



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**“Aproximación sintética a las gilvocarcinas”**

**TESIS**  
**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**  
**DOCTOR EN CIENCIAS**

**PRESENTA**  
**M. en C. Maricela Morales Chamorro**

**TUTOR**  
Dr. Alejandro Cordero Vargas  
Instituto de Química, UNAM

Ciudad de México, Enero de 2017.



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.

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-2 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección del Dr. Alejandro Cordero Vargas, con el apoyo económico otorgado por DGAPA-UNAM (IN202915) y CONACYT (beca número de registro 347359).

LOS RESULTADOS DE ESTE TRABAJO PUERON PRESENTADOS EN LOS SIGUIENTES EVENTOS

- **75 aniversario del Instituto de Química**, Ciudad Universitaria, D.F. Marzo de 2016.
- **16th Tetrahedron Symposium: Challenges in Bioorganic & Organic Chemistry**, Berlin - Alemania, Junio de 2015.
- **Simposio interno del Instituto de Química**, Ciudad Universitaria, D. F., Junio de 2015
- Evento académico **“QUIMIUNAM 2015”**, Ciudad Universitaria, D. F. Abril de 2015.

ESTE TRABAJO SE PUBLICÓ EN EL SIGUIENTE ARTÍCULO

Morales-Chamorro M.; Cortezano-Arellano O.; Cordero- Vargas Alejandro. **“Strategies towards the Synthesis of the Gilvocarcins.” *Synthesis*, 2016, 48, 4555-4563.**

*A mis Padres.*

*A mis hermanas y hermano.*

## AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada (Número de registro CVU 347359).

Al Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM por la oportunidad brindada para pertenecer al programa como alumna de Doctorado.

Al personal del programa de Posgrado en Ciencias Químicas, especialmente a la Q.F.B. *Josefina Tenopala García* y a la Dra. *Adela Rodríguez Romero* por el apoyo brindado.

Al Instituto de Química por permitirme hacer uso de sus instalaciones, equipos y reserva bibliográfica que facilitaron el desarrollo experimental de mi proyecto.

Al personal técnico y administrativo del Instituto de Química, de manera especial a la Q. *María de los Ángeles Peña, M. en C. Elizabeth Huerta, Dra. Beatriz Quiroz* y a la Dra. *María Isabel Chávez* por su apoyo en la realización de algunos experimentos de RMN.

A los integrantes de mi comité tutelar, el Dr. *Luis Demetrio Miranda* y Dr. *Alfredo Vázquez* por sus valiosos comentarios, observaciones y sugerencias acerca de este proyecto.

A mis compañeros de laboratorio *David, Ever, Alma, Mónica, Bernardo, Jeferson* y *William*, por su agradable compañía a lo largo de este periodo.

A mis amigos en el Instituto de Química, *Gus, Ever, Faty, Daniel, Diego, Alma, Gladys, Cristina, Rose* y *Carmela* por hacer de mi estancia en el Instituto de Química una experiencia muy amena.

Un agradecimiento especial a mis amigos *Omar C.* y *Rubén Omar* por su invaluable amistad.

Al honorable jurado integrado por la Dr. *Martha Eugenia Albores Velasco, Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Dr. Braulio Rodríguez Molina, Dra. Martha Escárcega Bobadilla* y el Dr. *Luis Ángel Polidara García* por sus valiosas observaciones en la redacción de esta tesis.

Por último, mi más grande y sincero agradecimiento al *Dr. Alejandro Cordero Vargas* por la oportunidad que me brindó para formar parte de su equipo de investigación como alumna de Doctorado. Le agradezco todo el apoyo brindado a mi proyecto de investigación, por sus aportaciones y compromiso en todo momento.

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	ix
<b>RESUMEN</b> .....	xv
<b>ABSTRACT</b> .....	xviii
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
1. Carbohidratos .....	1
1.1. C-glicósidos .....	2
1.2. C-arilglicósidos .....	3
1.3. Gilvocarcinas, una especie de anguciclinas .....	5
1.3.1. Biosíntesis de las gilvocarcinas .....	6
<b>ANTECEDENTES</b>	
2. Síntesis de c-arilglicósidos .....	8
2.1. Reacciones electrofílicas .....	9
2.1.1. Reactivos de Grignard .....	9
2.1.2. Anillos de 3 miembros .....	13
2.1.3. Transposiciones $O \rightarrow C$ .....	14
2.1.4. Ciclaciones .....	16
2.1.5. Acoplamiento con metales .....	20
2.1.5.1. Reacción de Stille .....	20

2.1.5.2. Reacción de Heck -----	21
2.1.5.3. Reactivos de Aril-zinc -----	22
2.1.6. Polaridad inversa -----	24
2.2. Gilvocarcinas -----	27
2.2.1. Actividad biológica -----	27
2.2.2. Síntesis total de las gilvocarcinas -----	28
2.2.3. Síntesis de Suzuki de la gilvocarcina M -----	29
2.2.4. Síntesis de las gilvocarcinas M y V -----	30
2.2.5. Síntesis total de la policarcina V -----	32
2.2.6. Otros intentos dirigidos a la síntesis de las gilvocarcinas -----	34

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### OBJETIVOS

### PROPUESTA SINTÉTICA HACIA LA SÍNTESIS DE LAS GILVOCARCINAS

5. Construcción de naftaleno mediante cicloadición Diels-Alder -----	41
--	----

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1. Preparación del alquino <b>222</b> -----	42
6.2. Síntesis del dieno <b>2</b> -----	44
6.3. Preparación de un dieno funcionalizado a partir de tiofeno -----	46



6.4. Construcción del sistema naftalénico <b>239b</b> a partir de la adición del tetrahidronaftaleno <b>8</b> a la lactona <b>224</b> -----	50
6.5. Formación del dieno <b>12</b> por medio de acoplamiento de Heck -----	52
6.6. Intento de la reacción de Diels-Alder entre el dieno <b>244</b> y <i>p</i> -benzoquinona -----	55
6.7. Reacción de Diels-Alder con la metoxycarbonil-1-4-benzoquinona <b>253</b> -----	58
6.7.1. Descarboxilación-aromatización del aducto de Diels-Alder <b>254</b> -----	60
6.8. Cicloadición de Diels-Alder usando la carboxibenzoquinona <b>258</b> como dienófilo --	62
6.8.1. Intentos de aromatización al sistema naftalénico <b>261</b> -----	65
<b>CONCLUSIONES</b> -----	75
<b>ABREVIATURAS</b> -----	76
<b>SECCIÓN EXPERIMENTAL</b> -----	77
<b>ANEXOS</b> -----	94

ÍNDICE DE ESQUEMAS Y FIGURAS

Figura 1. Estructura de las gilvocarcinas ----- xv

Figura 2. Estructura de la D-glucosa en su forma acíclica y cíclica -----1

Figura 3. Estructura de los C-arilglicósidos y O-arilglicósidos -----3

Figura 4. Ejemplo de productos naturales que contienen en su estructura un C-arilglicósido --4

Figura 5. Clasificación de los C-arilglicósidos -----4

Figura 6. Ejemplos de anguciclinas y anguciclinonas con actividades biológicas -----6

Figura 7. Estructura de un donador y aceptor glicosídico -----8

Figura 8. Ejemplos de donadores glicosídicos -----8

Figura 9. Estructura de la Gilvocarcinas M, V y E -----27

Figura 10. Estructura de la (+)-Gilvocarcina -----29

Figura 11. Intermediario común en la síntesis de las Gilvocarcinas -----35

Esquema 3. Biosíntesis de las Gilvocarcinas -----7

Esquema 4. Mecanismo de reacción para la formación de C-arilfuranósidos propuesto por Cossy -----10

Esquema 5. Método de C-glicosidación de Kishi -----11

Esquema 6. Mecanismo de la etapa de reducción en el método de Kishi -----11

Esquema 7. Mecanismo de la etapa de reducción en el método de Woerpel -----12

Esquema 8. Influencia del grupo protector en la estereoselectividad de la C-arilglicosidación -----12

Esquema 9. C-arilglicosidación por apertura de epóxidos informado por Mukherjee -----	14
Esquema 10. C-arilglicosidación por transposición O→C -----	14
Esquema 11. Mecanismo de la transposición O→C -----	15
Esquema 12. Construcción del fragmento glicosídico <b>62</b> de la Mayamicina <b>60</b> por Maiti -	16
Esquema 13. C-Arilglicosidación por Kaliappan por Diels-Alder -----	17
Esquema 14. C-arilglicosidación por cicloadición entre un óxido de aril-nitrilo y un alquino -----	19
Esquema 15. C-arilglicosidación por reacción de Stille en la síntesis de la Derodinosilurdamicina A -----	21
Esquema 16. 2-desoxiaril-C-glicósidos por apertura y cierre de anillo -----	22
Esquema 17. Mecanismo iónico de glicosidación con reactivos de aril o heteroarizinc propuesto por Lemaire -----	23
Esquema 18. Efecto del grupo protector en los productos <b>134</b> y <b>135</b> -----	23
Esquema 19. Polaridad inversa en la preparación de C-arilglicales por Parker y colaboradores -----	24
Esquema 20. Aplicación de polaridad inversa en la síntesis de C-arilfuranósidos -----	25
Esquema 21. Síntesis de 2-desoxi-C-arilglicósidos mediante polaridad invertida por Aidhen -----	26
Esquema 22. Síntesis de la (+)-gilvocarcina M por Suzuki -----	30
Esquema 23. Estrategia de Suzuki para la síntesis de la (-)-Gilvocarcina M y V -----	31
Esquema 24. Síntesis de la Gilvocarcina V a partir del intermediario <b>171</b> -----	31

Esquema 25. Síntesis de la Policarcina V -----	33
Esquema 26. C-glicosidación por adición ciclación radicalaria -----	34
Esquema 27. Construcción de <b>200</b> por medio del protocolo de Kishi -----	35
Esquema 28. Intento de adición nucleofílica de <b>197a-c</b> sobre <b>198a</b> -----	35
Esquema 29. Estrategia de adición-ciclación radicalaria usando la acetofenona <b>202</b> -----	36
Esquema 30. Síntesis del Xantato <b>207</b> -----	37
Esquema 31. Intentos de obtención de <b>210</b> por ciclación radicalaria de los xantatos <b>208</b> y <b>209</b> -----	37
Esquema 32. Preparación del ácido <b>213</b> -----	38
Esquema 33. Lactona obtenida del intento de ciclación de Friedel Crafts de <b>213</b> -----	38
Esquema 34. Análisis retrosintético de las gilvocarcinas -----	41
Esquema 35. Preparación del compuesto <b>224</b> -----	42
Esquema 36. Síntesis de la lactona <b>224</b> -----	43
Esquema 37. Obtención del alquino <b>225</b> por el método de Kishi -----	43
Esquema 38. Desprotección de <b>225</b> -----	43
Esquema 39. Desprotección de <b>225</b> con TBAF -----	44
Esquema 40. Protección de <b>226</b> con BnBr -----	44
Esquema 39. Preparación del alqueno <b>219</b> -----	45
Esquema 40. Intento de reacción de Sonogashira con el alquino <b>220b</b> -----	46

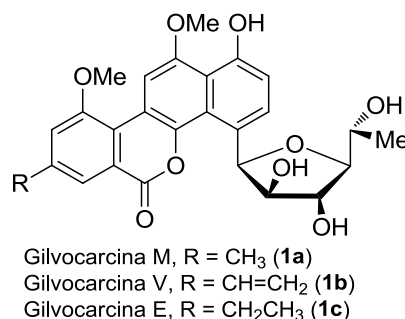
Esquema 41. Reacción de Sonogashira con el alquino <b>220b</b> en DMF -----	46
Esquema 42. Cicloadición propuesta usando una sulfona como dieno -----	47
Esquema 43. Preparación de <b>234</b> a partir de 2-bromotiofeno -----	47
Esquema 44. Intento de adición nucleofílica de <b>234</b> sobre la lactona <b>224</b> -----	48
Esquema 45. Intento de adición nucleofílica de <b>234</b> sobre <b>224</b> usando como base LDA ---	49
Esquema 46. Obtención del dieno bromado <b>236</b> -----	49
Esquema 47. Adición nucleofílica de <b>237</b> sobre <b>224</b> -----	49
Esquema 48. Construcción de <b>239b</b> mediante el protocolo de Kishi -----	50
Esquema 49. Halogenación y protección de <b>240</b> -----	50
Esquema 50. Producto obtenido del intento de adición de <b>8</b> sobre <b>224</b> -----	51
Esquema 51. Propuesta de preparación del dieno <b>244</b> -----	51
Esquema 52. Reacción de hidroestanolación usando AIBN -----	52
Esquema 53. Hidroestanolación de <b>222a</b> sin disolvente -----	52
Esquema 54. Reacción de Heck entre <b>246</b> y acrilato de metilo -----	54
Esquema 55. Intento de cicloadición entre <b>245</b> y <i>p</i> -benzoquinona -----	54
Esquema 56. Reacción de Heck y reducción del dieno <b>244</b> -----	55
Esquema 57. Protección dieno <b>249</b> -----	55
Esquema 58. Diels-Alder usando SnCl <sub>4</sub> como ácido de Lewis -----	57
Esquema 59. Reacción de Diels-Alder con la quinona <b>253</b> -----	57

Esquema 60. Cicloadición usando $\text{Ag}_2\text{O}$ como oxidante de <b>252</b> -----	58
Esquema 61. Optimización de la protección de <b>249</b> -----	58
Esquema 62. Hidrólisis de <b>254</b> -----	60
Esquema 63. Descarboxilación de <b>256</b> con $\text{LiOH}$ y $\text{H}_2\text{O}_2$ -----	61
Esquema 64. Reacción de Diels-Alder usando la quinona <b>258</b> -----	61
Esquema 65. Reacción de Diels-Alder usando $\text{Ag}_2\text{O}$ como oxidante de <b>260</b> -----	62
Esquema 66. Cicloadición de Diels-Alder-Descarboxilación -----	62
Esquema 67. Mecanismo propuesto para la reacción de cicloadición-descarboxilación ---	63
Esquema 68. Intento de aromatización de <b>261</b> con DDQ a temperatura ambiente -----	64
Esquema 69. Desbencilación al usar DDQ para aromatizar <b>261</b> -----	64
Esquema 70. Aromatización del ciclo A de <b>261</b> con $\text{Zn}$ y ácido acético -----	65
Esquema 71. Aromatización del ciclo A de <b>261</b> con Borohidruro de Sodio y cloruro de Cesio -----	65
Esquema 72. Protección del fenol <b>264a</b> con anhídrido acético -----	66
Esquema 73. Intento de aromatización de <b>265</b> en condiciones oxidantes -----	66
Esquema 74. Tratamiento de <b>265</b> para su aromatización con cloranil -----	66
Esquema 75. Bromación del doble enlace de la estructura <b>265</b> -----	67
Esquema 76. Tratamiento del compuesto <b>267</b> con DBU -----	67
Esquema 77. Otra alternativa de aromatización de <b>265</b> -----	68

Esquema 78. Desbencilación por hidrogenólisis en acetato de etilo -----	68
Esquema 79. Desbencilación por hidrogenólisis en metanol y a presión -----	69
Esquema 80. Desbencilación de <b>265</b> con DDQ y productos obtenidos -----	70
Esquema 81. Aromatización a partir del aldehído <b>277</b> -----	70
Esquema 82. Desbencilación de <b>265</b> con DDQ -----	71
Esquema 83. Oxidación de Dakin del aldehído <b>277</b> -----	72

## RESUMEN

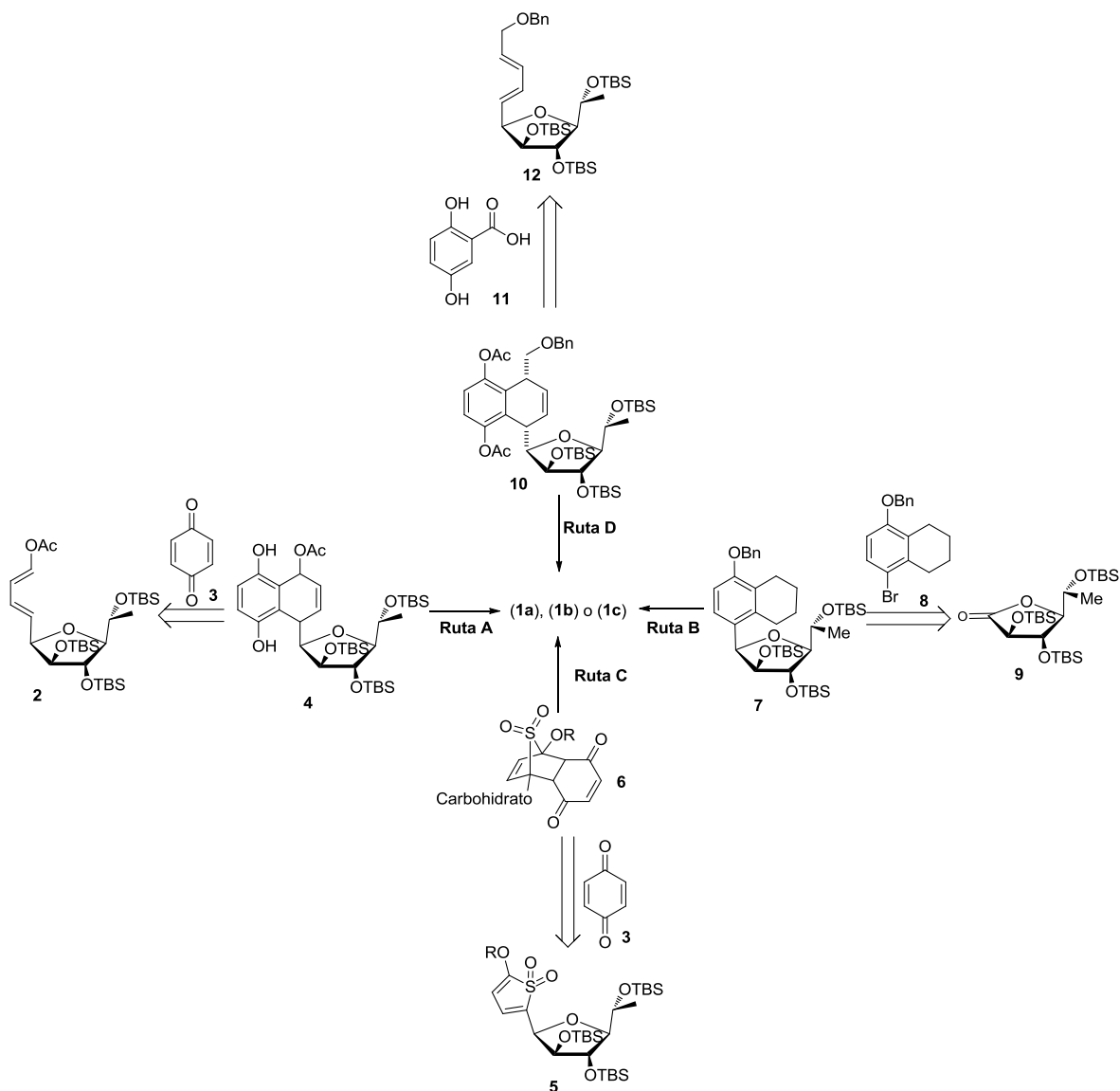
En este trabajo se describe una importante aproximación a la síntesis de las Gilvocarcinas, las cuales son una familia de compuestos C-arilglucósidos con propiedades antibióticas y anticancerígenas (Figura 1).



**Figura 1. Estructura de las gilvocarcinas.**

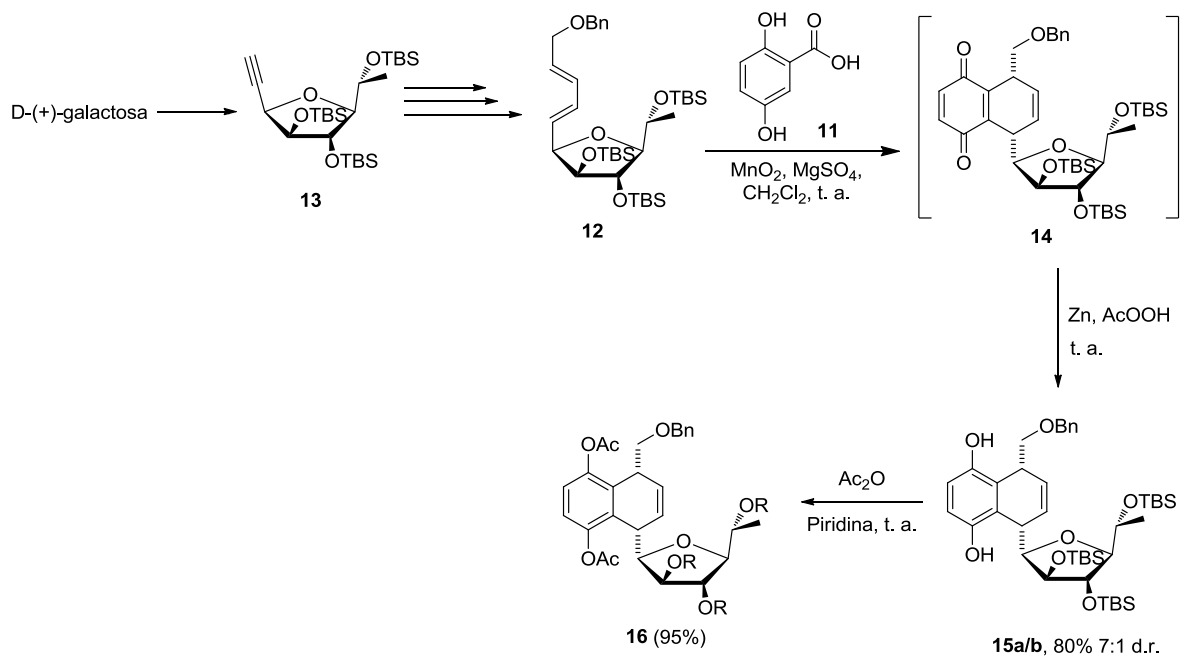
Nuestra búsqueda para encontrar una ruta sintética adecuada para la obtención de la Gilvocarcina M nos llevó a explorar 4 principales propuestas (Esquema 1). La primera de ellas consistió en la cicloadición de Diels-Alder entre un dieno derivado de la reducción del compuesto **2** con la *p*-benzoquinona **3** comercialmente disponible (Ruta A). La segunda estrategia consistió en el intento de síntesis del sistema bicíclico **7** por medio del protocolo de Kishi (Ruta B). La tercera alternativa se orientó en la formación de un dieno derivado de bromotiofeno para ser sometido posteriormente a una cicloadición de Diels-Alder con *p*-benzoquinona (Ruta C). Por último, se describe la opción que resultó más viable para fines de nuestro objetivo, la cual consistió en la formación del aducto de cicloadición de Diels-Alder entre una quinona activada **11** y el dieno **12**, el cual contiene acoplado el carbohidrato presente en el producto natural (Ruta C).





**Esquema 1. Rutas evaluadas hacia la síntesis de las Gilvocarcinas.**

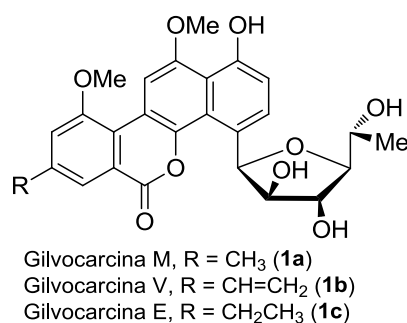
En este trabajo se hace una descripción detallada de la ruta sintética que rindió mejores resultados, la cual está basada en la cicloadición de Diels-Alder como paso clave en la construcción de una parte importante del sistema tetracíclico de estos productos naturales, los cuales durante muchos años han representado un reto en síntesis orgánica debido a la dificultad de llevar a cabo la C-glicosidación de manera regio- y estereoselectiva (Esquema 2).



Esquema 2. Estrategia de cicloadición de Diels-Alder para la síntesis de las gilvocarcinas.

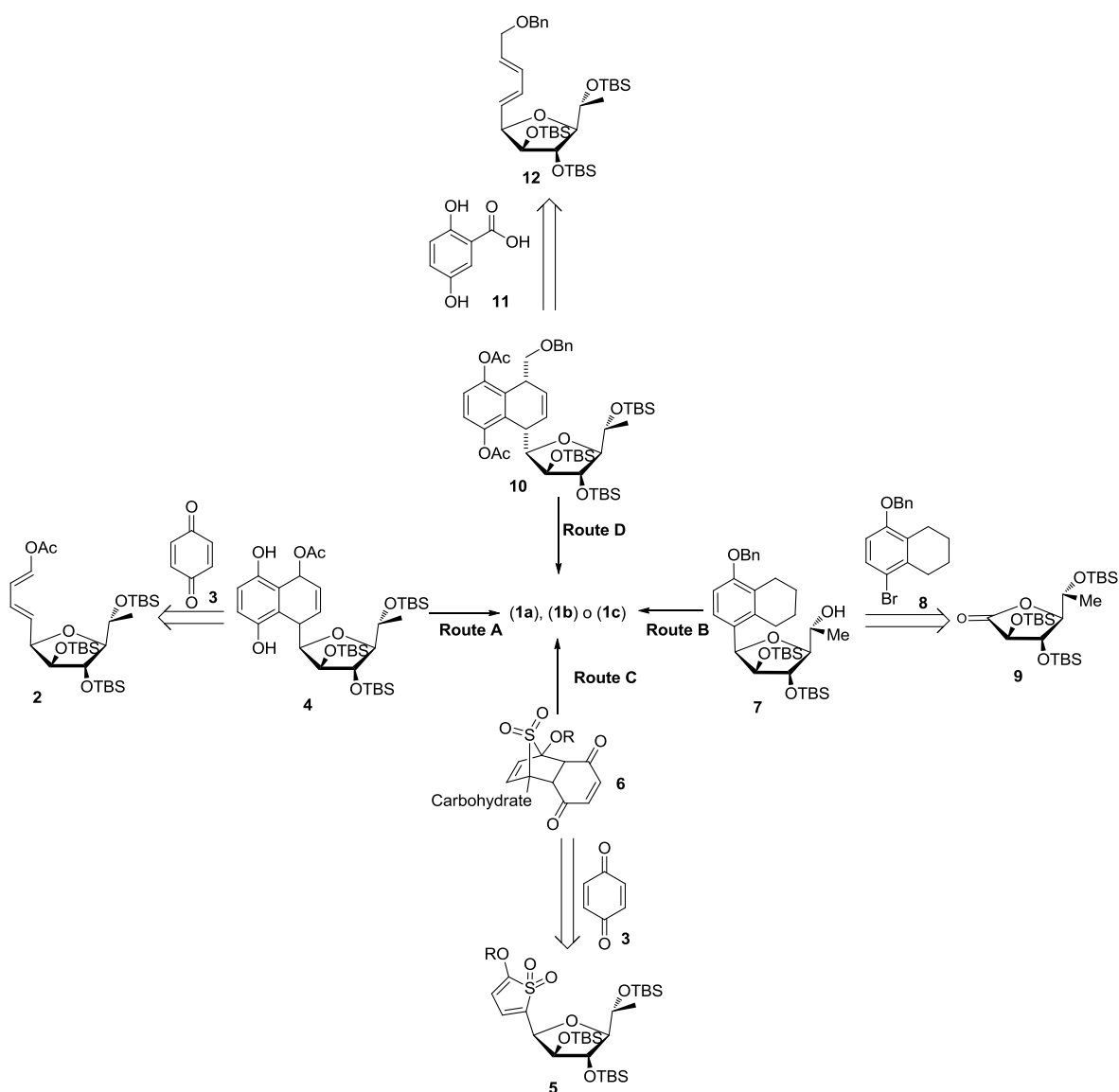
## ABSTRACT

This work describes an important approach to the synthesis of the Gilvocarcins, which are a family of C-arylglycoside compounds with antibiotic and anticancer properties (Figure 1).



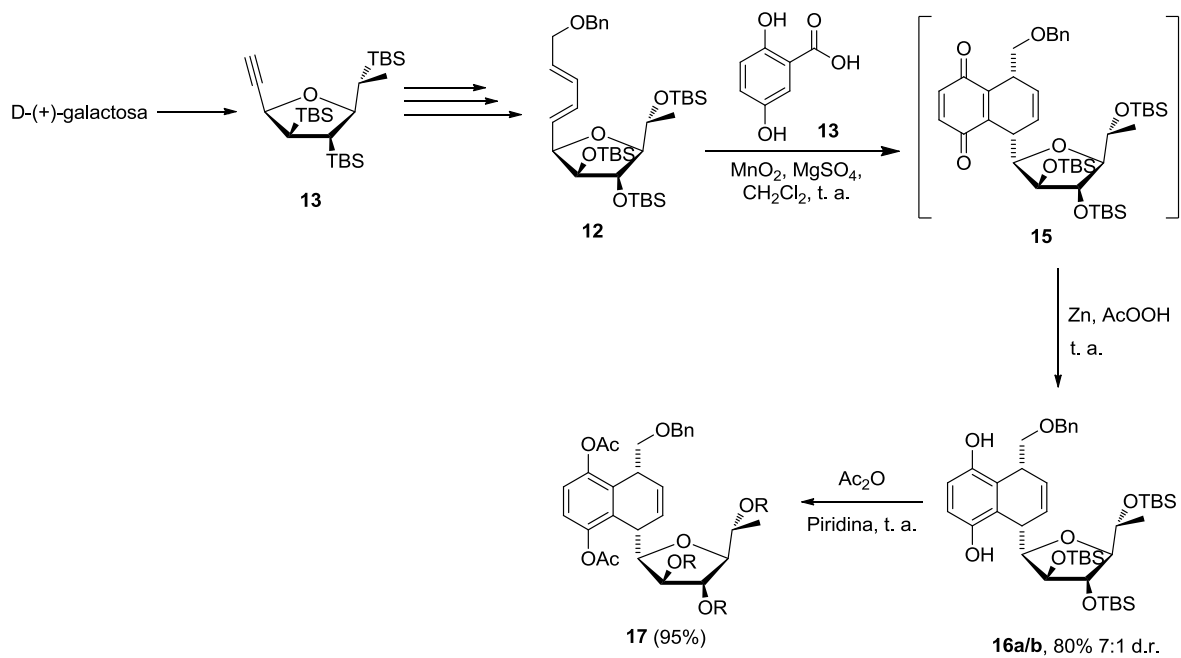
**Figure 1. Structures of gilvocarcins.**

Our search to find a synthetic route that allowed us to obtain Gilvocarcin M led us to explore 4 main approaches (Scheme 1). The first one consisted in a Diels-Alder cycloaddition between a carbohydrate-derived diene (**2**) and commercially available *p*-benzoquinone **3** (Route A). The second strategy consisted in the attempt to form the bicyclic system **7** by means of the Kishi' protocol (Route B). The third explored alternative was the formation of a diene derived from bromothiophene and its subsequent Diels-Alder cycloaddition with *p*-benzoquinone (Route C). Finally, the most viable option for our objective consisted in the formation of the Diels-Alder cycloaddition adduct between an activated quinone and diene **12**, containing the carbohydrate present in the natural product (Route C).



**Scheme 1. Routes towards the synthesis of the gilvocarcins.**

In this work a detailed description of the synthetic route that yields better results is given, based on the Diels-Alder cycloaddition as key step in the construction of an important part of the tetracyclic system of these natural products, which for many years have represented a challenge in organic synthesis due to the difficulty of accomplish the C-glycosidation in a regio and stereoselective way (Scheme 2).



**Scheme 2. Diels-Alder cycloaddition strategy for the synthesis of gilvocarcins.**

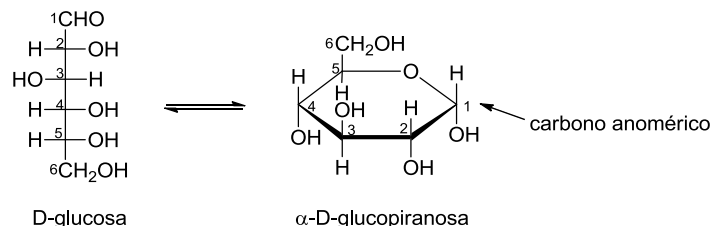
## INTRODUCCIÓN

## 1. Carbohidratos

Los carbohidratos son una de las cuatro clases de biomoléculas importantes, junto con los ácidos nucleicos, proteínas, y lípidos.

Aunque durante mucho tiempo se asignaron a los carbohidratos funciones de reserva energética y bases estructurales, hoy se sabe que además están implicados en numerosos procesos biológicos importantes, como parte de glicoproteínas, glicolípidos y otros conjugados, que son elementos clave en una variedad de procesos tales como la señalización célula-célula y la focalización molecular y celular.<sup>1</sup>

Los monosacáridos son aldehídos o cetonas polihidroxilados que tienen de cuatro a 9 átomos en sus cadenas de carbono. Los más comunes, con cinco y seis átomos de carbono, se nombran pentosas y hexosas, respectivamente y dependiendo de la naturaleza de la naturaleza del grupo carbonilo, son nombrados aldosas (grupo aldehído) o cetosas (grupo ceto). La configuración del carbono quiral con numeración más alta de un monosacárido (es decir, el carbono quiral) que está más alejado del carbono carbonílico (anomérico) determina si el monosacárido pertenece a una serie D o a una serie L (por comparación con la configuración del gliceraldehído. Asimismo, estas estructuras pueden existir en forma de sus hemiacetales cíclicos<sup>2</sup> (Figura 2).



**Figura 2. Estructura de la D-glucosa en su forma acíclica y cíclica.**

<sup>1</sup> a) Sears P.; Wong C.-H., *Cell. Mol. Life Sci.* **1998**, *54*, 223. b) Lis H.; Sharon N., *Eur. J. Biochem.* **1993**, *218*, 1- 27. c) Varki A., *Glycobiology* **1993**, *3*, 97-130.

<sup>2</sup> Momcilo Miljkovic, *Carbohydrates: Synthesis, Mechanisms, and Stereoelectronic Effects*, **2009**, 2-6.

Cuando en la posición anomérica se reemplaza el grupo hidroxilo por algún otro sustituyente, usualmente un alcohol, una amina, un tiol o incluso se forma directamente un enlace carbono-carbono, se da lugar a la formación de un glucósido. Este tipo de compuestos, según la IUPAC, es “una molécula en la cual un carbohidrato se enlaza a través de su carbono anomérico a otro compuesto de diferente naturaleza química “. De esta manera, dependiendo del átomo directamente unido a la posición anomérica, se pueden generar *O*-glicósidos, *N*-glicósidos, *S*-glicósidos o *C*-glicósidos, por citar a los más comunes. Por ser el tema central de este trabajo, a continuación, se discutirá con más detalle la importancia de los *C*-glicósidos.

### 1.1. C-glicósidos

La síntesis de *C*-glicósidos, en los cuales el oxígeno anomérico de un glicósido es reemplazado por un átomo de carbono, confiriéndole una gran estabilidad ante la hidrólisis química y enzimática, ha sido un área de intenso estudio en química bioorgánica y química sintética.<sup>3</sup>

Con el desarrollo acelerado de la química de los *C*-glicósidos, la industria farmacéutica y de biotecnología han reconocido que los análogos *C*-glicósido de carbohidratos biológicamente activos pueden ser estudiados como farmacóforos estables. Actualmente, los *C*-glicósidos son usados en una variedad de aplicaciones que van desde productos alimenticios a componentes de los ácidos nucleicos.<sup>4</sup>

---

<sup>3</sup> a) Daves G. D. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 201; Postema M. H., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545. b) Du Y.; Linhardt R. J.; Vlahov I. R., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 9913; Togo H.; He W.; Waki Y.; Yokoyama M., *Synlett* **1998**, 700. c) Isobe M.; Nishizawa R.; Hosokawa S.; Nishikawa T., *Chem. Commun.* **1998**, 2665. d) Smoliakova I. P., *Curr. Org. Chem.*, **2000**, *4*, 589. e) Somsák L., *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 81; Taillefumier C.; Chapleur Y., *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 263.

<sup>4</sup> a) Schmidt R. R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212-235. (b) Schmidt R. R.; *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 397-402.

Al darnos cuenta del grado en que este tipo de compuestos está involucrado en la vida cotidiana, las ventajas de usar C-glicósidos como fármacos se hacen evidentes. Entre otras ventajas, se incluyen el hecho de que este tipo de estructuras son estereoquímicamente estables y que los materiales de partida quirales (unidades de azúcar) son de fácil disponibilidad.

## 1.2. C-arilglicósidos

Los C-arilglicósidos se caracterizan por poseer un enlace C-C entre el carbono anomérico y un areno. La ausencia de un átomo de oxígeno entre el carbohidrato y la parte aromática les confiere una gran estabilidad en comparación con sus análogos los O-glicósidos (Figura 3).<sup>5</sup>



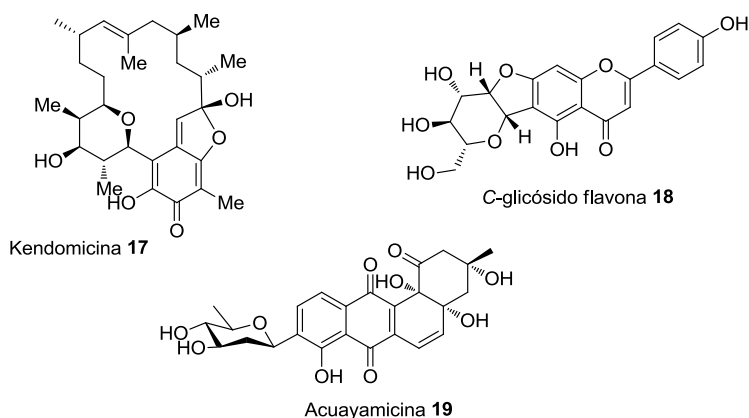
**Figura 3. Estructura de los C-arilglicósidos y O-arilglicósidos.**

En cuanto a su modo de acción farmacológico, se cree que los C-arilglicósidos de unen al ADN para formar complejos estables. Esta característica, en conjunto con la gran estabilidad a la hidrólisis ácida y enzimática contribuye a su actividad como antibióticos. La estructura de estos compuestos se materializa en una variedad de productos naturales biológicamente importantes; por ejemplo, la kendomicina (**17**), los C-glicosil flavonoides (**18**) y la acuayamicina (**19**) exhiben fuertes actividades antibacteriales, antitumorales y antiinflamatorias<sup>6</sup> (Figura 4).

<sup>5</sup> Toshima, K.; Ouchi, H.; Okazaki, Y.; Kano, T.; Moriguchi, M.; Asai, A.; Matsumura, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2748–2750.

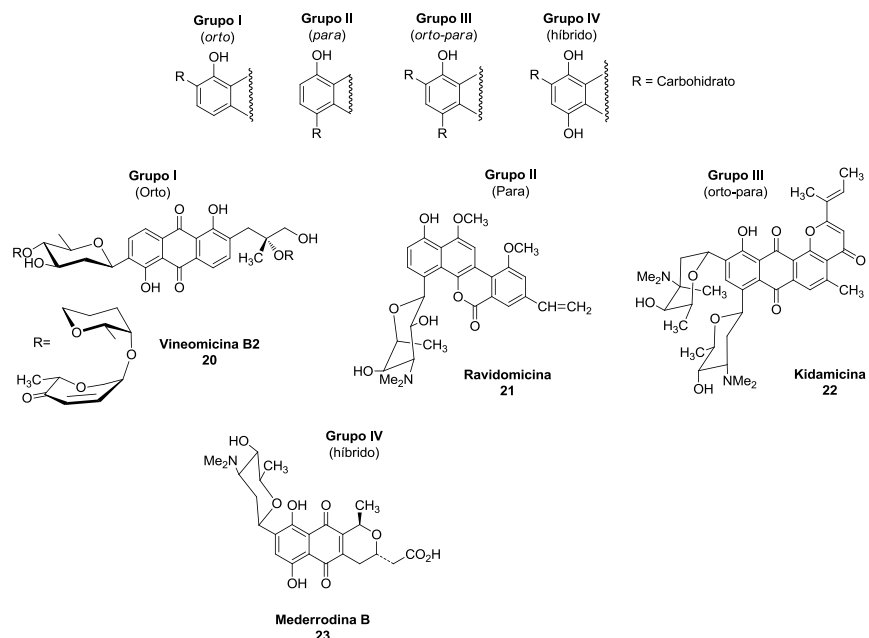
<sup>6</sup> a) Pichlmair S.; Marques M. M. B.; Green M. P.; Martin H. J.; Mulzer J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4657–4659. b) Rohr J.; Thiericke R., *Nat. Prod. Rep.*, **1992**, *9*, 103. c) Furuta T.; Kimura T.; Kondo S.; Mihara H.; Wakimoto T.; Nukaya H.; Tsuji K.; Tanaka K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9375–9379.





**Figura 4. Ejemplo de productos naturales que contienen en su estructura un C-arylglucósido.**

Un aspecto de los C-arylglucósidos que se debe tomar en cuenta para fines sintéticos, es el patrón de sustitución del anillo aromático glucosidado. Existe una clasificación dependiendo de la posición en la que el azúcar se encuentra enlazado respecto al grupo hidroxilo fenólico.<sup>7</sup> En la Figura 5 se muestra esta clasificación y algunos ejemplos de compuestos en donde se hace presente.



**Figura 5. Clasificación de los C-arylglucósidos.**

<sup>7</sup> Parker K. A. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2135-2138.

### 1.3. Gilvocarcinas, una especie de anguciclinas

La familia anguciclina representa un gran número de productos naturales antibióticos aislados de diferentes microorganismos. Presentan una amplia variedad de actividades biológicas incluyendo actividades antitumorales, inhibidoras de enzimas, antivirales y efectos anti fúngicos.<sup>8</sup> Esto ha despertado el interés sintético y biosintético de varios grupos de investigación.

En general, las anguciclinas poseen un fragmento estructural común benzo[a]antraquinona que posee funcionalidades de oxígeno tanto en C-1 y C-8 junto con un grupo alquilo o una combinación de grupo alquilo y oxígeno en C-3. Las anguciclinas se pueden clasificar además en un subgrupo en función de la presencia o ausencia de un fragmento C-glicosídico, el grupo de anguciclinas que no poseen un azúcar hidrolizable se denomina anguciclinonas.<sup>9</sup>

Estudios sintéticos han usado diferentes estrategias para generar este tipo de estructuras, como son reacciones de Diels-Alder, adiciones nucleofílicas, acoplamientos con metales de transición y ciclaciones intramoleculares. En la Figura 6 se muestran algunos ejemplos de anguciclinas y anguciclinonas con actividades biológicas.<sup>10</sup>

---

<sup>8</sup> Drautz H.; Zahner H.; Rohr J. and Zeeck A. *J. Antibiot.*, **1986**, 39, 1657.

<sup>9</sup> Kaliappan K. P.; Ravikumar V., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6116-6126.

<sup>10</sup> a) Rohr J.; Thiericke R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, 9, 103-136.

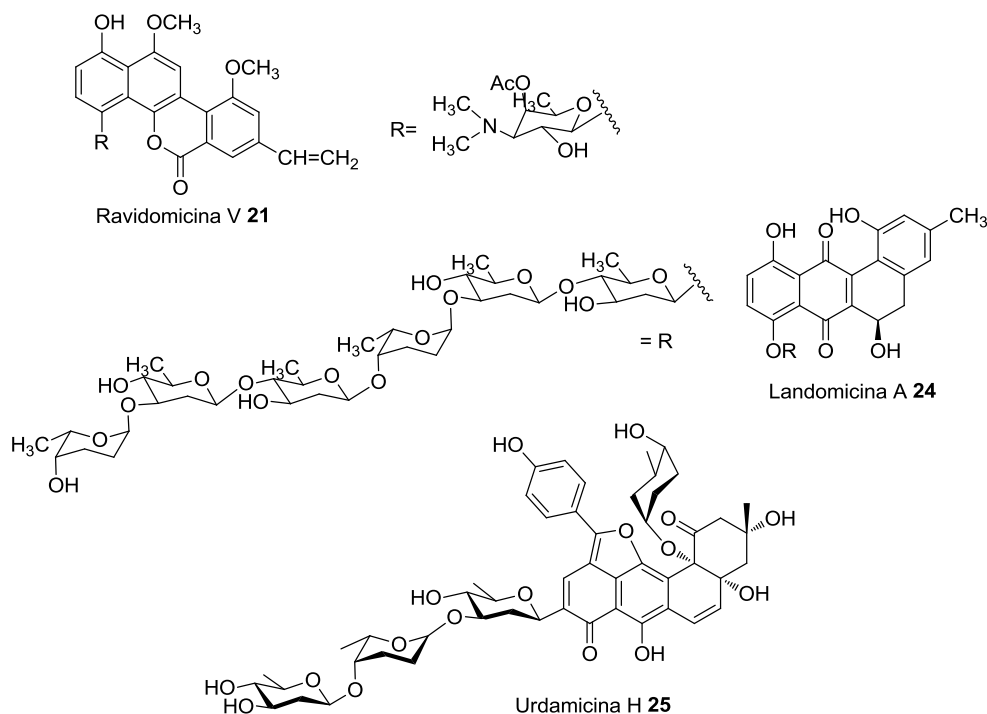


Figura 6. Ejemplos de anguciclinas y anguciclinonas con actividades biológicas.

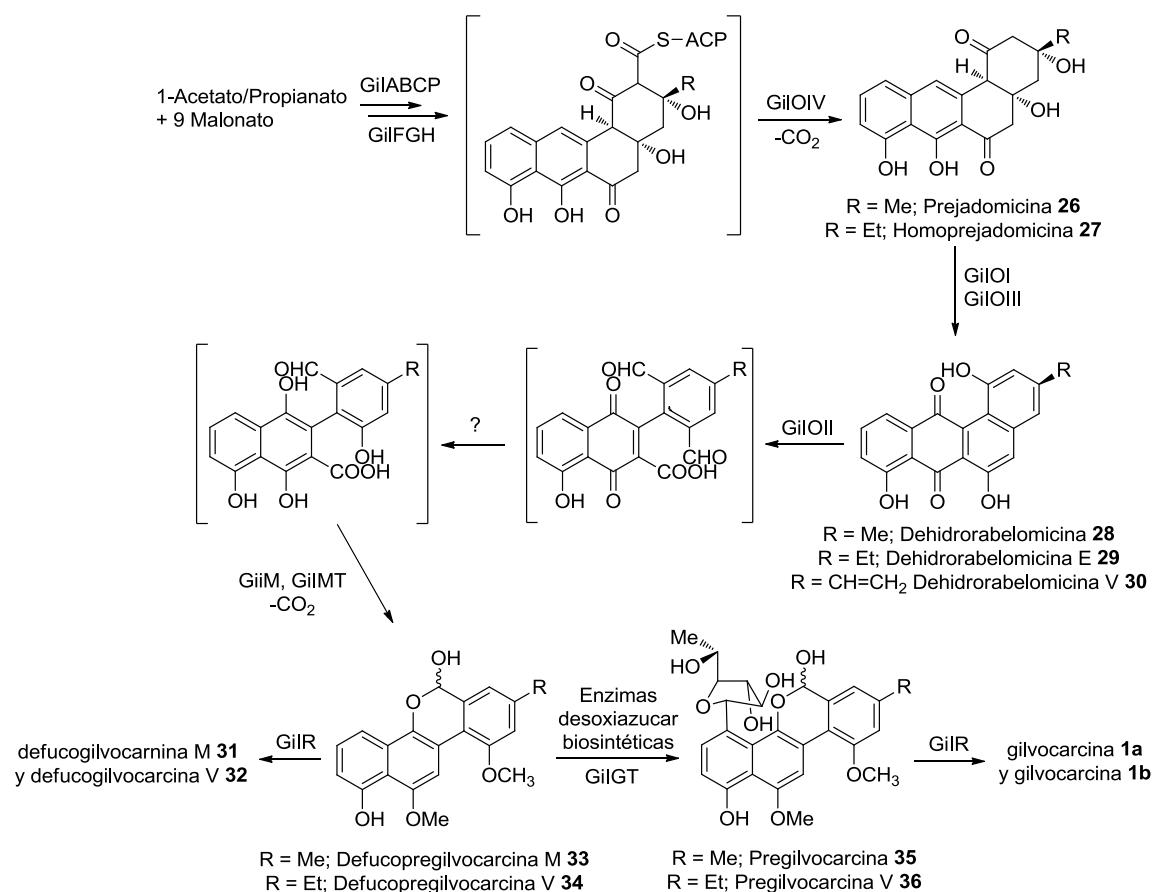
### 1.3.1. Biosíntesis de las gilvocarcinas

En 2012, el grupo de investigación de Rohr realizó la síntesis total enzimática de la defucogilvocarcina M con el fin de entender mejor la secuencia de eventos biosintéticos mediante estudios *in vitro* con un grupo de enzimas seleccionadas.<sup>11</sup>

El policétido de las gilvocarcinas se produce a partir de subunidades de acetato, propionato, y malonato por la acción de una enzima policétido sintasa de tipo II (PKS). Esto ha demostrado que los primeros pasos biosintéticos generan una anguciclinona intermediaria (por ejemplo, prejadomicina **26** / homoprejadomicina **27**, dehidrorabelomicina **28**) que posteriormente sufre una reorganización estructural compleja a través de una escisión oxidativa del enlace C5-C6 para formar el esqueleto

<sup>11</sup> Pahari P.; Kharel M. K.; Shepherd M. D.; van Lanen S. G.; Rohr J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1216–1220.

benzofuranona de las gilvocarcinas.<sup>12</sup> Entre las enzimas involucradas en el proceso de biosíntesis se encuentran una cetosintasa (GilA), un factor de alargamiento de cadena (GilB), una proteína portadora de acilo (GilC), una proteína transacilasa portadora de malonil-CoA; Acilo (MCAT) homólogos (GilP, GilQ), una ceto reductasa PKS-asociada (GilF) y dos ciclaza (GilK, GilG). La acción posterior de otras enzimas como oxigenasas (GilOI, GilOII, GilOIII, GilOIV), una oxidoreductasa (GilR), una metil transferasa (GilMT), una reductasa (GilH), una C-glicosiltransferasa (GilGT), enzimas deoxiazucar biosintéticas (GilD, GilE, GilU), y otras enzimas con funcionalidad desconocida (GilM, GilN, GilL, and GilV) se cree que completan las etapas restantes (Esquema 3).



**Esquema 3. Biosíntesis de las Gilvocarcinas.**

<sup>12</sup> Tibrewal N.; Pahari P.; Wang G.; Kharel M. K.; Morris C., Downey T.; Hou Y.; Bugni T. S.; Rohr J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18181–18184.

## ANTECEDENTES

## 1. Síntesis de C-arilglucósidos

Un aspecto fundamental que se ha convertido en un reto para la síntesis de este tipo de compuestos, es el control de la estereoquímica del carbono anomérico.<sup>1</sup> A partir del reconocimiento de la importante utilidad de los C-arilglucósidos en medicina, se han desarrollado diversos métodos de C-glicosidación, algunos de los cuales se describen a continuación. Sin embargo, actualmente no existe un método general para controlar la estereoselectividad en la formación del enlace C-C.

## 2.1. Reacciones electrofílicas

Las reacciones electrofílicas son el método más común para la C-glicosidación, principalmente por la relativa accesibilidad del azúcar electrofílico y a la reactividad catiónica de la posición anomérica (Figura 7).

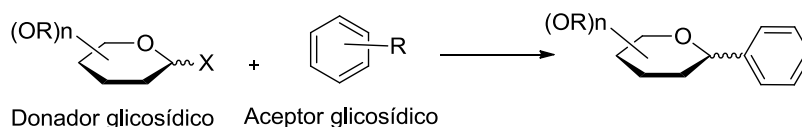


Figura 7. Estructura de un donador y aceptor glicosídico.

Los principales donadores electrofílicos usados comúnmente son los glicosil haluros, lactonas, glicales, lactoles, entre otros<sup>2</sup> (Figura 8).

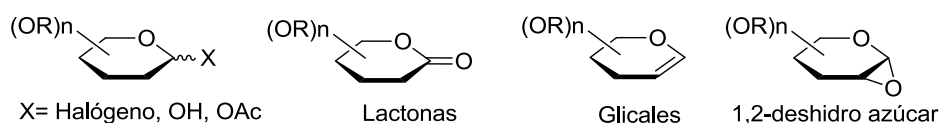


Figura 8. Ejemplos de donadores glicosídicos.

<sup>1</sup> a) Sears P.; Wong C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2300–2324; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2446–2471. b) Koester D. C.; Holkenbrink A.; Werz D. B. *Synthesis* **2010**, 3217–3242. c) Kaelin D. E.; Lopez O. D.; Martin S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6937–6938.

<sup>2</sup> Jaramillo C.; Knapp S. *Synthesis*, **1994**, 1-20.

### 2.1.1. Reactivos de Grignard

Los glicosil haluros son los derivados electrofílicos más usados en la síntesis de C-arilglicósidos. En ellos, los haluros funcionan como buenos grupos salientes en presencia de ácidos de Lewis.

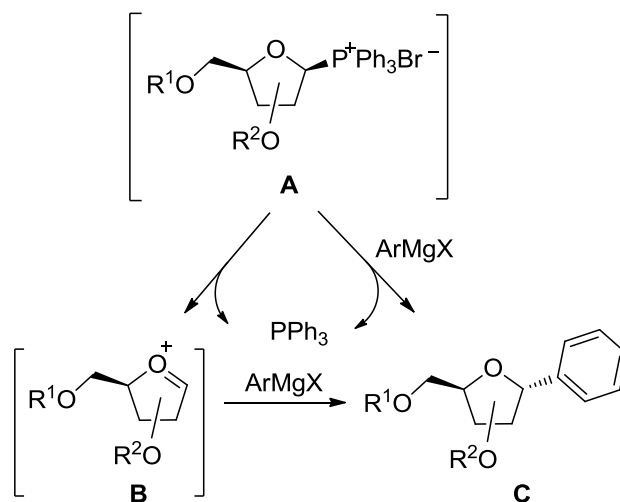
Un ejemplo de lo anterior es el trabajo reportado por Cossy<sup>3</sup> en 2014, en donde se describe la formación de C-arilfuranósidos a partir de la adición de reactivos de Grignard y furanosil haluros catalizada por PPh<sub>3</sub> (Tabla 1).

**Tabla 1. Reactivos de Grignard en la formación de C-arilfuranósidos.**

Experimento	Haluro furanosilo	PPh <sub>3</sub> (mol %)	dr ( $\alpha/\beta$ )	Rendimiento %
1		Ninguno	n.d.	31
2		5 mol %	1:4.9	82
3		Ninguno	>9:1	56
4		5 mol %	>9:1	80
5		Ninguno	2.7:1	62
6		5 mol %	2.5:1	74
7		5 mol %	—	—
8		5 mol %	—	—
9		5 mol %	—	No reacción

<sup>3</sup> Nicolas L.; Angibaud P.; Stansfield I.; Meerpoel L.; Reymond S.; Cossy J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 849–852.

El mecanismo de reacción para la formación de los  $\alpha$  y  $\beta$  C-furanósidos no está bien definido. Por una parte, este grupo de investigación propone la formación de un intermediario fosfonio **A**, resultado del ataque de la  $\text{PPh}_3$  a furanosil haluro y finalmente un ataque por reactivos de Grignard. Por otro lado, no descartan la posibilidad de la formación del intermediario oxonio **B** a partir de **A**, el cual sería la especie electrofílica que es atrapada por el reactivo de Grignard (Esquema 4).

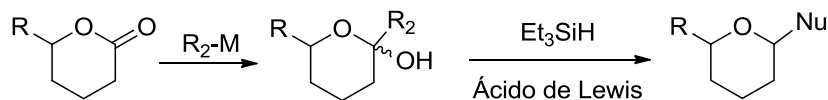


**Esquema 4. Mecanismo de reacción para la formación de C-arilfuranósidos propuesto por Cossy.**

Aunque el desplazamiento directo de un grupo saliente en la posición anomérica por un reactivo organometálico de arilo es un método útil para la preparación de C-arilglicósidos, se carece de generalidad y se obtiene mala estereoselectividad en algunos casos.

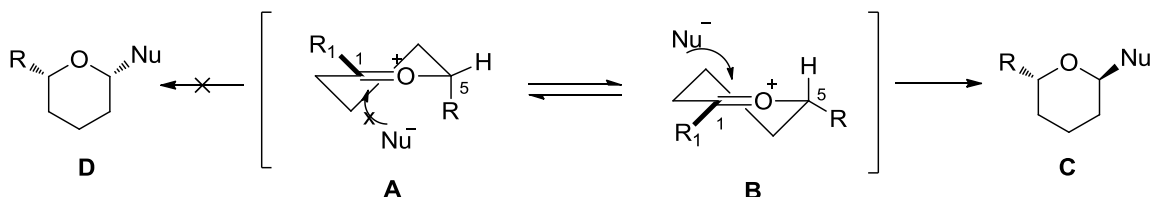
Existe un método muy útil de C-glicosidación que consta de dos etapas y fue desarrollado por Kishi.<sup>4</sup> La primera etapa consiste en la adición de un reactivo organometálico sobre un electrófilo, en este caso una lactona derivada de un carbohidrato, seguido de la reducción del lactol resultante con  $\text{Et}_3\text{SiH}$  y un ácido de Lewis para obtener de esta manera el C-glicósido (Esquema 5).

<sup>4</sup> a) Lewis M. D.; Cha J. K.; Kishi Y. J. *Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976-4978. b) Babirad S. A.; Wang Y.; Kishi Y. J. *Org. Chem.* **1987**, *52*, 1370-1372.



**Esquema 5. Método de C-glicosidación de Kishi.**

Este método originalmente fue aplicado en la obtención de C-piránósidos, pero a la fecha se ha usado ampliamente también en la síntesis de C-furanósidos.<sup>5</sup> En los primeros, la estereoselectividad de la etapa de reducción se explica por medio de la formación inicial de un ión oxocarbenio debido a la reacción del lactol con un ácido de Lewis, el cual al ser tratado con un nucleófilo (en este caso un hidruro), el ataque de éste se lleva a cabo sobre la conformación menos impedida y en la que el sustituyente en C-5 se encuentra en posición pseudoecuatorial (**B**) (Esquema 6).



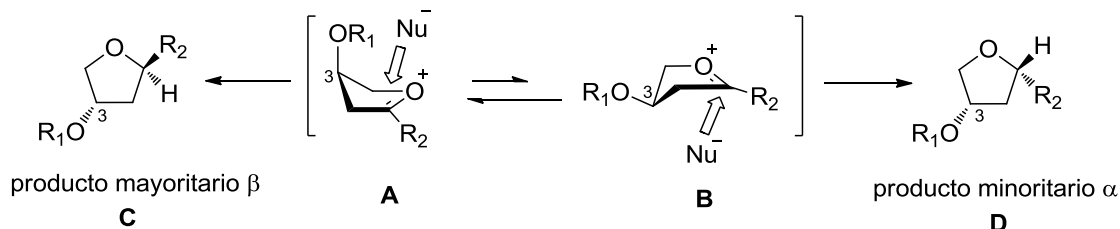
**Esquema 6. Mecanismo de la etapa de reducción en el método de Kishi.**

En el caso de las furanosas, la estereoselectividad en la reducción del lactol intermediario es explicada por el modelo de Woerpel, el cual atribuye la estereoselectividad a la conformación adoptada por el ión oxocarbenio que es generado por el ácido de Lewis, siendo la conformación más favorecida aquella en la que el sustituyente alcoxi de la posición 3 se encuentra en posición pseudo-axial (**A**), lo anterior, debido a que en esta posición, el átomo de oxígeno puede estabilizar de manera más eficiente la carga positiva por efectos electrostáticos. Posteriormente, el ataque del nucleófilo en la etapa de reducción ocurre por la cara interna, evitando interacciones eclipsadas con los

<sup>5</sup> a) Oddo A.; Holl R. *Carbohydr. Res.* **2012**, 359, 59–64. b) Shing T. K. M.; Gillhouley J. G. *Tetrahedron* **1994**, 50, 8685-8698.

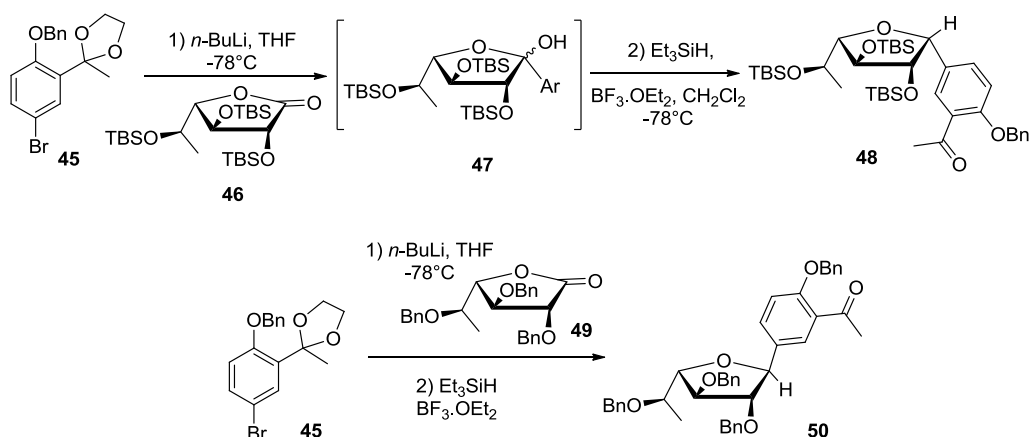


sustituyentes presentes en C-2,<sup>6</sup> generando el producto con los sustituyentes 1,3-*trans* como el producto mayoritario (**C**) (Esquema 7).



**Esquema 7. Mecanismo de la etapa de reducción en el método de Woerpel.**

Recientemente, en nuestro laboratorio se llevó a cabo un estudio acerca de la influencia de los grupos protectores presentes en C-2 y C-3 en la estereoselectividad del producto de C-glicosidación,<sup>7</sup> encontrando que existe una marcada preferencia por la formación del anómero  $\alpha$  (**48**) cuando el grupo protector de los grupos hidroxilos es TBS. Sin embargo, el anómero  $\beta$  (**50**), se obtiene como producto mayoritario si se parte de la lactona bencilada **49** (Esquema 8).



**Esquema 8. Influencia del grupo protector en la estereoselectividad de la C-arilglicosidación.**

<sup>6</sup> a) Smith D. M.; Tran M. B.; Woerpel K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14149 – 14152. b) Smith D. M.; Woerpel K. A., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2063 – 2066. c) Larsen C. H.; Ridgway B. H.; Shaw J. T.; Smith D. M.; Woerpel K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879 – 10884.

<sup>7</sup> Cortezano-Arellano O.; Meléndez-Becerra C. A.; Cortés F.; Sartillo-Piscil F.; Cordero-Vargas A. *Carbohydr. Res.* **2014**, *393*, 51–59.

### 2.1.2. Anillos de 3 miembros que contienen oxígeno

Existen varios reportes en la literatura que describen la apertura de epóxidos por diferentes nucleófilos organometálicos, tales como aril derivados de aluminio,<sup>8</sup> titanio,<sup>9</sup> boro,<sup>10</sup> zinc,<sup>11</sup> magnesio,<sup>12</sup> cobre<sup>13</sup> y litio,<sup>14</sup> pero en su mayoría estas estrategias proceden con una baja estereoselectividad, pues en varios casos se obtiene mezcla de glicósidos  $\alpha$  y  $\beta$ . Otra limitante es la falta de disponibilidad comercial de muchos nucleófilos de arilo.

Un reporte reciente de C-arilglicosidación con buena estereoselectividad mediante la estrategia mencionada fue informado por Mukherjee y colaboradores<sup>15</sup> en 2015. Este grupo de investigación reportó la síntesis de varios C-arilglicósidos por medio de la apertura regioselectiva de epóxidos usando arilzincatos como nucleófilos. Estos nucleófilos pueden ser fácilmente obtenidos a partir del intercambio B-Zn de ácidos borónicos. La diastereoselectividad obtenida en la  $\alpha$ -arilación es explicada por la formación del reactivo de fenil-zinc **52** con carácter de ácido de Lewis que activa el anillo de epóxido y de esa manera asiste la formación del ión oxocarbenio **53b**, conllevando a la adición intramolecular del sustituyente aromático sobre el carbono anomérico. El ataque *sin* del reactivo de aril-zinc al carbono anomérico da como resultado exclusivamente el  $\alpha$ -arilglicósido **55** (Esquema 9).

---

<sup>8</sup> Rainier J. D.; Cox J. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2707-2709.

<sup>9</sup> Parrish, J. D.; Little, R. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1439-1442.

<sup>10</sup> Allwein, S. P.; Cox, J. M.; Howard, B. E.; Johnson, H. W. B.; Rainier, J. D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1997-2009.

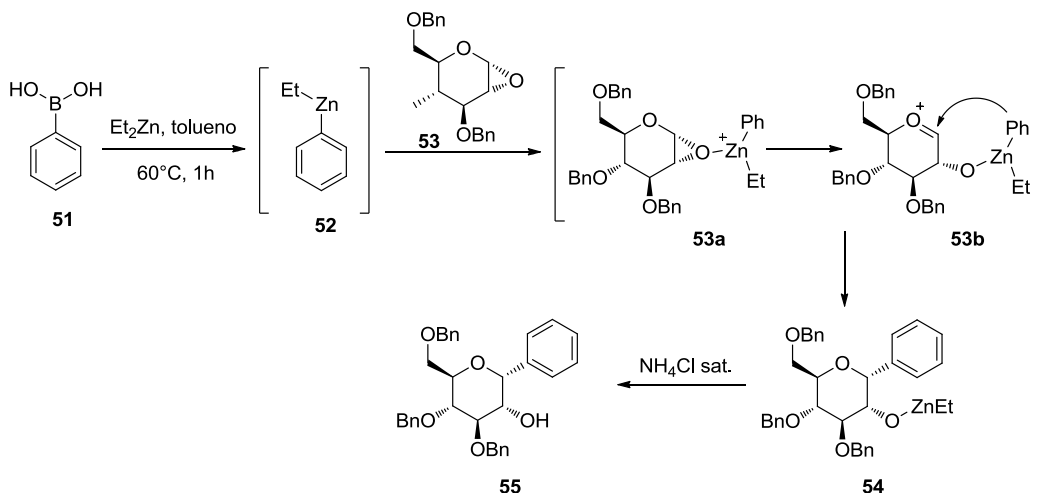
<sup>11</sup> a) Grotenbreg, G. M.; Tuin, A. W.; Witte, M. D.; Leeuwenburgh, M. A.; Van Boom, J. H.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Overhand, M. *Synlett* **2004**, 904. b) Xue, S.; Han, K.-Z.; He, L.; Guo, Q.-X. *Synlett* **2003**, 870.

<sup>12</sup> Boulineau, F. P.; Wei, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2281. c) Rainier, J. D.; Allwein, S. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5310.

<sup>13</sup> Bailey, J. M.; Craig, D.; Gallagher, P. T. *Synlett* **1999**, 132-134.

<sup>14</sup> Manabe, S.; Ito, Y.; Ogawa, T. *Chem. Lett.* **1998**, 919.

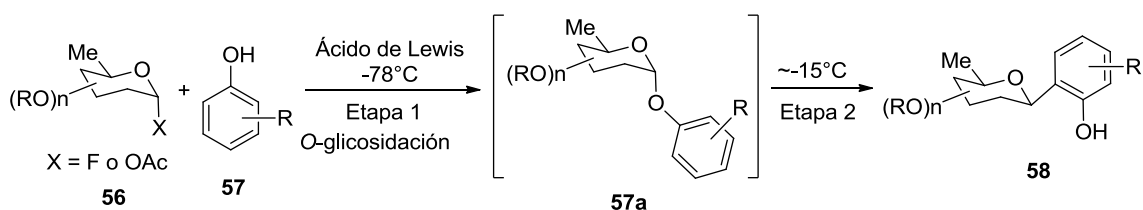
<sup>15</sup> Tatina, M. B.; Kusunuru, A. K.; Mukherjee, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4624-4627.



Esquema 9. C-arylglicosidación por apertura de epóxidos informado por Mukherjee.

### 2.1.3. Transposiciones $O \rightarrow C$

Suzuki y colaboradores desarrollaron un método efectivo para la síntesis de *C*-arylglicósidos a partir de un rearrreglo de *O*-arylglicósidos<sup>16</sup> empleando ácidos de Lewis como promotores. Este método *one pot* en dos etapas consiste inicialmente en la *O*-glicosidación de un halo-azúcar a baja temperatura con un derivado fenólico y posteriormente su conversión *in situ* al *orto*-*C*-glicósido al elevar la temperatura de reacción (Esquema 10).

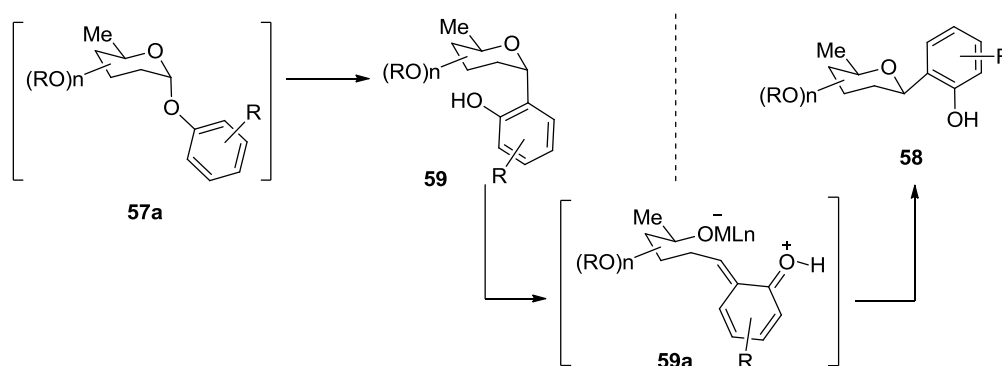


Esquema 10. C-arylglicosidación por transposición  $O \rightarrow C$ .

En este trabajo, se hizo un estudio de la influencia del promotor en la estereoselectividad obtenida, además del efecto de los sustituyentes en el donador glicosídico utilizado y de los grupos protectores presentes.

<sup>16</sup> a) Matsumoto T.; Katsuki M.; Suzuki K., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6935-6938. b) Matsumoto T.; Katsuki M.; Suzuki K., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4629-4632.

Este método difiere de la reacción de Friedel-Crafts en cuanto que a que los sustituyentes aromáticos contienen un grupo OH libre, confiriéndoles un mayor carácter nucleofílico y como consecuencia una mayor reactividad hacia el ión oxonio formado por el ácido de Lewis. El mecanismo de reacción que favorece la estereoselectividad de este método se puede apreciar en el Esquema 11, en donde se muestra que después del rearreglo O→C ocurre la formación de un intermediario quinometano **59a** mediado por el ácido de Lewis,<sup>17</sup> favoreciendo la formación del conformero más estable **58**.



Esquema 11. Mecanismo de la transposición O→C.

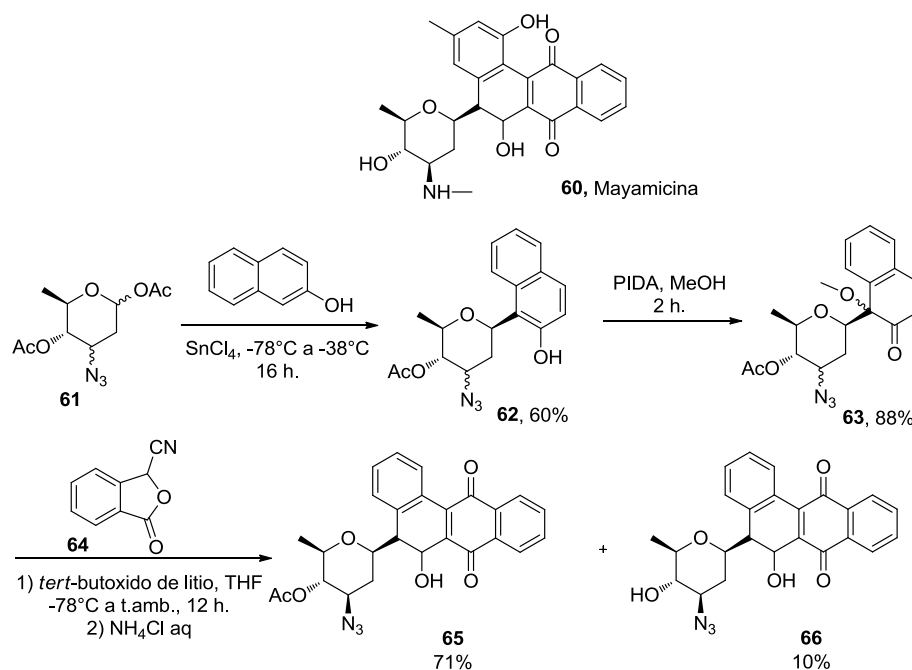
Existen varias síntesis reportadas en donde se hace uso de este tipo de rearreglo, un ejemplo es el trabajo informado por Maiti<sup>18</sup> que consiste en la construcción regio y estereoselectiva del fragmento glicosídico **62** de la anguciclina Mayamicina **60** por medio de la estrategia de glicosidación basada en un rearreglo O-C tipo Fries, anteriormente estudiado por Kometani<sup>19</sup> y Suzuki.<sup>20</sup> Finalmente, una desaromatización del compuesto **62** y anulación de Hauser de **63** permitieron la obtención de los compuestos deseados **65** y **66** (Esquema 12).

<sup>17</sup> Hosoya T.; Ohashi Y.; Matsumoto T.; Suzuki K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 663-666.

<sup>18</sup> Mitra P.; Behera B.; Maiti T. K.; Mal D. J. *Org. Chem.* **2013**, *78*, 9748-9757.

<sup>19</sup> Kometani, T.; Kondo, H.; Fujimori, Y. *Synthesis* **1988**, 1005.

<sup>20</sup> a) Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6935. b) Matsumoto, T.; Katsuki, T.; Jona, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6982.



**Esquema 12. Construcción del fragmento glicosídico 62 de la Mayamicina 60 por Maiti.**

#### 2.1.4. Ciclaciones

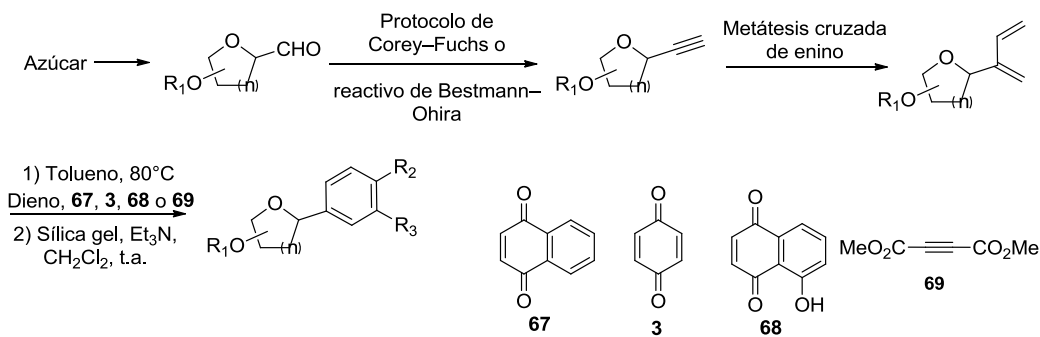
Una alternativa muy poderosa para la construcción de arilglicósidos son las reacciones de cicloadición. La cicloadición de Diels-Alder es una reacción muy importante que permite la construcción de anillos de 6 miembros, incluyendo anillos aromáticos, mismos que para fines de la síntesis de *C*-arilglicósidos, ha sido una de las principales estrategias usadas.<sup>21</sup>

Un ejemplo de ello es el trabajo reportado por Kaliappan<sup>22</sup> en donde se lleva a cabo la síntesis de varios *C*-arilglicósidos mediante la reacción de Diels-Alder entre varios dienos (preparados a partir de metátesis cruzada de enino, Esquema 13) y cuatro diferentes dienófilos, **67**, **3**, **68** y **69**. A pesar de que este trabajo demuestra la gran utilidad de este tipo de cicloadición en la síntesis de *C*-arilglicósidos provenientes de diferentes azúcares,

<sup>21</sup> Schmidt R. R.; Frick W.; Haag-Zeino B.; Apparao S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4045-4048.



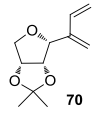
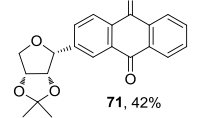
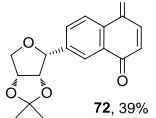
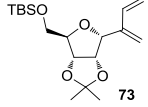
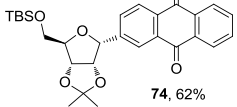
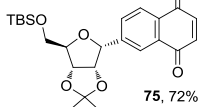
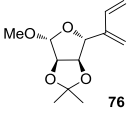
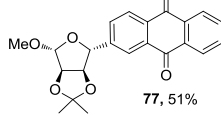
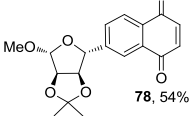
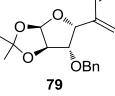
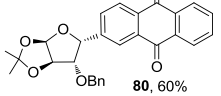
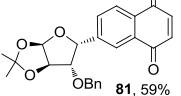
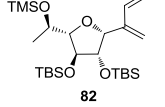
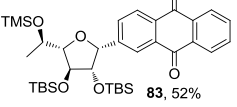
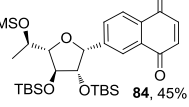
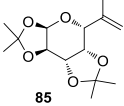
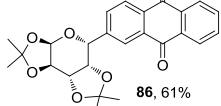
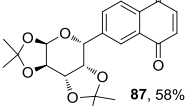
<sup>22</sup> Subrahmanyam A. V.; Palanichamy K.; Kaliappan K. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8545 – 8556.

tiene la limitante de que los productos obtenidos contienen el sustituyente glucósido en posición *meta* y por lo tanto no es aplicable directamente a la síntesis de productos naturales. En la tabla 2 se muestran algunos ejemplos de los C-arilglucósidos preparados por esta metodología.



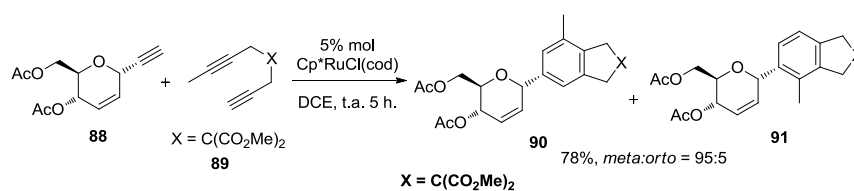
### Esquema 13. C-Arilglucosidación por Kaliappan por Diels-Alder.

Tabla 2. Reacción de Diels-Alder en la formación de C-arilfuranósidos.

Experimento	1,3-dieno / dienófilo		
1			
2			
4			
5			
6			
7			

Las ciclotrimerizaciones [2+2+2] han sido reportadas como una manera de construir la parte aromática de C-arilglucósidos.<sup>23</sup> Un ejemplo es el trabajo reportado por Yamamoto y colaboradores,<sup>24</sup> en el cual se lleva a cabo un estudio detallado de la reacción de cicloadición [2+2+2] catalizada por Cp\*RuCl(cod) (Cp\*= $\eta^5$ -C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>, cod=1,5-ciclooctadieno) entre  $\alpha,\omega$  diinos y C-alquiniilglucósidos o C-diinilglucósidos para la obtención de C-arilglucósidos. En el mismo trabajo aplicaron estas condiciones de reacción para estudiar la regioselectividad al utilizar diinos no simétricos obteniendo resultados moderados (Tabla 3).

Tabla 3. Ciclotrimerización para obtención de C-arilglucósidos.

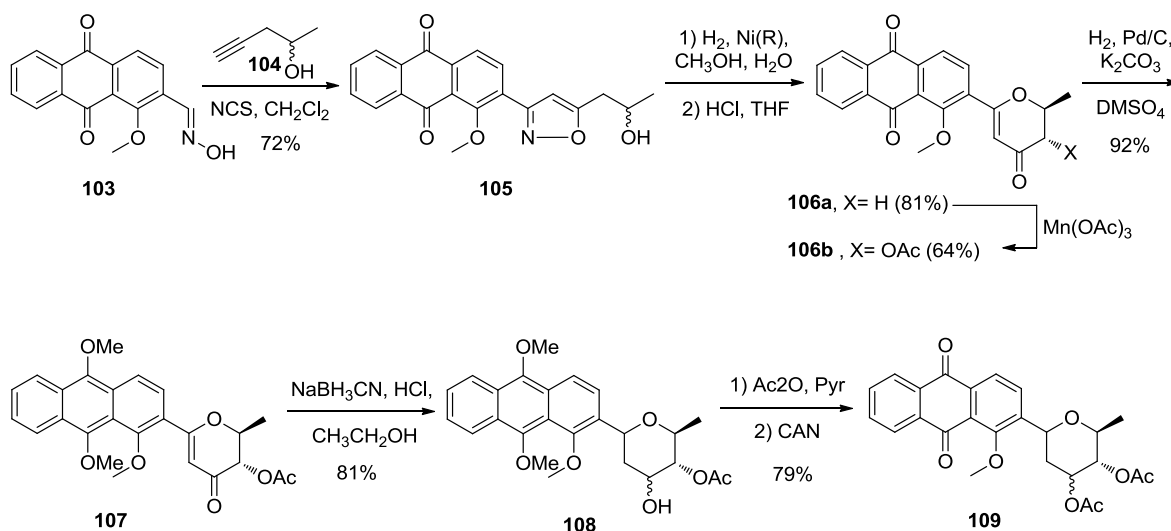


Experimento	C-alquiniilglucósido + 92	C-arilglucósido
1		
2		
3		
4		
5		

<sup>23</sup> McDonald F. E.; Zhu H. Y. H.; Holmquist C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 6605-6606.

<sup>24</sup> a) Yamamoto Y.; Saigoku T.; Nishiyama H.; Ohgai T.; Itoh K. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1768-1775. b) Yamamoto Y.; Kinpara K.; Saigoku T.; Nishiyama H.; Itoh K. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 1287. c) Yamamoto Y.; Arakawa T.; Ogawa R.; Itoh K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12143-12160.

Una novedosa ruta para preparar C-arilglucósidos a partir de precursores no sacáridos fue reportada en 2002 por Hauser y Hu.<sup>25</sup> Esta metodología se basa en una estrategia de cicloadición entre un óxido de aril-nitrilo (derivado de una oxima) y un alquino. En esta transformación, inicialmente se lleva a cabo la cicloadición entre el óxido de nitrilo derivado de la oxima **103** con acetileno para generar el isoxazol **105**, el cual se convierte a la piranona **106a** a través de una hidrogenólisis seguida por una ciclación intramolecular catalizada por ácido. La oxidación de **106a** lleva a la formación del compuesto **106b** como una mezcla de los diastereoisómeros *trans* y *cis*-acetoxi en 68% y 21% de rendimiento respectivamente. La reducción catalítica de **106b** y la metilación *in situ* dio como resultado **107** y finalmente el tratamiento de este compuesto con NaBH<sub>3</sub>CN, protección y una oxidación final los llevó a obtener la quinona (+/-)-**109**. Como podemos ver, a pesar de ser un método sencillo y novedoso, es una síntesis racémica (Esquema 14).



Esquema 14. C-arilglucosidación por cicloadición entre un óxido de aril-nitrilo y un alquino.

<sup>25</sup> Hauser F. M.; Hu X. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 977-978.



### 2.1.5. Acoplamiento con metales

El acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición entre reactivos organometálicos y electrófilos es una de las herramientas más poderosas para la formación de enlaces C-C. Dependiendo del tipo de reactivo organometálico usado en la reacción el acoplamiento, éstas se pueden clasificar como reacción de Stille<sup>26</sup> (organoestannanos), reacción de Suzuki<sup>27</sup> (organoboranos) y reacción de Negishi<sup>28</sup> (organozincatos).

#### 2.1.5.1. Reacción de Stille

Un ejemplo de este tipo de acoplamiento en la C-arilglicosidación es el trabajo reportado por el grupo de Zhu<sup>29</sup> en 2015, quienes sintetizaron el antibiótico antitumoral derodinosilurdamicina A. Las principales etapas de esta síntesis consisten en un acoplamiento de Stille entre el estannano **118** y el compuesto tetracíclico **117**, preparado a su vez por medio de una serie de reacciones entre las cuales destacan la adición de la especie de litio derivada del (*R*)-2-bromo-ciclohex-2-en-1-ol **110** con el epóxido quiral **111** en presencia de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, dihidroxilación de **112** catalizada por osmiato de potasio y la protección selectiva del diol generado, una posterior oxidación de Swern y la oxidación de Saegusa mediada por Paladio. Anulación de Hauser entre la enona **114** con el cianoftálico **115** y posterior metilación para mayor estabilidad del aducto formado. Desprotección y

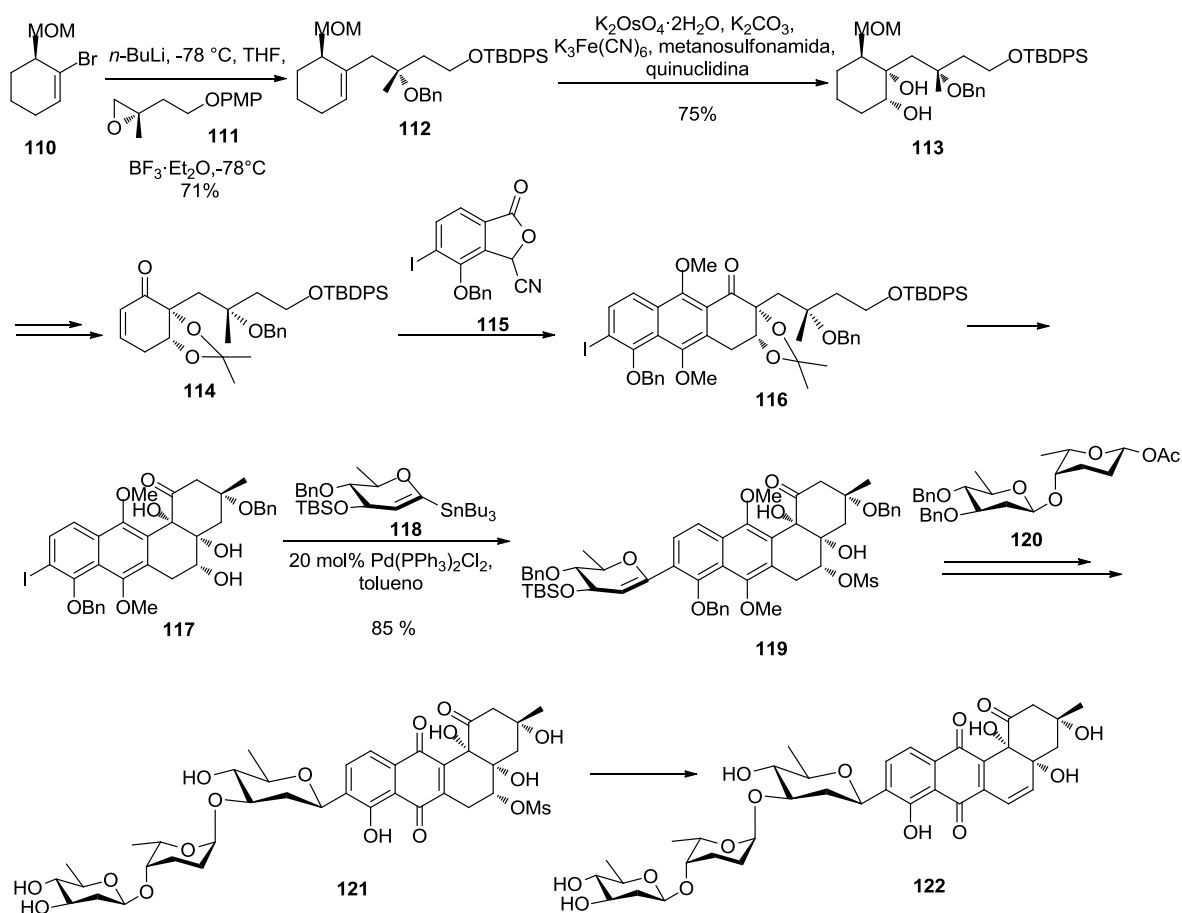
<sup>26</sup> a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638. b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4981-4991. c) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998. d) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1613-1618.

<sup>27</sup> a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867. b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437-3440. c) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519.

<sup>28</sup> a) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684. b) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821-1823. c) King, A. O.; Negishi, E.; Villani, F. J. Jr.; Silveira, A. Jr. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358-360.

<sup>29</sup> Khatri H. R.; Nguyen H.; Dunaway J. K.; Zhu J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13553 – 13557.

consecutiva oxidación de Swern sobre el alcohol primario seguida de un acoplamiento pinacol, oxidación de Swern y desprotección del acetónido (Esquema 15).



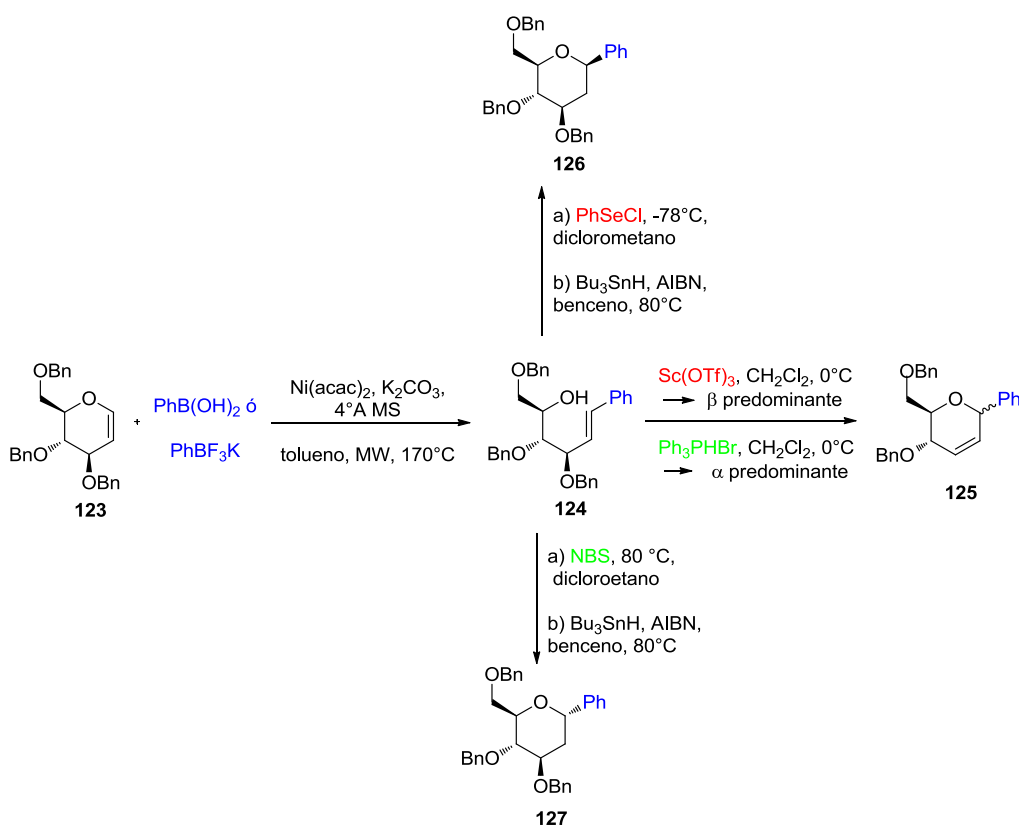
Esquema 15. C-arilglicosidación por reacción de Stille en la síntesis de la Derodinosilurdamicina A.

### 2.1.5.2. Reacción de Heck

Ye y colaboradores reportaron una estrategia de “apertura y cierre de anillo” para la preparación de 2-desoxiaril-C-glicósidos partiendo del glical (**123**).<sup>30</sup> Las etapas clave en este trabajo consisten en la 5-O-β eliminación regioselectiva (por reacción de varios ácidos arilborónicos o ariltrifluoroboratos de potasio), la cual conlleva a la apertura de anillo para

<sup>30</sup> Liu C. F.; Xiong D. C.; Ye X. S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4676–4686.

generar el producto, **124**. Este último se sometió a una ciclación mediada por ácidos de Lewis o ácidos próticos, PhSeCl o NBS para formar así los correspondientes *C*-arilglucósidos **125**, **126**, **127**. Este grupo de investigación resalta que su metodología les permite obtener de manera estereoselectiva los  $\alpha$  o  $\beta$ -*C*-arilglucósidos dependiendo del uso de Ph<sub>3</sub>PBr o Sc(OTf)<sub>3</sub>, respectivamente para mediar la ciclación. Por otro lado, el tratamiento de los productos de apertura de anillo con PhSeCl o con NBS favorece la formación de los  $\beta$  y  $\alpha$ -*C*-arilglucósidos **126** y **127**, respectivamente (Esquema 16).



Esquema 16. 2-desoxiaril-*C*-glucósidos por apertura y cierre de anillo.

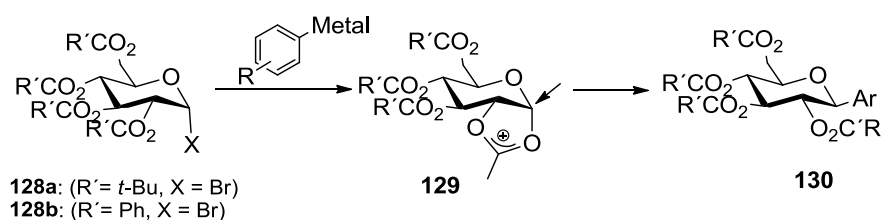
### 2.1.5.3. Reactivos de Aril-zinc

En 2009, Gagné<sup>31</sup> describió el acoplamiento de Negishi estereoselectivo catalizado por Ni(COD)<sub>2</sub>/ Zn (*R*)-Ph-pybox, obteniendo productos con buena estereoselectividad ( $\beta/\alpha$ ,

<sup>31</sup> Gong H.; Andrews R. S.; Zuccarello J. L.; Lee S. J.; Gagne M. R. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 879-882.

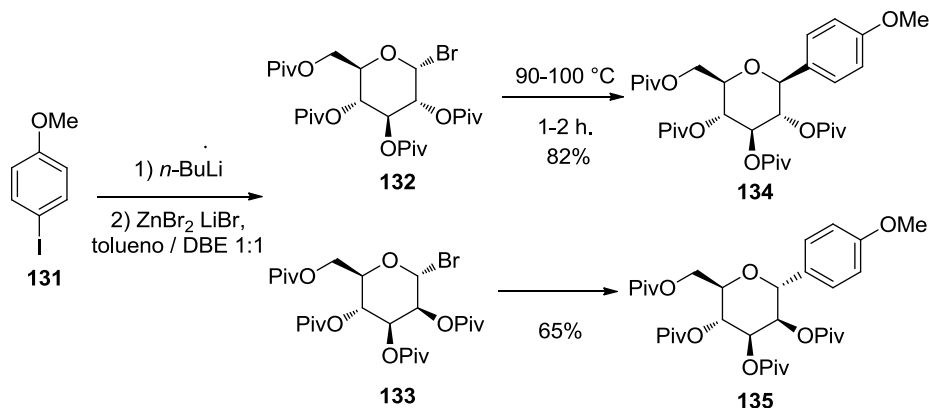
12:1), sin embargo, la alta cantidad de sales de Níquel requeridas (10%) y la alta toxicidad de este elemento limitan la aplicación de este acoplamiento a nivel industrial.

Más tarde, Lemaire<sup>32</sup> desarrolló un acoplamiento cruzado, libre de metales de transición y altamente estereoselectivo entre 1-bromo glicósidos y reactivos de aril o heteroarilzinc. En este trabajo, se propone un mecanismo iónico que involucra la participación anquimérica vía un intermediario bicíclico **129** para posteriormente llevar a cabo una adición nucleofílica con inversión del centro anomérico (Esquema 17).



**Esquema 17. Mecanismo iónico de glicosidación con reactivos de aril o heteroarilzinc propuesto por Lemaire.**

El efecto anquimérico del grupo protector en la estereoselectividad fue evaluado en la reacción con el derivado de la glucosa **132** y el derivado de la manosa **133** obteniendo diferentes selectividades en los productos **134** y **135** (Esquema 18).



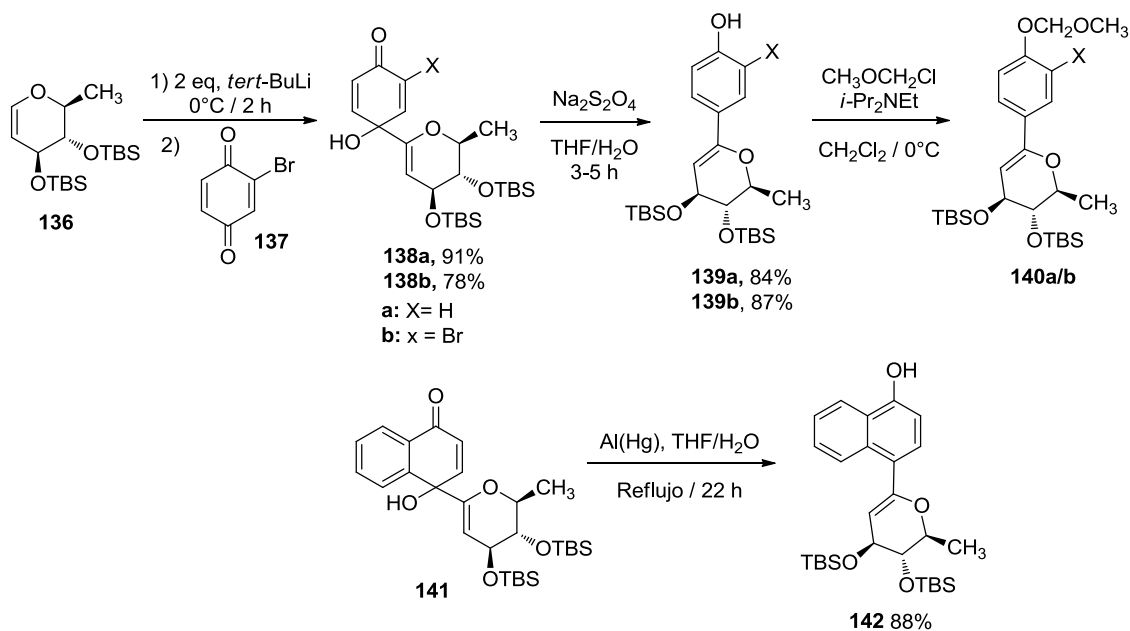
**Esquema 18. Efecto del grupo protector en los productos 134 y 135.**

<sup>32</sup> Lemaire S.; Houpis I. N.; Xiao T.; Li J.; Digard E.; Gozlan C.; Liu R.; Gavryushin A.; Diene C.; Wang Y.; Farina V.; Knochel P. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1480-1483.

### 2.1.6. Polaridad inversa

A la fecha existen muy pocos trabajos reportados en donde se hace uso del denominado “umpolung”. Esta estrategia, muy poco explorada, consiste en la utilización de un litioglicial para su adición a una quinona o cetal-quinona (fuente aromática electrofílica) y una aromatización reductiva o no reductiva del aducto.

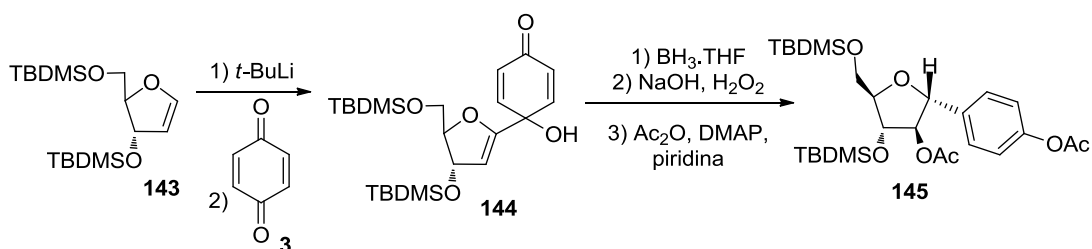
En 1991, Parker y colaboradores<sup>33</sup> iniciaron el estudio de esta alternativa para la preparación de *C*-arilglicales, así mismo plantearon la posibilidad de la aplicación de este método en la síntesis de las gilvocarcinas. Las etapas clave de este estudio consisten en la adición del glicial litiado derivado de **136** a la quinona **137**, generando de esta manera el aducto **138** y una posterior aromatización reductiva de **139 a/b** con ditionito de sodio con amalgama de aluminio/mercurio del naftoquinol **141**, lo que permitió obtener satisfactoriamente los *p*-hidroxi aril-glicales **140 a/b** y **142** (Esquema 19).



Esquema 19. Polaridad inversa en la preparación de *C*-arilglicales por Parker y colaboradores.

<sup>33</sup> a) Parker K. A.; Coburn C. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5547-5550. b) Parker K. A.; Coburn C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8516-8518.

Más tarde, este mismo grupo de trabajo amplió su metodología a la síntesis de C-aril furanósidos.<sup>34</sup> La síntesis consiste en la adición del derivado litiado de **143** a una quinona sustituida o no sustituida como **3** para generar de esta manera el quinol glicol **144**. El tratamiento de **144** con  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  seguido de peróxido de hidrógeno básico y finalmente una acetilación lleva a obtener el C-aril furanósido **145** (Esquema 20).

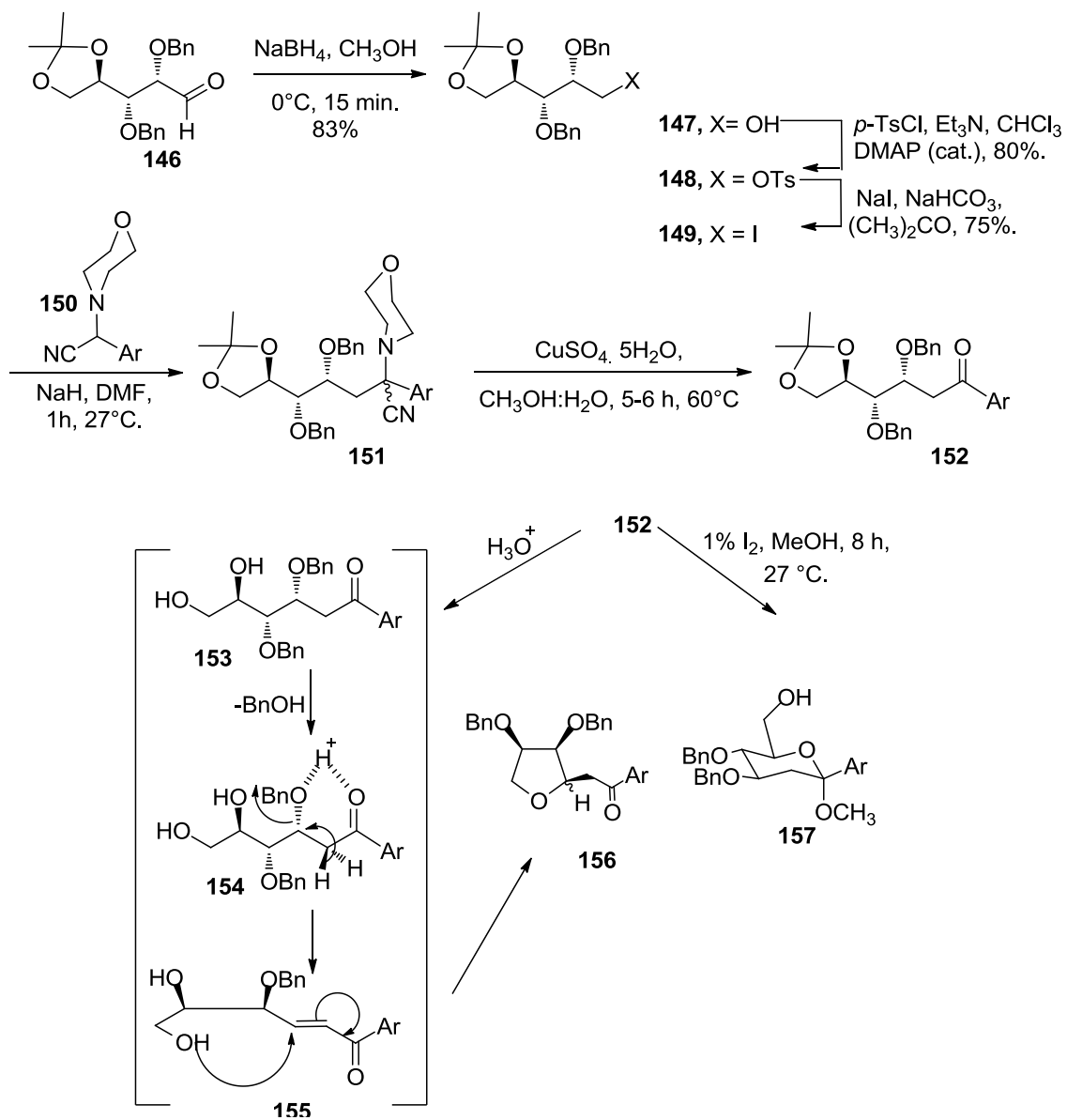


**Esquema 20. Aplicación de polaridad inversa en la síntesis de C-arilfuranósidos.**

Más tarde, en 2002 Aidhen,<sup>35</sup> reportó la síntesis de 2-desoxi-C-arilglicósidos mediante la estrategia de “polaridad invertida.” La síntesis comienza con la preparación del compuesto yodado **149**, obtenido luego de la reducción del aldehído **146**, la protección del alcohol generado y la sustitución de este con  $\text{NaI}$ . La reacción de **149** sobre el  $\alpha$ -aminonitrilo **150** generó el producto alquilado **151** el cual fue sometido a hidrólisis con  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  mismo que llevó a la obtención de la cetona **152**. Una vez preparada **152**, encontraron que usando diferentes condiciones de desprotección del cetal de isopropilideno se podía favorecer convenientemente la formación de C-alkil furanósidos ó de metil 2-deoxi-C-aril piranósidos. Para la obtención de los C-alkil furanósidos es necesario realizar la hidrólisis del cetal y el mecanismo que plantean involucra la quelatación entre el carbonilo y el grupo bencilo, lo que promueve una eliminación y la formación de un aceptor de Michael **155**. Una reacción de Michael intramolecular lleva a la formación del producto **156** con una selectividad considerable. Por otro lado, la desprotección del cetal con  $\text{I}_2$  en metanol generó el glucopiranósido derivado **157** (Esquema 21).

<sup>34</sup> Parker K. A.; Su D. S. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2191-2194.

<sup>35</sup> Vijayasaradhi S.; Aidhen I. S. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1739-1742.



Esquema 21. Síntesis de 2-desoxi-C-arilglicósidos mediante polaridad invertida por Aidhen.

## 2.2. Gilvocarcinas.

Las gilvocarcinas son una clase de C-arilglucósidos aislados de una especie de *Streptomyces*<sup>36</sup>. Estos productos naturales presentan importantes actividades biológicas, incluyendo actividad antibacteriana y antitumoral.<sup>37</sup> Lo anterior, aunado al reto sintético que representa el inusual enlace C-glicosídico unido a una estructura altamente funcionalizada, ha generado un especial interés de diferentes grupos de investigación en desarrollar metodologías dirigidas a la síntesis de este tipo de productos naturales.

Estructuralmente, las gilvocarcinas contienen un anillo tetracíclico aromático (6H-benzo[b]-nafto[1,2-b]piran-6-ona) al cual se encuentra unido una unidad de fucosa en forma de furanoilo en la posición C-4. Dependiendo del sustituyente ubicado en C-8, se pueden nombrar tres gilvocarcinas diferentes: la gilvocarcina M (R= metil) **1a**, la gilvocarcina V (R= vinil) **1b** y la gilvocarcina E (R = etil) **1c** (Figura 9).

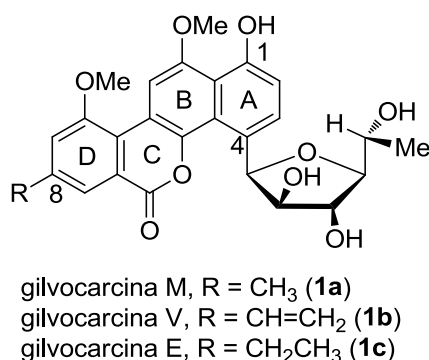


Figura 9. Estructura de la Gilvocarcinas M, V y E.

### 2.2.1. Actividad biológica

La gilvocarcina V (GV) **1b**, el producto principal de *Streptomyces griseoflavus* Gö 3592<sup>38</sup> y de diversas cepas de otros *Streptomyces*, es el miembro más estudiado de los de tipo

<sup>36</sup> Hou J.; Liu P.; Qu H.; Fu P.; Wang Y.; Wang Z.; Li Y.; Teng X.; Zhu W. *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 523–526.

<sup>37</sup> McGee L. R.; Misraf R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2386–2389.

<sup>38</sup> Breiding-Mack S.; Zeeck A. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 953–960.



gilvocarcina C-arilglicósidos, debido a su potente actividad bactericida, viricida, citotóxica y antitumoral. Es uno de los compuestos antitumorales fuertes entre este tipo de fármacos, que en concentraciones bajas mantienen una baja toxicidad *in vivo*.

En su estructura contiene una inusual D-fucofuranosa C-glicosídica y una cadena lateral de vinilo en C-8. Se ha determinado que este último grupo funcional es requisito crítico para la actividad biológica de la Gilvocarcina V. La cadena lateral vinilo en C-8 lleva a cabo una fotocicloaddición [2+2] con los residuos timina del ADN<sup>39</sup> mientras que el resto D-fucofuranosa es probable que interactúe con la histona H3.<sup>40</sup> Los congéneros minoritarios gilvocarcina M **1a** y gilvocarcina E **1c**, en los que el grupo vinilo es sustituido por un grupo metilo y un grupo etilo respectivamente, son significativamente menos activas.<sup>41</sup>

### 2.2.2. Síntesis total de las gilvocarcinas

Como mencionamos anteriormente, debido a la actividad biológica que presentan las gilvocarcinas y particularmente la gilvocarcina V, estos compuestos han representado un reto en síntesis orgánica. A partir del conocimiento de su actividad como antitumorales, diversos grupos de investigación han enfocado sus esfuerzos en la síntesis de las gilvocarcinas, siendo hasta la fecha una verdadera dificultad el obtener el producto natural con el fragmento glicosídico en su estructura.<sup>42</sup> Por lo anterior, existen diversas

<sup>39</sup> a) McGee L. R.; Misra R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2386–2389. b) Knobler R. M., Radlwimmer F. B.; Lane M. J., *Nucleic Acids Res.* **1992**, *20*, 4553–4557.

<sup>40</sup> Liu T.; Kharel M. K.; Fischer C.; McCormick A.; Rohr J. *Chem. Bio. Chem.* **2006**, *7*, 1070–1077.

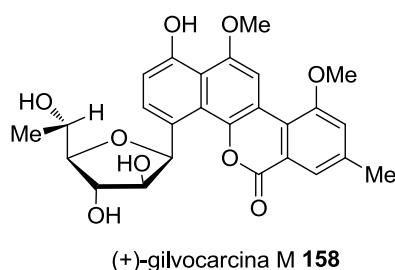
<sup>41</sup> Elespuru, R. K.; Gonda, S. K. *Science* **1984**, *223*, 69–71.

<sup>42</sup> a) Sumida Y.; Harada R.; Kato-Sumida T.; Johmoto K.; Uekusa H.; Hosoya T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6240–6243. b) Cortezano-Arellano O.; Cordero-Vargas A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 602–604. c) Patra A.; Pahari P.; Ray S.; Mal D. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 9017-9020. d) Takemura I.; Imura K.; Matsumoto T.; Suzuki K., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2503-2505. e) James C. A.; Snieckus V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8149-4152. f) Deshpande P. P.; Martin O. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6313-6316. g) Hart D. J.; Merriman G. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5093-5096. h) Jung M. E.; Jung Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2517-2520. i) McKenzie T. C.; Hassen W.; Macdonald S. J. F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5435-5436.

síntesis del aglicón de las gilvocarcinas (defucogilvocarcina) y hasta la fecha una única síntesis total de estos productos naturales ha sido reportada.<sup>43</sup>

### 2.2.3. Síntesis de Suzuki de la gilvocarcina M

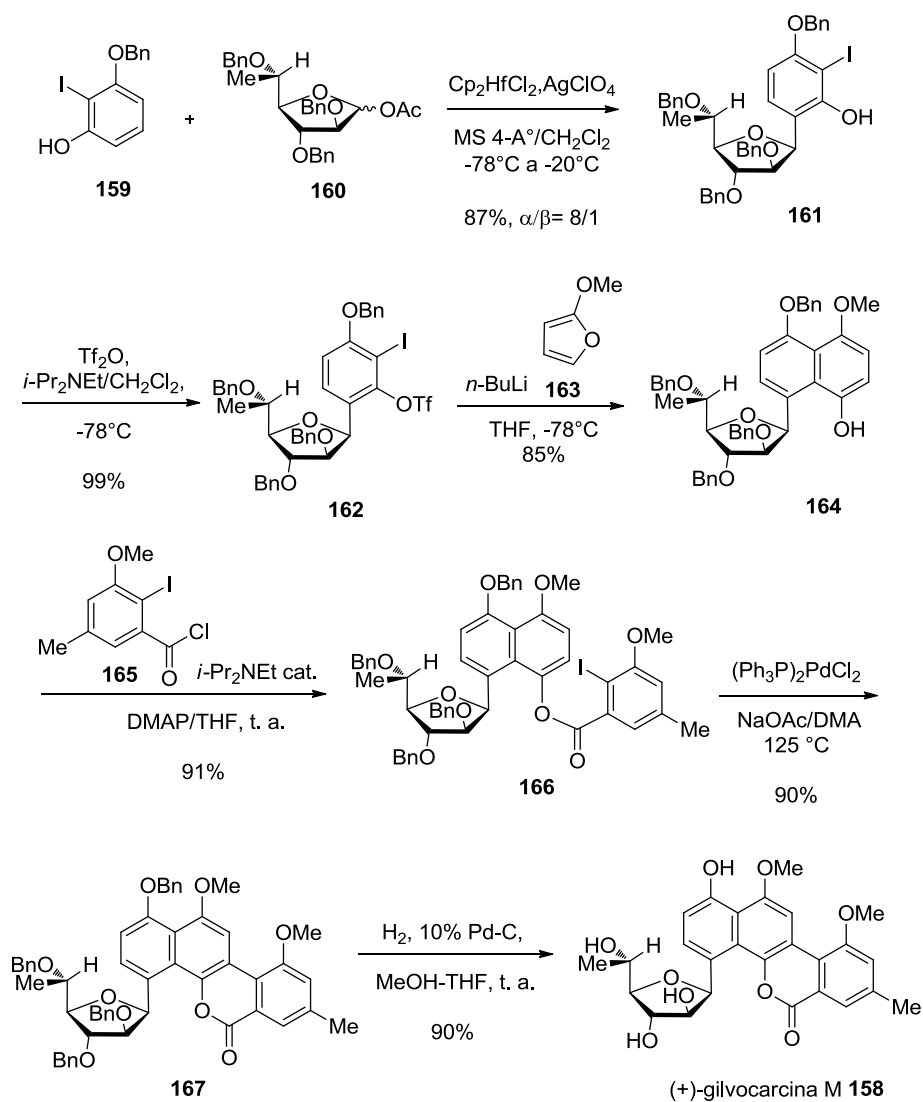
Hasta antes del trabajo realizado por Suzuki y colaboradores en 1992, sólo se tenía establecida la estereoquímica relativa del producto natural basada en cristalografía de rayos X y sin mayor demostración. Este grupo de investigación sintetizó la (+)-gilvocarcina M **158** permitiendo establecer la configuración absoluta de la gilvocarcina M **1a**, y demostrando además que la (+)-gilvocarcina en realidad era el enantiómero del producto natural, gracias a la comparación con los datos reportados para este último<sup>51a</sup> (Figura 10).



**Figura 10. Estructura de la (+)-Gilvocarcina.**

En esta síntesis destacan dos importantes etapas clave: 1) *O*-glicosidación-transposición *O*→*C* regio y estereoselectiva mediada por  $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgClO}_4$  (en la posición *orto* al hidroxilo desprotegido del yodofenol **159**, la cual fue el mayor obstáculo debido a la dificultad de controlar la estereoselectividad del producto de glicosidación, es decir  $\alpha$  o  $\beta$ ) y 2) cicloadición regioselectiva [4+2] entre el bencino derivado de **162** y 2-metoxifurano **163** (Esquema 22).

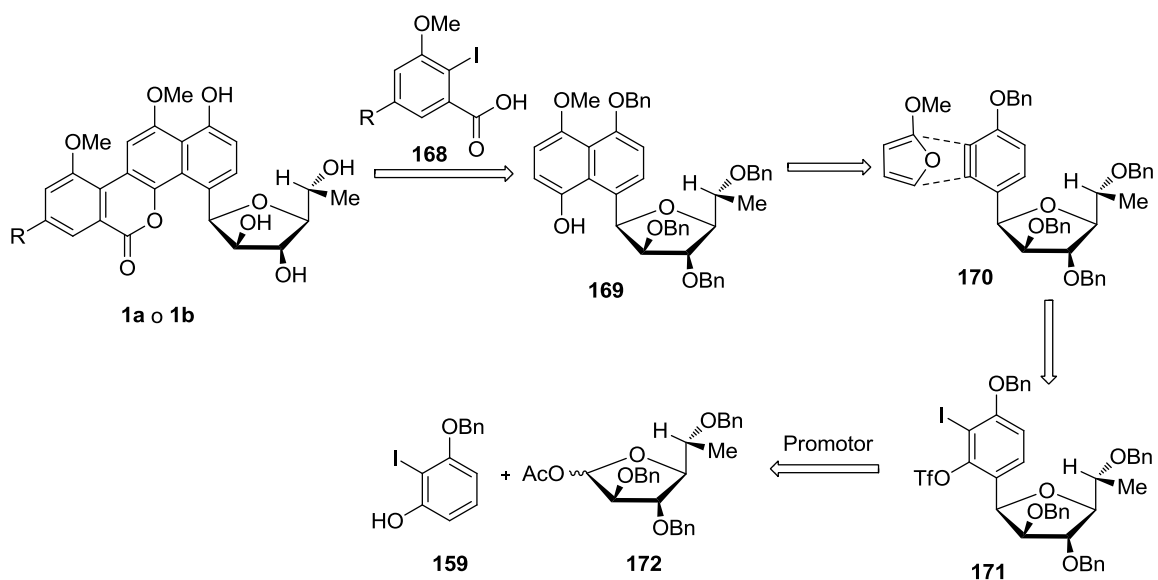
<sup>43</sup> a) Matsumoto T.; Hosoya T.; Suzuki K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3568-3570. b) Hosoya T.; Takashiro E.; Matsumoto T.; Suzuki K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004-1015.



Esquema 22. Síntesis de la (+)-gilvocarcina M por Suzuki.

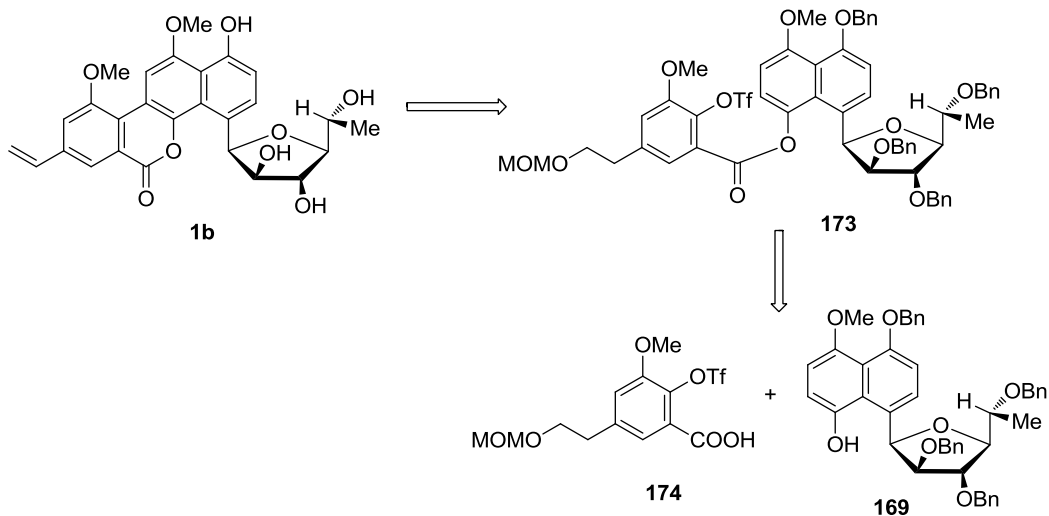
#### 2.2.4. Síntesis de las gilvocarcinas M y V

Más tarde, en 1994, este mismo grupo de investigación reportó la síntesis de las gilvocarcinas M y V<sup>55b</sup> usando la estrategia anterior, en donde realizaron una cicloadición entre un bencino y 2-metoxi furano para obtener el intermediario **169** que fue usado para completar la síntesis de ambas gilvocarcinas (Esquema 23).



Esquema 23. Estrategia de Suzuki para la síntesis de la (-)-Gilvocarcina M y V.

A su vez, aprovechando el intermediario **169** y mediante la unión con el ácido **174** y posterior ciclación, concretaron la síntesis de la gilvocarcina V **1b** (el congénero más activo de las gilvocarcinas) (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis de la Gilvocarcina V a partir del intermediario **171**.

### 2.2.5. Síntesis total de la policarcina V

En 2008 fue aislado un nuevo congénero de la gilvocarcinas llamado policarcina V,<sup>44</sup> la cual tiene en su estructura el mismo aglicón de la gilvocarcina V pero difiere de esta última en que el aglicón se encuentra unido a un anillo piranósilo. La policarcina fue aislada de un cultivo de *Streptomyces polyformulics* sp. nov. y se encontró como producto de la misma cepa junto con la gilvocarcina V, un hecho sin precedente. Además de su caracterización se hizo un estudio de actividad biológica determinando que posee una significativa actividad antitumoral con una marcada selectividad hacia células tumorales de pulmón.

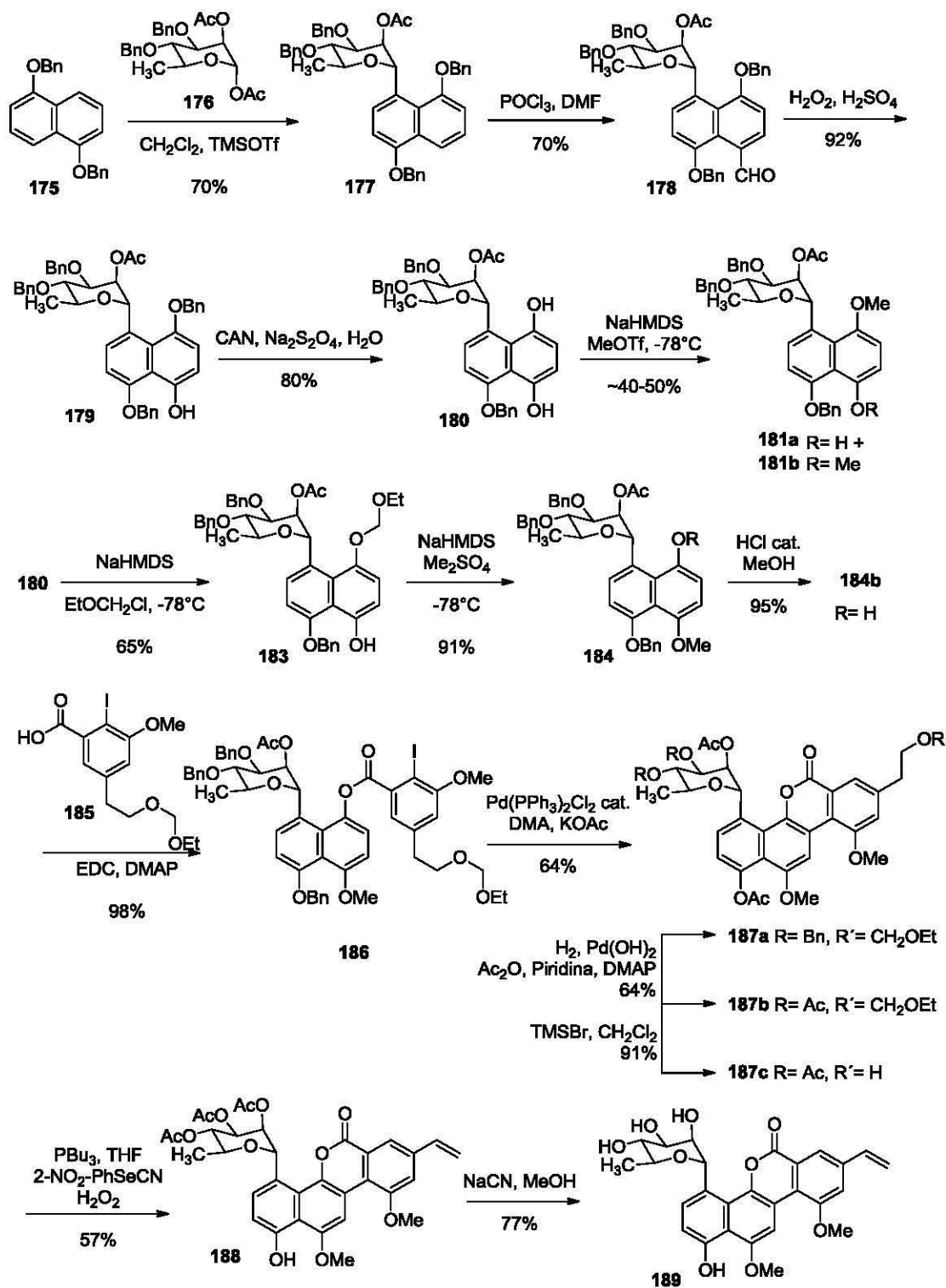
Seis años más tarde Minehan<sup>45</sup> y colaboradores llevaron a cabo una síntesis convergente de la policarcina V. La síntesis involucra etapas como una glicosidación de tipo Friedel-Crafts del acetato **176** derivado de ramnosa (el cual contiene la estereoquímica adecuada para dirigir la formación del nuevo enlace con la fracción aromática) y el naftaleno **175**, formilación y posterior oxidación de Baeyer-Villiger para obtener el compuesto **179**. Después de ajustes de grupos protectores, prepararon el intermediario **184b** para posteriormente, mediante una estrategia similar a la de Suzuki, llevar a cabo su acoplamiento con el ácido carboxílico aromático **185** seguido de un posterior acoplamiento para obtener **187**. Finalmente, la deshidratación en condiciones de Grieco<sup>46</sup> y desacetilación les llevó directamente a la policarcina V **189** (Esquema 25).

---

<sup>44</sup> Li Y. Q.; Huang X. S.; Ishida K.; Maier A.; Kelter G.; Jiang Y.; Peschel G.; Menzel K. D.; Li M. G.; Wen M. L.; Xu L. H.; Grabley S.; Fiebig H. H.; Jiang C. L.; Hertweck C.; Sattler I. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3601–3605.

<sup>45</sup> Cai X.; Ng K.; Panesar H.; Moon S.-J.; Paredes M.; Ishida K.; Hertweck C.; Minehan T. G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2962–2965.

<sup>46</sup> Grieco, P. A.; Gilman, S.; Nishizawa, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486.

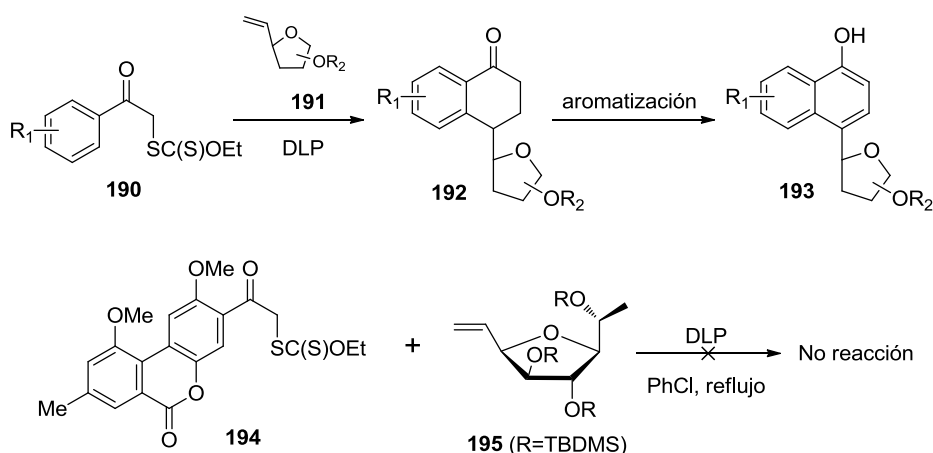


Esquema 25. Síntesis de la Polycarcina V.

### 2.2.6. Otros intentos dirigidos a la síntesis de las gilvocarcinas

Como mencionamos anteriormente, se han realizado varios esfuerzos dirigidos a la síntesis de las gilvocarcinas y a continuación se menciona de manera general algunos de los intentos dirigidos hacia tal objetivo.

Hace unos años se reportó un nuevo método de obtención de C-arilglucósidos mediante el uso de xantatos del tipo **190** que mediante una reacción de adición-ciclación radicalaria formaba tetralonas como la estructura **191** que podían ser aromatizadas en una etapa posterior.<sup>47</sup> Este método fue satisfactorio para la obtención de diferentes productos con sustituyentes glicosilarenos, sin embargo, la reacción radicalaria entre el Xantato **194** y la olefina glicosídica **195** no generó la tetralona esperada<sup>48</sup> (Esquema 26).



**Esquema 26. C-glicosidación por adición ciclación radicalaria.**

En nuestro grupo, en años recientes se trabajó en la búsqueda de una metodología dirigida a la síntesis de las gilvocarcinas. Teniendo como antecedente el trabajo realizado por Suzuki, se planteó que el principal reto en estas metodologías consistía en la

<sup>47</sup> Cordero-Vargas, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *45*, 7335-7338.

<sup>48</sup> Cordero-Vargas, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4432-4443.

obtención del sistema naftalénico **196**, ya que sobre éste se podían aplicar las condiciones de reacción seguidas por Suzuki para la culminación de la síntesis (Figura 11).

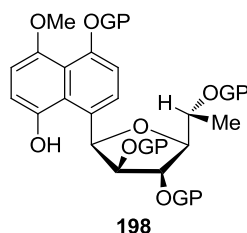
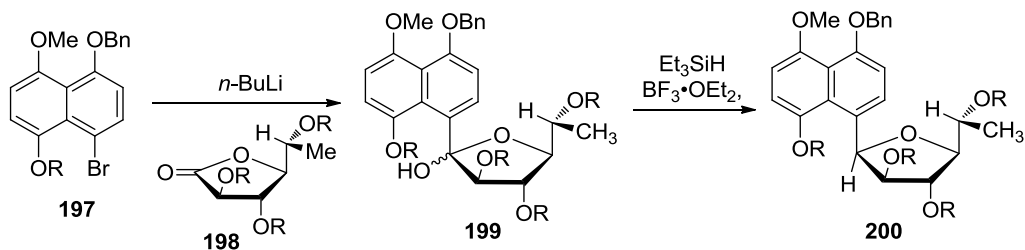


Figura 11. Intermediario común en la síntesis de las Gilvocarcinas.

Primero se propuso la construcción del sistema naftalénico por el protocolo de Kishi.<sup>49</sup> Fue entonces que se planteó el acoplamiento de una unidad naftalénica como **197**, la cual debía contener un halógeno que permitiera la generación de un intermediario litiado para llevar a cabo su acoplamiento con la lactona **198** (Esquema 27).

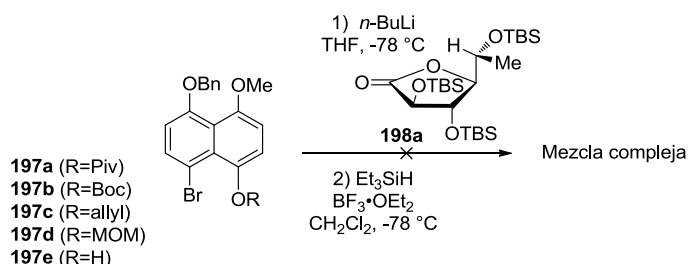


Esquema 27. Construcción de **200** por medio del protocolo de Kishi.

Para tal propósito se preparó el naftaleno **197** y se hizo reaccionar con *n*-BuLi en THF a  $-78$  °C seguido de la adición de la lactona **198a** para generar un lactol que posteriormente fue sometido a reducción con  $\text{Et}_3\text{SiH}$  y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Desafortunadamente no fue posible obtener el producto aun cuando esta reacción fue probada con los naftalenos **197b-197e** sin éxito (Esquema 28).

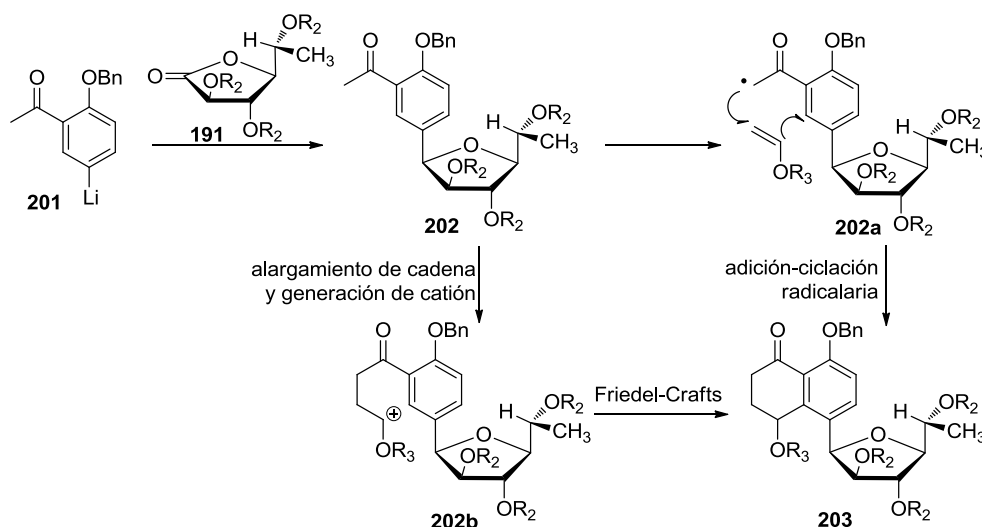
<sup>49</sup> a) Babirad S. A.; Wang Y.; Kishi Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1370-1372. b) Lewis M. D.; Cha J. K.; Kishi Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976-4978.





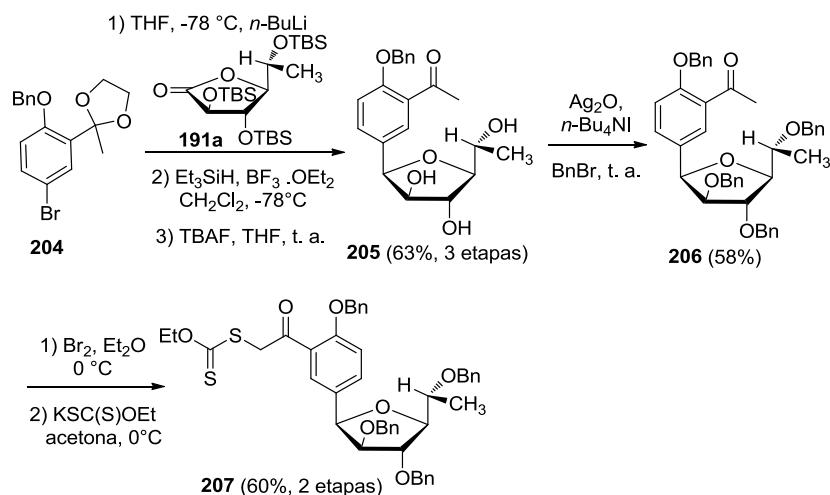
Esquema 28. Intento de adición nucleofílica de 197a-c sobre 198a.

Por otro lado, se intentó la obtención del compuesto **203** por medio de una estrategia que consistía en la preparación de la acetofenona **201**, la cual serviría como precursor radicalario de una secuencia de adición-ciclación o alternativamente como precursor de alargamiento de cadena a fin de generar un intermediario catiónico **202b** que permitiría una subsiguiente ciclación. Ambos productos podrían ser aromatizados con el fin de ser transformados en el naftaleno **203** (Esquema 29).



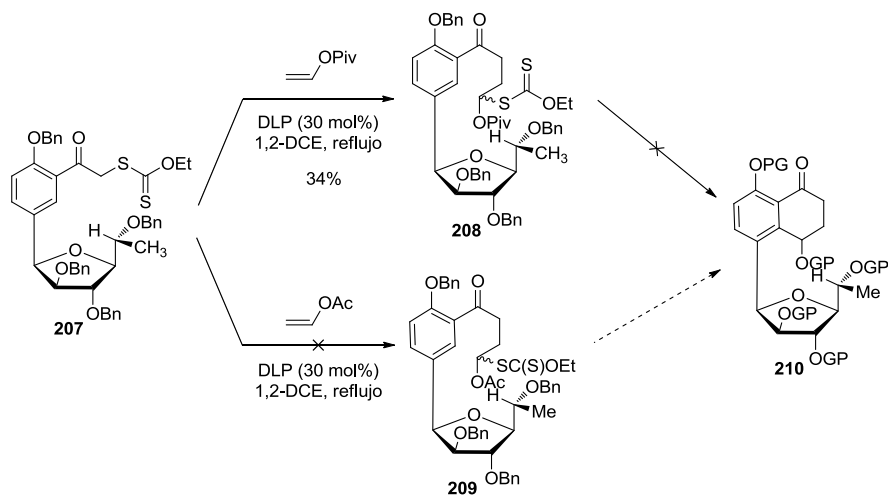
Esquema 29. Estrategia de adición-ciclación radicalaria usando la acetofenona **202**.

Para lo anterior, primero se preparó el precursor radicalario siguiendo la secuencia mostrada en el Esquema 30, en donde se llevó a cabo el acoplamiento de **204** con la lactona **191a** por el método de Kishi, seguido de una protección del carbohidrato y finalmente una bromación de **206** y subsecuente formación del xantato **207**.



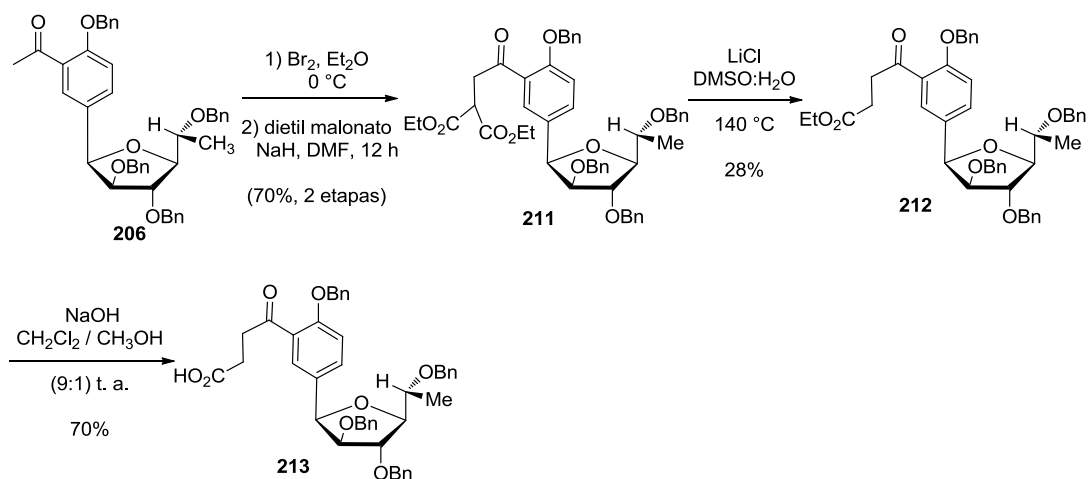
**Esquema 30. Síntesis del Xantato 207.**

El xantato **207** fue entonces sometido a la reacción de adición radicalaria con DLP obteniendo el aducto **208** en moderados rendimientos, sin embargo, la etapa posterior de ciclación no generó la tetralona esperada por lo que esta secuencia de reacciones fue probada también con una olefina menos voluminosa (acetato de vinilo), pero en este caso no se obtuvo ni siquiera el producto de adición (Esquema 31).

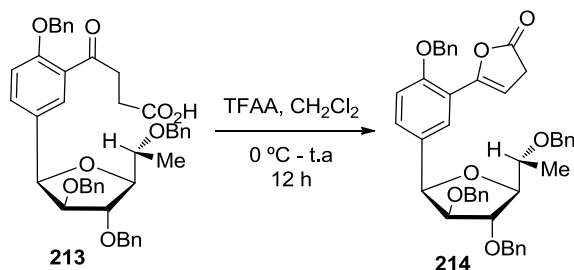


**Esquema 31. Intentos de obtención de 210 por ciclación radicalaria de los xantatos 208 y 209.**

Finalmente, se probó una alternativa enfocada en una ciclación Friedel-Crafts. Para esto se realizó un alargamiento de cadena sobre la acetofenona **206**, previamente preparada, por medio de la secuencia mostrada en el Esquema 32, obteniendo así el ácido **213**.

Esquema 32. Preparación del ácido **213**.

Finalmente, se probó la ciclación de Friedel-Crafts con el compuesto **213**, para ello se usaron las condiciones de Kim,<sup>50</sup> pero sorpresivamente se obtuvo la lactona **214** como resultado del ataque de la cetona sobre el anhídrido (Esquema 33).

Esquema 33. Lactona obtenida del intento de ciclación de Friedel Crafts de **213**.

Como podemos darnos cuenta, la síntesis de las glicocarcinas es un verdadero desafío para la comunidad sintética debido a dos factores muy importantes, el primero de ellos es la dificultad de enlazar regioselectivamente la parte glicosídica de estos compuestos al fragmento aromático (en posición *para* con respecto al grupo OH) y por otro lado el reto de obtener el C-arilglicósido con la estereoselectividad adecuada.

<sup>50</sup> Kim, K.; Kim, I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5314-5317.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se mencionó, durante varios años, diversos grupos de investigación han dirigido sus esfuerzos hacia el establecimiento de una metodología que pueda ser aplicada para la obtención de C-arilglicósidos o C-arilfuranósidos con buena estereoselectividad.

En cuanto a la síntesis de las gilvocarcinas, a pesar de que se han realizados diversos trabajos enfocados a la síntesis de estos productos naturales, no se ha reportado a la fecha una síntesis total de ellas adicional a la de Suzuki y colaboradores. Lo anterior por la dificultad de acoplar el glicósido a la parte aromática de estas estructuras.

Ante este escenario planteamos los objetivos y una estrategia de síntesis que a continuación se describen.

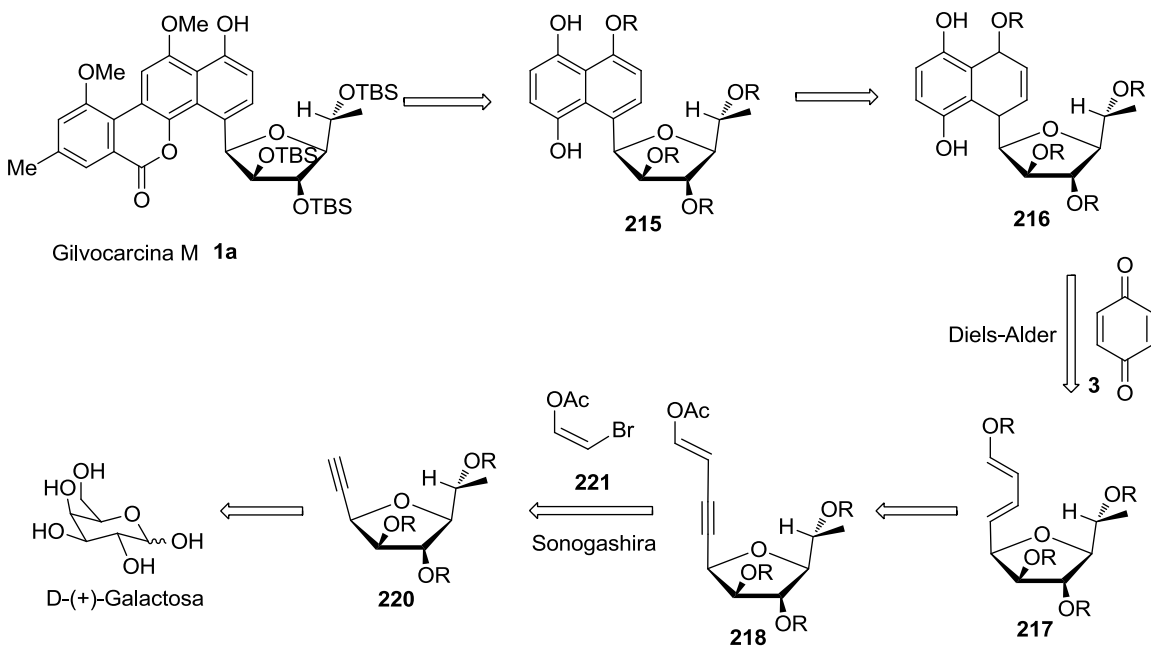
## OBJETIVOS

1. Llevar a cabo una reacción de adición nucleofílica sobre una lactona (derivada de la D-(+)-galactosa) seguida de la una reducción, para la obtención de un alquino glicosídico.
2. Preparar un dieno glicosídico mediante una reacción de Sonogashira entre un haloalqueno y el alquino derivado de la D-galactosa.
3. Realizar una reacción de cicloadición de Diels-Alder entre un dieno con el carbohidrato presente en la estructura de las gilvocarcinas y la *p*-benzoquinona, comercialmente disponible.
4. Obtener el sistema naftalénico de las Gilvocarcinas por medio de la aromatización del aducto de Diels-Alder.
5. Concretar la síntesis formal de las Gilvocarcinas.

## PROPUESTA SINTÉTICA HACIA LA SÍNTESIS DE LAS GILVOCARCINAS

### 5. Construcción del naftaleno mediante una cicloadición de Diels-Alder

En el Esquema 34 se muestra la estrategia que planteamos para la síntesis de estos productos naturales. Se propuso que, a partir del sistema naftalénico **215** se podría concretar la síntesis de las gilvocarcinas utilizando el protocolo que llevó a cabo Suzuki en la síntesis de las mismas. El intermediario **215** (el cual contiene los grupos hidroxilos presentes en las gilvocarcinas) podría derivar de la aromatización del biciclo **216**, el cual provendría de una reacción de cicloadición entre la *p*-benzoquinona **3** y un dieno con el carbohidrato adecuado acoplado, similar a **217**. Asimismo, el dieno podría ser resultado de un acoplamiento de Sonogashira entre el alquino **220** con el bromoalqueno **221** seguido de la reducción parcial del triple enlace. Finalmente, el alquino sería obtenido de una adición nucleofílica sobre un derivado de la D-(+)-galactosa siguiendo el protocolo de Kishi.



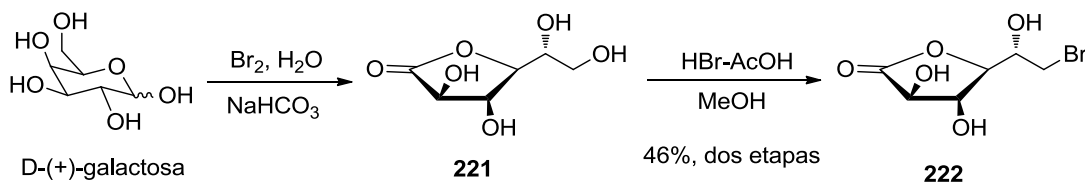
Esquema 34. Análisis retrosintético de las gilvocarcinas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1. Preparación del alquino **220**

El primer objetivo a cumplir fue la preparación del alquino **220**, para ello nos basamos en reportes previos de síntesis para la preparación de la lactona sobre la cual se haría la funcionalización necesaria.

A partir de la D-(+)-galactosa comercialmente disponible se llevó a cabo una oxidación y subsecuente lactonización obteniendo de esta manera el compuesto **221**.<sup>1</sup> Posteriormente, realizamos una bromación selectiva con una solución de HBr en ácido acético<sup>2</sup> para obtener el compuesto **222** en 46% de rendimiento a partir de la galactosa (Esquema 35).



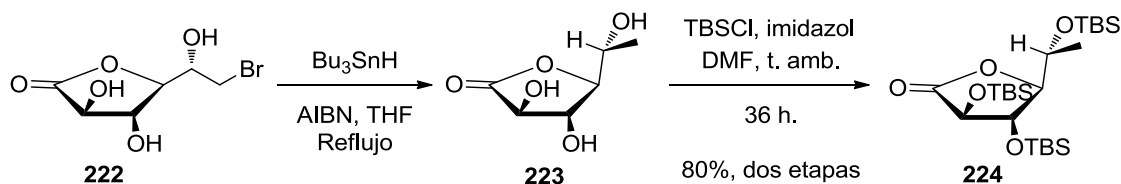
Esquema 35. Preparación del compuesto **224**.

La siguiente etapa consistió en la reducción radicalaria del átomo de bromo con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  / AIBN. Para esta reacción, nos basamos en reportes anteriores e hicimos una ligera modificación aprovechando que el producto obtenido podía ser lavado perfectamente con hexano para eliminar en su totalidad los residuos de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , por lo que la posterior protección con TBDMSCl se llevó a cabo sin previa purificación del compuesto **223**. De esta

<sup>1</sup> Chaveriat, L.; Stasik, I.; Demailly, G.; Beaupère, D. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2079-2081.

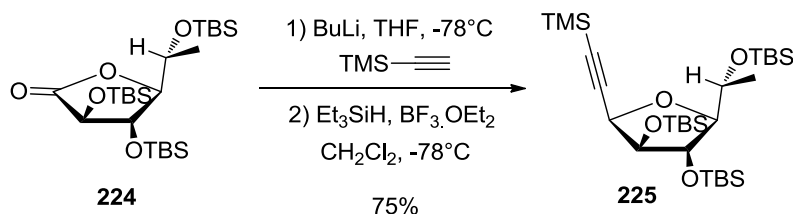
<sup>2</sup> Holl, R.; Oddo, A. *Carbohydr. Res.* **2012**, *259*, 59-64.

manera, obtuvimos la lactona protegida **224**<sup>3</sup> con 80% de rendimiento para estas dos etapas (Esquema 36).



Esquema 36. Síntesis de la lactona **224**.

Basándonos en el protocolo de Kishi y su gran utilidad en la preparación de *C*-furanósidos y demás estudios previos relacionados con la estereoselectividad de la adición nucleofílica sobre lactonas, proseguimos a realizar la adición nucleofílica del derivado litiado del etiniltrimetilsilano sobre la lactona **224**. Para este propósito realizamos varios ensayos de reacción, encontrando que el mejor rendimiento se obtiene cuando se usa un exceso de la especie litiada. La reducción posterior del lactol con  $\text{Et}_3\text{SiH}$  y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  nos llevó a la obtención del alquino **225** como un solo diastereoisómero (Esquema 37). La estereoselectividad de la etapa de reducción se puede explicar mediante el modelo de Woerpel (ver Esquema 7).

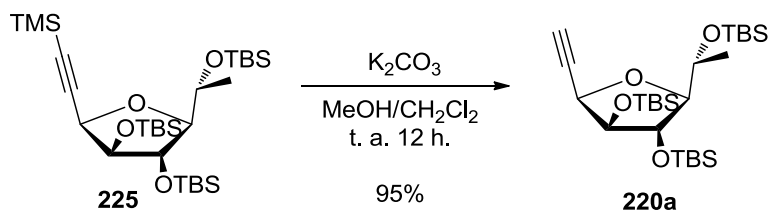


Esquema 37. Obtención del alquino **225** por el método de Kishi.

Teniendo en mano el alquino **225**, éste fue sometido a condiciones de desprotección con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  para generar el alquino terminal **220a** en un buen rendimiento (Esquema 38).

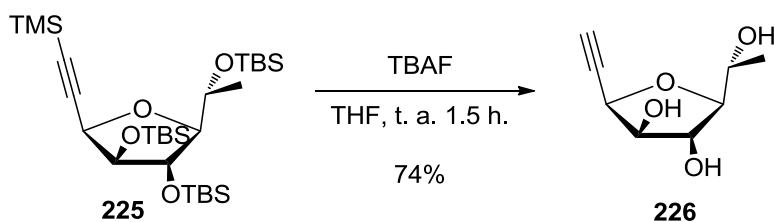
<sup>3</sup> Cortezano-Arellano, O. Tesis Doctoral, UNAM 2013.





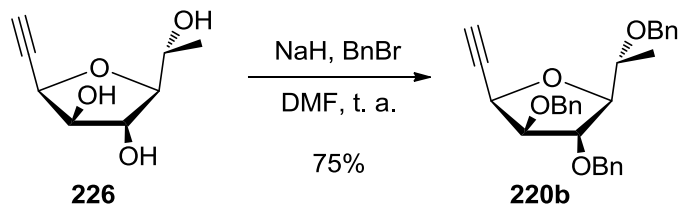
Esquema 38. Desprotección de 225.

Por otro lado, con el fin de preparar un alquino con un grupo protector distinto a TBS, el alquino **225** fue sometido a condiciones de desprotección con TBAF para obtener el compuesto **226** (Esquema 39).



Esquema 39. Desprotección de 225 con TBAF.

Posteriormente el compuesto **226** fue bencilado con BnBr, obteniendo el producto **220b** (Esquema 40).

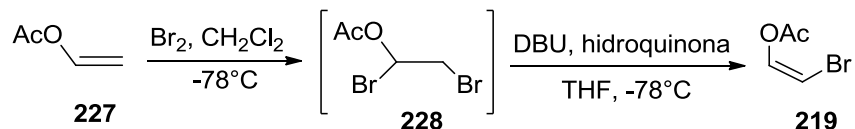


Esquema 40. Protección de 226 con BnBr.

## 6.2. Síntesis del dieno 2.

Una vez preparado los alquinos **220a** y **220b**, con la finalidad de concretar la obtención del dieno **2**, el siguiente paso consistió en la preparación del bromovinil-acetato **219**.

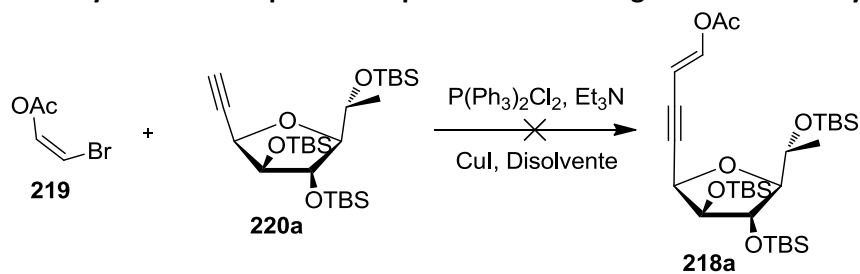
Partimos del acetato de vinilo **227** comercialmente disponible, sobre el cual se realizó una bromación con bromo molecular y una posterior eliminación con DBU<sup>4</sup> (Esquema 41), este compuesto fue usado inmediatamente después de su preparación debido a su gran volatilidad e inestabilidad.



Esquema 39. Preparación del alqueno **219**.

Ya preparados el alquino **220a** y el alqueno **219**, el siguiente paso consistió en someterlos a la reacción de Sonogashira para obtener de esta manera el compuesto **218a**, que posteriormente sería reducido al dieno **2**. En la Tabla 4 se muestran los ensayos realizados para la reacción de Sonogashira y como se puede ver, en ninguno de los casos se obtuvo el producto esperado, lo cual puede deberse a la alta volatilidad del alqueno **219** y la temperatura de reacción en que se llevaron a cabo los ensayos.

Tabla 4. Ensayos realizados para el acoplamiento de Sonogashira entre **219** y **220a**.

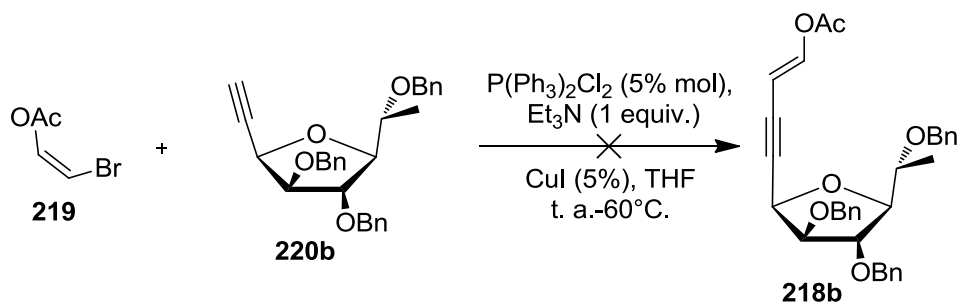


Experimento	Catalizador (mol %)	CuI (mol %)	Disolvente / temperatura	Porcentaje de Rendimiento
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3)	5	DMF / 150°C	—

<sup>4</sup> He, R.; Deng, M. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2759-2762.

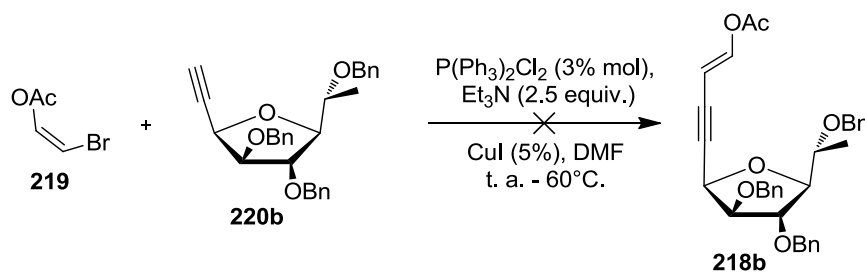
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5)	5	THF / 60°C	—
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5)	5	THF / 60°C	—
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (10)	10	THF / 60°C	—

A la par de los experimentos anteriores, intentamos la reacción de Sonogashira también con el alquino **220b**. Realizamos dos ensayos, en el primer caso la reacción se probó a temperatura ambiente por 1 hora, pero al no observarse la formación del producto, la temperatura se elevó a 60°C. Sin embargo, la reacción no se llevó a cabo y únicamente se recuperó el alquino de partida (Esquema 40).



Esquema 40. Intento de reacción de Sonogashira con el alquino **220b**.

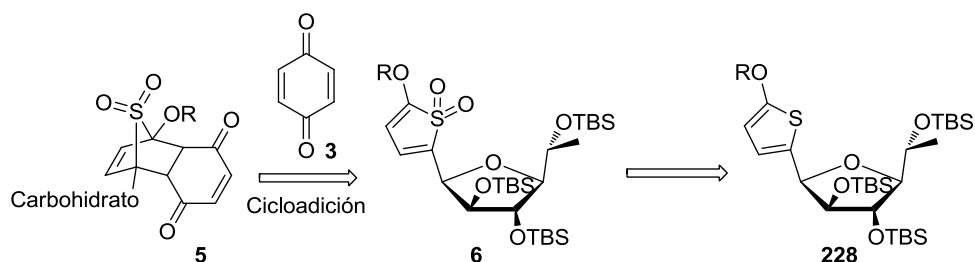
En el segundo ensayo, la reacción se realizó en DMF como disolvente, fue agitada a temperatura ambiente por 24 h. y posteriormente calentada a 60°C, pero tampoco se llevó a cabo la reacción y se recuperó la materia prima. Las condiciones de reacción se muestran en el Esquema 41.



Esquema 41. Reacción de Sonogashira con el alquino **220b** en DMF.

## 6.3. Preparación de un dieno funcionalizado a partir de tiofeno.

Debido a la dificultad de preparar el enino **218a**, se buscó la preparación de otro dieno para la reacción de Diels-Alder. Se pensó en preparar el dieno **229** que, después de llevar a cabo la cicloadición [4+2] podría ser transformado a la sulfona<sup>5</sup> correspondiente, la cual permitiría la aromatización del sistema y contendría las funcionalizaciones necesarias para obtener el intermediario **216** (Esquema 42).

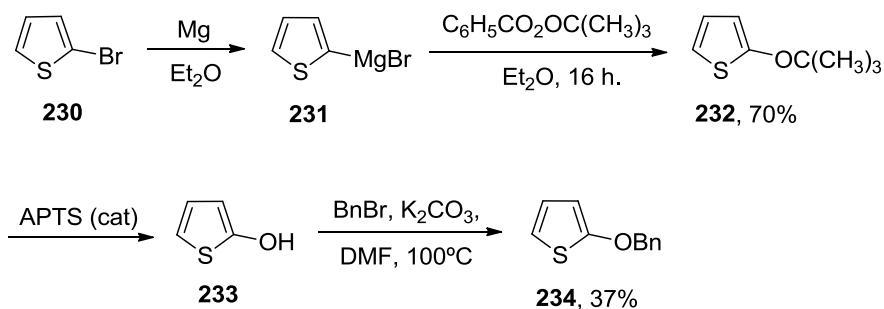


## Esquema 42. Cicloadición propuesta usando una sulfona como dieno.

A su vez, planteamos que el tiofeno **228** podría ser preparado por medio de la estrategia de adición nucleofílica sobre la lactona **224**, que con anterioridad hemos explorado.

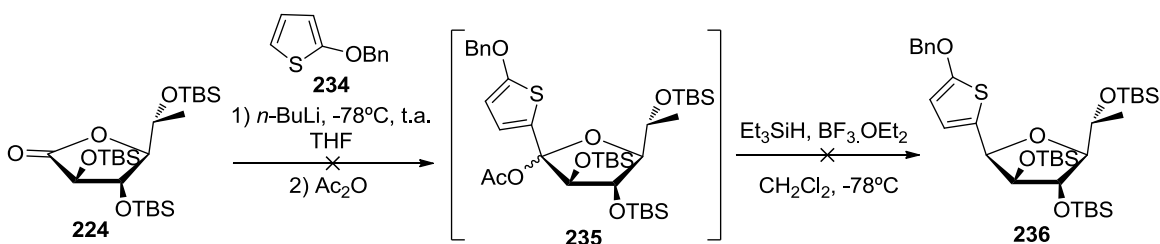
Para tener la funcionalidad necesaria en el tiofeno **229**, es decir, un grupo hidroxilo protegido que eventualmente formaría parte del producto final, empezamos por preparar el reactivo de Grignard **231** partiendo de 2-bromotiofeno y haciéndolo reaccionar con perbenzoato de *tert*-butilo para obtener el 2-*tert*-butoxitiofeno **232** en un 70% de rendimiento. Posteriormente, el compuesto **232** fue tratado con una cantidad catalítica de APTS para obtener el 2-hidroxi tiofeno **233**, el cual fue usado sin purificación para la siguiente reacción de bencilación (debido a su alta volatilidad y rápida descomposición) para generar el producto más estable **234** (Esquema 43).

<sup>5</sup> Kang J.; Santamaría J.; Hilmersson G.; Rebek J. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7389-7390.



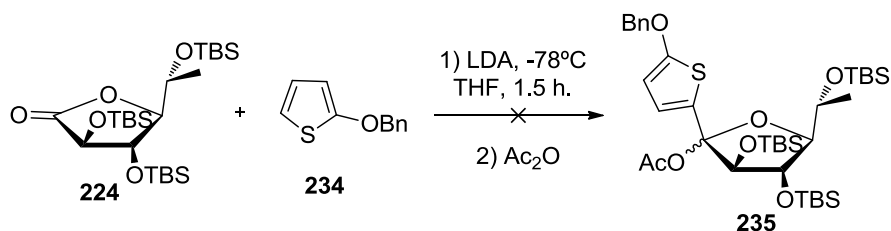
Esquema 43. Preparación de 234 a partir de 2-bromotiofeno.

Habiendo sintetizado el compuesto **234**, se realizó una reacción de adición sobre la lactona **224** y una posterior reducción con  $\text{Et}_3\text{SiH}$  para obtener el compuesto **236**. Se realizaron dos ensayos para esta reacción, en el primero de estos, la formación del litiado se realizó a  $-78^\circ\text{C}$ , pero en estas condiciones la adición sobre la lactona no se llevó a cabo. En el segundo ensayo la adición de  $n\text{-BuLi}$  se hizo a  $-78^\circ\text{C}$  y posteriormente se llevó a temperatura ambiente por 45 minutos para después realizar la adición de la lactona a  $-78^\circ\text{C}$  y mantener la reacción a esa temperatura por 1.5 h. Sin embargo, aun cuando se observó la desaparición de las materias primas, el resultado obtenido no fue el producto esperado sino una serie de subproductos, entre ellos la adición de  $n\text{-BuLi}$  sobre la lactona (Esquema 44).



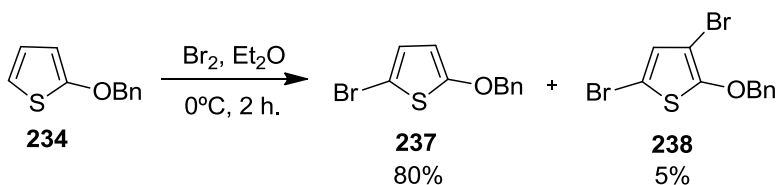
Esquema 44. Intento de adición nucleofílica de 234 sobre la lactona 224.

Decidimos cambiar la base por LDA para evitar la formación del subproducto de adición de  $n\text{-BuLi}$  sobre **224** y repetimos esta reacción a  $-78^\circ\text{C}$ , pero en este caso ni siquiera se observó el consumo de la lactona (Esquema 45).



Esquema 45. Intento de adición nucleofílica de **234** sobre **224** usando como base LDA.

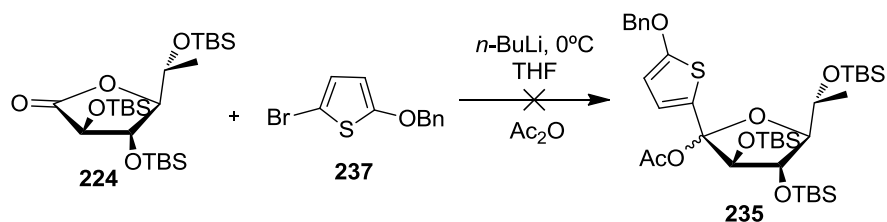
Debido a la dificultad encontrada para desprotonar el tiofeno, se decidió introducir un átomo de bromo en la posición 5 de **234** pensando en que esto facilitarían la formación del derivado litiado mediante intercambio halógeno-litio. Por lo tanto, una solución del compuesto **234** en éter etílico se trató con bromo molecular a baja temperatura,<sup>6</sup> obteniendo con un buen rendimiento el 2-(benciloxi)-5-bromotiofeno **237** junto con una pequeña cantidad del producto dibromado **238**, el cual fue posible separar por cromatografía en columna (Esquema 46).



Esquema 46. Obtención del dieno bromado **236**.

Posteriormente, intentamos la adición nucleofílica del tiofeno **237** a la lactona **224** pero la adición no se llevó a cabo, recuperándose una mezcla de materia prima, producto de desprotección de la lactona y una pequeña fracción correspondiente al producto de adición del *n*-BuLi sobre **224** (Esquema 47).

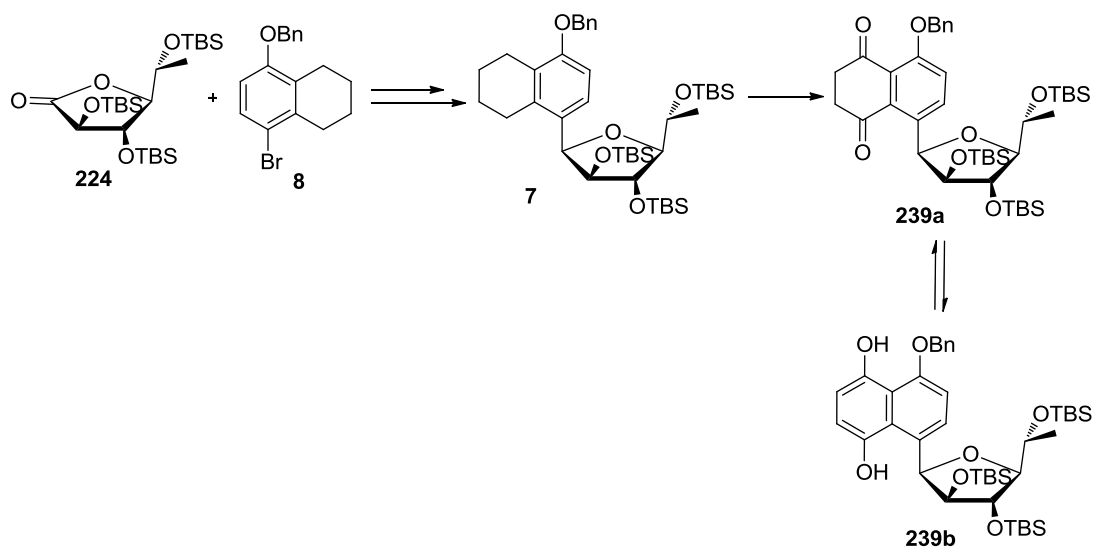
<sup>6</sup> McNally J. J.; Sanfilippo P. J., Fitzpatrick L.; Press J. B. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1992**, *29*, 247-50.



Esquema 47. Adición nucleofílica de 237 sobre 224.

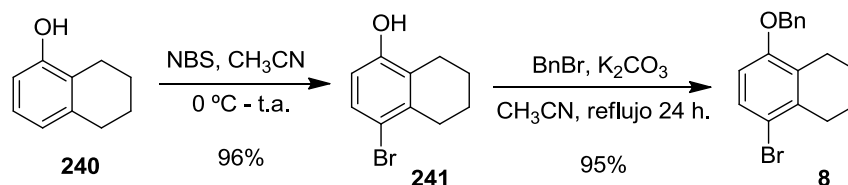
#### 6.4. Construcción del sistema naftalénico 239b a partir de la adición del tetrahidronaftaleno 8 a la lactona 224.

De manera alternativa, pensamos en obtener el naftaleno **239b** haciendo uso de una estrategia distinta a una cicloadición y planeamos que éste se podría obtener directamente del acoplamiento de un tetrahidronaftaleno como **8** que después de la adición-reducción sobre la lactona **224**, el biciclo resultante podría ser sometido a una doble oxidación bencílica que nos llevaría a la obtención de la estructura **239a**, tautómero del compuesto completamente aromatzado **239b** (Esquema 48).



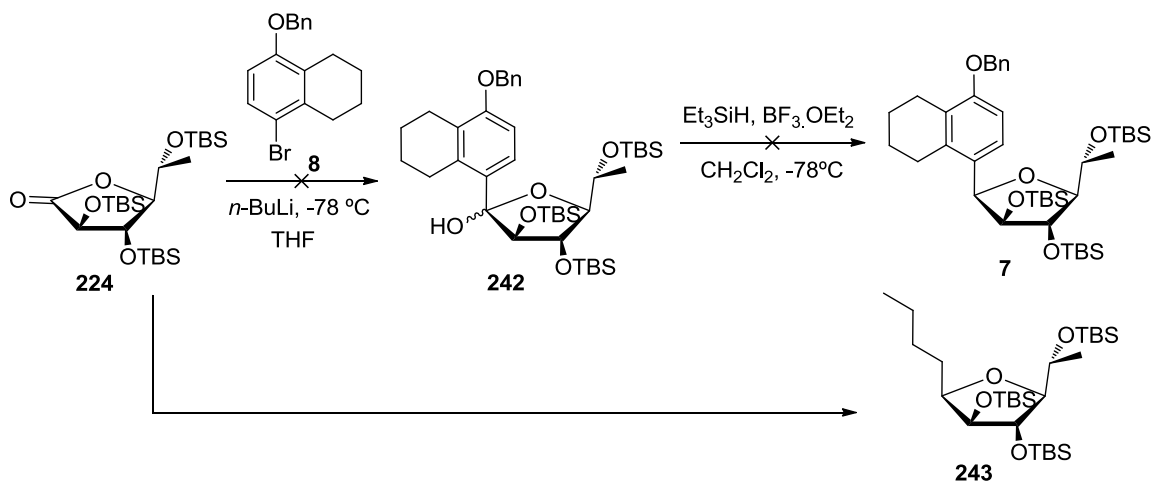
Esquema 48. Construcción de 239b mediante el protocolo de Kishi.

Comenzamos por la halogenación del 1-hidroxi-tetrahidronaftaleno **240** usando NBS y obteniendo de manera satisfactoria el producto **241** con un 96% de rendimiento,<sup>7</sup> para después llevar a cabo la protección de este último con BnBr (Esquema 49).



Esquema 49. Halogenación y protección de **240**.

Para la adición nucleofílica del compuesto **8** sobre **224** se realizaron varios ensayos en donde se evaluaron diversos de reacción y temperaturas para la formación del derivado litiado de **8**. En todos los casos observamos que se favorecía la formación del compuesto **243**, producto de la adición del *n*-BuLi sobre la lactona **224**, lo que indica que no se lleva a cabo el intercambio de Br-Litio con facilidad (Esquema 50).



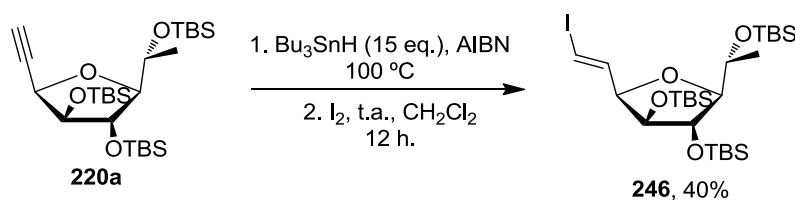
Esquema 50. Producto obtenido del intento de adición de **8** sobre **224**.

<sup>7</sup> Uyanik, M.; Yasui, T.; Ishihara K. Yasui. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9215 –9218.





En nuestro intento por mejorar el rendimiento, optamos por llevar a cabo la reacción basados en el reporte de Smith<sup>9</sup> en donde la hidroestanolación se efectúa sin disolvente y con un exceso de Bu<sub>3</sub>SnH. En esta ocasión se pudo obtener un aumento en el rendimiento, pero con el inconveniente de que la purificación de **246** fue muy difícil debido a la similitud en el *R<sub>f</sub>* de este compuesto con los residuos de estaño. Debido a esta dificultad, únicamente se pudo aislar el regioisómero **246**, aun cuando por CCF del crudo de reacción también se observó la formación del regioisómero **247** (Esquema 53).

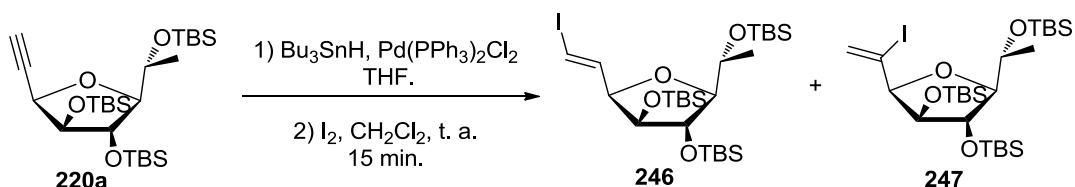


**Esquema 53. Hidroestanolación de 222a sin disolvente.**

Después de varios ensayos para optimizar la esta reacción, el mejor rendimiento se obtuvo al usar las condiciones de reacción reportadas por Brückner,<sup>10</sup> en donde se hace uso de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como catalizador y una considerable disminución de la cantidad de Bu<sub>3</sub>SnH utilizado (1.1 equiv.), resultando en un mejor rendimiento. En la tabla 5 se resumen los ensayos realizados para encontrar las condiciones óptimas para esta reacción y como se puede observar se consiguió disminuir significativamente la cantidad de Bu<sub>3</sub>SnH utilizado.

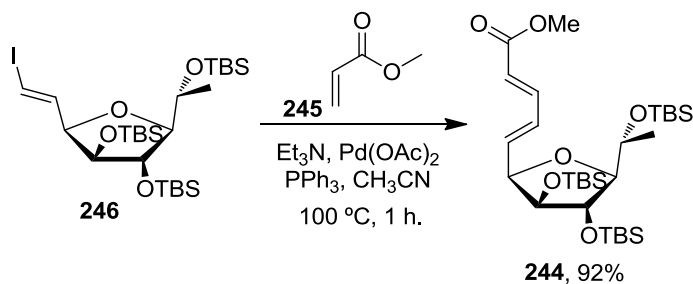
<sup>9</sup> Smith III, A. B.; Fox, R. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1477-1480.

<sup>10</sup> Burghart-Stoll, H.; Bruckner, R. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2730-2733, b) Mukai, C.; Miyakoshi, N.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5875-5870.

**Tabla 5. Ensayos realizados para la reacción de hidroestaniación.**


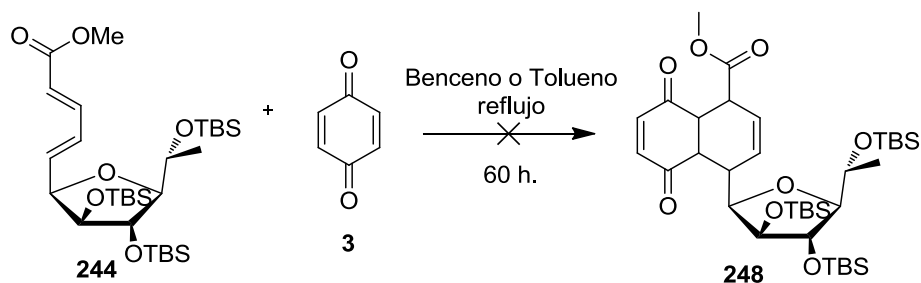
Experimento	Bu <sub>3</sub> SnH (equivalentes)	Temperatura / tiempo	% Rendimiento 246 / 247
1	4.2	-78°C a 0°C / 2 h.	40% / 25%
2	2.5	-78°C-30°C-t.a.- reflujo /1 h.	Mezcla de regioisómeros y materia prima recuperada.
3	2.5	-78°C a 0°C / 2 h.	45% / 30%
4	1.6	t. a. /20 min.	56% / 32%
5	1.5	0°C / 2 h.	54% / 34%
6	1.1	t. a. / 20 min.	58% / 33 %

Encontradas las condiciones para la preparación del yodoalqueno **246** y con la idea de probar lo antes posible la cicloadición de Diels-Alder, continuamos con la preparación del dieno, pensando que en caso de que ésta última se llevara a cabo con éxito podríamos enfocar nuestros esfuerzos en la optimización de la reacción de hidroestaniación. Para tal propósito, se continuó con la reacción de Heck entre **246** y acrilato de metilo **245** obteniendo satisfactoriamente el dieno **244** con un rendimiento de 92% (Esquema 54).


**Esquema 54. Reacción de Heck entre 246 y acrilato de metilo.**

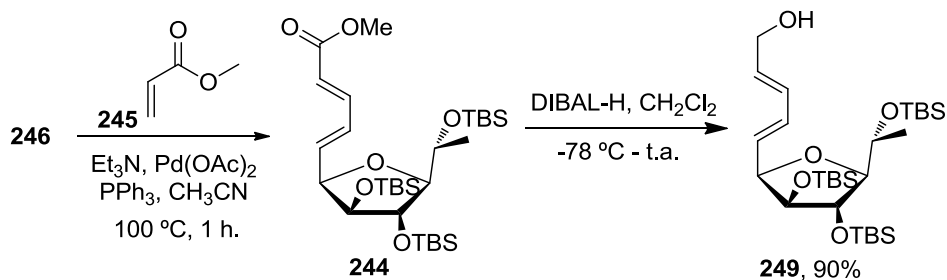
### 6.6. Intento de la reacción de Diels-Alder entre el dieno **244** y *p*-benzoquinona

Habiendo preparado el dieno **244** y basándonos en el trabajo informado por Newman,<sup>11</sup> en donde se llevan a cabo reacciones de Diels-Alder de dienos con características electrodeficientes con la *p*-benzoquinona, se procedió entonces a hacer reaccionar el compuesto **244** con la *p*-benzoquinona **3**. Sin embargo, aun cuando se mantuvieron tiempos prolongados de reacción y a reflujo de benceno o tolueno, no se observó ningún cambio y se recuperaron las materias primas intactas (Esquema 55).



Esquema 55. Intento de cicloadición entre **244** y *p*-benzoquinona.

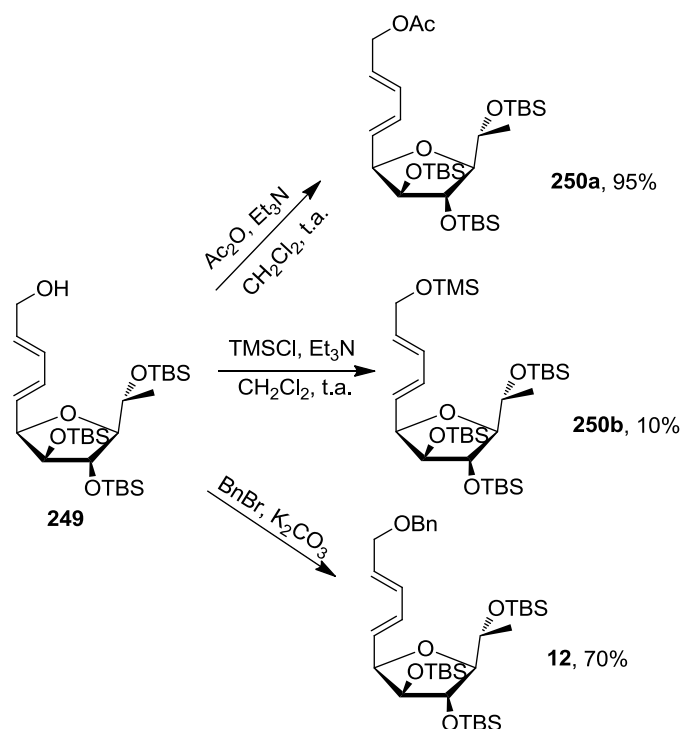
Dado el resultado anterior, se decidió modificar las características electrónicas de nuestro dieno **244**, por lo que éste fue sometido a reducción con DIBAL-H (Esquema 56) y subsecuente protección del alcohol resultante **249** con tres grupos protectores distintos generándose así los compuestos **250a**, **250b** y **12** (Esquema 57).



Esquema 56. Reacción de Heck y reducción del dieno **244**.

<sup>11</sup> Newman, M. S.; Khanna, V. K. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1922-1925.

Es importante mencionar que debido a que el acoplamiento de Heck procedió de manera muy limpia, el crudo de reacción fue usado sin purificación para la reducción, sin embargo, la caracterización de este compuesto (**244**) por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se incluyen en la parte experimental de este escrito.

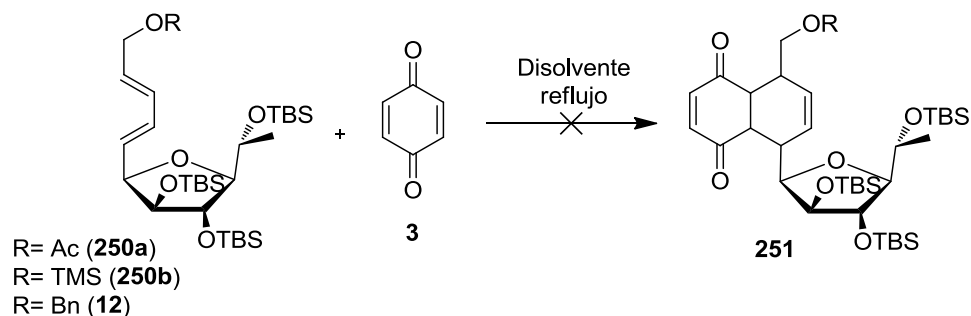


Esquema 57. Protección dieno **249**.

Es importante mencionar que el dieno **250b** es obtenido en un rendimiento muy bajo, puesto que, a pesar de que la protección se efectúa de manera satisfactoria y con una cantidad despreciable de subproductos, ocurre una desprotección durante su purificación por columna aun cuando se usa alúmina neutra o básica como fase estacionaria.

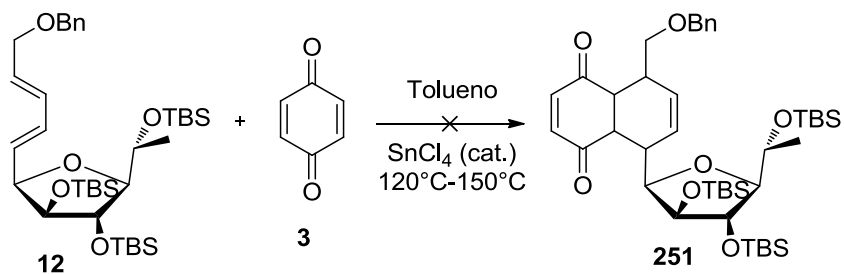
Teniendo disponibles los dienos **250a**, **250b** y **12**, sometimos cada uno de ellos a reaccionar con la *p*-benzoquinona en la cicloadición de Diels-Alder en tiempos de reacción de 12 a 36 horas y usando como disolvente benceno, tolueno o DMF, pero desafortunadamente no se observó reacción en ninguno de los casos (Tabla 6).

Tabla 6. Ensayos de cicloadición entre diferentes dienos y *p*-benzoquinona.



Experimento	Dieno	Disolvente, tiempo.	Rendimiento
1	<b>250a</b>	Benceno, 12 h.	—
2	<b>250a</b>	Tolueno, 12 h.	—
3	<b>250b</b>	Benceno, 12 h.	Desprotección
4	<b>250b</b>	Tolueno, 1.5 h.	Desprotección
5	<b>12</b>	DMF, 36 h.	—

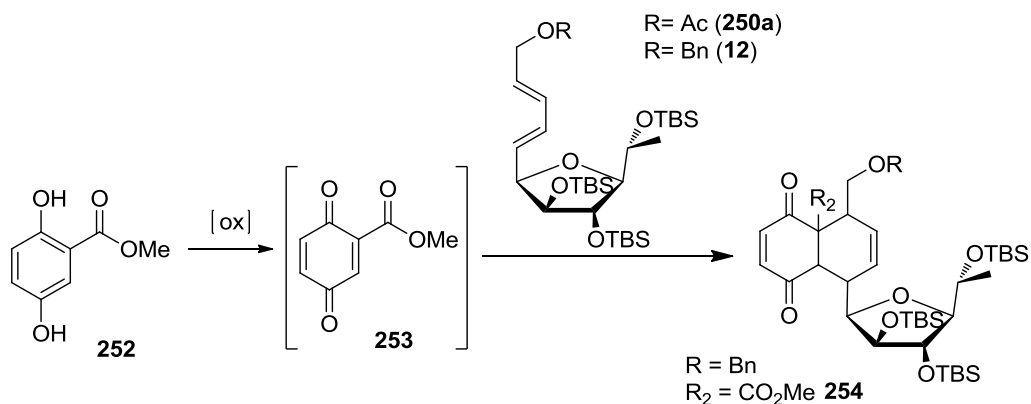
También probamos esta reacción usando el ácido de Lewis  $\text{SnCl}_4$  a temperaturas de 120-150°C hasta observar el consumo de la materia prima, pero únicamente se obtuvo una mezcla de productos de desprotección del dieno (Esquema 58).



Esquema 58. Diels-Alder usando  $\text{SnCl}_4$  como ácido de Lewis.

### 6.7. Reacción de Diels-Alder con la metoxycarbonil-1,4-benzoquinona **253**.

Ante los resultados anteriores, pensamos que la cicloadición se vería favorecida si la quinona tuviera un sustituyente electroatractor adicional, por ejemplo, un grupo éster (**253**) (Esquema 59).

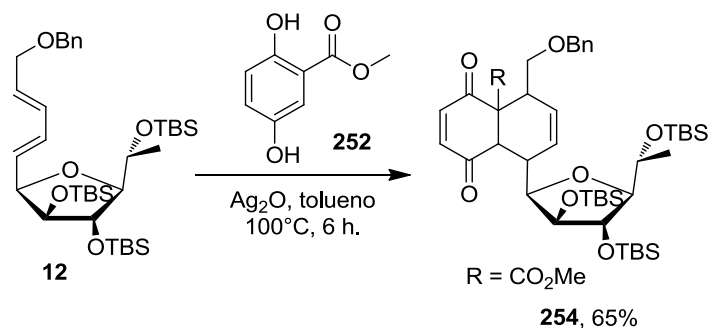


Esquema 59. Reacción de Diels-Alder con la quinona **253**.

Fue entonces que realizamos la reacción de Diels-Alder empleando la metoxycarbonil-1,4-benzoquinona **253**, obtenida *in-situ* luego de una oxidación del éster metílico del ácido 2,5-dihidroxibenzoico **252**.<sup>12</sup> Al principio se llevó a cabo la oxidación de la hidroquinona a la benzoquinona en una etapa independiente, pero se observó que era inestable, por lo que optamos por realizar la oxidación *in-situ*.

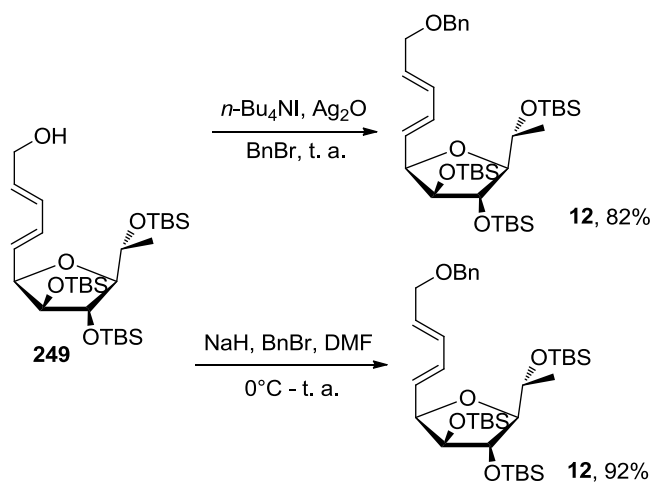
Primero intentamos la reacción con el dieno **250a** pero la reacción no se llevó a cabo a temperatura ambiente ni a reflujo de tolueno. Entonces probamos con el dieno **12** a temperatura ambiente por 24 horas, pero la cicloadición no procedió, sin embargo, cuando la temperatura se incrementó a 100°C, la reacción se llevó a cabo exitosamente en un periodo de 6 h, obteniendo el cicloaducto **254** con un rendimiento de 65% (Esquema 60).

<sup>12</sup> White, J. D.; Shin H.; Kim, T. S.; Cutshall, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2404-2419.



**Esquema 60. Cicloadición usando  $\text{Ag}_2\text{O}$  como oxidante de 252.**

Debido a que el único dieno con el cual procedió la reacción de Diels-Alder fue **12**, decidimos optimizar su protección. Para esto, hicimos un ensayo en condiciones neutras,<sup>13</sup> con  $n\text{-Bu}_4\text{NI}$  y  $\text{Ag}_2\text{O}$ , y por otro lado usando  $\text{NaH}$ <sup>14</sup> como base, encontrando que el mejor rendimiento se obtenía en el segundo caso (82 vs. 92%, Esquema 61).



**Esquema 61. Optimización de la protección de 249.**

<sup>13</sup> Brummond K. M.; Hong S.-p. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 907-916.

<sup>14</sup> Grice P.; Ley S. V.; Pietruszka J.; Priepke H. W. M.; Warriner S. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 351-364.



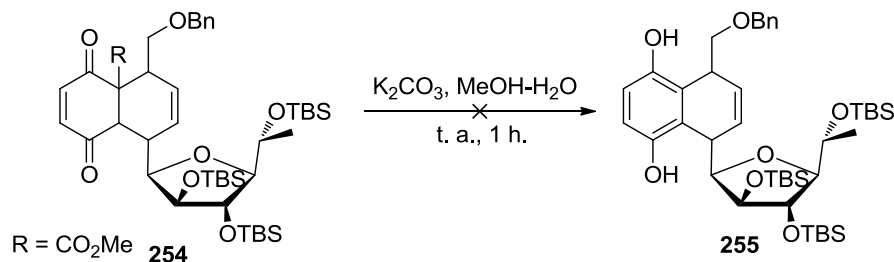


Al analizar el crudo de reacción por  $^1\text{H-RMN}$  se pudo apreciar el posible producto de descarboxilación pero al intentar su purificación observamos la degradación del mismo en ambos casos, obteniéndose apenas trazas del producto.

Aspirando a obtener la formación mayoritaria del producto de descarboxilación y pensando que la temperatura a la que se llevaron a cabo las reacciones anteriores pudo haber propiciado la degradación del producto, se realizó entonces una saponificación con NaOH acuoso, esperando que la descarboxilación se llevara a cabo en el mismo medio de reacción. Esta saponificación se realizó a una temperatura de  $50^\circ\text{C}$  por un periodo de 2 h., observándose una menor cantidad de subproductos que las anteriores reacciones, pero con el mismo problema de purificación.

Probamos llevar a cabo una versión modificada de la dealcoxicarbonilación de Krapcho en condiciones más suaves usando DABCO<sup>16</sup> y calentando a  $80^\circ\text{C}$  en tolueno. En esta ocasión, la reacción procedió de una manera más limpia obteniendo el mismo producto. Pero su purificación no fue posible, aun usando alúmina neutra.

Por otra parte, la hidrólisis con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ <sup>17</sup> a temperatura ambiente no nos condujo al producto deseado, observándose la desaparición de la materia prima pero no de manera clara la formación de algún producto mayoritario, aun cuando se usaron varios sistemas de elución para CCF (Esquema 62).

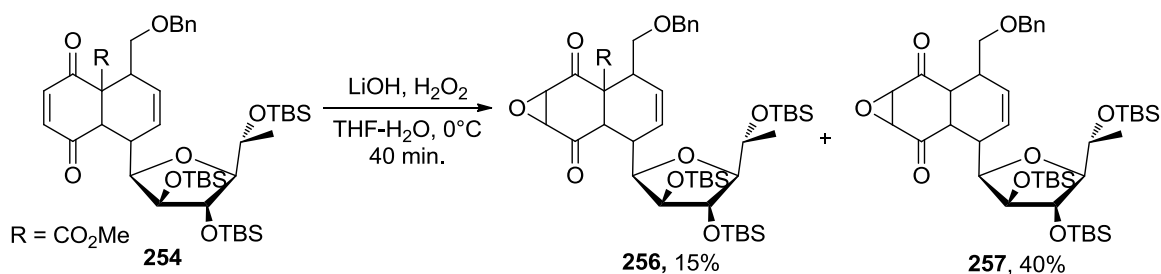


**Esquema 62. Hidrólisis de 254.**

<sup>16</sup> Carlsen, P. N.; Mann, T. J.; Hoveyda, A. H.; Frontier, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9334–9338.

<sup>17</sup> Gadhiya, S.; Ponnala, S.; Harding, W. W. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 1227-1231.

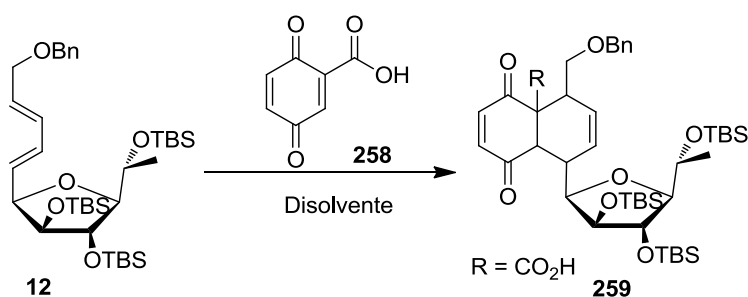
En la literatura encontramos algunos reportes en donde se llevan a cabo descarboxilaciones con hidróxido de litio y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>;<sup>18</sup> sin embargo, el tratamiento del éster **254** dio como resultado la formación de los productos de epoxidación **256** y **257** (Esquema 63).



Esquema 63. Descarboxilación de **256** con LiOH y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

### 6.8. Cicloadición de Diels-Alder usando la carboxibenzoquinona **258** como dienófilo.

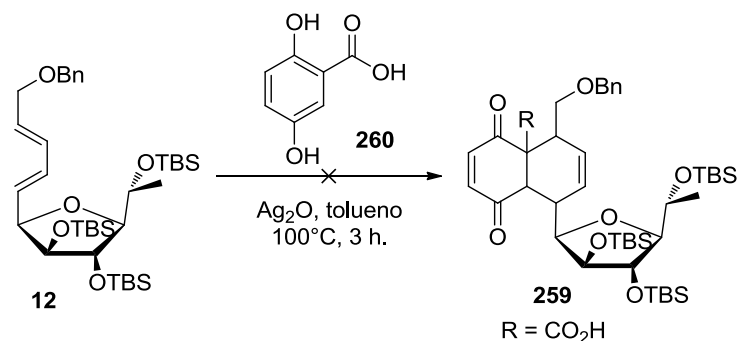
Ante la dificultad de descarboxilar los productos de cicloadición, una buena alternativa fue intentar entonces la cicloadición con la quinona **258**, resultante de la oxidación del ácido 2,5-dihidroxibenzoico, pensando que la descarboxilación del producto sería más fácil con un ácido carboxílico en lugar del éster (Esquema 64).



Esquema 64. Reacción de Diels-Alder usando la quinona **258**.

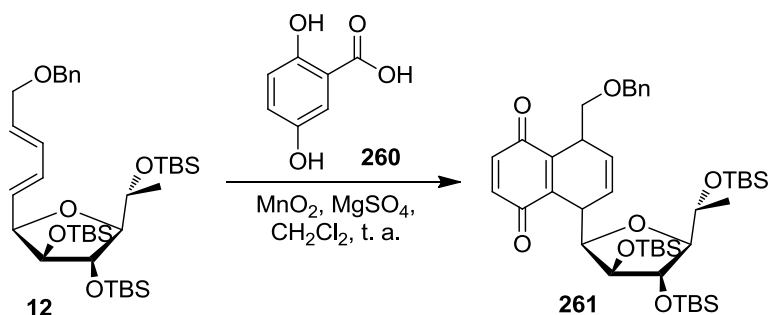
Para tal propósito, primero aplicamos las mismas condiciones de reacción usadas para la obtención de **254** pero sólo ocurrió la descomposición de la materia prima (Esquema 65).

<sup>18</sup> Boger, D. L.; Yohannes D.; Zhou J.; Patane M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3420-3430.



**Esquema 65. Reacción de Diels-Alder usando  $\text{Ag}_2\text{O}$  como oxidante de **260**.**

Cuando se cambió el oxidante por  $\text{MnO}_2$ ,<sup>19</sup> obtuvimos el producto de cicloadición y a la vez la conveniente descarboxilación del mismo dando como resultado la formación del compuesto **261**, aunque el dieno no se consumió totalmente (Esquema 66).



**Esquema 66. Cicloadición de Diels-Alder-Descarboxilación.**

Al realizar la purificación de **261**, nos dimos cuenta de que es muy inestable para ser purificado tanto en sílica gel como en alúmina neutra, obteniendo apenas trazas de producto puro. Con la finalidad de superar este obstáculo y aprovechando que la reacción procede con la formación de una mínima cantidad de formación de subproductos decidimos someter el crudo de reacción a la etapa posterior.

Realizamos varios ensayos para esta reacción, en donde evaluamos los tiempos de reacción, la temperatura y los equivalentes, tanto del ácido **260** como del oxidante, pero

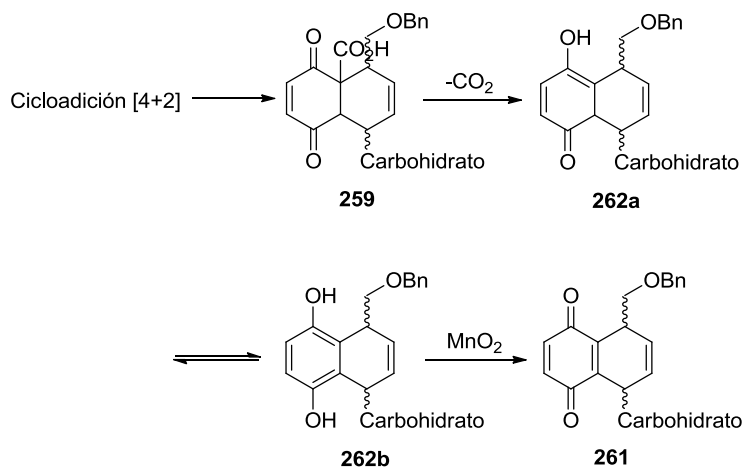
<sup>19</sup> Brimble M. A.; Elliott R. J. R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7715-7730.

no se observó diferencia considerable en rendimiento y recuperamos en todos los casos aproximadamente el 70% de la materia prima. El mejor resultado lo obtuvimos al usar 25 equivalentes de oxidante respecto al ácido 2,5-dihidroxibenzoico (4 equiv.), consumiéndose alrededor de aproximadamente el 50% de materia prima (Tabla 8).

**Tabla 8. Evaluación de la cantidad de dienófilo y oxidante en la cicloadición.**

Exp.	Equiv. ácido 262	Equiv. MnO <sub>2</sub>	Temperatura, tiempo	Materia prima recuperada (%)
1	1.1	10	Ambiente, 20 h.	~70
2	1.5	10	Ambiente, 6 h.	~70
3	2.2 (en dos porciones después de 6 h.)	2.2 (en dos porciones después de 6 h.)	6 h. a 40°C-t. ambiente 12 h.	~70
4	3	30	Ambiente, 12 h.	~70
5	3	30	Reflujo (acetonitrilo), 1 h.	~65
6	12	100	Ambiente, 1 h.	~50
7	4	100	Ambiente, 1 h.	~50

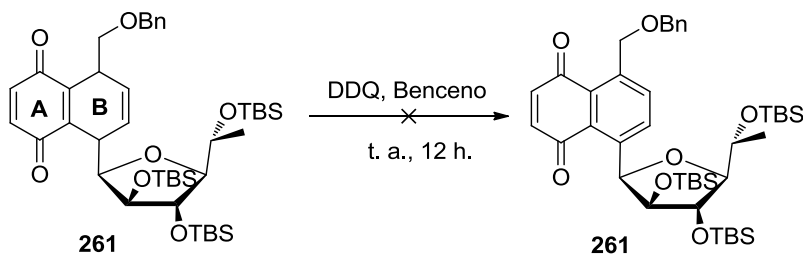
Respecto a la obtención del compuesto **261**, proponemos un mecanismo en donde se lleva a cabo la formación del cicloaducto **259**, que al ser descarboxilado lleva a la formación del fenol **2642b**, sin embargo, al encontrarse en un medio oxidante es nuevamente oxidado a la quinona **261** (Esquema 67).



Esquema 67. Mecanismo propuesto para la reacción de cicloadición-descarboxilación.

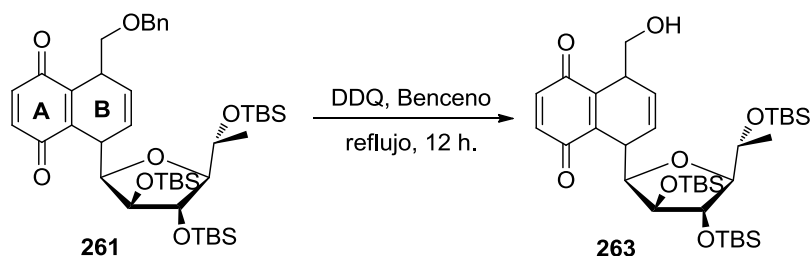
### 6.8.1. Intentos de aromatización al sistema naftalénico **261**.

El primer intento de modificar el compuesto **261** fue la aromatización del ciclo B en éste. Para esto, decidimos tratar **261** con DDQ en benceno a temperatura ambiente; sin embargo, sólo se recuperó la materia prima (Esquema 68).



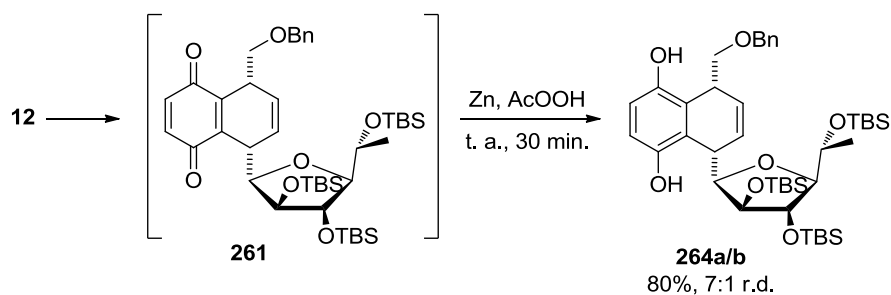
Esquema 68. Intento de aromatización de **261** con DDQ a temperatura ambiente.

En un experimento posterior la reacción fue calentada a reflujo de benceno, pero sorpresivamente, lo que ocurrió fue la desbencilación de la materia prima (Esquema 69).



Esquema 69. Desbencilación al usar DDQ para aromatizar 261.

Ante este escenario, nuestros esfuerzos se dirigieron a la aromatización del ciclo A. El cicloaducto **261** fue sometido a la reducción con Zn en ácido acético<sup>20</sup> y esto nos condujo a la obtención de los productos aromatizados **264a** y **264b** con un rendimiento global de 56% a partir del dieno **12**, pero tomando en cuenta la cantidad del dieno recuperado, el rendimiento corregido fue de 68% y 12%, respectivamente (para las tres etapas: cicloadición, descarboxilación y aromatización) (Esquema 70).

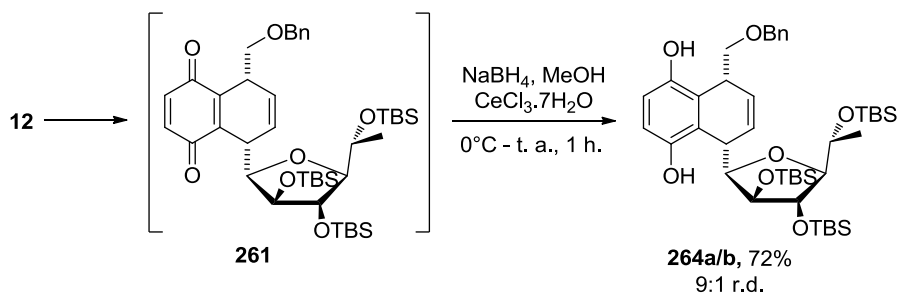


Esquema 70. Aromatización del ciclo A de 261 con Zn y ácido acético.

En busca de obtener un mejor rendimiento en la aromatización del cicloaducto **261**, realizamos otro ensayo para la reacción anterior, pero usando en este caso  $\text{NaBH}_4$  y  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ <sup>21</sup> obteniendo un rendimiento global de 50%. Tomando en consideración la cantidad de alqueno recuperado, se obtuvo un rendimiento corregido de 65% y 7% para los productos **264a** y **264b** respectivamente (Esquema 71).

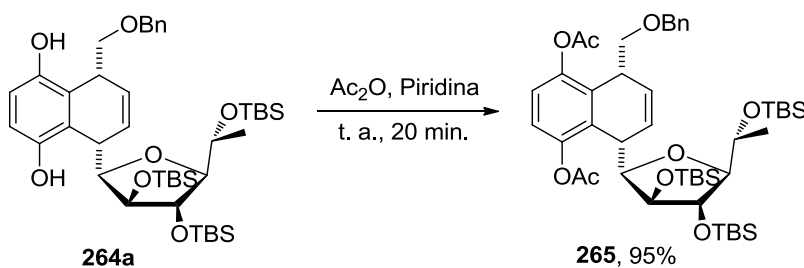
<sup>20</sup> Wiehe A.; Senge M. O.; Schäfer A.; Speck M.; Tannert S.; Kurreck H.; Röder B. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10089-10110.

<sup>21</sup> Itami K.; Nokami T.; Yoshida J. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344.



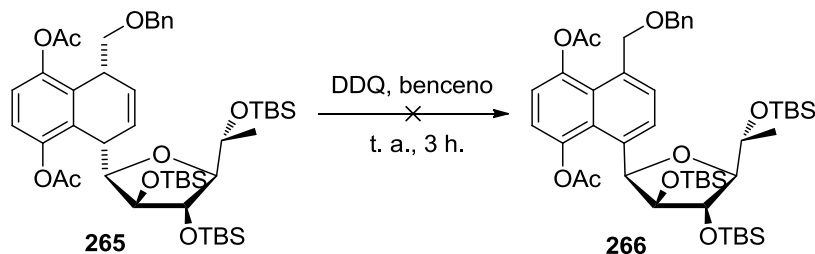
Esquema 71. Aromatización del ciclo A de **261** con Borohidruro de Sodio y cloruro de Cesio.

Con la finalidad de continuar con la aromatización del ciclo B, subsecuentemente protegimos los grupos hidroxilo fenólicos de **264a** con anhídrido acético para formar el compuesto diacetilado **267** (Esquema 72).



Esquema 72. Protección del fenol **264a** con anhídrido acético.

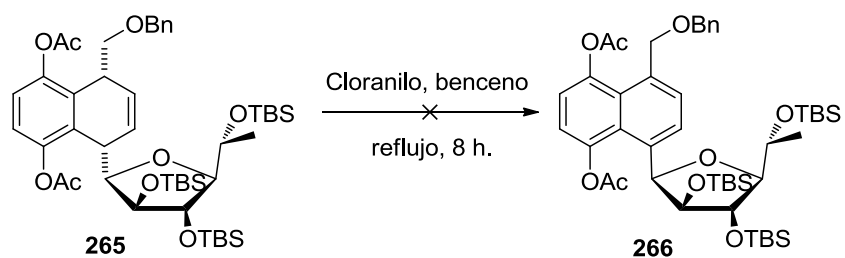
Con el compuesto **265** en mano, se trató con DDQ a temperatura ambiente sin que la aromatización se llevara a cabo y solamente se recuperó la materia prima (Esquema 73).



Esquema 73. Intento de aromatización de **265** en condiciones oxidantes.

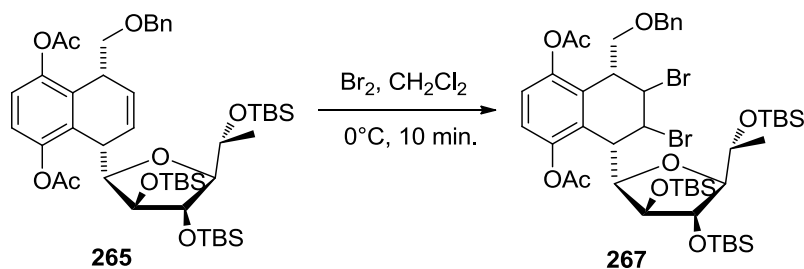


Nuevamente, intentamos la oxidación del compuesto **265** usando como oxidante cloranilo a reflujo de benceno por 8 horas, pero al igual que el caso anterior sólo recuperamos el producto de partida (Esquema 74).



Esquema 74. Tratamiento de **265** para su aromatización con cloranil.

Ante la mínima reactividad del compuesto **265** para ser directamente oxidado, se pensó entonces en realizar una bromación de la insaturación y una posterior doble eliminación con DBU.<sup>22</sup> Después de realizar la bromación, al analizar el espectro de por RMN de protón del crudo de reacción se pudo apreciar la presencia del producto dibromado **267** (Esquema 75).

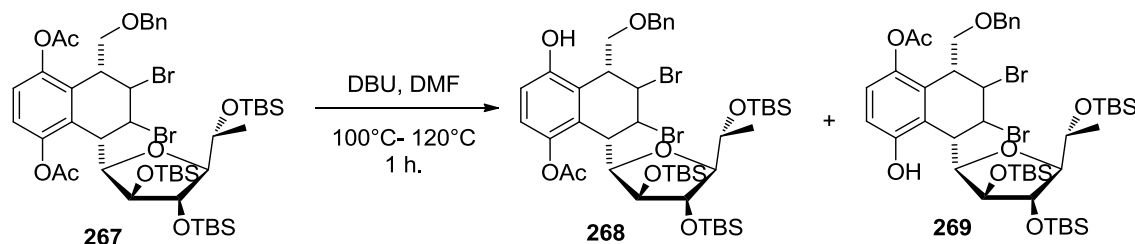


Esquema 75. Bromación del doble enlace de la estructura **265**.

El crudo de reacción anterior fue sometido a eliminación con DBU en diclorometano a 45°C por 5 horas. Desafortunadamente; no se llevó a cabo la eliminación, por lo tanto, la materia prima fue recuperada y la reacción repetida en DMF calentando a 85°C por 1 h

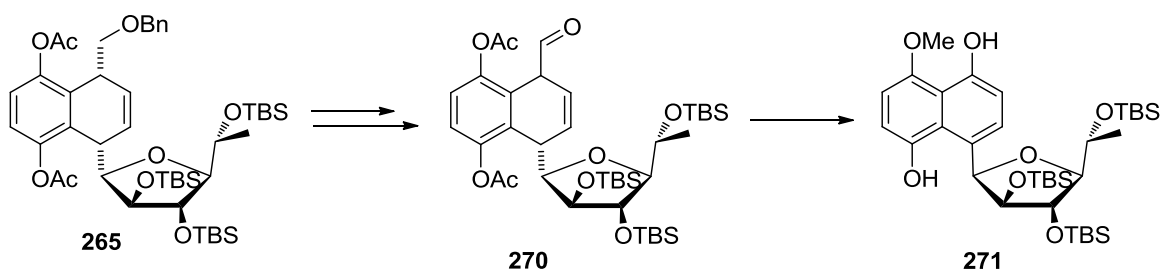
<sup>22</sup> Hermann K.; Sardini S.; Ruan Y.; Yoder R. J.; Chakraborty M.; Vyas S.; Hadad C. M.; Badjic J. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2984–2991.

nuevamente sin observarse reacción. Por tal motivo la temperatura fue aumentada a 100°C por una hora y a 120°C por dos horas, más pero después de esto se obtuvieron únicamente los productos de mono-desacetilación **268** y **269** (Esquema 76).



Esquema 76. Tratamiento del compuesto **267** con DBU.

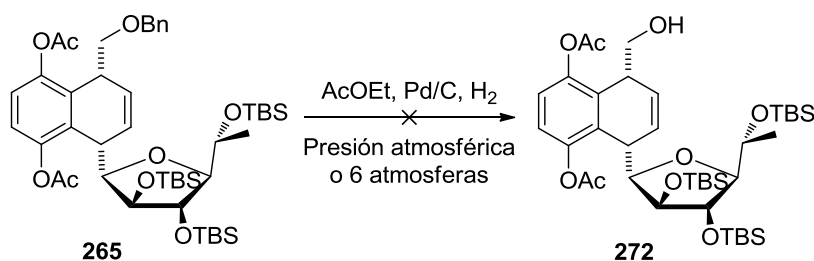
Debido a la inesperada dificultad para aromatizar el compuesto **265** por los métodos antes mencionados, alternativamente, y basándonos en el reporte de Havare y Plattner,<sup>23</sup> se pensó que si este compuesto era sometido a una desbencilación, se podría realizar la oxidación al aldehído correspondiente y posteriormente llevar a cabo una ruptura oxidativa usando por ejemplo, yodosilbenceno para recortar el átomo de carbono sobrante, lo cual nos llevaría directamente al producto aromatizado y con el grupo hidroxilo en el ciclo B (Esquema 77).



Esquema 77. Otra alternativa de aromatización de **265**.

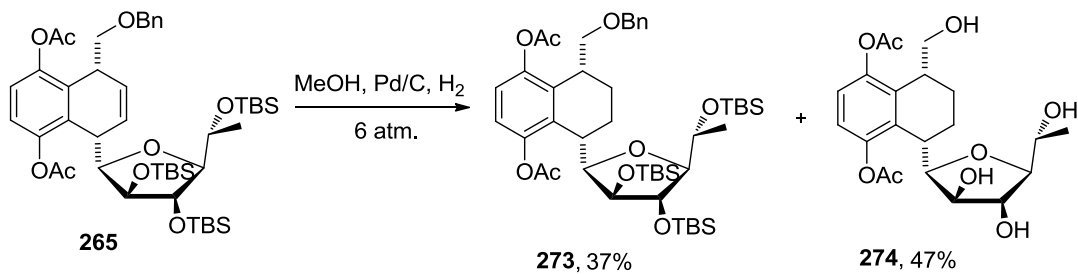
<sup>23</sup> Havare N.; Plattner D. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5078-5081.

El primer paso para la secuencia anterior consistió en la desprotección del grupo bencilo, por lo que sometimos el compuesto **265** a hidrogenólisis en acetato de etilo a presión atmosférica pero la reacción no procedió. Esta misma reacción fue repetida a 6 atmósferas de presión por un periodo de 24 horas recuperándose únicamente la materia prima (Esquema 78).



Esquema 78. Desbencilación por hidrogenólisis en acetato de etilo.

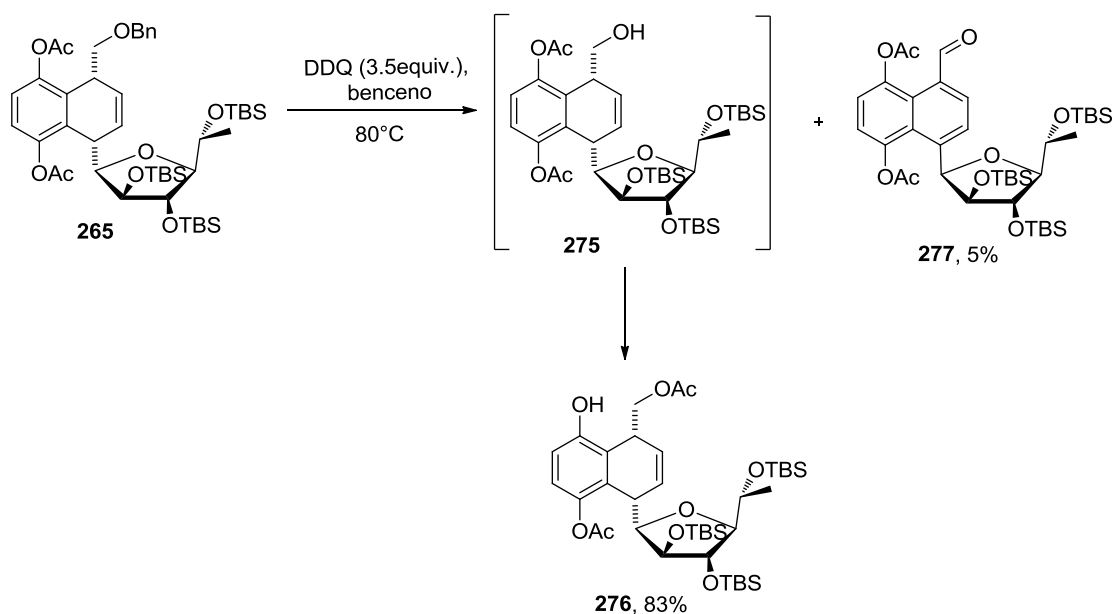
Repetimos la reacción cambiando en disolvente por metanol a 6 atmósferas de presión y el resultado fue la mezcla del producto de hidrogenación **273**, más el producto de desprotección **274** (Esquema 79).



Esquema 79. Desbencilación por hidrogenólisis en metanol y a presión.

Viendo frustrados nuestros intentos por aromatizar el ciclo B del producto de cicloadición y tomando en cuenta lo observado en la reacción del Esquema 68, en donde notamos que si calentamos nuestro producto de partida en solución con DDQ se llevaba a cabo selectivamente la desbencilación, decidimos entonces tratar el compuesto **265** con DDQ. Para esto se encontró que las mejores condiciones de reacción fueron cuando se usaron

3.5 equivalentes de este oxidante, obteniendo así el producto de desbencilación **275**, el cual poco a poco se fue transformando en el compuesto **276** dando como resultado una mezcla que pudo ser separada por cristalización de **275** para fines de caracterización. Además, sorpresivamente se detectó una pequeña proporción del aldehído aromático **277**, lo cual al principio nos sorprendió pero posteriormente encontramos en la literatura reportes de oxidaciones bencílicas con DDQ<sup>24</sup> (Esquema 80).

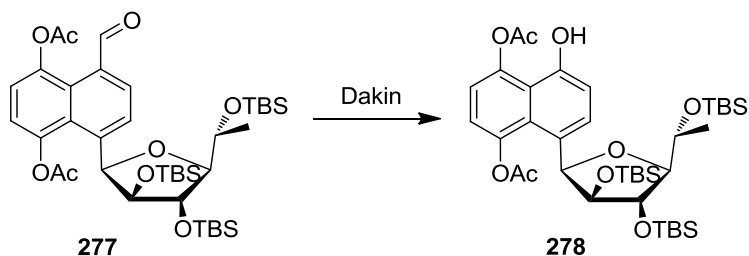


Esquema 80. Desbencilación de **265** con DDQ y productos obtenidos.

Tomando en cuenta este resultado tan alentador y pensando en que, si lográbamos encontrar las condiciones para favorecer la formación del aldehído **277**, éste podría ser sometido a una posterior reacción de Dakin<sup>25</sup> que nos permitiría obtener directamente el sistema naftalénico **278**. A partir de éste, sólo restaría hacer el ajuste de grupos protectores para poder concluir la síntesis formal de las gilvocarcinas (Esquema 81).

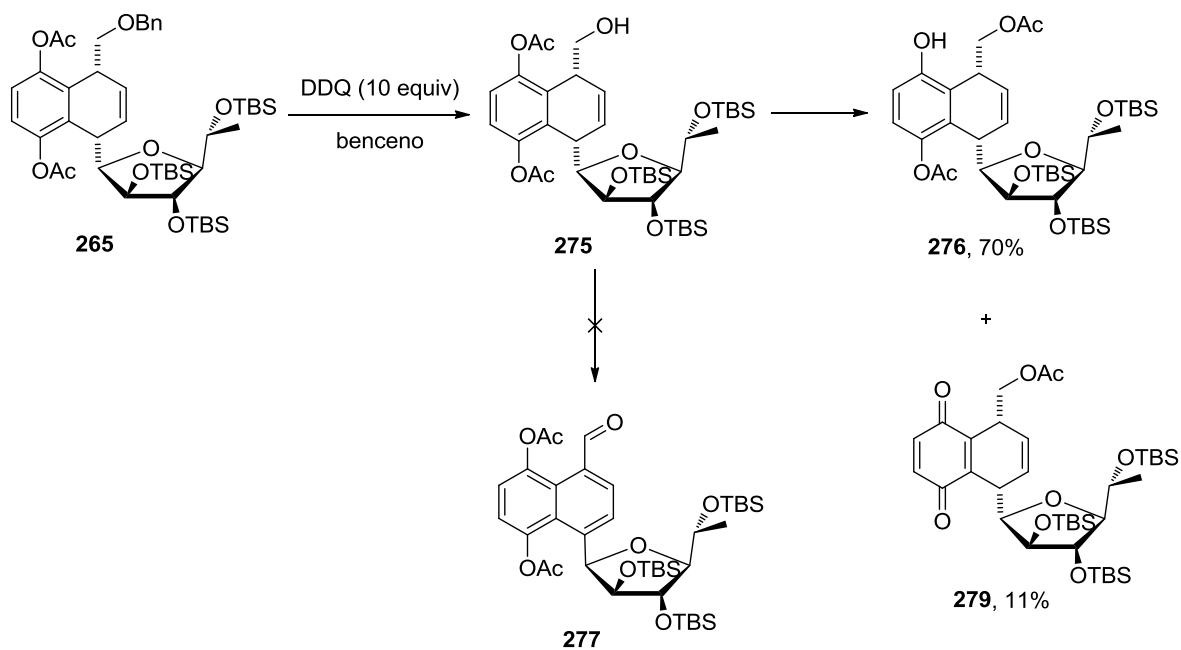
<sup>24</sup> a) Wang W.; Li T.; Attardo G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6598-6602. b) Becker H.D.; Bjork A.; Adler E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1596-1600.

<sup>25</sup> Hocking, M. B. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2384-2392.



Esquema 81. Aromatización a partir del aldehído 277.

Para el propósito anterior intentamos dirigir la oxidación de **265** al aldehído **277**. Se realizaron varios experimentos cambiando los equivalentes de DDQ (5, 10, 15 eq.), número de adiciones, dilución y tiempos de reacción (Tabla 8). Lamentablemente, en ninguno de los casos se vio favorecida la cantidad de aldehído formado y en su lugar observamos la formación de la quinona **279** (Esquema 82).



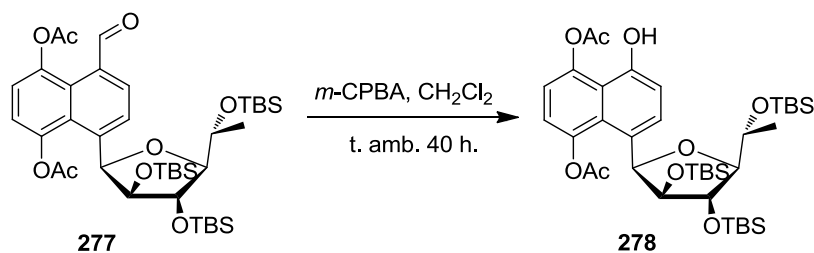
Esquema 82. Desbencilación de 265 con DDQ.

Tabla 8. Evaluación de los equivalentes de DDQ en la formación del aldehído 279.

DDQ (equiv.)	No. adiciones	Temperatura °C	Tiempo de reacción	Aldehído (% rendimiento)
3.0-3.5	1	80	12	5
5.0	1	80	12	No aislado
3.5 + 1.75	2	50	6	0
10.0	1	80	18	No aislado
3.0	2	80	7	No aislado

Lo anterior indica que la migración del acetato de **275** y la formación de la quinona **279** (en calentamiento) ocurre más rápidamente que la oxidación y aromatización del ciclo.

Con la pequeña cantidad obtenida de aldehído del experimento del Esquema 79, realizamos un intento de la reacción de Dakin sobre la estructura **278.**, la cual fue tratada con *m*-CPBA (Esquema 83). Por medio del análisis de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción, nos dimos cuenta que la señal correspondiente al aldehído en la materia prima había desaparecido y observamos que llevó a cabo también la conveniente hidrólisis del formiato. Debido a la pequeña cantidad obtenida del producto **280**, no nos fue posible realizar la caracterización completa de éste. Sin embargo, en el espectro obtenido, que se incorpora en el anexo de este escrito, se puede observar la desaparición de la señal del aldehído, indicativo de que probablemente la reacción sí se llevó a cabo.



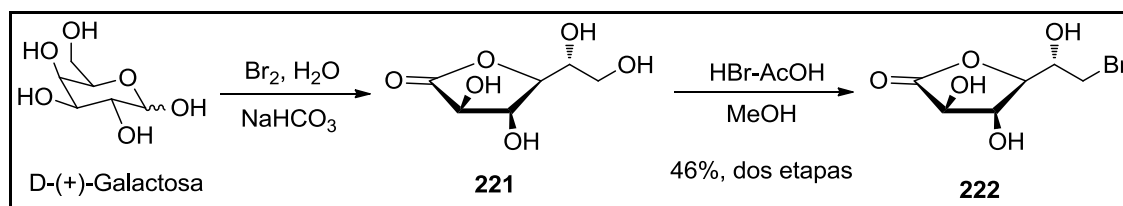
Esquema 83. Oxidación de Dakin del aldehído 277.

En vista de los resultados obtenidos, consideramos que el uso de un grupo protector distinto al acetilo después de la etapa de cicloadición-aromatización permitiría realizar estas últimas etapas con menor dificultad. Lamentablemente por falta de tiempo no nos fue posible regresar hasta esa parte de la síntesis. Sin embargo, estamos convencidos de que la estrategia que planteamos y que involucra como etapa clave la reacción de Diels-Alder es una excelente opción para la síntesis de las gilvocarcinas.

## SECCIÓN EXPERIMENTAL

## Consideraciones generales

La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice de malla 230-400. Todos los reactivos y disolventes fueron obtenidos comercialmente y se usaron sin purificación adicional. Todos los compuestos se caracterizaron por espectroscopía de IR, obtenidos en un espectrofotómetro IR Brucker Tensor 27, por medio de la técnica de la película, y todos los datos se expresan en números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ). Se obtuvieron los puntos de fusión en un aparato de Melt-Temp II y están sin corregir. La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono fue obtenida en un equipo Eclipse JEOL (300 MHz) y Bruker Avance III (400 MHz) utilizando  $\text{CDCl}_3$  o  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  como disolvente. Los desplazamientos químicos están reportados en partes por millón (delta, ppm), con relación a TMS. Los espectros de masas (DART) se obtuvieron en un equipo JEOL JMS-DART AccuTOF T100CC, los valores de las señales se expresan en unidades masa/carga ( $m/z$ ).

6-Bromo-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona (**222**).

## Procedimiento

A una solución enfriada en un baño de hielo de D-galactosa (5 g, 27.7 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (3.5 g, 41.7 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  destilada (60 mL), fue agregado  $\text{Br}_2$  (3 mL, 58.2 mmol) en 3 porciones y en intervalos de 20 minutos. La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura por 1 h y posteriormente se llevó a temperatura ambiente y fue agitada por cuatro días. Después de este tiempo fue adicionada una solución de tiosulfato de sodio,



hasta la decoloración de la solución, y el disolvente fue evaporado a presión reducida. El crudo de reacción se usó sin purificar para la siguiente reacción.

El crudo de reacción anterior fue disuelto con la adición lenta de HBr-AcOH (37.5 mL, solución al 35%) a temperatura ambiente y la mezcla resultante fue agitada hasta que se observó una solución homogénea (4-5 h). Fue colocado un refrigerante al matraz de reacción, se adicionó lentamente MeOH (70 mL) y la mezcla se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. El metanol fue evaporado y se realizó una coevaporación del AcOH con H<sub>2</sub>O. El producto fue extraído con AcOEt, la fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente evaporado a presión reducida. La purificación por cromatografía flash en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo, 1:9) generó el producto **222** como un aceite amarillo (46% de rendimiento para dos etapas).

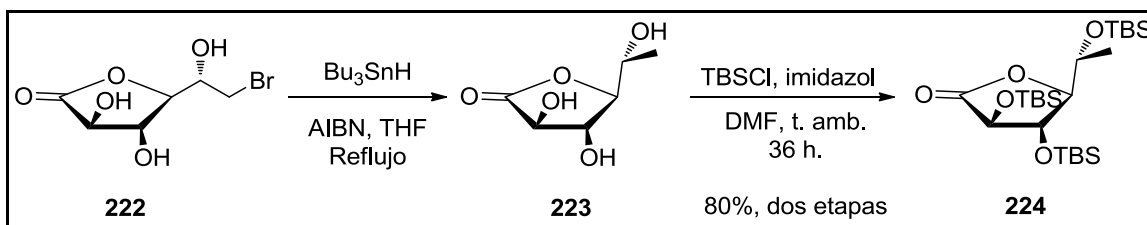
#### Datos espectroscópicos

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.38-4.27 (m, 3H), 3.94 (d,d,d, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 22.0, 10.2, 6.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.8, 81.2, 75.6, 74.7, 70.0, 33.3. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>1</sup>

#### *6-Desoxi-D-galactono-1,4-lactona (224).*

---

<sup>1</sup> a) Bock K.; Lundt I.; Petersen C., *Carbohydr. Res.*, **1979**, *68*, 313-319. b) Cortezano-Arellano, O. Tesis Doctoral, UNAM 2013.



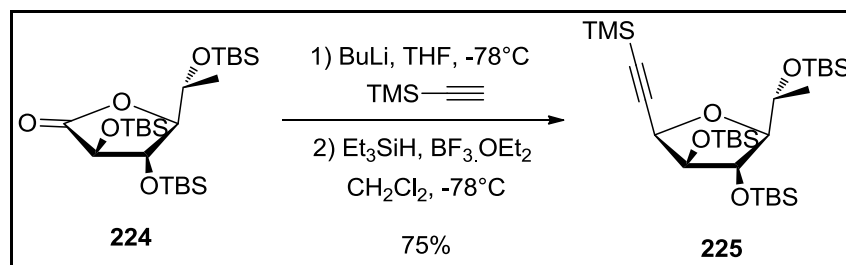
### Procedimiento

A una solución de **222** (3.5 g, 14.6 mmol) en THF (44 mL) fue adicionado  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (5.8 mL, 21.9 mmol) y AIBN (0.24 g, 0.146 mmol). La solución fue desgaseada con argón y posteriormente calentada a reflujo por 45 minutos. El disolvente fue evaporado a presión reducida y el crudo lavado y filtrado con hexano caliente, obteniendo un sólido blanco, el cual se usó sin purificar para la siguiente reacción.

El sólido obtenido se disolvió en DMF seca (75 mL) y a temperatura ambiente fue adicionado imidazol (10.7 g, 175.2 mmol), seguido de TBSCl (17.8 g, 118.2 mmol) y la reacción agitada a la misma temperatura por 36 horas y después fue diluida con  $\text{H}_2\text{O}$ . El producto fue extraído con AcOEt, la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto fue purificado por cromatografía flash en columna (sílica gel, hexano-acetato 99:1) y obtenido como un sólido blanco (80 % de rendimiento para dos etapas).

### Datos espectroscópicos

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.28 (dd,  $J = 11.1, 5.4$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.02 (dq,  $J = 6.4, 3.3$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 4.8, 3.6$  Hz, 1H), 1.28 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.14 (s, 4H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 87.3, 76.5, 75.6, 66.9, 25.8, 25.7, 25.6, 20.1, 18.1, 17.8, -3.6, -4.2, -4.23, -4.4, -4.53, -4.83. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>89</sup>

**1-Trimetilsililetinil-2,3,5-tri-O-tert-butildimetilsilil- $\beta$ -D-fucofuranosa (225).****Procedimiento**

A una solución de TMS-acetileno (0.088 mL, 0.62 mmol) en 2.5 mL de THF seco en atmósfera de argón y a  $-78^{\circ}\text{C}$ , fue adicionado gota a gota una solución de *n*-BuLi 2.5 M (0.30 mL, 1.5 mmol). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora y después fue enfriada nuevamente a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Una solución de la lactona **224** en 2.5 mL de THF seco fue adicionada a la mezcla anterior vía cánula y agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 1.5-2 horas hasta el consumo de la materia prima (monitoreada por TLC). La reacción fue detenida con solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , llevada a temperatura ambiente y extraída con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente fue evaporado a presión reducida. El crudo de reacción se usó para la siguiente reacción sin purificación.

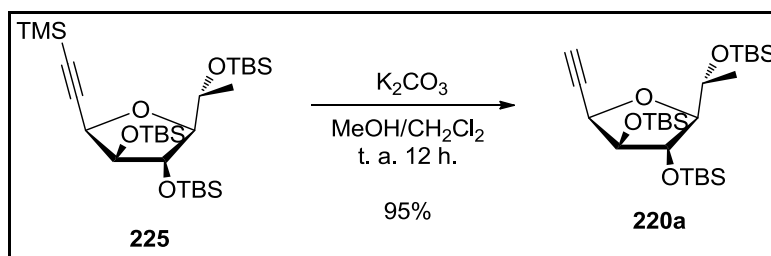
El crudo de reacción anterior fue disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y enfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  y posteriormente fue adicionado  $\text{Et}_3\text{SiH}$  y consecutivamente  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  gota a gota. La mezcla de reacción fue agitada por 2 horas a la misma temperatura, se adicionaron unas gotas de  $\text{Et}_3\text{N}$  y agua. La reacción fue llevada a pH 6 con  $\text{Et}_3\text{N}$  y extraída con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente evaporado a presión reducida. El producto fue purificado por Cromatografía flash en columna (sílica gel, hexano-acetato de etilo 100:1) y obtenido como un aceite incoloro (75% de rendimiento).

**Datos espectroscópicos**

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.70 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.84 (dd,  $J = 2.8, 1.1$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 8.3, 0.9$  Hz, 1H), 1.13 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.92 (s, 10H),

0.89 (s, 10H), 0.85 (s, 9H), 0.15 (s, 12H), 0.12 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (d,  $J = 1.3$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  101.8, 92.4, 92.1, 80.0, 79.3, 73.0, 69.2, 26.3, 26.0, 25.7, 20.6, 18.6, 18.4, 17.9, -0.07, -4.04, -4.35, -4.39, -4.48, -4.68, -4.72. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>2</sup>

### 1-Etínil-2,3,5-tri-*O*-*tert*-butildimetilsilil- $\beta$ -*D*-fucofuranosa (**220a**).



### Procedimiento

A una solución del alquino **225** (1.0 g, 1.94 mmol) en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 1:1 a temperatura ambiente fue agregado  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.34 g, 9.72 mmol) y se agitó por 12 h. La reacción fue detenida por la adición de  $\text{H}_2\text{O}$ , el metanol fue evaporado a presión reducida y la reacción extraída con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se removió a presión reducida. El producto fue purificado por cromatografía flash en columna (sílica gel, hexano-acetato 100:1) y obtenido como un sólido blanco (95% de rendimiento), p.f.  $38^\circ\text{C}$ .

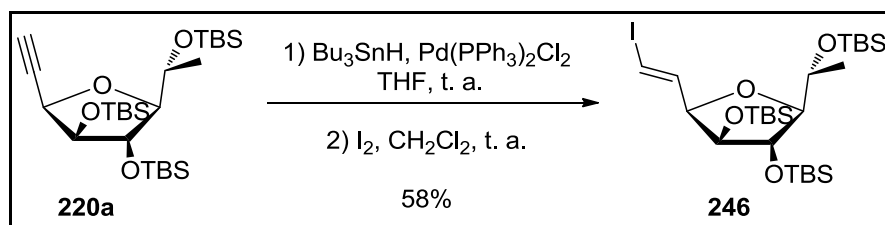
### Datos espectroscópicos

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.66 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.00 (dq,  $J = 7.8, 6.3$  Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.87 (dd,  $J = 2.7, 0.6$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 2.40 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 1.14 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  92.5, 80.1, 79.1, 75.3,

<sup>2</sup> Cordero-Vargas A.; Quiclet-Sire B.; Zard S. Z. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 4432–4443.

72.4, 69.2, 26.2, 26.0, 25.8, 20.6, 18.5, 18.4, 17.9, 0.14, -4.11, -4.35, -4.36, -4.48, -4.62, -4.78. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.<sup>89</sup>

**(E)-1-yodo-2-(2,3,5-tri-O-tert-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-fucofuranosil)etano (246).**



**Procedimiento**

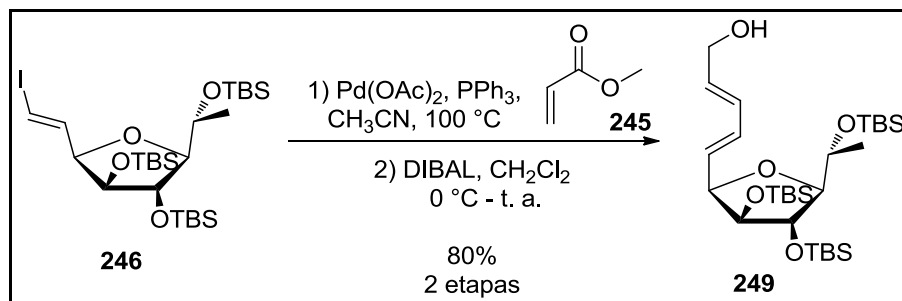
A una solución del alquino **220a** (1.0 g, 1.94 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.038 mmol, 0.027 g.) en 38 ml de THF seco bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, fue agregado gota a gota Bu<sub>3</sub>SnH (0.56 mL, 0.62 g, 2.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo se disolvió en 38 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y después fue agregado I<sub>2</sub> (0.54 g, 2.13 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó por 15 minutos y el disolvente evaporado a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash en columna (sílica gel, hexano-tolueno, 9:1. El producto **246** se obtuvo como un aceite amarillo (0.720 g, 58% de rendimiento).

**Datos espectroscópicos**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.61 (dd,  $J$  = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 6.43 (d,  $J$  = 14.6, 0.8 Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J$  = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J$  = 14.0, 6.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.78 (dd,  $J$  = 2.4, 0.4 Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J$  = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 1.14 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.079 (s, 3H), 0.075 (s, 3H), 0.069 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  142.8, 92.6, 83.8, 80.3, 79.7, 79.5, 69.4, 26.1 (3C), 25.9 (3C), 25.8 (3C), 20.6, 18.5,

18.2, 17.9, -4.1, -4.3, -4.4, -4.5 (2C), -4.6. HRMS (DART)  $m/z$  calculada para  $C_{26}H_{56}IO_4Si_3$  [ $M + H$ ] $^+$ : 643.25311; encontrada: 643.25322.

**(2E,4E)-5-(2,3,5-Tri-O-tert-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-fucofuranosil)penta-2,4-dien-1-ol (249).**



### Procedimiento

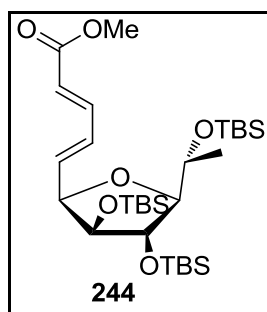
Una mezcla de **246** (0.50 g., 0.78 mmol), acrilato de metilo (0.21 mL., 2.33 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (0.009 g, 0.038 mmol),  $Et_3N$  (0.22 mL, 1.55 mmol) y  $PPh_3$  (0.020 g., 0.078 mmol) fue desgaseada y calentada a  $80^\circ C$  bajo atmósfera de argón hasta el consumo de la materia prima (monitoreada por TLC). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró sobre celita y el disolvente fue removido a presión reducida. El crudo de reacción del compuesto **244** se usó sin purificación para la siguiente reacción.

A una solución del éster en  $CH_2Cl_2$  seco (8 mL) a  $0^\circ C$ , fue adicionado gota a gota DIBAL-H (2.3 mL, 2.3 mmol de una solución 1M en  $CH_2Cl_2$ ). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora y después fue adicionado metanol. La mezcla de reacción fue agitada con solución de sal de Rochelle y el producto fue extraído con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con  $Na_2SO_4$  y el disolvente fue removido a presión reducida. El crudo de reacción obtenido fue purificado por cromatografía flash (hexano-acetato de etilo, 95:5-9:1) y el producto **249** se obtuvo como un aceite amarillo (0.35 g, 80% de rendimiento).

### Datos espectroscópicos

IR (película) 3356 (w), 2953 (m), 2929 (m), 2886 (w), 2856 (m), 1740 (w), 1388 (w), 1375 (w), 1361 (w), 1252 (m), 1107 (m), 1078 (s), 988 (m), 926 (w), 874 (w), 829 (s), 773 (s), 665 (w).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.34 – 6.21 (m, 2H), 5.89 – 5.74 (m, 2H), 4.45 (dd,  $J = 7.9$ , 2.5 Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.96 (ddd,  $J = 14.0$ , 6.4, 6.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.75 (dd,  $J = 2.7$ , 0.8 Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 7.8$ , 0.9 Hz, 1H), 1.14 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.89 (9H), 0.88 (9H), 0.87 (9H), 0.085 (3H), 0.081 (3H), 0.075 (3H), 0.071 (3H), 0.04 (3H), 0.01 (3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  132.3, 132.2, 130.8, 130.2, 92.3, 82.2, 80.9, 79.7, 69.4, 63.3, 26.0 (3C), 25.7 (3C), 25.6 (3C), 20.5, 18.3, 18.1, 17.8, -4.2, -4.4, -4.6, -4.7, -4.8 (2C). HRMS (DART)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{61}\text{O}_5\text{Si}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 573.38268; encontrada: 573.38402.

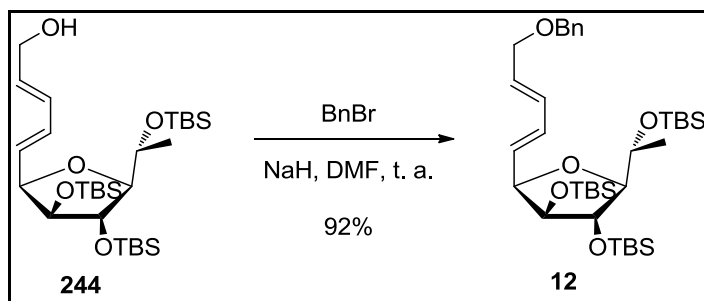
**(2E,4E)- metil 5-(2,3,5-Tri-O-tert-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-fucofuranosil)penta-2,4-dienoato (244).**



#### Datos espectroscópicos.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (ddd,  $J = 16.0$ , 11.2, 0.8 Hz, 1H), 6.45 (dddd,  $J = 15.6$ , 11.2, 0.8, 0.4, 1H), 6.14 (ddt,  $J = 15.4$ , 7.0, 0.7 Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 4.53 (ddd,  $J = 6.9$ , 2.7, 1.0 Hz, 1H), 3.96 (dq,  $J = 7.8$ , 6.2 Hz, 1H), 3.91 (t,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 2.8$ , 0.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (dd,  $J = 8.0$ , 1.0 Hz, 1H), 1.15 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.91 – 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.084 (s, 3H), 0.080 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.6, 144.2, 139.1, 130.4, 121.2, 92.8, 81.8, 80.9, 79.9, 77.2, 69.5, 51.7, 26.2 (3C), 25.84 (3C), 25.80 (3C), 20.7, 18.5, 18.2, 17.9, -4.06, -4.27, -4.41, -4.53 (2C), -4.61.

**(((2*E*,4*E*)-5-(2,3,5-Tri-*O*-*tert*-butildimetilsilil- $\alpha$ -*D*-fucufuranosil)penta-2,4-dien-1-il)oxi)metil)benzeno (**12**).**



### Procedimiento

A una solución del alcohol **244** (0.25 g., 0.436 mmol) en DMF seca (5 mL) a 0°C y bajo atmósfera de argón, se agregó NaH (0.026 g, 0.65 mmol) y en seguida bromuro de bencilo (0.10 ml, 0.87 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1.5 horas y después detenida con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl. El producto fue extraído con hexano, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente fue removido a presión reducida. La purificación del producto se realizó por columna flash (sílica gel, hexano-acetato de etilo, 100:1) produciendo **12** (0.266 g, 92% de rendimiento) como un aceite incoloro.

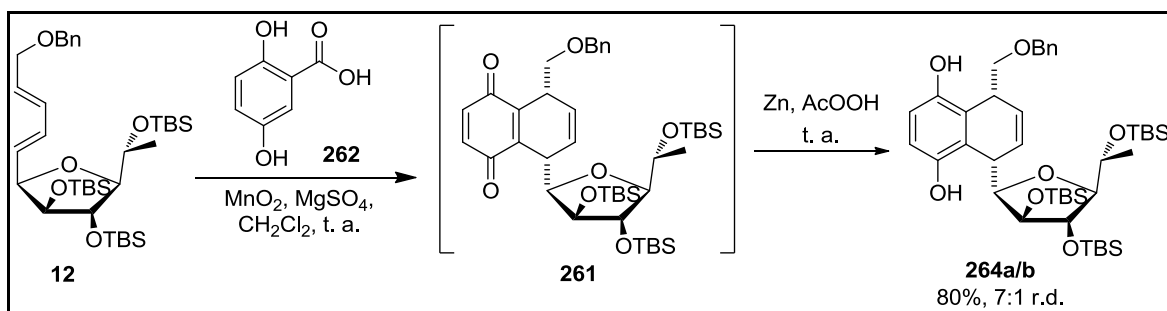
### Datos espectroscópicos

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.27 (m, 5H), 6.32 (ddd, J = 15.0, 11.0, 0.5 Hz, 1H), 6.26 (ddt, J = 15.0, 10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.82 – 5.75 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (ddd, J = 7.8, 2.8, 0.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 6.2, 1.3 Hz, 2H), 3.97 (dq, J = 7.8, 6.3 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.091 (s, 3H), 0.087 (s, 3H), 0.081 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.4, 132.5, 132.4, 130.4, 129.9, 128.5



(2C), 127.9 (2C), 127.8, 92.5, 82.3, 81.1, 79.9, 72.1, 70.5, 69.5, 26.2 (3C), 25.9 (3C), 25.8 (3C), 20.6, 18.5, 18.2, 17.9, -4.0, -4.3, -4.4, -4.5, -4.6 (2C). HRMS (DART)  $m/z$  calculada para  $C_{36}H_{66}Na_1O_5Si_3$   $[M + Na]^+$ : 685.41157; encontrada: 685.41140.

**(5*R*\*,8*R*\*)-5-((Benciloxi)metil)-8-(2,3,5-tri-*O*-tert-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-fucofuranosil)naftaleno-1,4(5*H*,8*H*)-diona (264*a*, 264*b*).**



### Procedimiento

A una solución del dieno **12** (0.10 g, 0.15 mmol) en 5 mL de  $CH_2Cl_2$  seco bajo atmósfera de argón fueron agregados  $MgSO_4$  (0.50 g, 0.45 mmol),  $MnO_2$  (1.31 g, 15.09 mmol) y 0.93 g (0.60 mmol) de ácido 2,5-dihidroxibenzoico (**261**). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 h (monitoreada por TLC), después filtrada sobre celita y el disolvente se removió a vacío. El residuo se disolvió en 2.5 mL de ácido acético y fue agregado Zn en polvo (0.106 g, 1.62 mmol), la mezcla resultante se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción fue neutralizada con solución acuosa de  $NaHCO_3$  y extraída con acetato de etilo. Posteriormente la fase orgánica fue secada con  $Na_2SO_4$  y el disolvente evaporado a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash (sílica gel, hexano-acetato de etilo, 98:2 to 95:5) y se obtuvo como una mezcla separable de diastereoisómeros **264a/264b**.

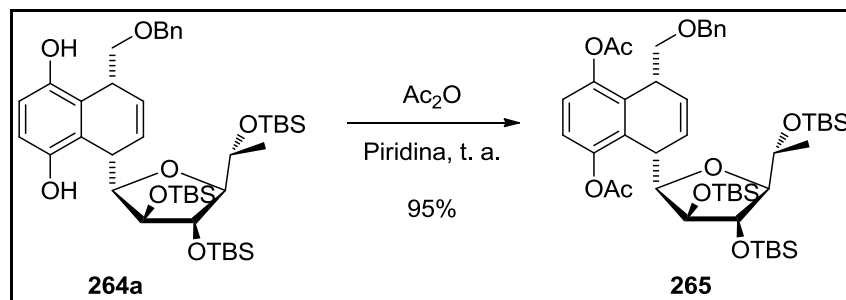
### Datos espectroscópicos

*Diastereoisómero mayoritario (264a)*: Sólido amarillo opaco (0.039 g, 49% de rendimiento, 68% en base a materia prima recuperada), p.f. 63°C. IR (película) 3347 (m), 2954 (m), 2931

(m), 2889 (w), 2858 (m), 1464 (m), 1388 (w), 1361(w), 1252 (m), 1093 (s), 1006 (w), 939 (w), 903(w), 873 (w), 833 (s), 776 (m), 742 (w), 695 (w), 670 (w).  $\delta$   $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (s, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 6.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.21 (ddd,  $J = 9.9, 5.4, 0.8$  Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J = 9.9, 5.1$  Hz, 1H), 5.05 (brs, 1H), 4.61 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 4.42 (d,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 4.01 (dd,  $J = 2.0, 0.8$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 3.2, 0.8$  Hz, 1H), 3.97 – 3.93 (m, 1H), 3.90 (dd,  $J = 4.8, 2.8$  Hz, 1H) 3.89 – 3.83 (m, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 1H), 3.50 (dd,  $J = 6.5, 1.9$  Hz, 1H), 1.13 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.07 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.0, 146.8, 137.0, 130.8, 128.7 (2C), 128.2, 128.0 (2C), 127.1, 125.5, 124.6, 116.0, 114.6, 90.9, 85.6, 81.5, 78.8, 77.2, 73.9, 69.2, 37.1, 34.6, 26.4 (3C), 26.2 (3C), 25.9 (3C), 20.4, 18.6, 18.5, 18.0, -3.1, -3.9, -4.0, -4.1, -4.3, -4.4. HRMS (DART)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{42}\text{H}_{71}\text{O}_7\text{Si}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 771.45076; encontrada: 771.45036.

*Diastereoisómero minoritario (264b)*: Sólido amarillo opaco (0.007g, 7% de rendimiento, 12% en base a la materia prima recuperada), p.f. 43-45°C. IR (película) 3357 (w), 2953 (m), 2930 (m), 2891 (w), 2857 (m), 1467 (m), 1362 (w), 1253 (m), 1095 (s), 1005 (w), 933 (w), 874 (w), 832 (s), 776 (s), 744 (w), 698 (w), 669 (w).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 6H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.98 (dd,  $J = 10.0, 5.2$  Hz, 1H), 5.93 (dd,  $J = 10.0, 4.8$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.07 – 3.94 (m, 4H), 3.83 (dd,  $J = 8.0, 3.4$  Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J = 2.2, 0.6$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 6.8, 1.4$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 10.1, 2.2$  Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 10.4, 8.3$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.95 (s, 9 H), 0.92 (s, 9 H), 0.84 (s, 9 H), 0.193 (s, 3H), 0.191 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.9 (2C), 136.7, 128.8 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 127.9, 127.5, 125.7, 125.5, 117.7, 116.9, 92.5, 89.5, 78.43, 77.8, 77.4, 74.0, 68.5, 37.2, 35.2, 26.3 (3C), 26.0 (3C), 25.7 (3C), 20.3, 18.4, 18.3, 17.9, -2.9, -4.05, -4.07, -4.09, -4.3, -5.3. HRMS (DART)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{42}\text{H}_{71}\text{O}_7\text{Si}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 771.45076; encontrada: 771.45154.

***((Benciloxi)metil)-8-(2,3,5-tri-O-tert-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-fucofuranosil)-5,8-dihidronaftaleno-1,4-diil diacetato (265).***



### Procedimiento

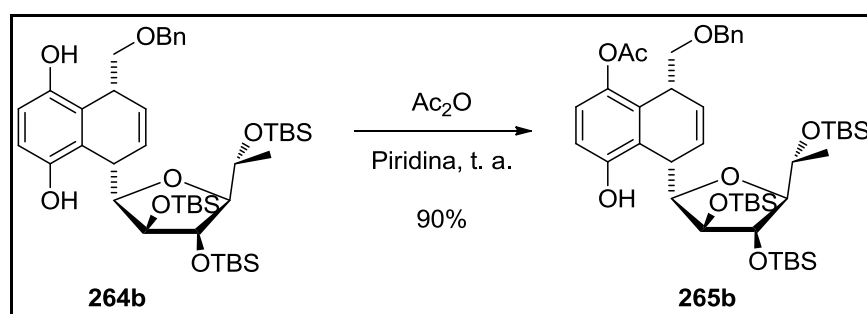
Una solución de **264a** (0.27 g, 0.35 mmol) y anhídrido acético (0.32 mL, 3.5 mmol) en 0.6 ml de piridina fue agitada por 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con HCl acuoso 1M y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente fue evaporado a presión reducida. El producto **265** se purificó por cromatografía flash (sílica gel, hexano-acetato de etilo, 95:5) y fue obtenido como aceite incoloro (0.28 g, 95% de rendimiento).

### Datos espectroscópicos

IR (película) 3061 (w), 3031 (w), 2955 (s), 2930 (s), 2889 (m), 2857 (s), 1768 (s), 1470 (m), 1366 (m), 1255 (m), 1186 (s), 1096 (s), 1043 (w), 1008 (w), 942 (w), 913 (w), 873 (w), 834 (s), 777 (m), 736 (w), 697 (w).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.26 (m, 5H), 7.06 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.18 – 6.15 (m, 1H), 6.10 (dd,  $J$  = 10.2, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 4.39 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.08 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J$  = 10.6, 3.4 Hz, 2H), 3.91 (qd,  $J$  = 6.3, 4.6 Hz, 1H), 3.83 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 3.76 – 3.69 (m, 2H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.12 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.18 (s, 6H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.009 (s, 3H), 0.005 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.5, 168.5, 145.9, 145.6, 138.8, 133.1, 130.8, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.7 (2C), 126.4, 121.1, 121.0, 90.6, 83.7, 83.2, 78.4, 75.9, 73.5, 68.8, 36.0, 35.9, 26.3 (3C), 26.2 (3C), 25.8 (3C), 21.2, 21.1, 19.6, 18.5 (2C), 18.0, -3.89, -3.97, -4.03, -4.46, -4.5, -4.6. HRMS (DART)  $m/z$  calculada para C<sub>46</sub>H<sub>75</sub>O<sub>9</sub>Si<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 855.47189; encontrada: 855.47234.

***((Benciloxi)metil)-8-(2,3,5-tri-O-tert-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-fucofuranosil)-5,8-dihidronaftaleno-4-hidroxi-1-il acetato (265b).***



### Procedimiento

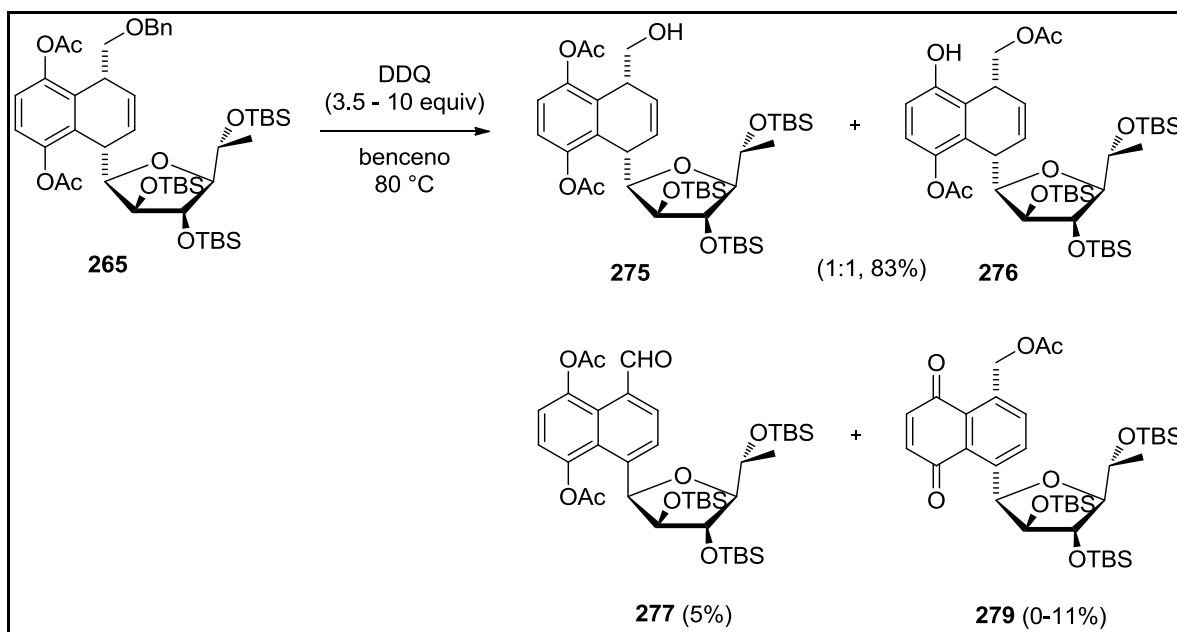
Una solución de **264b** (0.05 g, 0.065 mmol) y anhídrido acético (0.061 mL, 0.65 mmol) en 0.12 mL de piridina se agitó por 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción fue neutralizada con HCl acuoso 1M y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente fue removido a presión reducida y el producto purificado por columna flash (sílica gel, hexano-acetato de etilo 95:5) obteniendo **265b** como un sólido incoloro (0.047 g, 90% de rendimiento).

### Datos espectroscópicos

P. f. 83-85 °C. IR (película) 3313 (m), 3031 (w), 2954 (s), 2930 (s), 2896 (s), 2857 (s), 1762 (s), 1588 (w), 1472 (s), 1365 (w), 1256 (s), 1203 (s), 1099 (s), 1056 (s), 1007 (w), 934 (m), 892 (w), 873 (w), 833 (s), 777 (s), 756 (m), 698 (w), 668 (w). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.99 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 6.87 (s, 2H), 6.26 (dd,  $J$  = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 5.91 (dd,  $J$  = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 4.49 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.38 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 2H),

3.99 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 3.91 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.82 (dd,  $J = 10.1, 2.2$  Hz, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.65 (dd,  $J = 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 8.8, 4.8$  Hz, 1H), 3.28 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.19 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.07 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.0, 153.3, 142.0, 138.3, 130.9, 128.6, 128.5 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 126.9, 125.4, 121.7, 117.1, 92.6, 88.7, 78.6, 77.9, 76.3, 73.4, 68.5, 36.8, 35.4, 26.3 (3C), 26.0 (3C), 25.7 (3C), 21.0, 20.3, 18.4, 18.3, 17.8, -2.9, -4.00, -4.03, -4.1, -4.3, -5.3. HRMS (DART)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{44}\text{H}_{73}\text{O}_8\text{Si}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 813.4613; encontrada: 813.4611.

### Compuestos 275, 276, 277 y 279 vía tratamiento de 265 con DDQ.



### Procedimiento

A una solución de **265** (0.10 g, 0.1170 mmol) en 2 mL de benceno en atmósfera de argón, fue adicionado DDQ (0.079 g, 0.35 mmol) y la mezcla resultante fue calentada a 80 °C por 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se adicionó  $\text{NaHCO}_3$ , posteriormente fue extraída con acetato de etilo y la fase orgánica secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El

disolvente fue removido a presión reducida y la purificación por columna flash (sílica gel, hexano-acetato de etilo, 95:5) dio **275** y **276** como una mezcla (0.074 g, 83 % de rendimiento), junto con cantidades variables de **277** (5%) y **279** (0-11%), dependiendo de la cantidad de DDQ empleado. La recristalización en metanol frío dio **275** como un aceite amarillo y **276** como un sólido blanco.

### Datos espectroscópicos

#### ***5-(hidroximetil)-8-(2,3,5-tri-O-tert-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-fucofuranosil)-5,8-dihidronaftaleno-1,4-diil diacetato (275).***

IR (película) 3393 (w), 3253 (w), 3050 (w), 2955 (s), 2930 (s), 2893 (m), 2858 (s), 1766 (s), 1738 (m), 1591 (w), 1467 (m), 1367 (m), 1254 (s), 1204 (s), 1118 (s), 1094 (s), 1013 (w), 943 (w), 909 (w), 835 (s), 778 (s), 670 (w).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.18 (ddd,  $J = 10.2, 5.2, 0.9$  Hz, 1H), 5.86 (ddd,  $J = 10.2, 5.1, 1.2$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 2.8, 0.4$  Hz, 1H), 4.03 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.01 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 2H), 3.89 – 3.85 (m, 1H), 3.78 (dd,  $J = 10.5, 2.1$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 5.7, 1.7$  Hz, 1H), 3.59 – 3.56 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.3$  Hz, 4H), 0.96 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.1, 168.2, 145.9, 145.7, 133.1, 130.1, 128.6, 126.6, 121.1, 121.0, 90.9, 83.8, 82.9, 78.6, 68.5, 64.1, 38.4, 35.1, 26.3 (3C), 26.1 (3C), 25.8 (3C), 21.3, 21.2, 20.1, 18.4, 18.3, 17.9, -3.9 (2C), -4.0 (2C), -4.4 (2C). HRMS (DART)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{39}\text{H}_{69}\text{O}_9\text{Si}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 765.42494; encontrada: 765.42434.

#### ***(5-acetoxi-8-hidroxi-4-(2,3,5-tri-O-tert-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-fucofuranosil)-1,4-dihidronaftalen-1-il)metil acetato (276).***

P. f. 212-214 °C. IR (película) 3429 (m), 3052 (w), 2955 (s), 2930 (s), 2894 (m), 2857 (s), 1763 (w), 1739 (m), 1711 (w), 1591 (w), 1464 (m), 1366 (m), 1253 (s), 1207 (s), 1118 (m),

1094 (s), 1047 (w), 944 (w), 907 (w), 834 (s), 777 (s), 672 (w).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.94 (brs, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.17 (dd,  $J = 10.2, 5.2$  Hz, 1H), 6.02 (ddd,  $J = 10.1, 5.2, 0.8$  Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J = 10.8, 5.3$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 10.8, 7.7$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 8.4, 3.2$  Hz, 2H), 3.92 (qd,  $J = 6.3, 4.7$  Hz, 1H), 3.79 – 3.77 (m, 1H), 3.72 (dtd,  $J = 7.4, 5.2, 2.3$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 4.8, 1.9$  Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.18 (s, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2, 169.1, 152.1, 141.4, 132.0, 128.4, 125.8, 123.3, 121.9, 115.0, 90.6, 83.5, 83.3, 78.8, 70.3, 68.5, 35.9, 34.6, 26.3 (3C), 26.2 (3C), 25.8 (3C), 21.2, 21.1, 19.9, 18.5, 18.4, 17.9, -3.8, -3.9, -4.0, -4.4, -4.5, -4.6. HRMS (DART)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{39}\text{H}_{69}\text{O}_9\text{Si}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 765.42494; encontrada: 765.42506.

***8-(2,3,5-tri-O-tert-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-fucofuranosil)-8-formilnaftaleno-1,4-diil diacetato (277).***

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.75 (s, 1H), 8.24 (dt,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.39 (dd,  $J = 2.8, 0.4$  Hz, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.10 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 7.0, 1.8$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.46 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.182 (s, 3H), 0.179 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), -0.22 (s, 3H), -0.93 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.2, 169.3, 168.5, 144.6, 138.5, 133.7, 128.2, 128.1, 126.9, 126.1, 123.2, 121.1, 120.1, 92.1, 81.7, 81.4, 80.7, 69.7, 26.2 (6C), 25.4 (3C), 22.5, 21.4, 20.9, 18.5, 18.4, 17.6, -3.3, -4.0 (2C), -4.4, -4.8, -6.1.

***(4-(2,3,5-tri-O-tert-butildimetilsilil- $\alpha$ -D-fucofuranosil)-5,8-dioxo-5,8 dihidronaftalen-1-il)metil acetato (279).***

Aceite amarillo (0.01 g, 11% de rendimiento). IR (película) 2954 (m), 2930 (m), 2892 (w), 2857 (m), 1749 (m), 1660 (m), 1621 (w), 1558 (w), 1467 (w), 1369 (w), 1319 (w), 1254 (m), 1224 (m), 1092 (s), 1007 (w), 918 (w), 834 (s), 775 (m), 668 (w).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  8.39 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 5.88 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.58 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 2.5, 0.8$  Hz, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.79 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.30 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.64 (s, 9H), 0.29 (s, 3H), 0.21 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), -0.09 (s, 3H), -0.61 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  188.1, 188.0, 170.7, 141.3 (2C), 139.6, 139.2, 136.5, 131.4, 131.1, 130.5, 93.2, 81.7, 81.1, 79.6, 70.4, 65.0, 26.4 (3C), 26.2 (3C), 25.9 (3C), 21.2, 20.8, 18.8, 18.6, 18.4, -3.90, -3.96 (2C), -4.19, -4.52, -5.28. HRMS (DART)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{37}\text{H}_{63}\text{O}_8\text{Si}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 719.38307; encontrada: 719.38038.



## ANEXOS: Espectros de RMN de los compuestos más representativos del trabajo.

