesprotección regioselectiva:** 1 mmol del carbohidrato protegido se disolvió en DCM (4 mL/mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se adicionó lentamente BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (3.5 equiv.) y la solución resultante se dejó en agitación hasta que la materia prima se consumió (1 hora según CCF). La reacción se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El crudo fue purificado por cromatografía de columna, (sílica gel, hexano:AcOEt, 15:1).

**Método general C. Reacción de Garegg-Samuelsón:** 1 mmol del carbohidrato fue disuelto en DCM (22 mL/mmol). 1.5 mmol de PPh<sub>3</sub> fueron adicionados bajo agitación constante, seguido a lo cual se adicionaron 3.3 mmol de imidazol. La solución fue agitada durante algunos minutos antes de adicionar 1.5 mmol de I<sub>2</sub>. La mezcla se dejó en agitación hasta que la materia prima fuera consumida, monitoreada por CCF, posteriormente, se pasó a través de una pre-columna de sílica gel y fue lavada con DCM. El crudo se concentró y se purificó por cromatografía de columna, (sílica gel, hexano:AcOEt, 15:1).

**Método General D. Reducción radicalaria usando Bu<sub>3</sub>SnH:** 1 mmol del carbohidrato y 0.5 mmol de ACCN fueron disueltos en tolueno (9 mL/mmol) bajo atmosfera de N<sub>2</sub>. Se adicionaron 1.5 mmol de Bu<sub>3</sub>SnH y el sistema se sometió a reflujo durante 30 minutos, o hasta que la materia prima fuese consumida. Se evaporó el tolueno, se extrajo con AcOEt y se secó la fase orgánica en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El crudo fue purificado por cromatografía de columna, (sílica gel, hexano:AcOEt, 70:1).



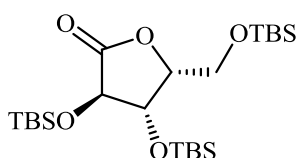
### 2,3,5-Tri-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-*L*-ribono-1,4-lactona. (90)



Se dispusieron 0.168 g de **87** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **A**, obteniéndose 0.537 g (91%) con la apariencia de un sólido blanco. Punto de fusión: 117-118 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -25.3$  (c 1.18, CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.57 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 4.28 – 4.26 (m, 2H), 3.91 – 3.72 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 175.3, 85.8, 72.1, 70.7, 62.5, 25.9 (6C), 25.8 (3C), 18.6, 18.4, 18.3, -4.41, -4.47, -4.68, -4.89, -5.38, -5.50; **MS** (DART) *m/z* calcd. para C<sub>23</sub>H<sub>51</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub> 491.3044, encontrado: 491.3022.

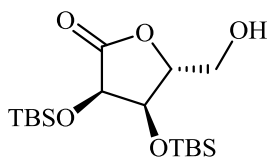
### 2,3,5-Tri-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-*L*-xilono-1,4-lactona. (102)



Se dispusieron 0.250 g de **111** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **A**. Se obtuvieron 814 mg (93%) con la apariencia de un aceite amarillo.

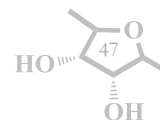
$[\alpha]_D^{25} = +60.0$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.62 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 4.39 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 4.31 (ddd, 1H, *J* = 7.3, 2.9, 1.8 Hz), 3.92 (dd, 1H, *J* = 11.2, 1.8 Hz), 3.81 (dd, 1H, *J* = 11.1, 2.7 Hz), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 174.2, 78.8, 76.1, 74.1, 60.4, 25.9 (3C), 25.84 (3C), 25.80 (3C), 18.3 (2C), 18.0, -4.3, -4.5 (2C), -4.7, -5.4, -5.5; **MS** (DART) *m/z* calcd para C<sub>23</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub> 491.3044 encontrado 491.3038.

### 2,3-Di-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-*L*-ribono-1,4-lactona. (91)

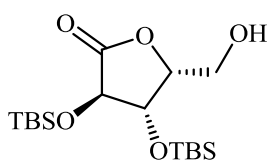


Se dispusieron 0.800 g de **90** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **B1**. Se obtuvieron 0.398 g (65%) con la apariencia de un sólido blanco. Punto de fusión: 113-114 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -45.4$  (c 1.14, CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.51 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 4.34 (dd, 1H, *J* = 5.4, 2.7 Hz), 4.30 (dd, 1H, *J* = 5.1, 2.1 Hz), 3.95 (ddd, 1H, *J* = 12.6, 5.1, 2.7 Hz), 3.75 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 6.0, 2.7 Hz), 2.44 (sa, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 6H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.4, 85.7, 71.5, 70.8, 61.4, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 18.5, 18.3, -4.4, -4.5, -4.7, -4.9; **MS** (DART) *m/z* calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> 377.2180 encontrado 377.2170.



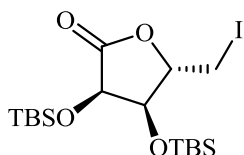
### 2,3-Di-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-*L*-xilono-1,4-lactona. (113)



Se dispusieron 0.800 g de **102** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **B2**, obteniéndose 0.428 g (70%) con la apariencia de un sólido blanco. Punto de fusión: 82-84 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +50.4$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.55 – 4.38 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H, *J* = 12.8, 3.7 Hz), 3.87 (dd, 1H, *J* = 12.9, 2.8 Hz), 1.86 (sa, 1H), 0.92 (s, 18H), 0.19 (s, 3H), 0.14 (s, 6H), 0.12 (s, 3H). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.6, 79.8, 76.1, 74.5, 61.5, 25.8 (3C), 25.7 (3C), 18.3, 18.0, -4.3, -4.5, -4.6, -4.8.; **MS** (DART) *m/z* calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> 377.2180 encontrado 377.2176

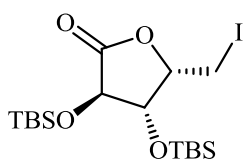
### 2,3-Di-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-5-yodo-*L*-ribono-1,4-lactona. (94)



Se dispusieron 0.850 g de **91** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **C**. Se obtuvieron 1.04 g (95%) con la apariencia de un sólido blanco. Punto de fusión: 52-53 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -17.8$  (c 1.06 CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.36 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 4.9, 2.6 Hz), 4.33 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz), 4.26 (ddd, 1H, *J* = 4.7, 2.6, 0.6 Hz), 3.34 (dd, 1H *J* = 10.9, 4.8 Hz), 3.25 (dd, 1H *J* = 11.0, 8.1 Hz), 0.93 (s, 9H), 0.90 (s, 9H) 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 6H), 0.12 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.4, 83.1, 73.4, 70.4, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 18.5, 18.2, 2.1, -4.1, -4.4, -4.5, -4.8; **MS** (DART) *m/z* calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>36</sub>IO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> 487.1197 encontrado 487.1164.

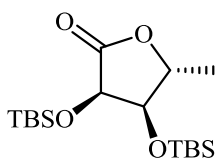
### 2,3-Di-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-5-yodo-*L*-xilono-1,4-lactona. (114)



Se dispusieron 500 mg de **113** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **C**, obteniéndose 613 mg (90%) con la apariencia de un aceite amarillo.

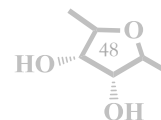
$[\alpha]_D^{25} = +51.0$  (c 1.0 CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.77 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 6.2, 3.7 Hz), 4.19 (dd, 1H, *J* = 3.9, 2.4 Hz), 4.10 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 3.39 – 3.26 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.5, 82.4, 75.2, 74.7, 25.7 (3C), 25.6 (3C), 18.1, 17.9, -0.9, -4.3, -4.6, -4.7, -4.9; **MS** (DART) *m/z* calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>36</sub>IO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> 487.1197 encontrado 487.1172.

### 2,3-Di-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-5-deoxi-*L*-ribono-1,4-lactona. (86)



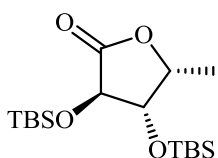
Se dispusieron 950 mg de **94** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **D**; se obtuvieron 715 mg (94%) con la apariencia de un sólido amarillo. Punto de fusión: 54-55 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -34.92$  (c 1.0 CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.43 (qd, 1H,



$J = 6.8, 2.3$  Hz), 4.30 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 3.95 (dd, 1H,  $J = 4.6, 2.4$  Hz), 1.36 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz), 0.93 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.09 (s, 6H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 174.1, 81.2, 75.3, 70.3, 25.9 (3C), 25.7 (3C), 18.5, 18.2, 18.0, -4.4, -4.5, -4.8, -4.9; **MS** (DART)  $m/z$  calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> 361.2230 encontrado 361.2210.

### 2,3-Di-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-5-deoxi-L-xilono-1,4-lactona. (110a)



Se dispusieron 900 mg de **114** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **D**; se obtuvieron 644 mg (95%) con la apariencia de un aceite amarillo.

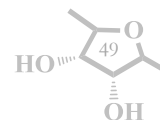
$[\alpha]_D^{25} = +54.10$  (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>); **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.66 (dd, 1H,  $J = 6.5, 3.8$  Hz), 4.14 – 4.10 (m, 2H), 1.32 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz), 0.89 (s, 18H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.0, 77.9, 75.8, 74.6, 25.8 (3C), 25.7 (3C), 18.2, 18.1, 14.9, -4.5, -4.6, -4.7, -4.9; **MS** (DART)  $m/z$  calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> 361.2230 encontrado 361.2226.

### Método general E. Preparación de C-furanósidos.

**Etapa A:** A una solución de trimetilsililacetileno (3.2 mmol) en THF anhidro (40 mL/mmol) a -78°C se adicionó gota a gota *n*-butillitio 1.6 M (3.0 mmol) bajo atmosfera de nitrógeno. Una vez terminada la adición, el sistema se retiró del baño frío y se dejó llevar a temperatura ambiente durante 1 hora bajo agitación constante. Pasado este tiempo, la solución fue sometida a un baño con una temperatura de -40°C. De manera paralela, una solución de la lactona correspondiente (1 mmol) en THF anhidro (40 mL/mmol) fue preparada y adicionada lentamente a la primera solución. La reacción fue monitoreada por CCF y al término de ésta, se neutralizó con HCl 10% y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de la reacción fue utilizado directamente para la siguiente etapa.

**Etapa B.** El crudo de la reacción anterior (1 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (20 mL/mmol) y se enfrió a -40 °C. Se adicionó trietilsilano (2.8 mmol), seguido a lo cual se agregó gota a gota el BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (3.2 mmol). La reacción fue monitoreada por TLC y una vez finalizada, se neutralizó con trietilamina y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida.

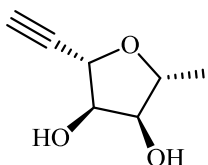
Nota adicional: Durante el transcurso de las etapas A y B, se generaron algunos productos de desprotección por la pérdida de un TBS y el TMS, razón por la cual en algunos casos se decidió someter el crudo de reacción a condiciones de desprotección y en otros casos el producto se purificó por columna, como se indica en la descripción de cada producto



### Método general F. Reducción del alquino.

1 mmol del furanósido se disolvió en MeOH (8 mL/mmol), se adicionó catalizador de Lindlar (20% en peso) y bajo agitación constante, se sometió a hidrogenación a presión atmosférica y temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por CCF hasta que la materia prima se consumió, se filtró sobre una pre-columna de sílica gel y se purificó por cromatografía por columna, (sílica gel, hexano:AcOEt, 50:1).

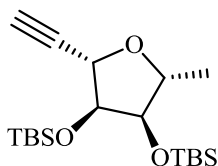
### (2R,3S,4R,5S)-2-etinil-5-metiltetrahidrofuran-3,4-diol. (103)



Se dispusieron 0.400 g de **86** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **E** obteniendo un 0.410 g del crudo de reacción que fueron disueltos en THF (10 mL/mmol), seguido a lo cual se adicionaron 6 mL (4 equiv.) de una solución de TBAF 1 M bajo agitación constante. La reacción fue monitoreada por CCF hasta que la materia prima se consumió, se extrajo con DCM y la fase orgánica fue secada en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se purificó por cromatografía (sílica gel, hexano:AcOEt, 2:1), obteniéndose 0.220 g (80%) con la apariencia de un aceite incoloro.

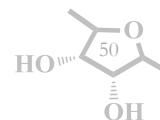
$[\alpha]_D^{25} = +15.87$ , (c 0.80 CHCl<sub>3</sub>); **RMN**<sup>-1</sup>**H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.37 (dd, 1H,  $J = 3.7, 2.2$  Hz), 4.09 – 4.05 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.75 (dd, 1H,  $J = 6.1, 4.4$  Hz), 2.53 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz), 0.90 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.08 (s, 3H); **RMN**<sup>-13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 81.2, 79.9, 76.5, 76.3, 75.0, 73.0, 19.0.

### (2R,3R,4S,5S)-2-etinil-3,4-Di-O-(*tert*-butildimetilsilil)-5-metiltetrahidrofurano. (100)

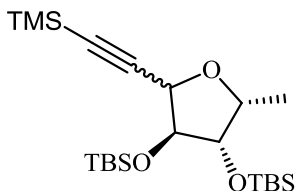


Se dispusieron 0.400 g de **86** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **E**, aislándose 0.94 g (26%) del compuesto deseado con la apariencia de un aceite incoloro. Este producto también fue obtenido a partir de la reprotcción de **103**; 0.050 g (0.35 mmol) de **103** fueron disueltos en DCM seco (10 mL/mmol), se adicionaron 0.08 mL (0.71 mmol) de 2,6-lutidina recientemente destilada bajo agitación constante, seguida de la adición de 0.16 mL (0.71 mmol) de TBDMSOTf. La reacción fue monitoreada por CCF hasta que la materia prima se consumió, posteriormente se extrajo con DCM y se purificó por cromatografía de columna, (sílica gel, hexano:AcOEt, 50:1). Se obtuvieron 0.117 g (91 %) de **95** con la apariencia de un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = +59.8$  (c, 1.00, CHCl<sub>3</sub>), **RMN**<sup>-1</sup>**H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.37 (dd, 1H,  $J = 3.7, 2.2$  Hz), 4.09 – 4.05 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.75 (dd, 1H,  $J = 6.1, 4.4$  Hz), 2.53 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz), 0.90 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.08 (s, 3H); **RMN**<sup>-13</sup>**C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  82.3, 78.7, 78.1, 78.0, 74.8, 73.1, 25.9, 19.3, 18.2; **MS** (DART)  $m/z$  calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> 371.2437 encontrado 371.2441.



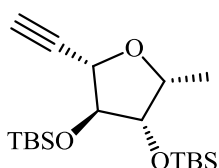
**(3*R*,4*R*,5*S*)-2-((trimetilsilil)etnil)-3,4-Di-O-(*tert*-butildimetilsilil)-5-metiltetrahidrofurano. (127)**



Se dispusieron 0.400 g de **110a** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **E**; se obtuvieron 0.185 g (46%) de **110**, siendo esta la mezcla  $\alpha/\beta$  (3:1), con la apariencia de un aceite incoloro.

**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.77 – 4.76 (m, 0.4H <sub>$\alpha$</sub> ), 4.35 (qd, 0.4H <sub>$\alpha$</sub> ,  $J = 6.4, 3.0$  Hz), 4.26 (d, 1H <sub>$\beta$</sub> ,  $J = 2.6$  Hz), 4.15 – 4.13 (m, 1H <sub>$\beta$</sub> ), 4.06 (qd, 1H <sub>$\beta$</sub> ,  $J = 6.3, 3.3$  Hz), 3.96 (dd, 0.4H <sub>$\alpha$</sub> ,  $J = 3.0, 1.6$  Hz), 3.82 (dd, 0.4H <sub>$\alpha$</sub> ,  $J = 2.9, 1.6$  Hz), 3.79 (dd, 1H <sub>$\beta$</sub> ,  $J = 3.3, 1.6$  Hz), 1.24 (d, 3H <sub>$\beta$</sub> ,  $J = 6.3$  Hz), 1.16 (d, 1.3H <sub>$\alpha\beta$</sub> ,  $J = 6.4$  Hz), 0.93 (s, 10H <sub>$\alpha\beta$</sub> ), 0.89 (s, 10H <sub>$\alpha\beta$</sub> ), 0.15 – 0.06 (m, 17H <sub>$\alpha\beta$</sub> ). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  103.6, 102.0, 92.1, 90.8, 85.6, 80.3, 80.0, 79.1, 78.1, 77.1, 75.99, 72.3, 25.9, 25.9, 25.8, 14.7, 14.6, 6.8, 4.9, 0.02, -0.03, -4.2, -4.4, -4.5, -4.6, -4.6, -4.7.

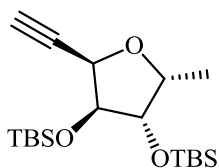
**(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(etnil)-3,4-Di-O-(*tert*-butildimetilsilil) 5-metil tetrahidrofurano. (115)**



La mezcla **127** se disolvió en una mezcla de MeOH/DCM (10 mL/mmol, 1:1) bajo agitación constante, seguido a lo cual se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8 equiv.). La reacción fue monitoreada por medio de CCF hasta que la materia prima se consumió. La reacción se extrajo con AcOEt y la fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. El compuesto **104** fue separado por medio de cromatografía preparativa, (hexano:tolueno, 6:1), con la apariencia de un aceite amarillo.

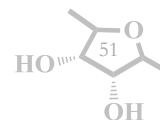
$[\alpha]_D^{25} = +71.37$  (c, 1.30, CHCl<sub>3</sub>), **RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.28 (t, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 4.18 (t, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 4.12 (qd, 1H,  $J = 6.3, 3.0$  Hz), 3.79 (dd, 1H,  $J = 3.0, 1.5$  Hz), 2.50 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 1.26 (d, 3H,  $J = 6.3$  Hz), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.07 (s, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  85.0, 82.2, 80.1, 78.4, 75.4, 74.3, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 18.2, 18.0, 14.6, -4.4 (2C), -4.6, -4.7; **MS** (DART)  $m/z$  calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> 371.2437 encontrado 371.2438.

**(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(etnil)-3,4-Di-O-(*tert*-butildimetilsilil)-5-metil tetrahidrofurano. (116)**



La mezcla **127** se disolvió en una mezcla de MeOH/DCM (10 mL/mmol, 1:1) bajo agitación constante, seguido a lo cual se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8 equiv.). La reacción fue monitoreada por medio de CCF hasta que la materia prima se consumió. La reacción se extrajo con AcOEt y la fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. El compuesto **105** fue separado por medio de cromatografía preparativa, (hexano:tolueno, 6:1), con la apariencia de un aceite amarillo.

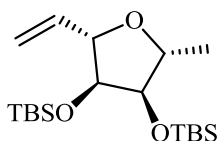
$[\alpha]_D^{25} = +68.40$  (c 0.57 CHCl<sub>3</sub>), **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.74 (dd, 1H,  $J = 2.8$  Hz), 4.35 (qd, 1H,  $J = 6.4, 3.0$  Hz), 3.99 (dd,  $J = 3.2, 1.6$  Hz, 1H), 3.84 (dd, 1H,  $J = 3.1, 1.6$  Hz), 2.46 (d,





1H,  $J = 2.2$  Hz), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz), 0.92 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  80.57, 80.02, 79.13, 77.16, 75.64, 71.81, 25.94 (3C), 25.85 (3C), 18.2, 18.14, 14.64, -4.30, -4.41, -4.51, -4.76; **MS** (DART)  $m/z$  calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> 371.2437 encontrado 371.2438.

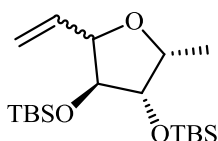
**(2R,3R,4S,5S)-2-(etenil)-3,4-Di-O-(*tert*-butildimetilsilil)-5-metil tetrahidrofurano. (85)**



Se dispusieron 0.155 g de **100** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **E**, obteniéndose 0.145 g (96%) con la apariencia de un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = +0.9$  (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>), **RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.78 (ddd, 1H,  $J = 17.0, 10.3, 6.6$  Hz), 5.32 (ddd, 1H,  $J = 17.0, 1.9, 1.5$  Hz), 5.16 (ddd, 1H,  $J = 10.4, 1.6, 1.2$  Hz), 4.25 – 4.20 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.76 (t, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 3.59 (dd, 1H,  $J = 5.3, 4.6$  Hz), 1.23 (d, 3H,  $J = 6.4$  Hz), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.064 (s, 3H), 0.062 (s, 3H), 0.05 (s, 6H); **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.5, 116.9, 84.5, 78.6, 77.8, 77.1, 26.0 (6C), 19.5 (2C), 18.2, -4.1 (3C), -4.4; **MS** (DART)  $m/z$  calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> 373.2594 encontrado 361.2601.

**(3R,4R,5S)-2-(etenil)-3,4-Di-O-(*tert*-butildimetilsilil)-5-metil tetrahidrofurano. (108)**

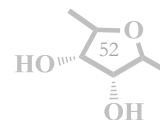


Se dispusieron 0.300 g de la mezcla **115/116** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **E**. Se obtuvieron 0.280 g (95%) con la apariencia de un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25} = -7.4$  (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>) **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.98 – 5.85 (m, 1H <sub>$\alpha\beta$</sub> ), 5.13 (dd, 2H <sub>$\alpha\beta$</sub> ,  $J = 37.5, 14.0$  Hz), 4.68 – 4.67 (m, 1H <sub>$\alpha$</sub> ), 4.20 – 4.12 (m, 1H <sub>$\beta$</sub> ), 4.08 (d, 1H <sub>$\alpha\beta$</sub> ,  $J = 8.1$  Hz), 3.84 (s, 1H <sub>$\alpha\beta$</sub> ), 3.73 (s, 1H <sub>$\alpha\beta$</sub> ), 1.22 (d, 3H <sub>$\beta$</sub> ,  $J = 6.6$  Hz), 1.12 (d, 3H <sub>$\alpha$</sub> ,  $J = 6.3$  Hz), 0.90 (s, 18H), 0.06 (s, 12H). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.1, 135.4, 117.9, 116.2, 88.7, 84.0, 82.5, 80.7, 80.4, 79.8, 77.6, 25.9, 18.2, 18.2, 18.1, 18.0, 14.9, 14.6, -4.2, -4.3, -4.4, -4.4, -4.5, -4.7, -4.7; **MS** (DART)  $m/z$  calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> 373.2594 encontrado 361.2582.

**Método general G. Reacción de acoplamiento de Heck.**

Una mezcla de 1 mmol del furanósido y 2.5 equivalentes de **88** se disolvieron en DMF recién destilada (5 mL/mmol), se adicionaron 3 equivalentes de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seguidos de 0.32 equivalentes de cafeína y 0.32 equivalentes de Pd[P(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] bajo agitación constante. La mezcla de reacción se sometió a un calentamiento de 100°C durante 12 horas monitoreada por medio de CCF. Una vez que la reacción hubo concluido, esta fue extraída con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y se purificó por cromatografía en columna, (sílica gel, hexano:AcOEt, 25:1).



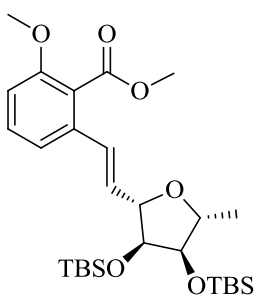
### Método general H. Uso de DIBAL para la reducción del ester.

1 mmol de producto obtenido por medio de la metodología **G** se disolvió en DCM (24 mL/mmol) y se llevó a una temperatura de 0°C. Se adicionaron 2.5 equivalentes de DIBAL 1M y se mantuvo bajo agitación durante 2 horas o hasta que la materia prima fue consumida. En este punto, se adicionaron unas gotas de sal de Rochelle y la reacción se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y se usó el crudo directamente sin purificación.

### Método general I. Desprotección de los TBS usando TBAF.

1 mmol del producto obtenido por medio de la metodología **H** fue disuelto en THF (10 mL/mmol) y se dispuso en un baño a 0°C, se adicionaron 3 equivalentes de TBAF 1M lentamente bajo agitación constante. La reacción fue monitoreada por medio de CCF durante 1 hora, a continuación la solución fue neutralizada con Et<sub>3</sub>N y extraída con AcOEt. La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y purificada por cromatografía por columna, (silica gel, hecano:AcOEt, 1:2).

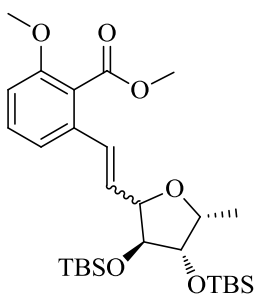
#### 2-((*E*)-2-((2'*R*,3'*R*,4'*S*,5'*S*)-3',4'-Di-O-(*tert*-butildimetilsilil)-5'-metiltetrahidrofuran-2'-il)vinil)-6-metoxibenzoato de metilo (**84**)



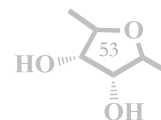
Se dispusieron 0.040 g de **85** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **G**, obteniéndose 0.024 g (42%) con la apariencia de un sólido blanco. Punto de fusión: 93 – 95 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +27.6$  (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>), **RMN**<sup>1</sup>**H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.31 (dd, 1H, *J* = 8.1, 8.1 Hz), 7.15 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 6.61 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 4.43 – 4.33 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 6H). ; **RMN**<sup>13</sup>**C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.4, 156.5, 135.5, 132.2, 130.5, 128.1, 122.9, 117.9, 84.2, 78.7, 77.8, 77.4, 56.1, 52.5, 26.0, 19.5, 18.2, 18.2, -4.1, -4.2, -4.5; **MS** (DART) *m/z* calcd. para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> 530.3067; encontrada: 537.3064

#### 2-((*E*)-2-((3'*R*,4'*R*,5'*S*)-3',4'-Di-O-(*tert*-butildimetilsilil)-5'-metiltetrahidrofuran-2'-il)vinil)-6-metoxibenzoato de metilo (**106**)

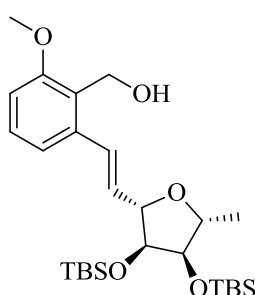


Se dispusieron 0.050 g de **88** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **G**, obteniéndose 0.087 g (63%) con la apariencia de un aceite incoloro.



**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.24 (m, 2H<sub>αβ</sub>), 7.15 (d, 1H<sub>αβ</sub> *J* = 7.8 Hz), 6.79 (d, 1H<sub>β</sub> *J* = 8.1 Hz), 6.45 (d, 1H<sub>αβ</sub>, *J* = 15.8 Hz), 6.31 (dd, 1H<sub>αβ</sub>, *J* = 15.8, 8.4 Hz), 4.25 – 4.18 (m, 2H<sub>αβ</sub>), 4.16 – 4.08 (m, 1H<sub>α</sub>), 3.90 (m, 1H<sub>αβ</sub>), 3.89 (s, 3H<sub>αβ</sub>), 3.81 (s, 3H<sub>αβ</sub>), 3.77 (dd, 1H<sub>β</sub>, *J* = 2.6, 1.2 Hz), 1.26 (d, 3H<sub>αβ</sub>, *J* = 6.2 Hz), 0.91 (s, 9H<sub>αβ</sub>), 0.89 (s, 9H<sub>αβ</sub>), 0.08 (s, 6H<sub>αβ</sub>), 0.07 (s, 6H<sub>αβ</sub>).; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.4, 156.4, 135.5, 132.9, 130.3, 127.3, 117.8, 109.8, 88.3, 84.2, 80.2, 77.8, 56.0, 52.4, 18.2, 17.9, 14.6, 14.2, -4.2, -4.3, -4.5, -4.8.

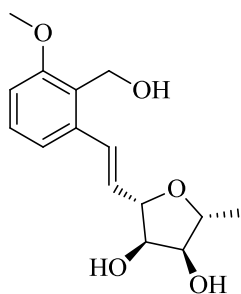
**2-((*E*)-2-((2*R*',3'*R*',4'*S*',5'*S*')-3',4'-Di-O-(*tert*-butildimetilsilil)-5'-metiltetrahidrofuran-2'-il)vinil)-6-metoxifenil metanol (**126**)**



Se dispusieron 0.040 g de **84** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **H**, obteniéndose 0.025 g (67%) con la apariencia de un aceite incoloro.

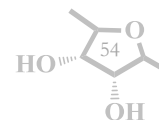
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +42.3 (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>), **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.23 (dd, 1H, *J* = 8.1, 8.1 Hz), 7.09 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.02 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 6.82 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 6.03 (dd, 1H, *J* = 15.8, 7.2 Hz), 4.78 (sa, 2H), 4.42 (dd, 1H, *J* = 7.0, 5.2 Hz), 4.02 (q, 1H, *J* = 6.3 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.86–3.84 (m, 2H), 3.67 (dd, 1H, *J* = 4.8, 4.8 Hz), 1.56 (sa, 1H), 1.27 (d, 1H, *J* = 6.4 Hz), 0.92 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 6H); **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 158.2, 137.6, 132.3, 129.3, 128.9, 126.5, 119.3, 109.7, 84.2, 79.0, 77.9, 77.3, 56.9, 55.7, 26.0, 19.7, 18.3, 18.2, -4.1 (2C), -4.4.

**(+)-varitriol (**9**)**



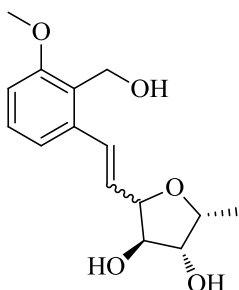
Se dispusieron 0.025 g de **126** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **I**, obteniéndose 0.010 g (62%) con la apariencia de un aceite incoloro.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +40.0 (c 1.00 CHCl<sub>3</sub>), **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H, *J* = 7.9, 0.7 Hz), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.16 (1H, dd, *J* = 15.8, 6.8 Hz), 4.65 (s, 2H), 4.23 (ddd, 1H, *J* = 6.8, 5.5, 1.2 Hz), 3.85 (dd, 1H, *J* = 5.6, 5.6 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.82 – 3.77 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H, *J* = 5.7, 5.7 Hz), 2.14 (s, 2H), 1.26 (d, 3H, *J* = 6.3



Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 159.1, 138.8, 132.5, 129.8, 129.5, 127.7, 119.5, 111.0, 85.1, 80.2, 77.0, 76.4, 56.4, 55.6, 19.5.

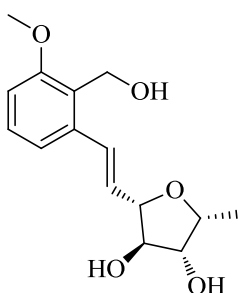
### 2-((*E*)-2-((3'*R*,4'*R*,5'*R*)-3',4'-diol-5-metiltetrahidrofuran-2'-il)vinil)-6-metoxifenil metanol (**126**)



Se dispusieron 0.017 g del crudo obtenido por medio de la metodología **H**, y se sometieron a las condiciones de reacción descritas en el método general **I**, obteniéndose 0.007 g (58%) con la apariencia de un aceite incoloro.

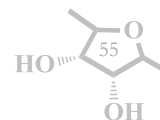
**RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 7.21 (dd, 1H<sub>αβ</sub>, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.17 – 7.02 (m, 2H<sub>αβ</sub>), 6.88 (dd, 1H<sub>αβ</sub>, *J* = 8.2, 1.1 Hz), 6.27 (dd, 0.3H<sub>β</sub>, *J* = 15.9, 7.2 Hz), 6.27 (dd, 1H<sub>α</sub>, *J* = 15.8, 7.2 Hz), 4.72 (s, 2H<sub>αβ</sub>), 4.69 (dd, 0.3H<sub>β</sub>, *J* = 3.7, 1.0 Hz), 4.34 (qd, 0.4H<sub>β</sub>, *J* = 6.6, 3.4 Hz), 4.21 (ddd, 1H<sub>α</sub>, *J* = 7.3, 3.7, 1.2 Hz), 4.14 (qd, 1H<sub>α</sub>, *J* = 6.4, 3.7 Hz), 3.99 (s, 1H<sub>α</sub>), 3.93 (s, 1H<sub>α</sub>), 3.82 (s, 0.8H<sub>β</sub>), 3.82 (s, 3H<sub>α</sub>), 1.25 (d, 3H<sub>α</sub>, *J* = 6.4 Hz), 1.20 (d, 1H<sub>β</sub>, *J* = 6.5 Hz); **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 158.8, 139.1, 133.3, 130.7, 129.8, 129.3, 129.2, 128.5, 119.4, 119.3, 110.5, 110.5, 87.1, 84.5, 82.3, 80.3, 79.4, 77.8, 77.1, 56.0, 55.4, 14.7, 14.7.

### 5'-*epi*-(+)-varitriol (**104**)

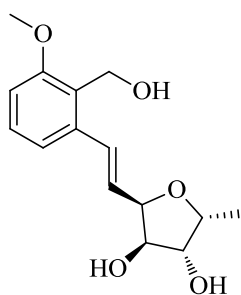


Separado de la mezcla **126** por medio de cromatografía preparativa (Et<sub>2</sub>O: Acetona 20:1).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +36.5 (c 0.35 MeOH), **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, Acetonitrilo-D) δ 7.24 (dd, 1H, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.11 (dd, 1H, *J* = 8.0, 1.1 Hz), 7.04 – 6.95 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.0 Hz), 6.21 (dd, 1H, *J* = 15.8, 7.2 Hz), 4.66 (s, 2H), 4.13 (ddd, 1H, *J* = 7.2, 4.0, 1.2 Hz), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.21 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz). **RMN-<sup>13</sup>C** (100 MHz, Acetonitrilo-D) δ 158.9, 138.8, 133.0, 129.7, 128.9, 127.6, 119.4, 110.9, 86.6, 84.2, 80.1, 77.8, 56.3, 55.5, 14.6.



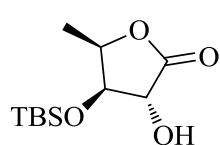
### 3',5'-*epi*-(+)-varitriol (**105**)



Separado de la mezcla **126** por medio de cromatografía preparativa (Et<sub>2</sub>O: Acetona 20:1).

$[\alpha]_D^{25} = +4.0$  (c 0.20 MeOH), **RMN-<sup>1</sup>H** (400 MHz, Acetonitrilo-D)  $\delta$  7.24 (dd, 1H,  $J = 8.0, 8.0$  Hz), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.05 – 6.96 (m, 1H), 6.89 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1H), 6.19 (dd, 1H,  $J = 15.9, 7.0$  Hz), 4.66 (d, 2H,  $J = 5.7$  Hz), 4.67 – 4.60 (dd, 1H,  $J = 3.6, 1.2$  Hz), 4.26 (qd, 1H,  $J = 6.5, 3.4$  Hz), 4.07 – 4.00 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.17 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz); **RNM-<sup>13</sup>C** (100 MHz, Acetonitrilo-D)  $\delta$  158.9, 139.0, 130.5, 129.9, 129.7, 119.5, 110.8, 82.0, 80.4, 79.1, 76.9, 56.3, 55.5, 14.6.

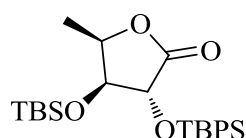
### 2-hidroxi-3-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-5-deoxi-L-xilono-1,4-lactona (**116**)



Obtenido como un subproducto de la reacción de desprotección descrita en el esquema43, con la apariencia de un aceite incoloro.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.67 (dddd, 1H,  $J = 6.7, 6.7, 6.7, 6.7$  Hz), 4.34 (m, 2H), 3.42 (sa, 1H), 1.35 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 0.90 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

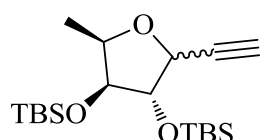
### 2-*O*-(*tert*-butildifenilsilil)-3-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-5-deoxi-L-xilono-1,4-lactona (**117**)



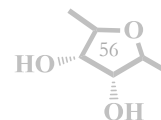
Se dispusieron 0.155 g de **116** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **F**, obteniéndose 0.145 g (96%) con la apariencia de un aceite incoloro.

**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.76 – 7.65 (m, 4H), 7.50 – 7.38 (m, 6H), 4.92 (dd, 1H,  $J = 6.5, 3.3$  Hz), 4.06 (m, 1H), 4.00 – 3.97 (m, 1H), 1.36 (d, 3H,  $J = 6.6$  Hz), 1.10 (s, 9H), 0.76 (s, 9H), -0.13 (s, 3H), -0.33 (s, 3H).; **RMN-<sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.9, 136.0, 135.9, 130.3, 130.2, 128.0, 127.9, 79.5, 75.8, 75.5, 26.8, 25.6, 19.4, 17.9, 14.2, -5.0, -5.2.

### (3*R*,4*R*,5*S*)-2-(etnil)-3-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-4-*O*-(*tert*-butildifenilsilil)-5-metil tetrahidrofurano (**118/119**).



Se dispusieron 0.155 g de **89** bajo las condiciones de reacción descritas en el método general **F**, obteniéndose 0.145 g (96%) con la apariencia de un aceite incoloro.



**RMN-<sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 – 7.62 (m, 4H<sub>αβ</sub>), 7.39 – 7.28 (m, 6H<sub>αβ</sub>), 4.62 (d, 1H<sub>α</sub>, *J* = 3.0 Hz), 4.41 (dd, 1H<sub>α</sub>, *J* = 6.3, 2.8 Hz), 4.22 (d, 0.1H<sub>β</sub>, *J* = 6.8 Hz), 4.04 (d, 1H<sub>α</sub>, *J* = 1.1 Hz), 3.95 (dd, 0.1H<sub>β</sub>, *J* = 6.4, 2.5 Hz), 3.82 (s, 0.1H<sub>β</sub>), 3.64 (s, 1H<sub>α</sub>), 2.52 (d, 0.1H<sub>β</sub>, *J* = 2.3 Hz), 2.42 (d, 1H<sub>α</sub>, *J* = 2.2 Hz), 1.15 (d, 0.37H<sub>β</sub>, *J* = 6.4 Hz), 1.07 (d, 3H<sub>α</sub>, *J* = 6.4 Hz), 1.03 (s, 9H<sub>αβ</sub>), 0.66 (s, 9H<sub>αβ</sub>), -0.33 (s, 3H<sub>αβ</sub>), -0.48 (s, 3H<sub>αβ</sub>).

