



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Estudio Sintético Para la 5-Hidroxiadoína

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Mónica Mariela Carrillo López

TUTOR

Dr. Alejandro Cordero Vargas, Instituto de Química, UNAM

Ciudad de México, Noviembre 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Estudio Sintético Para la 5-Hidroxi aloína

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Mónica Mariela Carrillo López



Ciudad de México, Noviembre 2019

HONORABLE JURADO

Presidente	Dr. Francisco Yuste López	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Jesús Armando Luján Montelongo	CINVESTAV
Secretario	Dr. Marcos Hernández Rodríguez	Instituto de Química, UNAM

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio 2-2 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. Alejandro Cordero Vargas.

AGRADECIMIENTOS

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)**, por la beca brindada para llevar a cabo mis estudios de maestría. No. Becario/CVU: 626697/848857.

Al programa y a todas las personas involucradas en el **Posgrado de Ciencias Químicas UNAM**, que siempre brindaron su apoyo y guía durante esta etapa.

Al **Instituto de Química UNAM**, por toda la infraestructura brindada en dónde pude llevar a cabo mi trabajo de tesis.

A los **técnicos académicos** del Instituto de Química, por brindarme en todo momento los servicios que necesité para la caracterización espectroscópica, en especial a la *Q. María de los Angeles Peña González*, a la *M. en C. Elizabeth Huerta Salazar* y a la *Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya*.

Al **Honorable jurado** por sus valiosas aportaciones y por ayudarme a tener una visión más amplia a cerca de mi proyecto.

A el Dr. Alejandro Cordero Vargas por darme la oportunidad de pertenecer a su equipo de trabajo y por la sesoría brindada en todo momento.

A mi familia, a mis papás Mónica y Marco por hacer todo por mi y apoyarme en este camino. A mis hermanos Marco y Yunuen por ser y estar.

A mis compañeros de laboratorio Francisco Fuentes, Jeferson Mathius, Alma Sánchez, Maricela Morales, William García, Víctor Guerra, Jorge Victoria, Javier Ordoñez y Alberto Basante por el tiempo compartido.

índice

ABREVIATURAS	6
Introducción	7
C-glicósidos	10
Antecedentes	12
Métodos para la obtención de	12
C-glicósidos	12
Método A: C-glicosilación a través de una especie de glicósido catiónica.	13
Método B: C-glicosilación a través de una especie de glicósido radicalaria	14
Método C: C-Glicosilación a través de metales de transición.	15
Método D: C-glicosilación por medio de transposiciones.	16
5-Hidroxi aloína A	18
Síntesis de Antronas	26
Ciclobutarenos	31
Objetivos	36
Objetivo General	36
Objetivos Particulares	36
Resultados	37
Estrategia del benzociclobutenol.	37
Resultados de la estrategia	38
Estrategia de Benzociclobutenona.	46
Resultados de estrategia de benzociclobutenona	46
Conclusiones	51
Perspectivas	52
PARTE EXPERIMENTAL	53

ABREVIATURAS

^{13}C RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
^1H RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
Ac_2O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Eterato de trifluoruro de boro
c	Cuarteto
d	Doblete
dd	Doble de doble
ddd	Doble de doble de doble
DIPA	Diisopropilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMD	Dimetildioxirano
DMPU	<i>N,N</i> -dimetilpropilenúrea
DMSO	Dimetil sulfóxido
DOM	Directed Ortho Metalation
dt	Doble de triple
HMPA	Hexametilfosforamida
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
mg	Miligramos
mL	Mililitros
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillitio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
s	Singulete
t	Triplete
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TBDSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsilano
TMSCI	Cloruro de <i>tetrametilsilano</i>

Introducción

Carbohidratos

Desde décadas atrás los carbohidratos se han convertido en un tema muy importante de la investigación biológica, bioquímica y química.¹ La necesidad de estas sustancias específicas en cantidades mayores a las que pueden aislarse de fuente naturales, ha provocado un nuevo interés en la química de los carbohidratos.² Aunado a esto, la funcionalidad que le confieren sus estructuras polihidroxiladas y la inmensa variedad de estructuras complejas, han atraído en especial la atención de los químicos sintéticos.³

La química de los carbohidratos, en específico el centro anomérico es una de las áreas de estudio más importante.⁴ Esta área de estudio ha sido dominada por la reactividad electrofílica (1 a) “natural” que le provee el grupo funcional acetal o hemiacetal que posee el carbono anomérico.⁵

¹ a) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96,683. b) Lee, Y.C.; Lee, R. T. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 321.

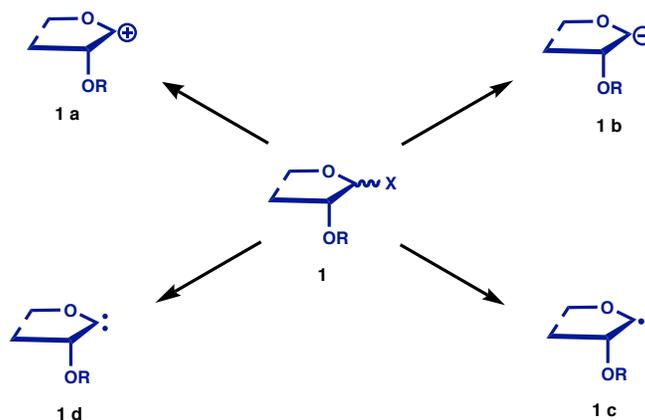
² Khan, S. H.; O'Neill, R. A. *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*; Harword Academic Publishers, Amsterdam **1996**.

³ a) Werz, D. B.; Razingar, R.; Herget, S.; Adibekian, A.; Von der Lieth, C-W.; Seeberger, P. H. *ACS Chem. Biol.* **2007**, 2, 685. b) Koester, D. C.; Holkenbrink, A. & Werz, D. B. *Synthesis* **2010**, 3217-3242.

⁴ Somsák L. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 81.

⁵ Musser, J. H.; Fügedi, P.; Anderson, M. B. *Carbohydrate based therapeutics in Burger's Medicinal Chemistry and Drug discovery*, Wolf, M. E. Ed. John Wiley & Sons: New York, **1995**, Vol. 1, pp. 901-903.

Mecanísticamente esto puede ser establecido por la participación de un ión glicosilo más o menos estabilizado.⁴ Esto ha llevado a generar distintas metodologías de estudio para la modificación de la reactividad de este centro anomérico, haciendo uso del cambio de polaridad “Umpolung”,⁴ creando así carbaniones anoméricos (**1 b**),⁶ radicales (**1 c**)⁷ y carbenos (**1 d**).⁸ (Esquema 1)



Esquema 1. Distintas especies en que pueden ser convertidos los centros anoméricos de un azúcar.

Estas metodologías desarrolladas y empleadas han sido de gran importancia, ya que la necesidad de sintetizar análogos de oligosacáridos resistentes a la hidrólisis enzimática, ha sido pieza fundamental para la creación de nuevos fármacos.⁵ Incluyendo también el uso de los carbohidratos como acervo quiral en la síntesis de productos naturales, ya que dentro de la síntesis orgánica es un área desafiante.⁹ Es por lo mencionado anteriormente que la biología y la química han convergido para establecer una nueva vertiente: la glicociencia.⁴

⁶ Levy, D. E.; Tang, C. *Nucleophilic sugar substitutions in the chemistry of C-glycosides*; Pergamon: Elmsford, NY, **1995**, pp. 133-134.

⁷ Praly, J. P. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2000**, 56, 65 – 151.

⁸ Dötz, K. H.; Ehlenz, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1751 – 1756.

⁹ Collins, P. M.; Ferrier, R. J. *Monosaccharides – Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, Ed. John Wiley & Sons: Chichester, **1995**, pp. 76-77.

⁴Somsák L. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 81.

Dentro del estudio de esta vertiente la modificación más común, respecto al enlace glicosídico son las siguientes: *S*-glicósidos, *N*-glicosidos, y *C*-glicósidos. Esta nomenclatura hace referencia a que el oxígeno anomérico de un enlace glicosídico es reemplazado por un azufre, nitrógeno o un átomo de carbono.¹⁰

En este trabajo nos enfocaremos en desarrollo de una metodología para la síntesis de *C*-glicósidos, con el propósito de utilizar estas moléculas para la síntesis de análogos de carbohidratos más complejos.

A continuación, abordaremos un breve repaso de los *C*-glicósidos y su síntesis.

¹⁰ Koester, D. C.; Holkenbrink, A. & Werz, D. B. *Synthesis* **2010**, 3217-3242.

C-glicósidos

Durante las últimas décadas, los carbohidratos han sido de gran interés científico debido a su abundancia en la naturaleza y el desafío sintético que representan por sus estructuras polihidroxiladas¹¹ Sin embargo, el uso farmacéutico de los carbohidratos se ha visto limitado por la labilidad del enlace glicosídico que posee. Por lo cual en los últimos años se ha dedicado especial atención en desarrollar C-glicósidos para una nueva generación de productos basados en carbohidratos.² Un C-glicósido es un compuesto que contiene una unidad de un carbohidrato unido a una aglicona, o a otra unidad de carbohidrato mediante un enlace carbono-carbono, en lugar del enlace tipo acetal característico de un glicósido.¹²

El enlace carbono-carbono que poseen los C-glicósidos les confiere una estabilidad notable tanto a la hidrólisis enzimática como a la química, haciendo de ellos unos productos naturales muy útiles, ya que exhiben una amplia gama de actividades biológicas¹³ contra la inflamación y la metástasis, por mencionar algunas.¹³ Algunos ejemplos de C-glicósidos que presentan estas propiedades y

¹¹ Levy, D. E.; Fügedi, P. (2006) *The Organic Chemistry of Sugars*. North Western, USA. p.p. 321-323 Taylor & Francis.

¹² Yang, Y.; Yu, B. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 12281–12356.

² Khan, S. H.; O'Neill, R. A. *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*; Harword Academic Publishers, Amsterdam **1996**.

¹³ Koester, D. C.; Holkenbrink, A. & Werz, D. B. *Synthesis* **2010**, 3217-3242.

que han sido sintetizados son el varitriol (2), la casialoína (3), y las gilvocarcinas (4) (Figura 1).

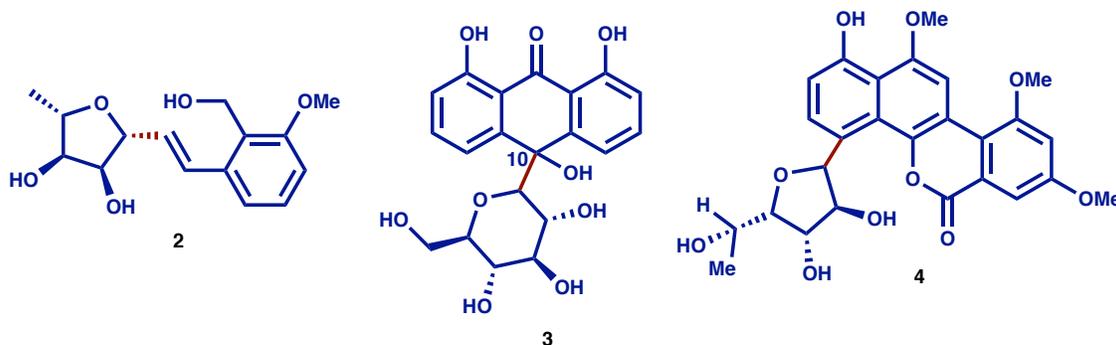


Figura 1. Ejemplos de C-glicósidos sintetizados anteriormente (con rojo señalado el enlace carbono-carbono)

Debido a las estructuras diversas de los *C* y *O*-glicósidos, que para ser funcionales requieren reemplazar su tipo de enlace característico por uno carbono-carbono, se han desarrollado distintos métodos para la síntesis de estas moléculas. Estos métodos incluyen: especies de glicósidos catiónicos, reacciones radicalarias, uso de metales de transición y transposiciones, sólo por mencionar algunos.²

En este trabajo se presenta el desarrollo de una propuesta sintética para la obtención de un *C*-glicósido de tipo antrona, como la 5-hidroxi aloína, utilizando como herramienta una cicloadición formal [2 + 2] para la formación de un ciclobutareno; este intermediario se propuso para llevar a cabo una expansión de anillo.

² Khan, S. H.; O'Neill, R. A. *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*; Harword Academic Academic Publishers, Amsterdam **1996**.

Antecedentes

Métodos para la obtención de C-glicósidos

En esta sección se mencionarán cuatro métodos distintos para la obtención de C-glicósidos, clasificándolos de la siguiente manera:

- **Método A:** C-glicosilación a través de una especie de glicósido catiónica.
- **Método B:** C-glicosilación a través de una especie de glicósido radicalaria.
- **Método C:** C-glicosilación a través de complejos de metales de transición.
- **Método D:** C-glicosilación por medio de transposiciones.

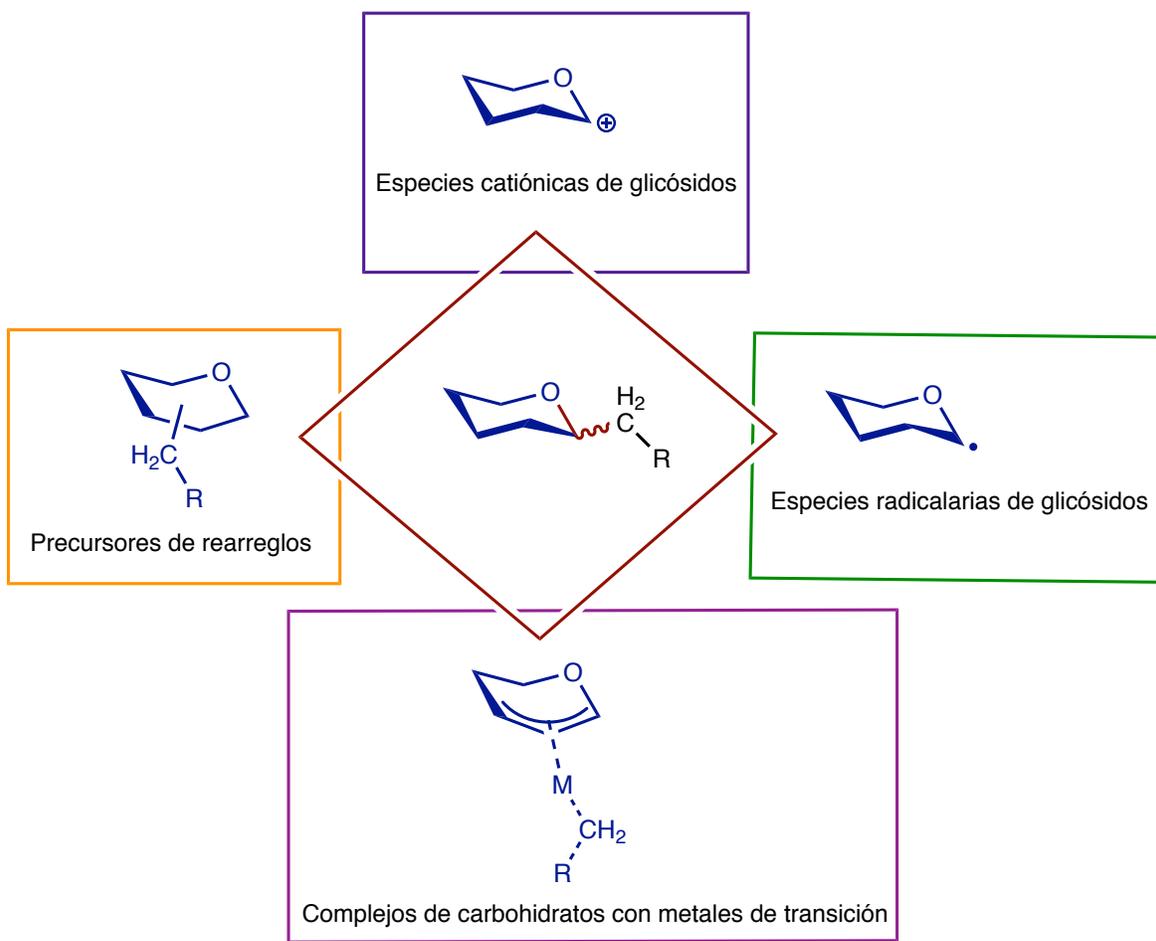


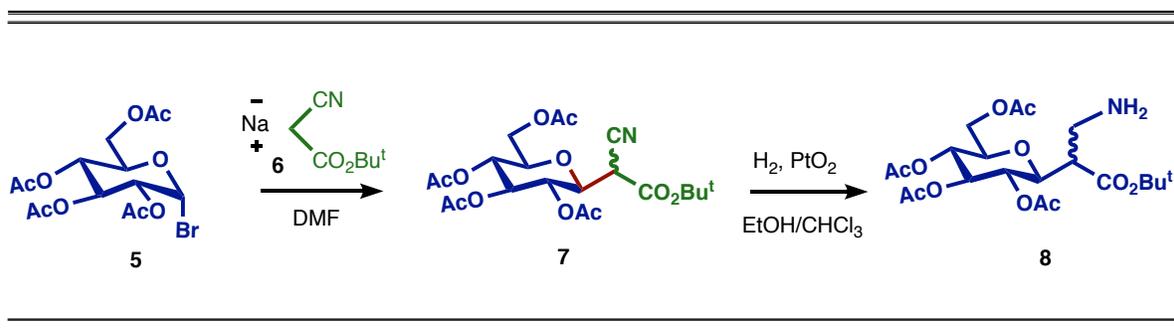
Figura 2. Métodos para la obtención de *C*-glicósidos

Método A: *C*-glicosilación a través de una especie de glicósido catiónica.

Uno de los métodos más utilizados para la formación de *C*-glicósidos involucra especies electrofílicas derivadas de un carbohidrato. Algunos ejemplos representativos incluyen intermediarios oxonio, lactonas, enonas, carbenos y éteres de enol.¹ Una vez formadas, las especies nucleofílicas, pueden ser

expuestas a glicósidos electrofílicos, generando así una gran diversidad de *C*-glicósidos a los cuales se puede acceder de una manera sencilla.

Un ejemplo para la obtención de *C*-glicósidos por este tipo de intermediarios es la metodología implementada por Mikhata y colaboradores, para la obtención de glicopéptidos,¹⁴ en la cual utilizan como reacción clave una reacción de tipo S_N2 para la formación de un *C*-glicósido de manera estereocontrolada (Esquema 2). La reacción se lleva a cabo mediante la sustitución en la posición anomérica de la α -acetobromoglucosa **5**, utilizando como nucleófilo un anión proveniente de un cianomalonato **6**. El nitrilo resultante **7**, es reducido para generar finalmente el glicopéptido deseado **8**.



Esquema 2. Metodología implementada por Mikhata y colaboradores para la obtención de glicopéptidos.

Método B: *C*-glicosilación a través de una especie de glicósido radicalaria

Los radicales libres de carbohidratos pueden formarse claramente mediante la reacción de carbohidratos sustituidos de 1-bromo, 1-yodo, o 1-fenilselenio, con radicales trimetilestannilo o tributilestannilo.¹⁵ Se ha demostrado que la captura con alquenos deficientes en electrones de radicales glicosilo generados a partir de los halogenuros precursores es un método eficaz para la síntesis de *C*-glucósidos.^{16, 6}

¹⁴ Inaba, Y.; Yano, S. & Mikata, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 993-997.

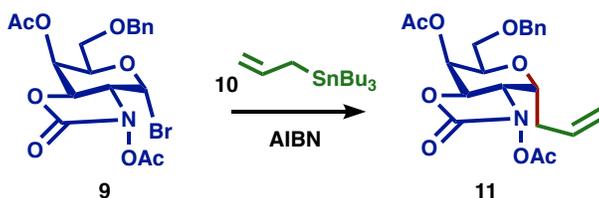
¹⁵ Togo, H.; He, W.; Waki, Y. & Yokoyama, M. *Synlett.* **1998**, 700-717.

¹⁶ Beau, J. M. & Gallagher, T. *Nucleophilic C-glycosyl donors for C-glycoside synthesis*. Glycscience Synthesis of Substrate Analogs and Mimetics; Topics in Current Chemistry series 187; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1998**, pp.1-54.

¹ a) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96,683. b) Lee, Y.C.; Lee, R. T. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 321.

Generalmente, una glicosilación radicalaria produce la formación de α -*C*-glucósidos, ya que por lo general los radicales anoméricos son más nucleofílicos que los radicales carbocíclicos normales. Esto es debido a las interacciones con el par de electrones no enlazantes en el átomo de oxígeno del anillo, resultando así el radical σ -axial más estable y más nucleofílico que el correspondiente σ -radical ecuatorial.⁶ Por lo tanto, el radical anomérico interactúa por su SOMO de alta energía con el LUMO de un alqueno deficiente en electrones o sistemas aromáticos deficientes en electrones.⁶

Un ejemplo de este tipo de metodología es la utilizada por Manabe y colaboradores para la formación de *C*-glucósidos (**11**) vía una alilación de Keck mediada por un radical derivado de galactosamida (**9**) (Esquema 3).¹⁷



Esquema 3. *C*-glicosilación vía radicales libres utilizada por Manabe y colaboradores

Método C: *C*-Glicosilación a través de metales de transición.

El uso de las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por metales de transición, representan una alternativa a la síntesis de *C*-glucósidos. Los sustratos y catalizadores deben ser parametrizados para generar *C*-glicosilaciones estereoselectivas por metales de transición.^{1,2} Como ejemplo, el acoplamiento cruzado de Negishi utilizado por Gagné y colaboradores¹⁸ El método se basa en la reacción entre halogenuros de manosilos con zincatos de alquilo primarios,

¹ a) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96,683. b) Lee, Y.C.; Lee, R. T. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 321.

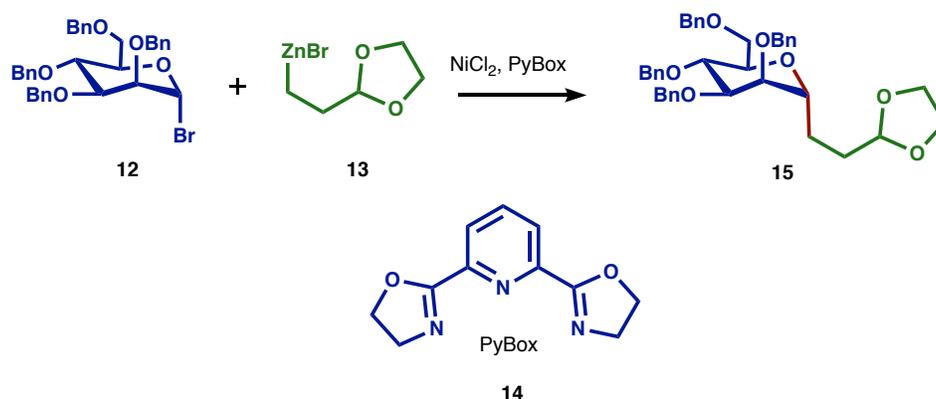
² Khan, S. H.; O'Neill, R. A. *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*, Harword Academic Academic Publishers, Amsterdam **1996**.

⁶ Levy, D. E.; Tang, C. *Nucleophilic sugar substitutions in the chemistry of C-glycosides*; Pergamon: Elmsford, NY, **1995**, pp. 133-134.

¹⁷ Manabe, S.; Aihara, Y. & Ito, Y. *Chem Commun.* **2011**, 47, 9720-9722.

¹⁸ Gong, H. & Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 12177-12183.

usando NiCl_2 como catalizador y un ligante tipo Pybox. El resultado es el *C*-glicósido correspondiente (**15**) en un buen rendimiento con una total selectividad α (Esquema 4).



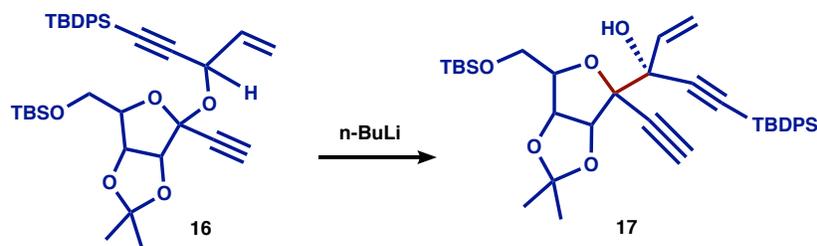
Esquema 4. Metodología de *C*-glicosilación utilizada por Gong y colaboradores basada en acoplamiento cruzado de Negishi.

Método D: *C*-glicosilación por medio de transposiciones.

La capacidad de dirigir reacciones hacia los centros anoméricos de azúcares modificados ha llevado a desarrollar estrategias novedosas basadas en transposiciones.¹¹ Un ejemplo de esta estrategia es la desarrollada por Tomooka y colaboradores,¹⁹ al implementar el rearrreglo de Wittig para la obtención de *C*-glicósidos. Esta estrategia se considera muy atractiva para su preparación, ya que en la mayoría de los casos las reacciones proceden de manera concertada para dar *C*-glucósidos con retención de la configuración en los centros anoméricos (Esquema 5).

¹¹ Levy, D. E.; Fügedi, P. (2006) *The Organic Chemistry of Sugars*. North Western, USA. p.p. 321-323 Taylor & Francis.

¹⁹ Tomooka, K., Yamamoto, H. & Nakai, T. *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2000**, *39*, 4500–4502.



Esquema 5. C-glicosilación empleada por Tomooka y colaboradores a través de la transposición de Wittig.

Los C-glicósidos, son de gran importancia por el tipo de actividades farmacológicas que pueden presentar al tener el enlace carbono-carbono que los caracteriza.

Dentro de los C-glicósidos, un ejemplo de gran importancia es la 5-hidroxi aloína, molécula que será descrita a continuación.

5-Hidroxi aloína A

Las especies de *Aloe* son muy conocidas por sus propiedades medicinales. La química de esta planta ha revelado la presencia de más de 200 sustancias activas.²⁰ La mayoría de las investigaciones con respecto a esta especie, se han centrado en las propiedades medicinales que presenta, como son: antitumorales, antiartríticas, antirreumatóides, anticancerígenas, antidiabéticas, para desordenes gastrointestinales, y deficiencias en el sistema inmune por mencionar algunas.²⁰ Mediante el análisis minucioso de los exudados de este tipo de especies, los compuestos que han sido identificados por lo general se han clasificado en dos grupos principales: cromonas y antraquinonas.²¹

Dentro de las antraquinonas, se han encontrado distintas moléculas, sin embargo, una molécula importante de las antraquinonas y que es también clasificada como C-glicósido es la 5-hidroxi aloína (**18**).

La 5-hidroxi aloína ha sido encontrada en al menos 20 especies de *Aloe*.²² Dentro de estas, se encontró en dos especies endémicas que se encuentran en el sur de África, denominadas *Aloe microstigma* y *Aloe marlothii*.²³

²⁰ Radha, M. H. & Laxmipriya, N. P.. J. *Tradit. Complement. Med.* **2015**, 5, 21–26.

²¹ Holzapfel, C. W., Wessels, P. L., Wyk, B. V. Marais, W. *Pergamon.* **1997**, 45, 97-102.

²² Rauwald, H. W. & Beil, A. *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. C J. Biosci.* **1993**, 48, 1–4.

²³ Bisrat, D., Dagne, E., Van Wyk, B. E. & Viljoen, A. *Phytochemistry.* **2000**, 55, 949–952.

Esta molécula está formada por un andamio de antrona unido a un fragmento de glucosa (Figura 3). Los resultados obtenidos en los análisis de caracterización y distintos estudios demostraron que sólo se produce en la configuración A (10*R*, 1*S*). Hasta el momento, es la única antrona-*C*-glicósido de la que no se ha encontrado su par disteromérico en ninguna fuente natural.

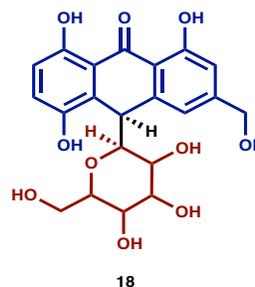
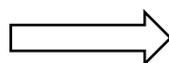
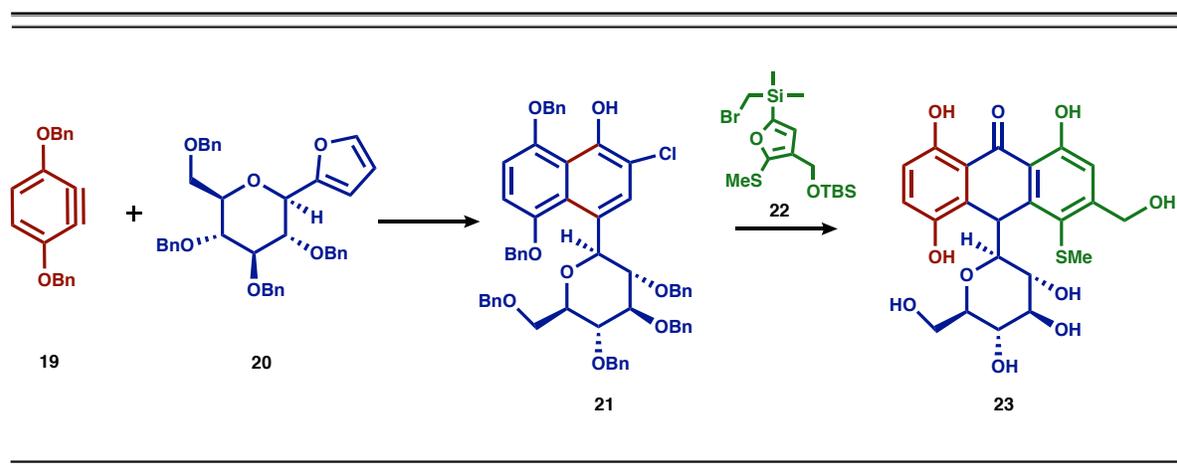


Figura 3. *Aloe marlothii*, planta de dónde se extrae la 5-hidroxi aloína.

Aún cuando la 5-hidroxi aloína está clasificada como una especie de antrona poco común y al mismo tiempo un *C*-glicósido también inusual, los estudios a cerca de esta molécula en su mayoría se han limitado a su extracción de las distintas especies de plantas de *Aloe* y al tipo de actividad farmacológica que puede presentar. Existe una única aproximación sintética desarrollada por Martin y colaboradores,²⁴ que será brevemente descrita a continuación.

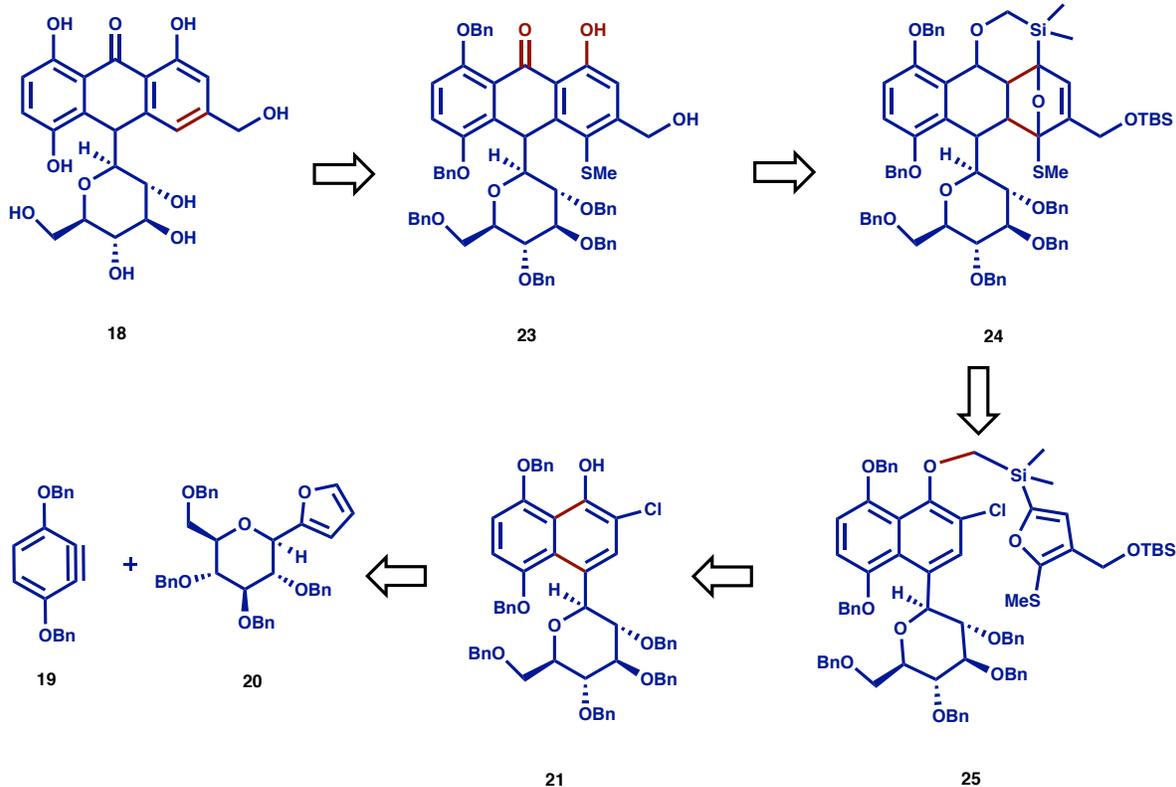
La estrategia del grupo de Martin hace uso principalmente de las cicloadiciones [4 + 2] mediadas por bencenos como pasos clave. A su vez, presenta una estrategia funcional para la obtención de *C*-arilglicósidos. La secuencia comienza con la obtención de un *C*-arilglicósido generado a partir del benceno **19** y el glicósido **20** para posteriormente llevar a cabo una segunda cicloadición entre un naftino proveniente de **21** y un furano sustituido (**22**) de tal forma que se obtiene un análogo de metiltiilo de la 5-hidroxi aloína **23** (Esquema 6).

²⁴ Procko, K. J., Li, H. & Martin, S. F. *Org. Lett.* **2010**,12, 5632–5635.



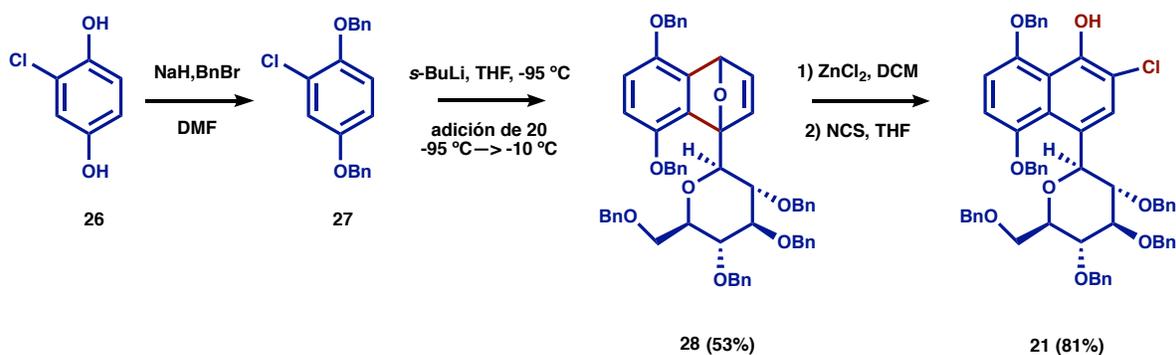
Esquema 6. Estrategia desarrollada por Martin y colaboradores para la aproximación sintética de la 5-hidroxiialoína.

Para la síntesis de la 5-hidroxiialoína, este grupo propone una desulfuración de **23** y la apertura del anillo de **24** mediante catálisis ácida (Esquema 7). El intermediario **24** es el resultado de una cicloadición [4 + 2] intramolecular del intermediario **25**, proveniente de una reacción de Mitsunobu entre el *C*-arilglicósido **21** y el furano correspondiente. Siendo el intermediario **21** a su vez formado mediante la cicloadición entre el bencino **18** y el *C*-glicósido **19**.



Esquema 7. Análisis retrosintético desarrollado por Martin y colaboradores.

Para la síntesis del naftol **21**, se llevó a cabo la protección de la clorohidroquinona. A continuación, la formación del bencino correspondiente y la adición del furanglicósido **20**, generando el cicloaducto **28**, un oxaciclodieno que por medio de una apertura de anillo con ZnCl_2 dio un intermediario de fenol el cual fue clorado regioselectivamente con *N*-clorosuccinimida, logrando así la primera parte de la estrategia sintética propuesta (Esquema 8).



Esquema 8. Obtención de C-arilglucósido **21**, mediante cicloadición [4 + 2]

Con la obtención del C-arilglucósido **21** se planteó posteriormente una cicloadición intermolecular [4 + 2], en la cual por medio del naftino formado se podría asegurar la regioselectividad deseada.²⁵ Sin embargo, con el naftino generado a partir de **21** y un 2-tiometilfurano se sugiere que la polarización del naftino hace que la reacción proceda con la regioquímica no deseada, se llevaría a cabo una cicloadición de tipo anti (Figura 4.). Sin embargo, al llevar a cabo la cicloadición, con el 2-tiometilfurano el grupo de Martin encontró que obtenía la mezcla regioisomérica de cicloaductos.

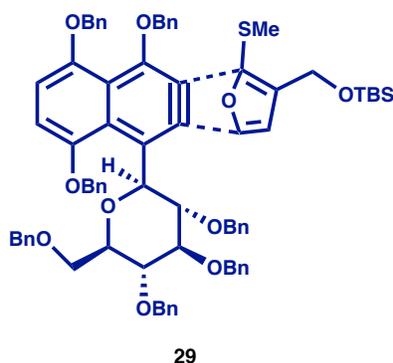
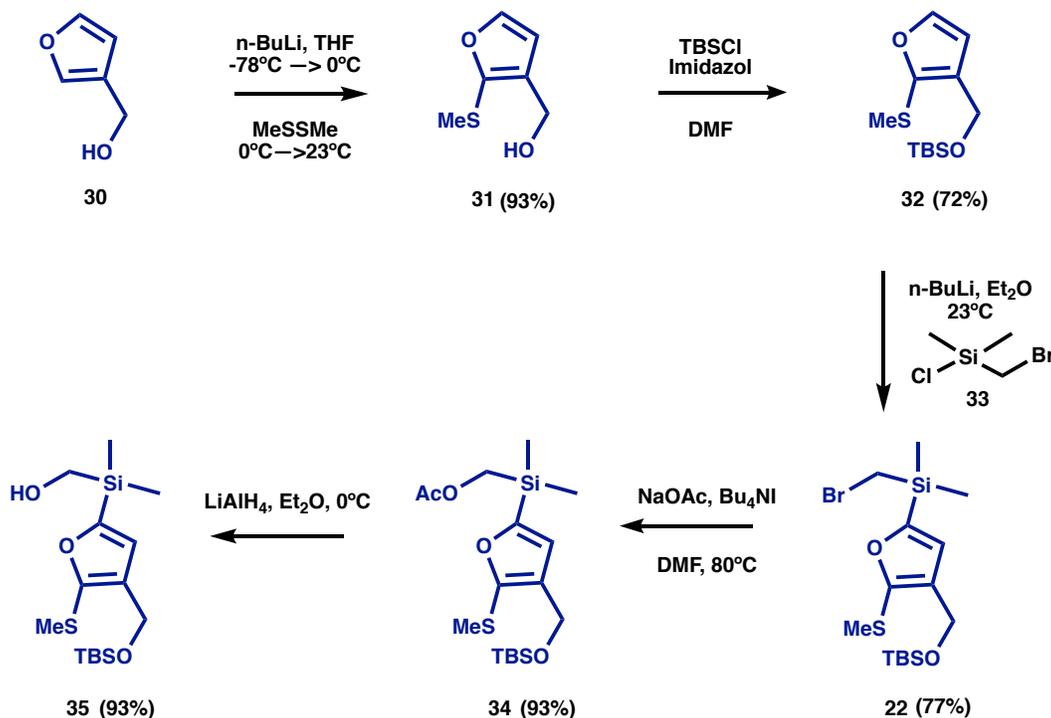


Figura 4. Posible estado de transición para dar lugar a un aducto no deseado formado por medio de una reacción de cicloadición intermolecular [4 + 2].

²⁵ Matsumoto, T., Hosoya, T., Katsuki, M. & Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6735–6736.

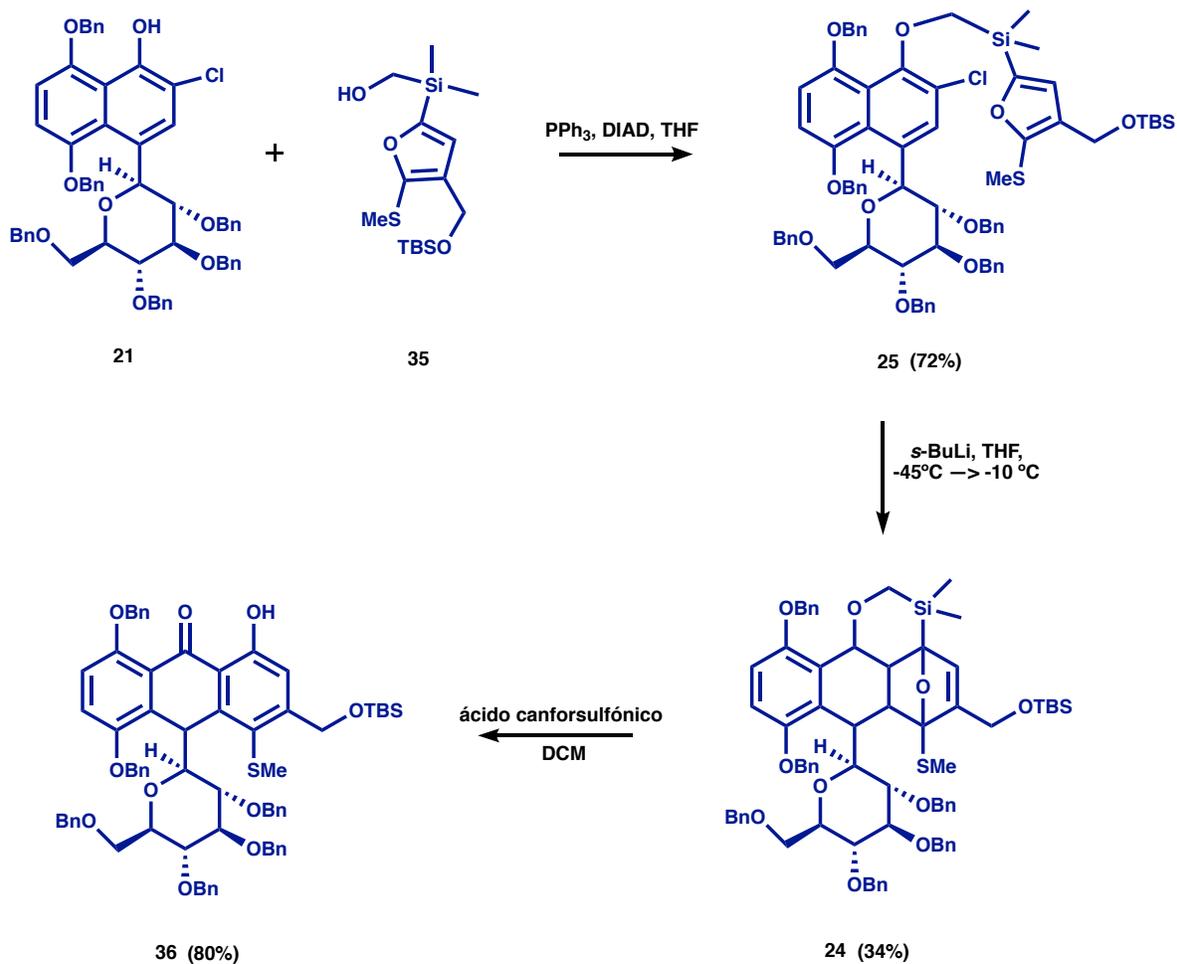
Para descartar la formación del regioisómero no deseado, Martin propuso el uso de un “puente” de silicio para dirigir la regioselectividad.²⁶ Para esto se sintetizó el furano **35**, partiendo del 3-hidroximetanolfurano **30**, en 5 pasos (Esquema 9).



Esquema 9. Obtención de silanol **35**

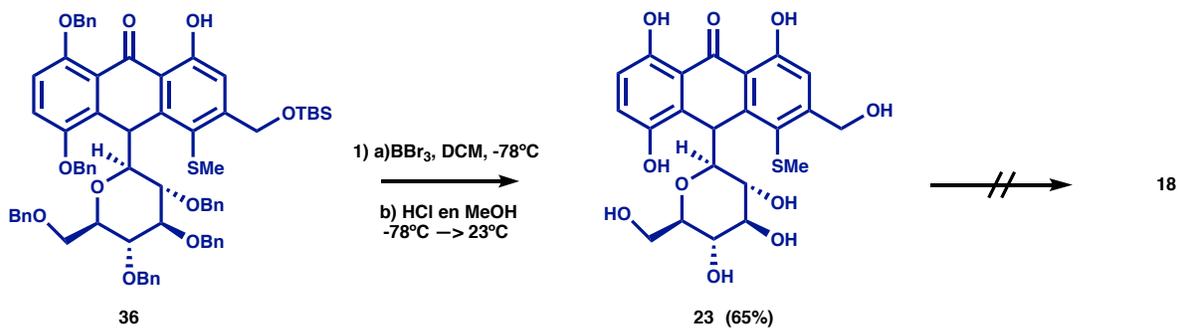
Con la obtención del furano **35** y el *C*-aril glicósido **21**, se diseñó una estrategia basada en la reacción de Mitsunobu, para obtener el intermediario **25**, el cual fue tratado con *s*-BuLi para llevar a cabo la cicloadición intramolecular. El resultado fue el regioisómero deseado **36** después de la apertura dirigida del oxaciclo **23**, logrando así la formación de un *C*-glicósido inusual (Esquema 10).

²⁶ Kaelin, D. E.; Sparks, S. M.; Plake, H. R. & Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12994-12995.



Esquema 10. Formación del *C*-glicósido **36** mediante la generación de un puente de silicio y la apertura dirigida del oxaciclo **24**.

Con la obtención del *C*-glicósido **36** se llevaron a cabo una serie de pasos para la desprotección de los grupos bencilo y silanos. Sin embargo, la síntesis desarrollada no culminó con la obtención de la 5-hidroxialoína, ya que al someter al intermediario **23** a distintos métodos de desulfuración como Ni-Raney, yoduro de samario y boruro de níquel no se llevó a cabo la transformación deseada y el trabajo de Martin y colaboradores terminó con la síntesis del intermediario **23**.



Esquema 11. Intermediario final obtenido por Martin y colaboradores.

Síntesis de Antronas

Las antronas son moléculas que han sido de gran importancia al formar parte de importantes productos naturales con propiedades antitumorales,²⁷ por esto abordaremos algunas síntesis de este tipo de moléculas. Las antronas y sus derivados tienen un rol muy importante en la química medicinal y en la síntesis orgánica. Muchos compuestos derivados de antronas exhiben actividades biológicas importantes como antipsoriásica y antitumoral.²⁸ Algunos ejemplos de estas moléculas son la diacereína (**37**), utilizada para el tratamiento de la osteoartritis, la emodina (**38**), utilizada para casos de pancreatitis, y la cassialoína (**2**) empleada como laxante (Figura 5).^{29,30}

²⁷ Danishefsky, S. J., Uang, B. J. & Quallich, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1285–1293.

²⁸ Zhao, Z. Le, Gu, Q., Wu, X. Y. & You, S. L. *Chinese Chem. Lett.* **2016**, *27*, 619–622.

²⁹ Gonçalves, R. S. *Nat. Prod. Res.* **2019**, *33*, 1196–1199.

³⁰ Dave, H. & Ledwani, L. *Indian J. Nat. Prod. Resour.* **2012**, *3*, 291–319.

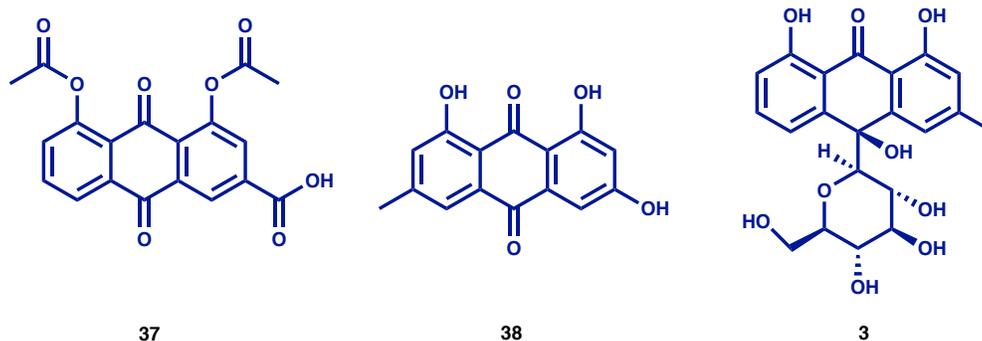


Figura 5. Ejemplos de antronas que presentan actividad biológica

En la actualidad se han desarrollado distintos enfoques sintéticos para la obtención de antronas. Por ejemplo, aproximaciones basadas en reacciones de Diels-Alder,³¹ procesos secuenciales,³² o en reordenamientos de Fries.³³ Sin embargo, este tipo de enfoques conllevan múltiples pasos y en ocasiones son difíciles de escalar.²⁴ Un ejemplo de una síntesis corta con una alta selectividad es la desarrollada por Baati y colaboradores,³⁴ para la síntesis de la antrona rehin, teniendo como paso clave una reacción de metalación *orto* dirigida (DOM, por sus siglas en inglés).

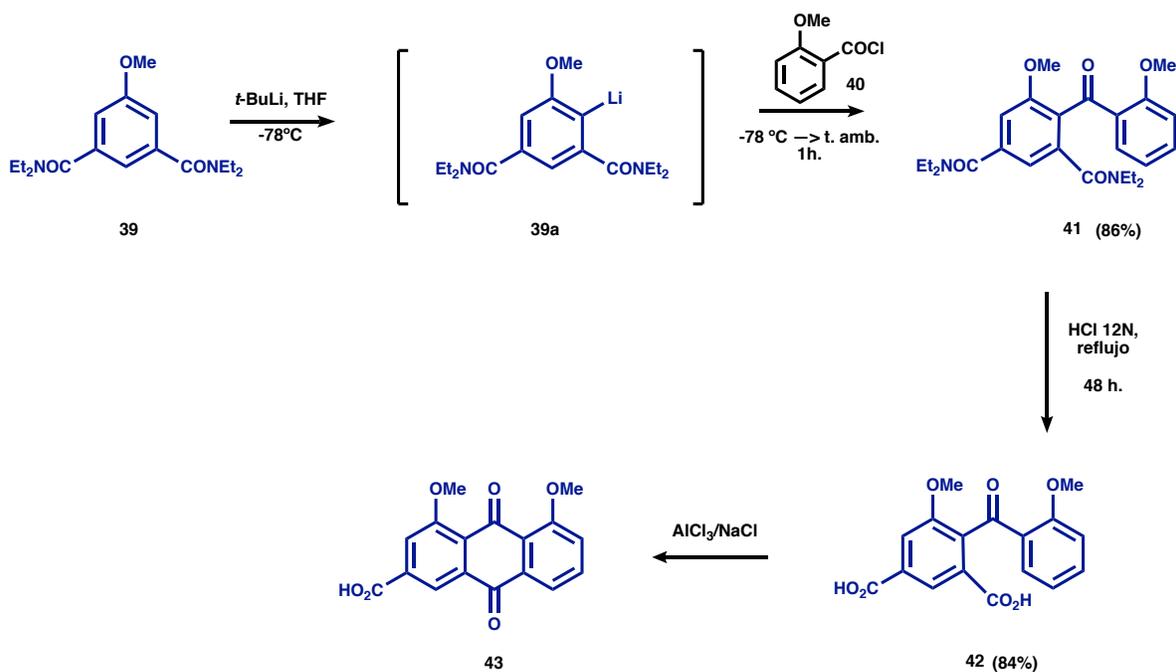
La síntesis mencionada comienza con una reacción DOM selectiva sobre la amida **39**. Al tener el intermediario **39 a**, se lleva a cabo la adición del cloruro de acilo **40**, para la obtención de la benzofenona **41**. **41** A su vez es precursor del ácido orto benzoico **42**, que dará lugar a la antrona **43**, para la obtención de esta antrona se llevó a cabo una reacción de Friedel y Crafts intramolecular con un sistema binario de $\text{AlCl}_3/\text{NaCl}$. (Esquema 12).

³¹ Bloomer, J. L.; Stagliano, K. W. & Gazzillo, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7906–7912.

³² Gallagher, P. T.; Hicks, T. A., Lightfoot, A. P. & Owton, W. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 289–292.

³³ Tisserand, S.; Baati, R.; Nicolas, M. & Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8982–8983.

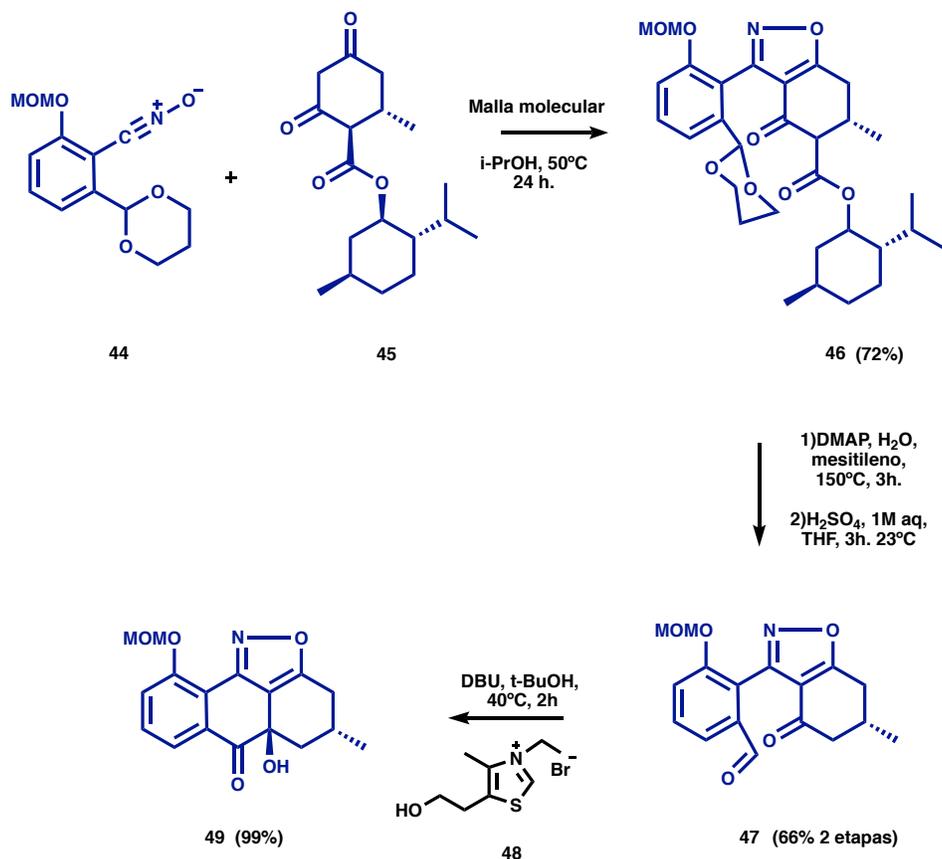
³⁴ Gonnot, V.; Antheaume, C.; Mioskowski, C. & Baati, *European J. Org. Chem.* **2009**, 6205–6210.



Esquema 12. Obtención de la antrona de Rehin.

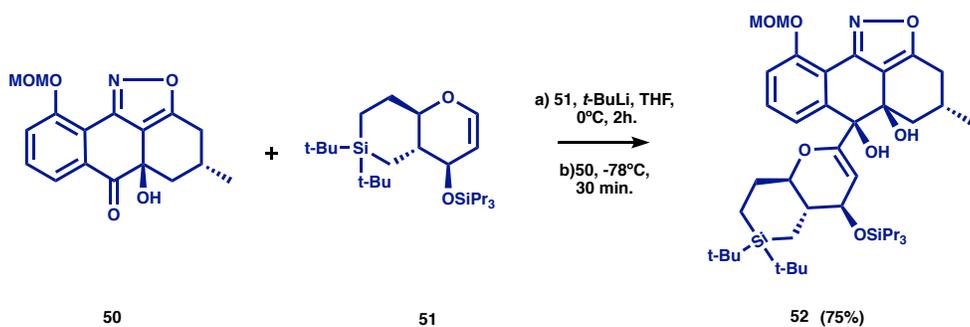
Por otro lado, Suzuki y colaboradores³⁵ desarrollaron una ruta para la síntesis de *C*-glicósidos tipo antrona basada en una ciclación benzoínica para la formación del núcleo de antrona, y posterior a este paso, la adición del carbohidrato vía un glicol de tipo aniónico (Esquema 13). La formación del núcleo de antrona se lleva a cabo en 3 pasos, siendo la etapa clave una ciclación benzoínica con la sal de tiazolio, después de la cual se obtuvo la antrona **49** como un solo diastereómero.

³⁵ Koyama, Y., Yamaguchi, R. & Suzuki, K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 1084–1087.



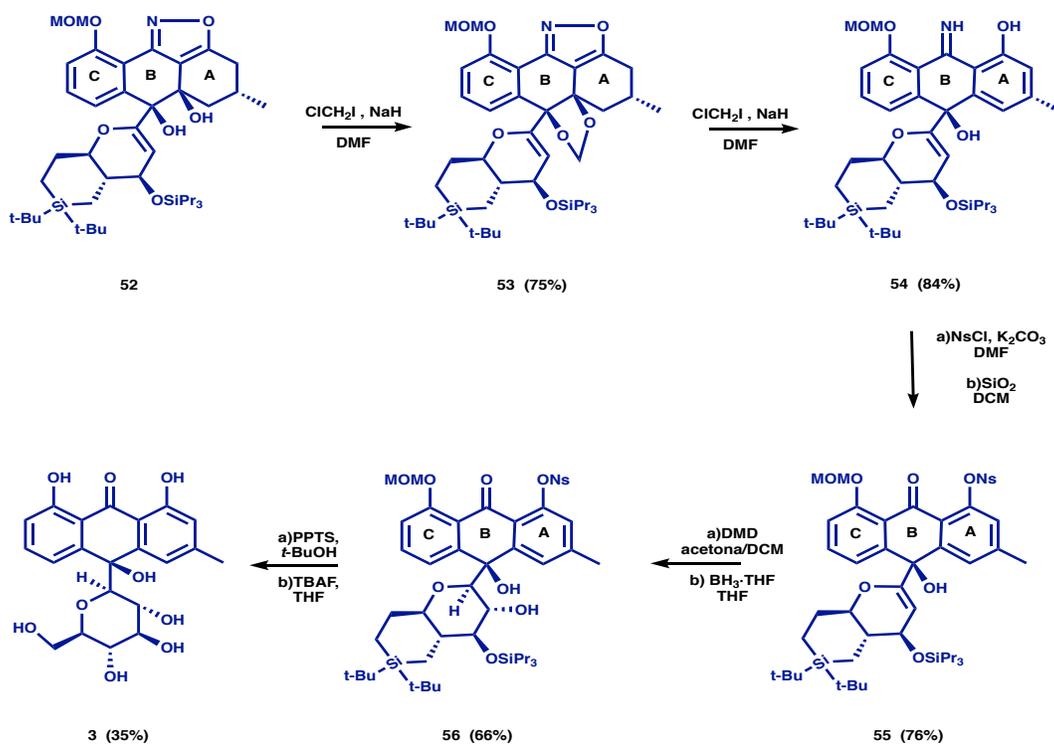
Esquema 13. Método de obtención de antronas desarrollada por Suzuki.

Cabe resaltar que al obtener la antrona **49**, se presenta una ventaja muy loable para la adición del carbohidrato, ya que por lo general al llevar a cabo la síntesis de antronas se generan dos grupos cetona en los carbonos 9 y 10. La consecuencia de lo anteriormente mencionado es una dificultad muy importante en la selectividad de la adición del carbohidrato. En este caso, sin embargo, al generar el isoxazol este problema no existe y se lleva a cabo la adición del carbohidrato **51** de manera estereoselectiva *vía* una especie litiada del glicol, obteniendo así el diol *cis*-**52** como un solo diastereoisómero (Esquema 14).



Esquema 14. Obtención del C-glicósido de tipo antrona, mediante una ciclación benzoínica.

Con el intermediario **52**, mediante una serie de pasos que incluyen la aromatización del anillo A, obteniendo la antrona **54**, continuando con la hidrólisis de la amina a la cetona correspondiente **55**, y la conversión del glicial al carbohidrato, se obtuvo la cassialoína **3** (Esquema 15).



Esquema 15. Obtención de la Cassialoína, con la apertura de isoxazol **53** como paso clave.

El estudio de este tipo de moléculas tricíclicas ha llevado a que los químicos sintéticos generen otro tipo de intermediarios para acceder a moléculas más complejas por rutas más cortas. Un tipo de intermediario estudiado, pero no explotado para estas moléculas son los ciclobutarenos, que, por su reactividad, son los cicloaductos ideales para llevar a cabo la obtención de moléculas complejas a través de procesos electrocíclicos. A continuación, haremos un breve repaso de la química de estos cicloaductos.

Ciclobutarenos

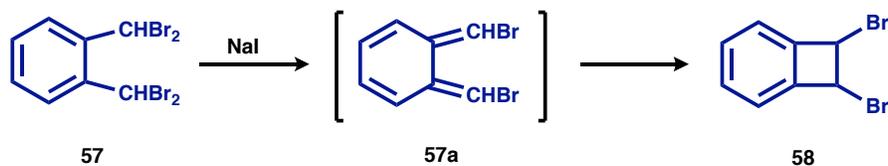
La fusión de un anillo aromático y un anillo carbocíclico de cuatro carbonos, ofrece sistemas únicos dentro de la familia de compuestos del ciclobutano. La fusión de un anillo de seis miembros sin tensión con un anillo de cuatro miembros de alta tensión angular, ofrece una oportunidad para estudiar los efectos mutuos de estos grupos y la química especial que resulta de esta unión.³⁶

Además de proporcionar un campo de estudio muy interesante en el ámbito teórico, los *o*-quinodimetanos formados como consecuencia de la termólisis de los ciclobutarenos han encontrado aplicaciones importantes en la síntesis de una

³⁶ Stanger, A. & Lise, T. (2005) *The Chemistry of cyclobutanes.*, CHAPTER 15 Cyclobutarenos. USA, pp. 617-135, John Wiley & Sons.

amplia gama de compuestos policíclicos, mediante reacciones pericíclicas inter e intramoleculares. El creciente interés en la química de este tipo de compuestos ha estimulado, a su vez, el desarrollo de enfoques alternativos destinados a introducir selectivamente la diversificación estructural y química.³⁷

La síntesis de estos compuestos por lo general involucra una eliminación 1,4 adyacente a las posiciones bencílicas, seguido de un cierre de anillo resultado del o-quinidometano formado. Un ejemplo de este tipo de método es el realizado por Cava y colaboradores,³⁸ utilizando en bromo xileno **57**, con yoduro de sodio *vía* el intermediario **57a** (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de Ciclobutarenos utilizada por Cava y colaboradores.

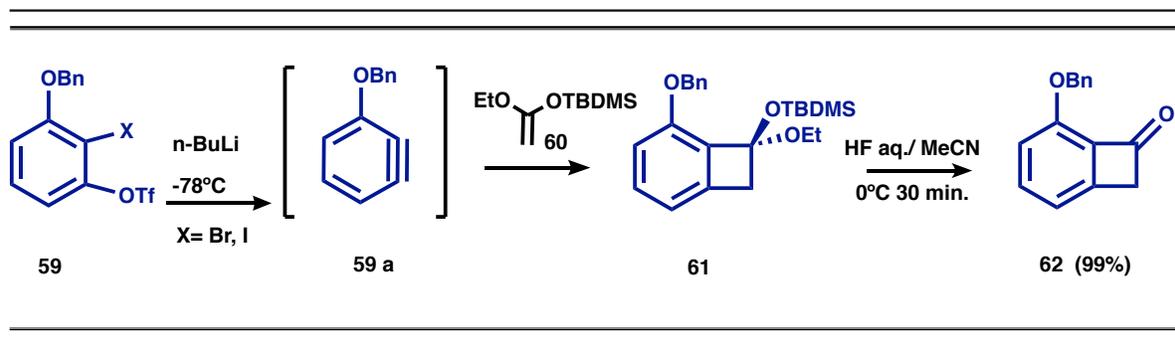
Otro tipo de metodología es la implementada por Suzuki y colaboradores,³⁹ quienes implementaron una cicloadición formal [2+2] mediadas por una especie de bencino, para la obtención de benzociclobutenonas. Este tipo de aductos son generados por un intercambio halógeno-litio, de orto ariltriflatos (**59**), que rápidamente genera arinos que reaccionan con olefinas de silil acetales (**60**). Usualmente los cicloaductos (**61**) se obtiene en altos rendimientos.

Esta metodología reporta con éxito este tipo de síntesis, mencionando también la importancia de elección de las olefinas de sililacetales, ya que facilitan la cicloadición por su orbital HOMO de alta energía (Esquema 17).

³⁷ Sadana, A. K., Saini, R. K. & Billups, W. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539–1602.

³⁸ Cava, M. P.; Napier, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1701.

³⁹ Hosoya, T.; Hasegawa, T.; Kuriyama, Y.; Matusmoto, T.; Suzuki, K.; *Synlett*, **1995**, 177-179



Esquema 17. Metodología desarrollada por Suzuki y colaboradores para la obtención de benzociclobutenonas.

La regioquímica que se presenta en esta reacción es explicada por el efecto inductivo electroatrayente provocado por el grupo alcóxido; la polarización reactiva del triple enlace generado, dirige el ataque nucleofílico de la silil cetena del carbono- β , hacia el sitio que está más alejado del grupo alcóxido (Figura 6).^{40,41}

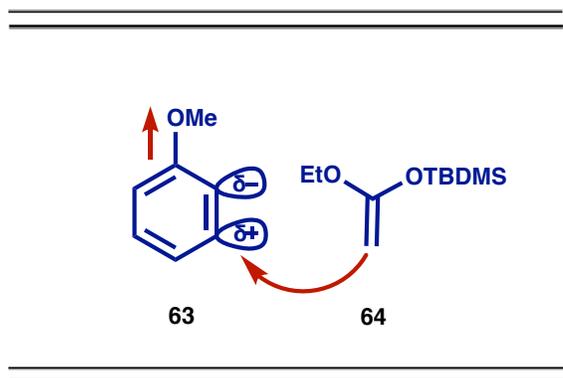


Figura 6. Regioquímica presentada por efecto inductivo del alcóxido.

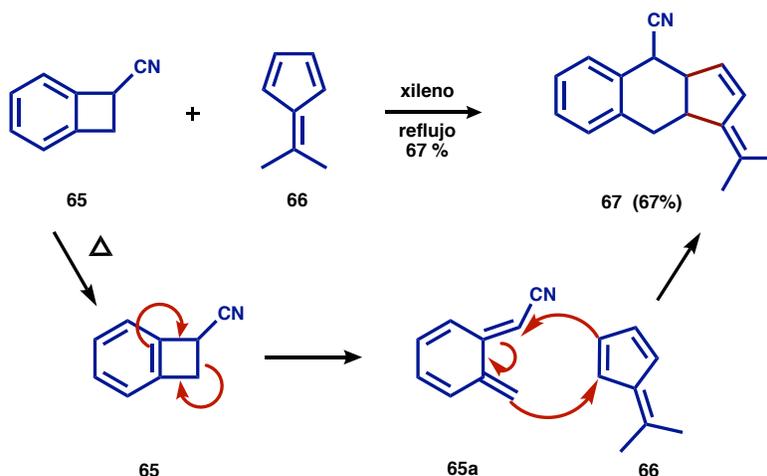
Este tipo de cicloaductos han sido objeto de estudio por las características que presenta y los potenciales intermediarios para acceder a estructuras más complejas mediante reacciones pericíclicas. Una característica muy importante de este tipo de moléculas es la química de apertura del ciclobutano.³⁰ La apertura implica un proceso pericíclico conrotatorio térmico del ciclobutareno, en el

⁴⁰ a) Hayes, D. M.; Hoffmann, R. *J. Phys. Chem.* **1972**, 76, 656. b) Inagaki, S.; Fukui K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 2240.

⁴¹ a) Biehl, E. R.; Khanapure S. P. *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 275. b) Bhawal B. M.; Khanapure S. P.; Zhang, H.; Biehl, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2846.

correspondiente *o*-quinodimetando, de acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffman.⁴²

Gracias a su reactividad como dienos *s-cis*, los *o*-quinodimetanos exhiben una gran predilección las reacciones de tipo Diels-Alder.⁴³ Un ejemplo son las cicloadiciones llevadas a cabo por el grupo de Houk,⁴⁴ quien obtuvo el triciclo **67** mediante la reacción entre el ciclobutareno **65** y el fulveno **66** (Esquema 18).



Esquema 18. Reacción y mecanismo de Diels-Alder de ciclobutarenos desarrollada por Houk.

El mecanismo con el cual puede ser explicada dicha cicloadición, comienza con la apertura del benzociclobutareno **65**, para generar el dieno **65a**, con el cual se llevará a cabo una cicloadición [4 + 2].

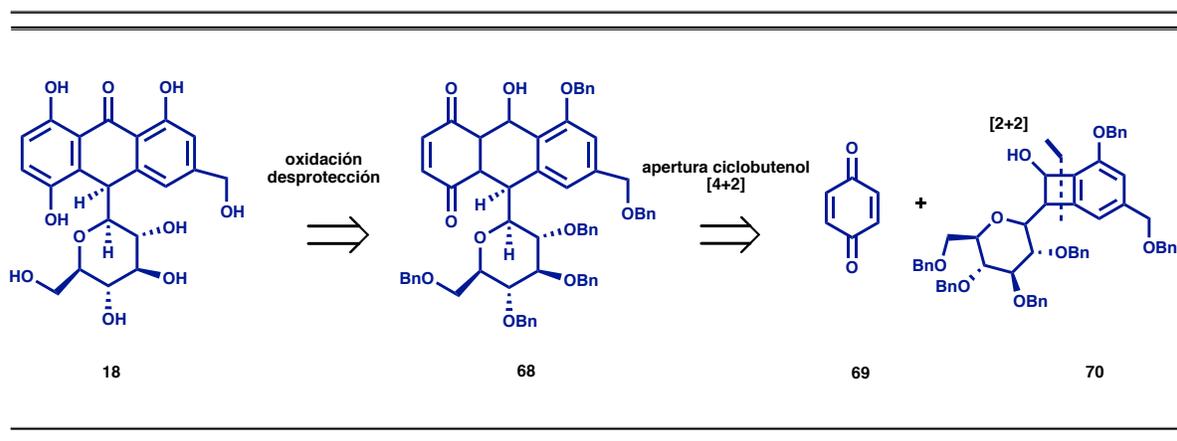
Como se puede observar los ciclobutarenos son intermediarios útiles para el desarrollo de estrategias novedosas en síntesis orgánica, porque permiten construir estructuras complejas controlando la estereoquímica de los productos obtenidos.

⁴² Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie: GmbH, Weinheim/Bergst, **1970**.

⁴³ Manoharan, M.; Venuvanalingam, P. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 133.

⁴⁴ Bimanand, A. Z.; Gupta, Y. N.; Doa, M. J.; Eaton, T. A.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 403.

En base a la importancia y las distintas estrategias para la obtención de núcleos tricíclicos como las antronas, y conociendo la química y ventajas de los ciclobutarenos, en este proyecto se presenta una aproximación a la síntesis de la 5-hidroxiainona. Nuestra propuesta se basa en preparar un C-glicósido unido a un núcleo de antrona a través de una cicloadición [4+2] entre la hidroquinona y el benzociclobutenol **70**. Para la síntesis de **70**, se realizaría una cicloadición formal [2+2] entre un bencino y un éter de enol unido a un carbohidrato (Esquema 19).



Esquema 19. Aproximación sintética propuesta por nuestro grupo de investigación.

Objetivos

Objetivo General

- Llevar a acabo la síntesis de los intermediarios clave 71 y 72 para realizar distintos ensayos de cicloadición, para la obtención de un intermediario avanzado hacia la síntesis de la 5-hidroxi aloína
- Llevar a cabo una aproximación a la síntesis total de la 5-hidroxi aloína, mediante cicloadiciones como pasos clave.

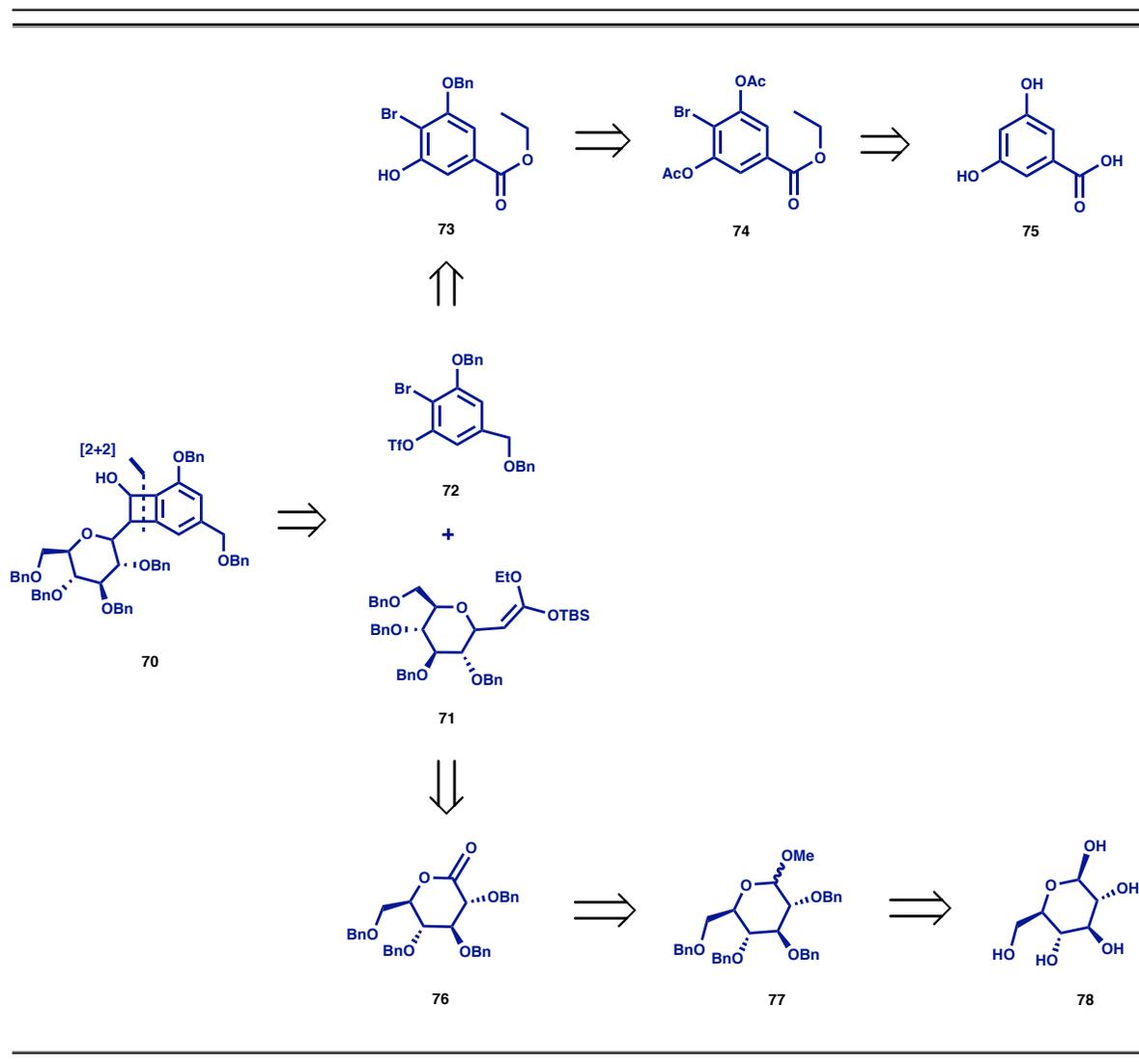
Objetivos Particulares

- Estudiar la reactividad de las reacciones de cicloadición [2+2] formal entre un bencino y un éter de enol derivado de un carbohidrato.
- Estudiar la reacción de cicloadición [4+2] entre ciclobutenoles que contienen un carbohidrato y quinonas
- Evaluar los sustratos diseñados para la formación del benzociclobutenol **70**.

Resultados

Estrategia del benzociclobutenol.

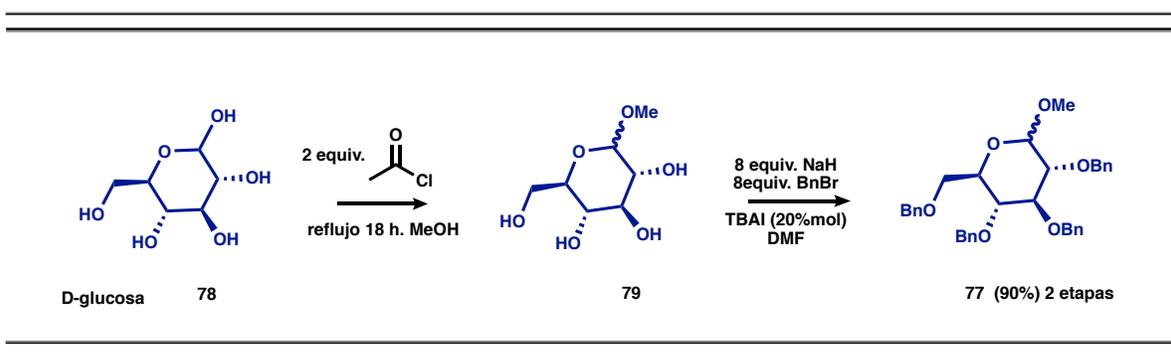
Dentro de la estrategia del benzociclobutenol, el primer objetivo planteado fue la obtención del intermediario **70**, proveniente de una cicloadición formal [2+2] entre el bencino formado a partir del triflato **72** y el sililacetal **71**. Mediante la bromación, monoprotección y triflación del ácido **75** se obtendría el triflato **72**. Por otro lado, el sililacetal **71**, provendría de la adición del éter de enol del acetato de etilo, sobre la lactona **76**, que a su vez se obtendría por la oxidación del glicósido **77**, derivado de la D-glucosa. (Esquema 20).



Esquema 20. Retrosíntesis para la obtención del benzociclobutenol **70**.

Resultados de la estrategia

Inicialmente, nos enfocamos en el segmento del carbohidrato **71**. Para esto, se partió de la D-glucosa **78**, en la que se llevó a cabo una glicosidación con MeOH y HCl (generado *in situ*) seguida de una tetrabencilación. Las reacciones empleadas se llevaron a cabo de acuerdo a procedimientos ya descritos en la literatura,^{45,46} con ligeras modificaciones: se utilizaron el doble de equivalentes de cloruro de acetilo para la glicosilación, y adicionando TBAI en la etapa de tetrabencilación. Lo anterior dio como resultado un 90% de rendimiento para dos etapas el glicósido **77** y siendo el anómero α el predominante, obteniendo los mismos resultados descritos en la literatura (Esquema 21).⁴⁷



Esquema 21. Glicosidación y tetrabencilación para D-glucosa.

Con el glicósido **77**, se llevó a cabo una hidrólisis de la función acetal para la obtención del lactol **80**, y su posterior oxidación para la formación de la lactona **76**. Estas etapas se llevaron a cabo sin ningún problema y de acuerdo con lo reportado en la literatura.⁴³

Para la siguiente etapa, en donde se requería la obtención del éster **82**, se probaron dos metodologías distintas: la primera consistió en una olefinación de Horner Wadsworth Emmons (HWE)⁴⁸ entre el lactol **80** y el fosfonato **81** (Esquema 24), para posteriormente llevar a cabo una reacción de tipo oxo-Michael intramolecular y obtener el *C*-glicósido deseado. Sin embargo, en esta reacción se obtuvo

⁴⁵ Fernández, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4827.

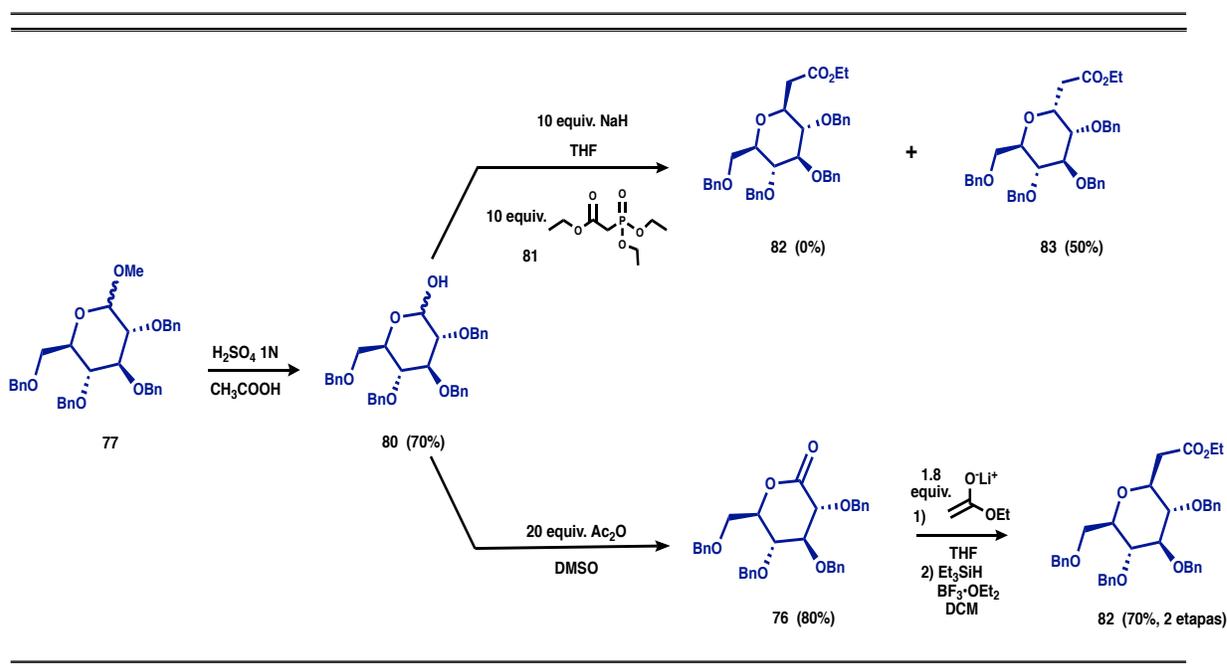
⁴⁶ Wang, J.; *J. Carbohydr. Chem.* **2016**, 35(8-9), 445.

⁴⁷ Jogula, S.; Dasari, B.; Arya P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5036.

⁴⁸ Prabhat, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5036.

únicamente el estereoisómero no deseado **83** en un 50% de rendimiento, comprobando la obtención del estereoisómero obtenido con lo ya reportado en la literatura.^{36,38}

Para llevar a cabo la formación del diastereoisómero deseado, se planteó lo siguiente: al llevar a cabo la reacción de HWE, mediante una reducción y posterior adición del iluro seguido de una reacción intramolecular de tipo oxo-michael, obteniendo únicamente el diastereoisómero *R*. Existía la posibilidad de que, al invertir los pasos, primero llevar a cabo una adición seguido de la reducción, se favorecería la formación del diastereoisómero deseado (*S*). Con lo anterior en mente, se llevó a cabo la adición del enolato derivado del acetato de etilo,⁴⁹ seguido de la reducción del correspondiente hemiacetal, dando lugar al *C*-glicósido **82** como un único estereoisómero con un rendimiento de 70% para dos etapas (Esquema 22).

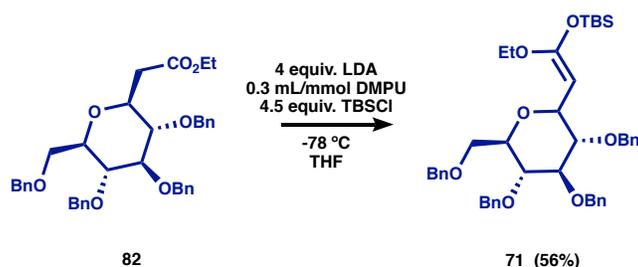


Esquema 22. Obtención del *C*-glicósido **82** vía HWE y adición del enolato de acetato de etilo.

Con la obtención del *C*-glicósido **82** como único estereoisómero, se procedió a sintetizar el sililacetal correspondiente del carbohidrato, de acuerdo a lo reportado

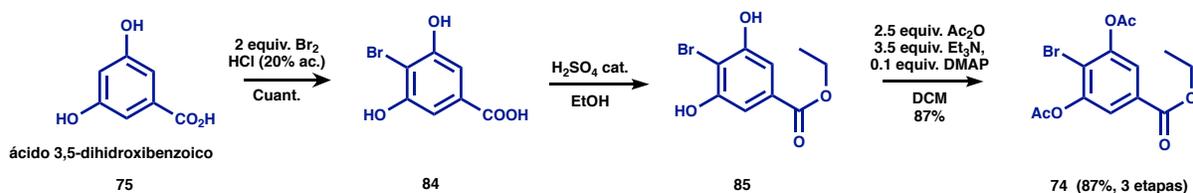
⁴⁹ Mac Dougall, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1583.

en la literatura.⁵⁰ Al llevar a cabo este paso en la síntesis, se presume la obtención del sililacetal **71**, el cual se caracterizó por RMN, y DART, para comprobar su identidad por ser una especie nueva. Sin embargo, como se menciona se presume su obtención ya que no fue posible elucidar el isómero que se obtuvo, ni hacer más pruebas ya que el sililacetal era inestable, lo que causó dificultades para su purificación, y el utilizarlo en la reacción posterior.



Esquema 23. Obtención del sililacetal **71** vía protección del éster.

De manera paralela, se llevó a cabo la síntesis del intermediario **72**, precursor del bencino requerido. Para esto, se comenzó con la bromación del ácido 3,5-dihidroxibenzoico, y una esterificación, para la obtención del éster diacetilado **74** (Esquema 24). Todas estas transformaciones fueron llevadas a cabo sin problemas conforme a lo reportado en la literatura.⁵¹

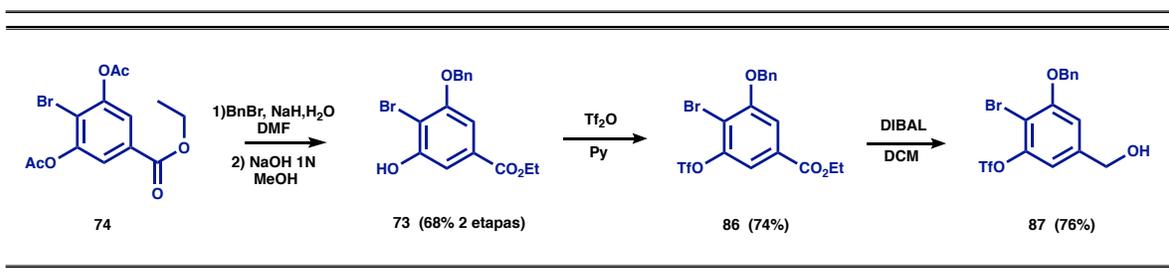


Esquema 24. Obtención de éster diacetilado **74** mediante una secuencia de halogenación, esterificación y diacetilación.

⁵⁰ Wenzel, A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.

⁵¹ a) Hume, P. A.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4588, b) Durolo, F.; Hanss, D.; Roesel, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 125, c) Fillion, E.; Fishlock, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13144.

El objetivo de sintetizar el éster diacetilado fue para llevar a cabo una monobencilación, siendo controlada mediante la formación de hidróxido en el medio, lo que se logró a través de la adición lenta de 4 equivalentes de agua. Con esto, se logró la obtención del éster **73**, continuando con la triflación seguida de la reducción del éster, para la obtención del alcohol **87** (Esquema 25). Cada una de estas etapas, se desarrolló conforme a lo reportado.⁴²

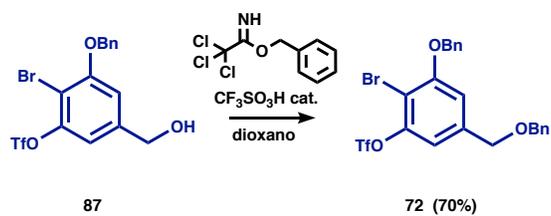


Esquema 25. Obtención del alcohol **87** vía una monobencilación selectiva y su posterior protección con anhídrido trifílico.

Para la protección del alcohol **87**, inicialmente se utilizó bromuro de bencilo e hidruro de sodio, sin embargo, con estas condiciones se observaba la descomposición de materia prima; después de aislar los productos resultantes, ninguno correspondió al compuesto dibencilado esperado.

Para solucionar este problema, se recurrió al uso del tricloroacetimidato de bencilo. Se ensayaron 3 condiciones distintas, modificando únicamente la concentración del ácido trifílico, ya que es el reactivo que cataliza la reacción. Como se observa, en la tabla 1, las condiciones del experimento **A** involucraron la adición de 0.7 equivalentes de ácido trifílico 0.1 M con lo que se observó la formación del triflato dibencilado **72** en un 5%. En los siguientes ensayos se aumentó la concentración de ácido trifílico para observar si la formación del compuesto dibencilado **72** era favorecida. En el experimento **B**, se aumento la concentración a 1M, utilizando los mismos equivalentes, y el mismo tiempo de reacción. En este experimento se observó la formación del triflato dibencilado **72** en un 30%. Ante estos resultados se aumentó la concentración del ácido trifílico utilizando la de reactivo comercial (11 M) para el experimento **C**. En este experimento se obtuvo el producto deseado en un 70% de rendimiento, para optimizar aún más las condiciones de reacción se hizo una prueba aumentando los equivalentes de ácido trifílico; desafortunadamente se formaba un subproducto muy difícil de separar del producto dibencilado deseado. Una vez que se logró el aislamiento de la impureza, se confirmó la desprotección del triflato y consecuente tribencilación (Tabla 1).

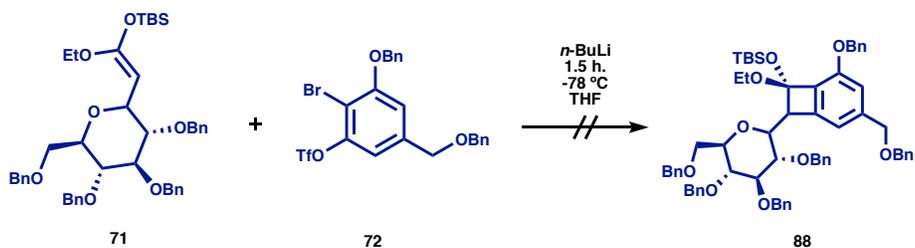
Tabla 1. Modificación de condiciones para la obtención del compuesto dibencilado **72**.



Experimento	Acetimidato (equiv.)	Ac. Triflico 0.7 equiv. [C]	Temp. (°C)	Tiempo de reacción (min.)	Rendimiento (%)
A	1.4	0.1	25°C	180	5
B	1.4	1	25°C	180	30
C	1.4	11	25°C	45	70

A continuación, y habiendo obtenido los precursores, **71** y **72**, se llevaron a cabo las distintas pruebas, para la cicloadición formal [2+2] (Tabla 2).

Tabla 2. Distintos ensayos llevados a cabo para la cicloadición formal [2+2].

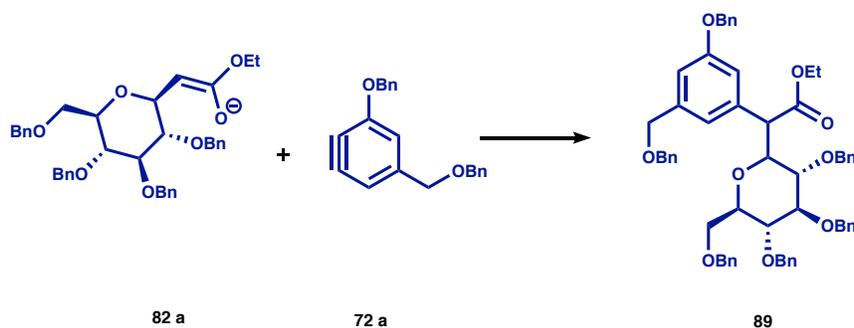


Experimento	Sililacetal (equiv.)	<i>n</i> -BuLi (equiv.)
A	1	1
B	1.5	1
C	2	1
D	3	1
E	1.5	1.2
F	1.5	1.4
G	1.5	1.6
H	1.5	1.8
I	1.5	2
J	1.5	2.5

Para el estudio de la cicloadición formal [2+2], se probaron distintas condiciones de reacción. Utilizando el compuesto dibencilado **72** como reactivo limitante, en esta etapa de la síntesis se hicieron distintos ensayos (Tabla 2), Podemos observar que en el experimento **A**, se utilizaron los mismos equivalentes tanto de sililacetal, como del precursor del bencino. Para el experimento **B**, se aumentó medio equivalente de sililacetal conforme a lo reportado en la literatura.³⁰ Al observar que la reacción no procedía se decidieron hacer los ensayos **C** y **D**, dónde se aumentaron los equivalentes de sililacetal, para favorecer el ataque hacia el bencino formado. En ninguno de los ensayos mencionados se observó avance de reacción así que se procedió a realizar los ensayos de **E** a **J**. Al observar que aumentando los equivalentes de sililacetal la reacción no se llevaba a cabo, se probó aumentando los equivalentes de *n*-BuLi para favorecer la formación del

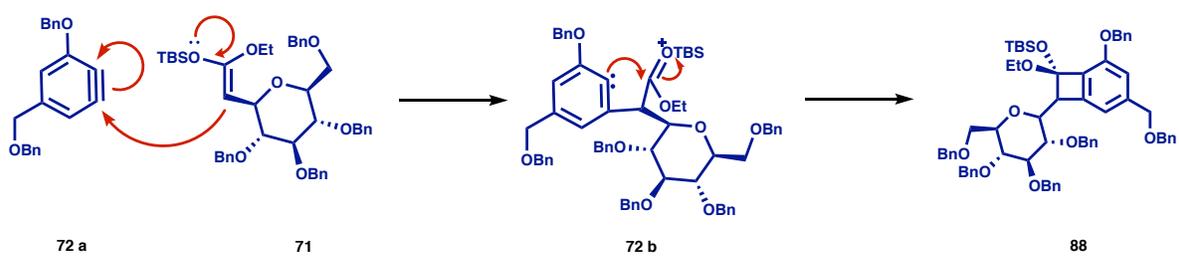
bencino correspondiente. Aún con las modificaciones mencionadas en ningún momento se llevó a cabo la cicloadición formal.

Habiendo llegado al paso clave de la síntesis y al no tener éxito, se probaron distintas estrategias para poder encontrar una posible ruta alterna a la planteada. Una de ellas fue llevar a cabo la formación de bencino correspondiente al compuesto dibencilado **72**, y la formación del enolato del éster **71**, y hacer su adición *in situ* (Esquema 26). De esta manera podríamos evitar todas las complicaciones con las que nos habíamos encontrado al sintetizar el sililacetal **71**, y observar la diferencia de reactividad entre el sililacetal y el enolato para reaccionar *in situ*. Durante el control de reacción se observó el consumo de ambas materias primas, y la formación de un solo producto. Al analizarlo la especie obtenida por ^1H y ^{13}C -RMN, se observó que se había llevado a cabo la adición obteniendo el *C*-glicósido **89**, pero no la ciclación.



Esquema 26. Adición *in situ* del enolato y bencino, generado mediante el *C*-glicósido y triflato correspondientes.

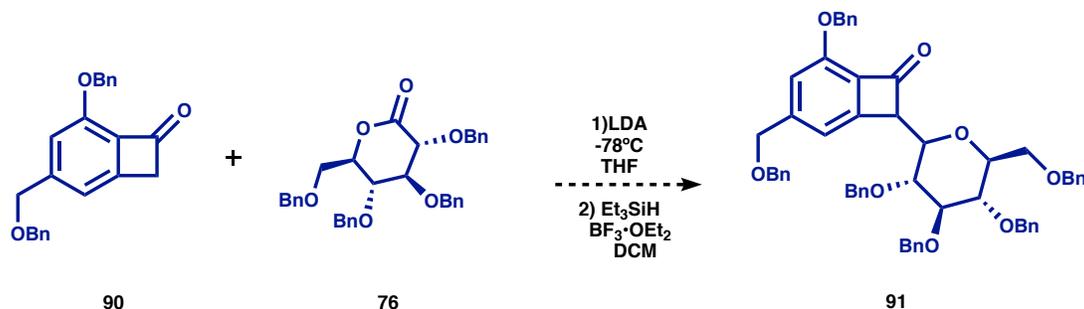
Este resultado nos hizo suponer que el grupo TBS es importante, ya que después de la primera adición, genera un ión oxonio muy reactivo que permite la formación del anillo de 4 miembros. Esto puede ser comprendido mediante el mecanismo propuesto (Esquema 27).



Esquema 27. Propuesta de mecanismo de cicloadición formal [2+2].

Estrategia de Benzociclobutenona.

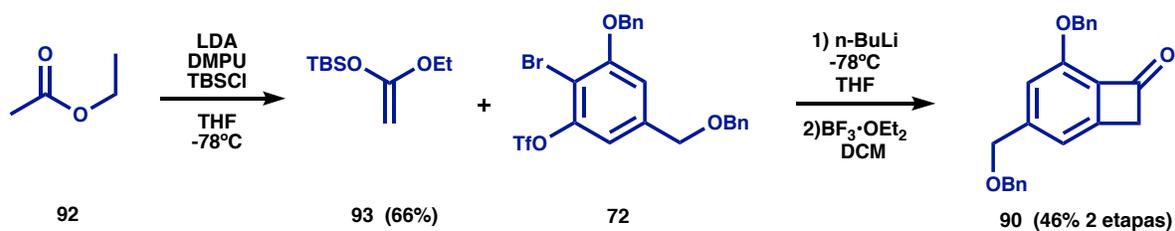
Como una alternativa, y aprovechando la conocida acidez de los hidrógenos α a una cetona, se propuso la generación del enol de la benzociclobutenona **90**, para la posterior adición sobre la lactona **76** y posteriormente, mediante una reducción del intermediario hemiacetal, obtener la benzociclobutenona **91** (Esquema 28).



Esquema 28. Propuesta alterna para la formación de benzociclobutenona **91**.

Resultados de estrategia de benzociclobutenona

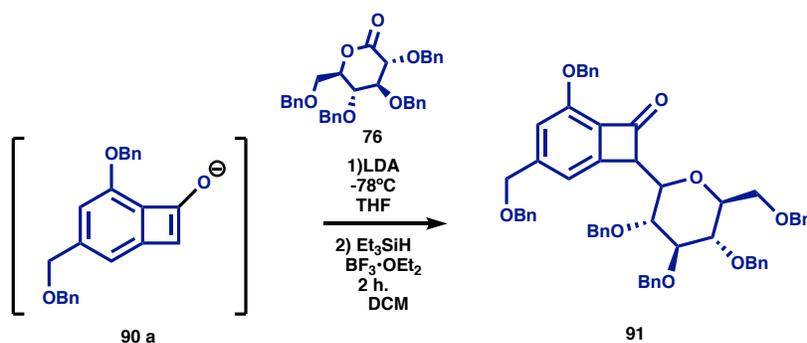
Para llevar a cabo la propuesta alterna se sintetizó el silil acetal **93** de acuerdo a procedimientos descritos en la literatura,³² tratando el acetato de etilo con LDA y TBSCl en presencia de DMPU. Posteriormente, **93** se hizo reaccionar con **72** y *n*-BuLi, para generar el correspondiente acetal mixto que no fue aislado, sino tratado directamente con eterato de trifluoro boro para obtener la benzociclobutenona **90** en 46% de rendimiento para 2 etapas (Esquema 29).



Esquema 29. Obtención de la benzociclobutenona **90** via una cicloadición formal [2+2].

Con la benzociclobutenona **90**, se procedió a llevar a cabo la formación del enolato correspondiente **90a** para hacer la adición sobre la lactona **76**, sin embargo, la adición no se logró llevar a cabo (Tabla 3). Durante el control de la reacción se observó la formación de varios subproductos, pero no el consumo total de la lactona **76**. Se probaron distintas condiciones de reacción, aumentando los equivalentes de base utilizada, para favorecer la formación del enolato (Tabla 3). Para estos ensayos la primera modificación en las condiciones de reacción fue ir aumentando los equivalentes de base utilizada, en los experimentos **A – E**.

Tabla 3. Propuesta para la adición de la benzociclobutenona **90** a sobre la lactona **76** vía enolato

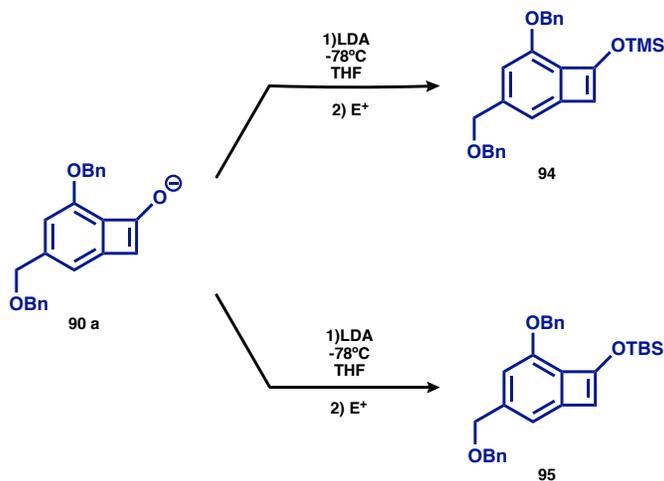


Experimento	LDA (equiv.)	DMPU (equiv.)
A	1	-
B	1.4	-
C	1.8	-
D	2	-
E	2.5	-
F	2	2
G	2	4
H	2	6

A partir del experimento **B** se fueron aumentando los equivalentes de LDA, sin observar avance de reacción. En el experimento **C** se aumentaron aún más los equivalentes utilizando en total 1.8 equivalentes de base. En el experimento **D** se utilizaron 2 equivalentes, al no observar ningún avance de reacción en ninguno de los experimentos antes mencionados, se hizo el experimento **E** aumentando 0.5 equivalentes de base. En este último experimento se observó la descomposición de la materia prima, por lo que no se siguió esta táctica de aumentar los equivalentes de base. Ante estos resultados se probó la siguiente alternativa: llevar a cabo la reacción en presencia de DMPU, para así lograr una mayor disposición del anión formado. Se comenzó con 2 equivalentes en el experimento **F** y a continuación se llevaron a cabo los ensayos **G** y **H**, con el doble de equivalentes. Desafortunadamente en ninguno de los ensayos se observó el consumo de materia prima.

Ante estos resultados, en este punto nos pareció importante comprobar si al menos, la formación del enolato se estaba llevando a cabo, por lo que se realizaron dos pruebas para atrapar el enolato formado. (Tabla 4).

Tabla 4. Ensayos llevados a cabo para comprobar la formación del enolato, reaccionando frente a un electrófilo.

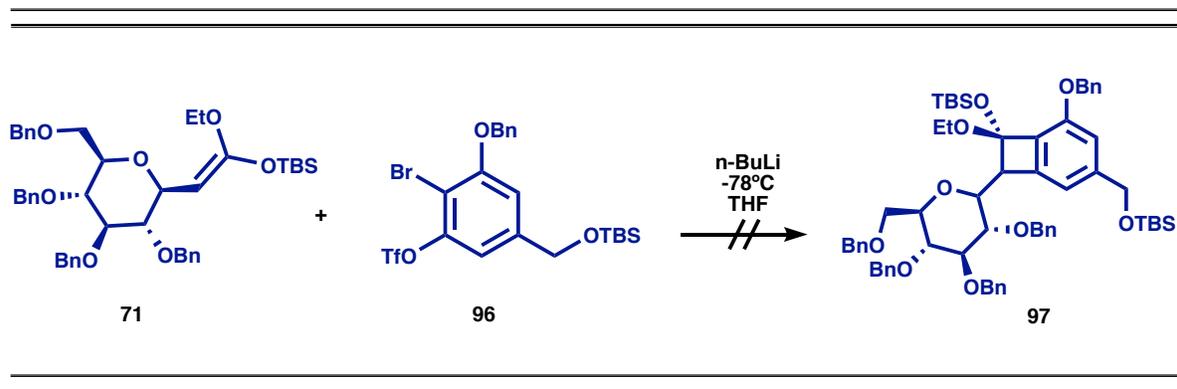


Experimento	LDA (equiv.)	Grupo Protector (equiv.)	DMPU (equiv.)
A	2	TBSCl	-
B	2	TMSCl	-
C	2	TBSOTf	-
D	2	TBSCl	2
E	2	TMSCl	2
F	2	TBSOTf	2

Para atrapar el enolato se utilizaron distintos grupos protectores, utilizando DMPU como codisolvente. Ninguna de las pruebas realizadas tuvo éxito, puesto que en ninguna de las reacciones se observó la conservación de la benzociclobutenona. Para estos ensayos inicialmente se hicieron tres pruebas los experimentos **A**, **B**, y **C**, en dónde se utilizaron los mismos equivalentes de base, sin embargo, se utilizó un grupo protector distinto en el experimento **A**, que fué cloruro de TBS. Hipotetizamos que el grupo terbutildimetilsilano podría conferir una mayor estabilidad al producto formado. Al no observar la formación de ningún producto

se llevó a cabo el ensayo **B**, dónde se utilizó cloruro de TMS (por su facilidad de remoción) y por último utilizando triflato de TBS por ser más reactivo. De nueva cuenta no se observó la formación de ningún producto, por lo que se probó utilizar DMPU por los motivos ya expuestos y favorecer la formación del enolato. En el experimento **D** se utilizó cloruro de TBS, mientras que en el experimento **E** se utilizó el cloruro de TMS; por otro lado, en el experimento **F** se recurrió al triflato de TBS. En los tres experimentos se utilizaron los mismos equivalentes de DMPU, sin embargo, en ninguno de estos ensayos se obtuvo el enolato protegido.

Como última prueba y basándonos en trabajos anteriores en el laboratorio⁵², se decidió sustituir al grupo protector bencilo del sustrato aromático **72**, por un TBS, para llevar a cabo la cicloadición formal [2+2] que se planteó inicialmente. Con las condiciones previamente empleadas, se llevó a cabo una última prueba, sin embargo, en el control de reacción lo único que se observó fue la descomposición del sililacetal y la formación del producto de hidrólisis del bencilo, consecuencia de las condiciones utilizadas para terminar la reacción. (Esquema 30).



Esquema 30. Modificación de grupo protector para cicloadición formal [2+2].

⁵² León, David., (2016), *Nueva Reacción Intermolecular de yodolactonización radicalaria y síntesis total de la (-)-lasonectrina*. (Tesis Doctoral), UNAM, Instituto de Química

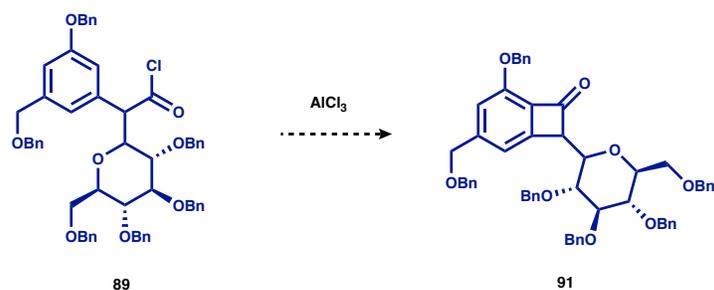
Conclusiones

- Se llevó a cabo la formación de los fragmentos **71** y **72**, claves en la síntesis planeada.
- Se sintetizaron precursores importantes como la benzociclobutenona **90** a partir del triflato **72**, demostrando que la cicloadición formal [2+2] es factible con estos sistemas y **89** que puede ser un punto de partida para una nueva estrategia que podría conducir a la síntesis de la 5-hidroxi aloína.
- Se estudiaron los sustratos para la cicloadición formal [2+2] encontrando que el sustrato derivado de la D-glucosa no fue el ideal.

Perspectivas

Ante los resultados obtenidos se pueden explorar las siguientes estrategias:

- Para la adición de la ciclobutenona **90**, sobre la lactona **76**, se puede probar utilizando ácidos de Lewis para aumentar la electrofilia de la lactona y llevar a cabo ensayos con otro agente como HMPA para favorecer la disposición del nucleófilo.
- Con la obtención del intermediario **89**, se puede explorar el convertirlo al ácido correspondiente y posteriormente explorar una acilación de Friedel-Crafts intramolecular para obtener la benzociclobutenona **90** (Esquema 31).⁵³



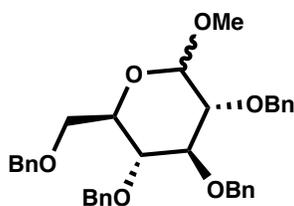
Esquema 31. Propuesta para la obtención de la benzociclobutenona **91** mediante una acilación de Friedel y Crafts intramolecular.

⁵³ Koyama, Y., Yamaguchi, R. & Suzuki, K. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 1084–1087.

PARTE EXPERIMENTAL

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte (N_2) a menos que se indique lo contrario, y fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplasmas de gel de sílice (ALUGRAM Sil G/UV254). Para el revelado se utilizó luz ultravioleta (lámpara de radiación UV) y/o reveladores como anisaldehído, molibdato de amonio, ácido fosfomolibdico, o vainillina. La purificación de los compuestos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 (0.040-0.063 mm; malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria. Los disolventes utilizados fueron secados por destilación bajo atmósfera de nitrógeno, en el caso de THF y dioxano se utilizó como agente desecante sodio y benzofenona como indicador, para DCM, DIPA, DMF, DMPU y acetato de etilo se utilizó hidruro de calcio como agente desecante. Todos los reactivos químicos utilizados fueron obtenidos de Aldrich y fueron empleados sin ninguna purificación adicional a menos que se especifique.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón RMN- 1H fueron realizados en el equipo eclipse de 400 MHz Bruker Avance III y 500 MHz Varian Unity Inova al igual que los espectros de RMN- ^{13}C (100 y 125 MHz). Las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado ($CDCl_3$) y se usó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hercios (Hz) y para indicar la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN- 1H se utilizó la terminología descrita en los acrónimos.



77

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-3,4,5-*tris* (benciloxi)-2-((benciloxi) metil)-6-metoxitetrahidro-2-pirano (77).

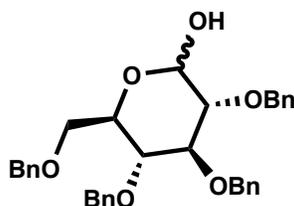
A una solución de D-(+)-glucosa (1 g, 5.55 mmol) en 17 mL de metanol, se adicionó cloruro de acetilo (0.79 mL, 11.1 mmol). A continuación, la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Pasado este tiempo se dejó enfriar y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 14 mL de DMF recién destilada bajo atmosfera de nitrógeno, se llevó a 0 °C y se adicionaron 1.76 g (44.4 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) de hidruro de sodio en 3 porciones. A continuación, se adicionó lentamente bromuro de bencilo (5.24 mL, 44.4 mmol), seguido de 0.40 g (0.43 equiv) de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI). La mezcla de reacción se dejó llegar lentamente a temperatura ambiente, y se dejó agitando durante toda la noche. Posteriormente, la mezcla se llevó a 0 °C y se adicionó lentamente metanol hasta observar que no hubiera efervescencia. La reacción se extrajo con éter dietílico (4x15 mL), las fases orgánicas se lavaron 2 veces con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema 85:15 hexano/acetato de etilo como eluyente para obtener 2.75 g de **77** como un aceite ligeramente amarillo en 90% de rendimiento. Todos los datos obtenidos de la caracterización son congruentes con lo ya descrito en la literatura.⁵⁴

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.24 (m, 18H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 4.97 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 2H), 4.79 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.98 (dd, *J* = 9.7, 8.8 Hz, 1H), 3.76 – 3.72 (m, 1H), 3.70 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.66 – 3.61 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H).

⁵⁴ Fernández, María., Mohan, Sankar., Sandoval, Jesús. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4827-4837.

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 138.9, 138.4, 138.3, 138.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.78, 127.7, 98.4, 82.3, 80.0, 77.8, 75.9, 75.2, 73.6, 73.5, 70.2, 68.6, 55.3.

HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$: 572.30121, encontrada: 572.30195.



80

(3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-3,4,5-*tris* (benciloxi)-6-((benciloxi) metil) tetrahidro-2-piranol **80**.

A una solución de 2.75 g (4.95 mmol) del glicósido **77** en 54 mL de ácido acético glacial bajo atmósfera de nitrógeno se llevó a 0 °C y posteriormente se adicionaron 13.6 mL (7.43 mmol) de una solución de ácido sulfúrico 1N. Se dejó llegar a temperatura ambiente y a continuación, se dejó en calentamiento en un sistema de reflujo durante 20 h. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se observó la formación de un sólido blanco, el cual fue filtrado y lavado 3 veces con 25 mL de agua y metanol para obtener 1.87 g del alcohol **80**, (sólido blanco, p.f. 148-149 °C) en un 70% de rendimiento.

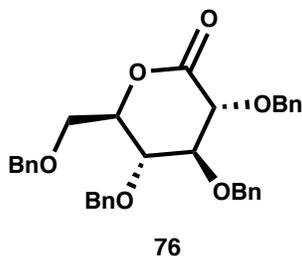
Todos los datos obtenidos de la caracterización son congruentes con lo ya descrito en la literatura.⁴¹

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.24 (m, 18H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 5.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.96 – 4.91 (m, 2H), 4.82 (dt, J = 11.0, 8.0 Hz, 2H), 4.78 – 4.66 (m, 3H), 4.61 – 4.46 (m, 3H), 3.97 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.72 – 3.51 (m, 5H).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 138.8 (anómero I), 138.6 (anómero II), 138.4 (anómero I), 138.3 (anómero II), 138.1 (anómero I), 138 (anómero II), 137.9, 128.6, 128.5, 128.5, 128.1, 128.10, 128.06, 128.00, 127.8, 127.7, 97.7, 91.4, 84.7 (anómero I), 83.3 (anómero II), 81.8, 80.1, 77.9 (anómero I), 77.8, 75.8, 75.8 (anómero II) 75.1,

74.9 (anómero), 73.6 (anómero I), 73.4, 73.4 (anómero II), 70.4, 69 (anómero I), 68.7 (anómero II).

HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{34}H_{40}NO_6$ $[M+NH_4^+]$: 558.2855, encontrada: 558.2849



(3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-3,4,5-*tris* (benciloxi)-6-((benciloxi) metil) tetrahidro-2-piranona (76).

A una solución de 1 g del lactol **80** (1.85 mmol) en 9 mL de DMSO seco bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 3.5 mL (37 mmol) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se dejó agitando hasta el consumo total de la materia prima (12 horas, CCF). La reacción se extrajo 4 veces con éter etílico, las fases orgánicas se juntaron, se enjuagaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema 8:2 hexano: acetato de etilo como eluyente, para obtener 0.8 g de **76** como un aceite ligeramente amarillo en 80% de rendimiento.

Todos los datos obtenidos de la caracterización son congruentes con lo ya descrito en la literatura.⁵⁵

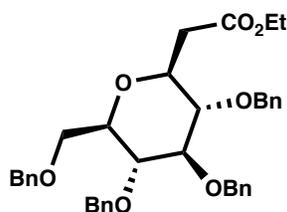
1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.24 (m, 18H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 4.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.46 – 4.43 (m, 1H), 4.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.95

⁵⁵ Chatterjee, Debnath., Yadav, Somnath. *Tet. Lett.* **2017**, 58, 1943-1946.

(dd, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 11.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 137.7, 137.6, 137.6, 137.1, 128.6, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 128.1, 128.1, 127.9, 81.1, 78.3, 77.5, 76.2, 74.1, 73.8 (2C), 73.7, 68.3.

HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 539.2433, encontrada: 539.2409



82

Acetato de 2-((2*S*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-3,4,5-*tris*-(benciloxi)-6-((benciloxi) metil) tetrahidro-2-piraniil) etilo (82).

A una solución de 0.33 mL (2.32 mmol) de diisopropilamina recién destilada en 2.3 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C se adicionó lentamente *n*-BuLi (0.93 mL de una solución 2.5M en hexano, 2.32 mmol). La reacción se dejó agitando a 0 °C durante 20 minutos, posteriormente se enfrió a -78 °C y se agregaron lentamente 0.22 mL (2.32 mmol) de acetato de etilo recién destilado. La mezcla resultante se dejó agitando a esta temperatura durante 40 minutos, para posteriormente adicionar, vía cánula, una solución de la lactona **76** (0.8g, 1.29 mmol) en 13 mL de THF seco. La reacción se dejó agitando durante 3 h. hasta la desaparición de lactona por CCF. A continuación, se hizo adición de HCl (20%, 0.7 mL), y la mezcla resultante se dejó llegar a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema 8:2 hexano:acetato de etilo como eluyente para obtener el lactol correspondiente. El crudo del lactol obtenido se disolvió en 8 mL de DCM seco, bajo atmósfera de nitrógeno y se llevó a -78 °C. A esta solución, se agregaron

lentamente 0.3 mL (1.76 mmol) de Et_3SiH , seguidos de 0.22 mL (1.76 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, para posteriormente llevar la reacción a 0 °C y continuar la agitación durante 12 h. Una vez consumida la materia prima se adicionó agua y la reacción se extrajo con DCM, (3 X 5 mL), se juntaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema 8:2 hexano: acetato de etilo como eluyente para obtener 0.64 g de **82** como un aceite incoloro en 70% de rendimiento.

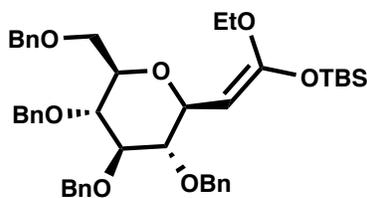
Todos los datos obtenidos de la caracterización son congruentes con lo ya descrito en la literatura.⁵⁶

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.24 (m, 18H), 7.18 – 7.15 (m, 2H), 4.94 – 4.86 (m, 3H), 4.81 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.65 – 4.56 (m, 3H), 4.51 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.08 (qd, $J = 7.2, 2.2$ Hz, 2H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 4H), 3.46 (ddd, $J = 9.6, 3.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.7, 8.8$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 15.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 15.3, 8.3$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 138.5, 138.2, 138, 128.4, 128.4, 128.4, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 87.2, 81.3, 79.2, 78.5, 75.9, 75.6, 75.1, 75, 73.4, 68.7, 60.5, 37.6, 14.2.

HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 611.3008, encontrada: 611.2966

⁵⁶ MacDougall, James,. Cashman, James. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1583-1586.



71

tert-Butil-(((*E*)-1-etoxi-2-((*2S*, *3S*, *4R*, *5R*, *6R*)-3,4,5-tris (benciloxi) -6 - ((benciloxi) metil) tetrahidro-2-piraniil) vinil) oxi) dimetilsilano (71).

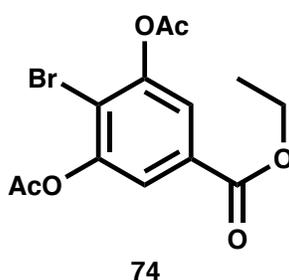
A una solución de 0.2 mL (1.47 mmol) de diisopropilamina recién destilada en 7.3 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se adicionaron lentamente 0.58 mL de *n*-BuLi (1.47 mmol, solución 2.5 M en hexanos). La reacción se dejó agitando a esta temperatura durante 20 minutos, se llevó a -78°C y se transfirió vía cánula una solución del éster **82** (0.2 g, 0.33 mmol), en 2 mL de THF seco. La solución resultante se dejó agitando a esta temperatura durante 1h (se observó un cambio de coloración a amarillo). A continuación, se adicionaron lentamente 0.1 mL (0.3 mL/mmol) de DMPU recién destilada. La solución se dejó agitando durante 5 minutos y a continuación, se hizo adición vía cánula de una solución de TBSCl (0.2 g, 1.47 mmol) en 7 mL de THF seco. La mezcla resultante se dejó llegar lentamente a temperatura ambiente (aproximadamente durante 90 minutos). Cuando la materia prima se consumió completamente (CCF), el THF se evaporó a presión reducida, posteriormente se hicieron extracciones con éter (3 x 5mL), se juntaron las fases orgánicas y se enjuagaron dos veces con solución saturada de sulfato de cobre seguido de dos lavados con bicarbonato de sodio y uno con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema 9:1 hexano/acetato de etilo como eluyente para obtener 0.13 g del sililacetal **71** como un sólido blanco de producto en un 56 % de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.10 (m, 11H), 5.32 – 5.28 (m, 1H), 4.91 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.79 – 4.62 (m, 2H), 4.48 – 4.39 (m, 3H), 4.13 – 4.06 (m, 3H), 3.86 (dd, *J* = 6.5, 3.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.0, 3.7 Hz, 1H),

3.56 (dd, $J = 10.0, 6.2$ Hz, 1H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 2H).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 139.3, 138.7, 138.4, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 109.4, 83.7, 80.4, 77.1, 75.5, 73.4, 73.2, 72.5, 72, 71.4, 60.7, 31.3, 29.8, 26.1, 24.2, 22.8, 18.2, 14.3, 13.8, -4.2, -4.7.

HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{O}_7\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 725.3873, encontrada: 725.3847



Diacetato de 2-bromo-5-(etoxicarbonil)-1,3-fenileno (74).

A una solución de 5 g (32 mmol) ácido dihidroxibenzóico en 55 mL de ácido clorhídrico (solución acuosa al 20%, 1.7 mL/mmol), se adicionaron lentamente 3.26 mL (64 mmol, 10.2 g) de Br_2 . A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h, para posteriormente dejar enfriar hasta observar la formación de un sólido naranja. La reacción se extrajo con éter (4 x 20 mL), las fases orgánicas se secaron y se concentraron a presión reducida, el crudo de reacción se utilizó en la siguiente reacción. A una disolución de 7.56 g del ácido bromado (32 mmol) en 50 mL de etanol, se adicionaron 2 mL (0.05 mL/mmol) de H_2SO_4 y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 12 h. Pasado este tiempo, la reacción se dejó enfriar y el etanol se evaporó a presión reducida. A continuación, se llevó a cabo una extracción ácido-base, adicionando una solución saturada de NaHCO_3 hasta llegar a un pH básico (8-10), y extrayendo el éster con acetato de etilo (4 x 30 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida, para utilizar el crudo en la siguiente reacción. A una solución del crudo del éster (8.3 g, 31.8 mmol) en 60 mL de DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno, se llevó a 0 °C y se adicionaron lentamente 15.5 mL (111.3 mmol) de

triethylamina y 0.38 g (3.18 mmol) de DMAP seguidos de 7.44 mL (79.5 mmol) de anhídrido acético. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 12 h. Pasado este tiempo se adicionó agua, se extrajo con DCM (3 x 30 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema 75:25 hexano:acetato de etilo como eluyente, para obtener 9.8 g del éster **74** como un sólido blanco (p.f. = 104-105 °C) en 87.5 % de rendimiento.

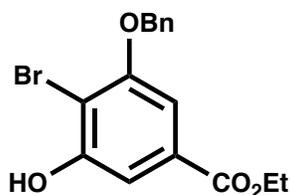
Todos los datos obtenidos de la caracterización son congruentes con lo ya descrito en la literatura.⁵⁷

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 – 7.71 (m, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 168.1, 164.4, 149.5, 131.1, 122.1 (2C), 117.1, 61.8, 20.8 (2C), 14.3.

HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C₁₃H₁₄BrO₆ [M+H⁺]: 346.9953, 344.9964, encontrada: 346.9939, 344.9956.

⁵⁷ Azagarsamy, M., Sakkalingam, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14184-14185.



73

3- (benciloxi)-4-bromo-5-hidroxibenzoato de etilo (73).

A una solución de 1g (2.89 mmol) del compuesto **74** en 15 mL de DMF seca, bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron 0.43 mL (47mmol, 0.62g) de bromuro de bencilo. La solución resultante se enfrió a 0 °C y se agregaron 0.27 g (6.95 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) de NaH en dos exhibiciones, manteniendo la temperatura de 0 °C. Luego, mediante una bomba de adición lenta, se agregaron 0.2 mL (11 mmol) de agua en un lapso de dos horas. La reacción se dejó llegar lentamente a temperatura ambiente durante una hora y media, tiempo en el cual se observó el consumo de materia prima por CCF. Posteriormente, la reacción se llevó nuevamente a 0 °C y se hizo adición de 1.5 mL de NaOH (2N en MeOH), y la agitación se continuó durante hora y media. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (20%), se hicieron extracciones con éter dietílico (4 x 10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema 85:15 hexano/acetato de etilo como eluyente para obtener 0.68 g de un sólido blanco (p.f. = 109-110 °C) en 68% de rendimiento.

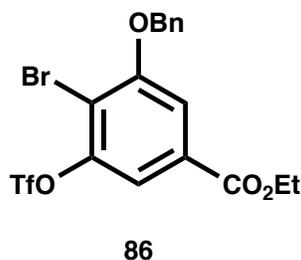
Todos los datos obtenidos de la caracterización son congruentes con lo ya descrito en la literatura.⁵⁸

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.47 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 155.6, 153.6, 136.1, 131.1, 128.7 (2C), 128.3, 127.3 (2C), 110, 105.9, 105.9, 71.2, 61.6, 14.4.

⁵⁸ Klaikherd, A., Sandaranaj, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9231-9237.

HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{16}H_{16}BrO_4$ $[M+H^+]$: 353.0211, 351.0237, encontrada: 353.0205, 351.0223.



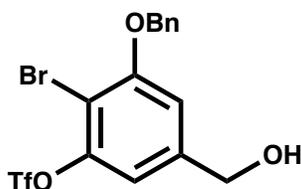
3-(benciloxi)-4-bromo-5-(((trifluorometil) sulfonil) oxi) benzoato de etilo (**86**).

A una solución de 0.7 g (1.99 mmol) del fenol **73** en 4 mL de piridina (2 mL/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, a 0 °C se adicionaron 0.5 mL (3mmol), de anhídrido tríflico y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 2 h a esa temperatura. Al término de la reacción, se adicionó agua y se hicieron extracciones con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera y solución de HCl al 10%, posteriormente se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo de reacción por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema 8:2 hexano/acetato de etilo como eluyente para obtener 0.71 g de **86** en 74% de rendimiento como un sólido blanco (p.f. = 60 – 61 °C).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 164.4, 157.1, 148.0, 135.3, 131.6, 128.9 (2C), 128.6, 127.4 (2C), 118.6 (q, $J = 321.2$ Hz), 115.85, 113.2, 112.8, 71.8, 62.2, 14.3.

HRMS (ESI+) m/z calcd para $C_{17}H_{15}BrF_3O_6S$ $[M+H^+]$: 482.9724, 480.9597, encontrada: 482.9716, 480.9589.



87

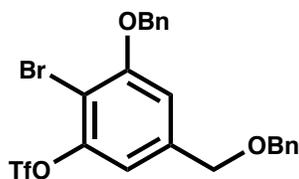
Trifluorometanosulfonato de 3- (benciloxi) -2-bromo-5- (hidroximetil) fenilo (87).

A una solución de 0.6 g (1.23 mmol) del éster **86** en 6.5 mL de DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C se adicionaron 3.1 mL (3 mmol, solución 1M en diclorometano) de DIBAL, y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 2 h a 0 °C. Al término de la reacción se adicionó una solución saturada de sal de Rochelle y se dejó agitando hasta la aparición de dos fases (40 min), posteriormente se hicieron extracciones con DCM (3 x 10 mL), las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre Na₂SO₄. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema 8:2 hexano : acetato de etilo como eluyente para obtener 0.42 g del alcohol **87** en un 76% de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 1.99 (sa, 1H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 148.1, 142.9, 135.7, 128.8 (2C), 128.4, 127.2 (2C), 118.7 (q, *J* = 320.6 Hz), 112.7, 110.7, 105.70, 71.5, 64.

HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C₁₅H₁₃BrF₃O₅S [M+H⁺]: 442.9598, 441.9497, encontrada: 442.9617, 441.9563.



72

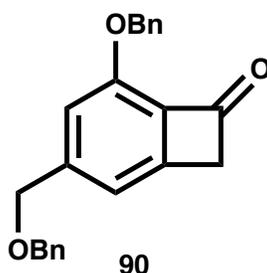
Trifluorometanosulfonato de 3- (benciloxi) -5 - ((benciloxi) metil) -2-bromofenilo (72).

A una solución de 0.3 g (0.97 mmol) de alcohol **87** en 6 mL de dioxano seco (6 mL/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, se adicionaron 1.4 equivalentes de tricoloacetimidato de bencilo (0.25 mL, 1.3mmol) y 0.01 mL de ácido triflico. La mezcla de reacción se dejó agitando hasta el consumo total de la materia prima (45 minutos, controlado por CCF). Después, se hicieron extracciones con dietil éter (3 x 10 mL) y salmuera, se juntaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄, a continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema 95:05 hexano:acetato de etilo como eluyente para obtener 0.36 g de **72** como un aceite transparente en 70% de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 8H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.50 (s, 2H).

¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 157.04, 148.07, 140.56, 137.62, 135.76, 128.86, 128.70, 128.42, 128.13, 127.97, 127.23, 118.6 (q, *J* = 323.7 Hz), 113.61, 111.54, 105.86, 72.71, 71.53, 70.75.

HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C₂₂H₁₉BrF₃O₅S [M+H⁺]: 533.0068, 532.0052 , encontrada: 533.0084, 532.0097.



5- (benciloxi) -3 - ((benciloxi) metil) biciclo [4.2.0] octa-1 (6), 2,4-trienona (90).

A una solución de 0.150 g (0.28 mmol) del triflato **72** y del sililacetal **93** (0.74 g, 0.42 mmol) en 2 mL de THF seco (6 mL/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C , se adicionaron 0.135 mL (0.36 mmol, solución 2.5 M en hexano) de *n*-BuLi. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 30 min. haciendo control por CCF hasta el consumo total de la materia prima. Al término de la reacción se adicionaron gotas de agua y se hicieron extracciones con éter dietílico (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró a presión reducida y se utilizó el crudo para la siguiente etapa. El residuo se disolvió en 1.5 mL de DCM bajo atmósfera de nitrógeno, se llevó a -78°C y se adicionaron 0.3 mL (0.33 mmol) de eterato de trifluoruro de boro. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se dejó agitando durante 30 min. Posteriormente, se agregaron unas gotas de agua y se hicieron extracciones con DCM (3 X 3 mL), se juntaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 , y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema 9:1 hexano:acetato de etilo como eluyente para obtener 0.048 g del compuesto **86** (aceite incoloro) en un 49% de rendimiento.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 8H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.91 (s, 2H).

^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 184.6, 152.4, 150.9, 149.9, 137.9, 136.5, 131.9, 128.6, 128.3, 128, 127.9, 127.9, 115.3, 114.3, 77.1, 74.2, 72.7, 71.8, 50.9.

HRMS (ESI+) m/z calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 345.1490, encontrada: 345.1469