



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

***“NUEVA SECUENCIA IÓNICO-RADICALARIA PARA LA PREPARACIÓN DE
EPÓXIDOS: SÍNTESIS DE ALCALOIDES POLIHIDROXILADOS ”.***

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Eduardo Peralta Hernández



TUTOR: Dr. Alejandro Cordero Vargas Junio 2011

H. Jurado

Presidente	Dr. Eugene Athanas Bratoeff.
Vocal	Dr. Roberto Martínez.
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez.
Vocal	Dr. Fernando Sartillo Piscil.
Secretario	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-2 del Departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. Alejandro Cordero Vargas.

Agradecimientos

A **CONACYT**, por la beca obtenida durante mis estudios de posgrado número de becario 235553.

Al **Instituto de Química IQ**, por darme la oportunidad de realizar dentro de sus instalaciones mi trabajo de investigación de tesis.

A los **técnicos** del IQ por su apoyo en los diferentes análisis espectroscópicos de RMN.

A los **miembros** de mi H. Jurado por sus valiosas aportaciones mejorando así la calidad del trabajo de tesis.

A mi director de tesis el **Dr. Alejandro Cordero Vargas** por el apoyo y la confianza brindada durante mis estudios de posgrado.

A mis **compañeros** del laboratorio 2-2 de Química Orgánica por los momentos tan agradables que pasamos en él.

A todos mis **amigos** que por falta de espacio no aparecen pero que siempre me acompañaron en este camino.

A toda mi **familia** por su apoyo incondicional en todo momento..... Gracias.

Índice

Abreviaturas	6
Introducción	7
1. Antecedentes	
1.1 Antecedentes	10
1.2 Polihidroxiacepanos	13
1.3 Radicales en Síntesis Orgánica	17
1.3.1 Química de los radicales	17
1.3.2 Definición de <i>radical libre</i>	17
1.3.3 Estabilidad	19
1.3.4 Estructura	20
1.4 Mecanismo general de las reacciones de radicales libres	21
1.4.1 Formación de radicales libres	22
1.5 Reacciones elementales	22
1.5.1 Sustitución <i>homolítica intermolecular</i> S_H2	22
1.5.2 Reacciones de adición	23
1.5.3 Reacciones en cadena	24
1.6 Trietilborano	26
1.7 Reactividad de los organoboranos	27
1.8 Radicales peroxilo: La autoxidación de organoboranos	28
1.9 Trietilborano como un iniciador de radicales	29
1.10 Reacciones de transferencia de átomo	30
1.10.1 Transferencia átomo de hidrógeno.	30
1.11 Transferencia de átomo de yodo	31

2 Objetivos	38
--------------------------	----

3 Discusión de resultados.

3.1 Obtención de epóxidos empleando una secuencia iónico-radicalaria	40
3.2 Aplicación a la síntesis de alcaloides polihidroxilados.	46
3.2.1 Análisis retrosintético	47
3.3 Síntesis de perhidroaza-azulenos 13a y 13b	48

4 Conclusiones	58
-----------------------------	----

5 Parte Experimental

5.1 Metodología general.....	60
5.2 Procedimientos experimentales y espectroscopia	61
5.2.1 Metodología general para la obtención de los alcoholes alílicos (33), (34) y (35)	61
5.2.2 Metodología general para la obtención de los epóxidos	53
5.2.3 Síntesis de epóxidos con alcoholes alílicos sustituidos	65
5.3 Síntesis de alcaloides polihidroxilados	68
5.3.1 Metodología para la obtención de los alcoholes alílicos (18a) y (18b).....	70
5.4 Metodología general para la obtención de los epóxidos mediante RTA	71
5.4.1 Obtención y caracterización de los diastereoisómeros obtenidos a partir del isómero L-ido.....	71
5.4.2 Obtención y caracterización de los diastereoisómeros obtenidos a partir del isómero D-gluco.....	73
5.5 Metodología general para la reducción de nitrilos por sales de níquel	75
5.6 Apertura del epóxido ciclación 5- <i>exo-tet</i>	76
5.7 Hidrólisis del carbamato y protección de amina.....	77

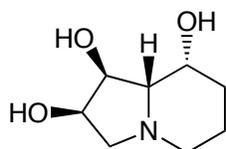
Abreviaturas

^1H -RMN	Resonancia Magnética Nuclear de protón
^{13}C -RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
DMSO	Dimetilsulfóxido
C-H	Enlace carbono-hidrógeno
CDCl_3	Deuterocloroformo
DMF	N,N-Dimetilformamida
THF	Tetrahidrofurano
ppm	Partes por millón
$^{\circ}\text{C}$	Grados celsius
EtOH	Etanol
MeOH	Metanol
mmol	Milimol
Hz	Hertz
t.a.	Temperatura ambiente
LiAlH_4	Hidruro doble de litio y aluminio
TFA	Ácido trifluoro acético
CBzCl	Bencilcloro formiato
<i>m</i> -CPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
DCM	Diclorometano
BnBr	Bromuro de bencilo
NaIO_4	Peryodato de sodio
TMS	Tetrametil silano
Boc_2O	Carbonato de di- <i>tert</i> -butilo
TMSCl	Cloruro de trimetilsilano
TBDMSCl	Cloruro de t-butildimetilsilano
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
R•	Radical libre

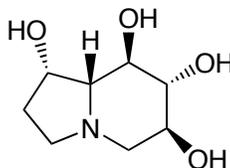
INTRODUCCIÓN

Algunos alcaloides indolizidínicos polihidroxiados como son (-)-swainsonina (**3**), (+)-castanospermina (**4**) y la (+)-lentiginosina (**5**), han atraído la atención de los químicos orgánicos sintéticos, debido a sus interesantes estructuras e importantes aplicaciones farmacéuticas.

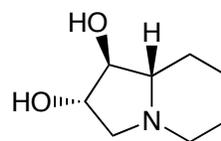
En los últimos años se han hecho varios esfuerzos con el fin de sintetizar análogos estereoquímicamente diferentes y expandir el anillo de los llamados aza-azúcares debido a que en algunos casos, estos análogos han mostrado una mayor actividad glicosidasa-inhibidora e inmunosupresiva. Por ejemplo Dhavale y colaboradores sintetizaron exitosamente perhidroaza-azulenos tetrahidroxilados **13a** y **13b**, como análogo de **4**.



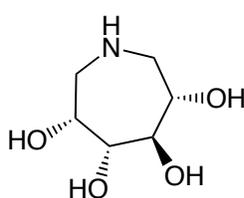
(3)



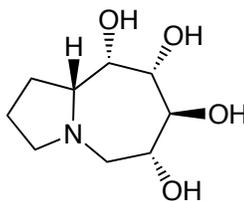
(4)



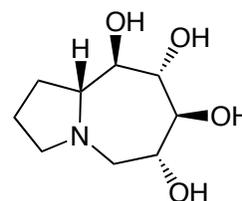
(5)



(7)



(13a)



(13b)

Uno de los métodos más eficientes para la preparación de pirrolidinas es a través de una reacción de ciclación *5-exo-tet*, de una epóxiamina. Esta reacción conduce a la formación estereoselectiva de la amina ciclica de cinco miembros teniendo un hidroxilo con estereoquímica conocida.



A pesar de la eficacia de esta secuencia no es muy utilizada, debido a la dificultad sintética que representa

obtener a estos dos grupos funcionales en la misma molécula, es decir, se requieren algunas etapas para obtener estas materias de partida, por medio de química iónica o tradicional, por lo que el desarrollo de metodologías que permitan la preparación de estas moléculas de manera rápida y directa, continúa siendo un reto en síntesis orgánica. Por otro lado, el empleo de radicales libres en la formación de enlaces C-C se ha convertido en una excelente alternativa a las reacciones iónicas, abriendo así la posibilidad de obtener intermediarios sintéticamente útiles que permita acceder a este tipo de compuestos.

Bajo este contexto, en este trabajo se reporta una secuencia iónico-radicalaria para la preparación de epóxidos a partir de α -yodoésteres ó α -yodonitrilos y alcoholes alílicos, basados en una **Reacción de Transferencia de Atomo** o RTA, seguida de una ciclación iónica.

Esta secuencia fue aplicada a la síntesis de perhidroaza-azulenos tetrahidroxilados **13a** y **13b**.



Capítulo 1. Antecedentes

1.1 Antecedentes

Los carbohidratos juegan un papel crítico en muchos procesos biológicos. Por ejemplo, las estructuras de los hidratos de carbono en las glicoproteínas son mediadoras de una gran variedad de interacciones huésped-microorganismo y también participan en la comunicación intercelular.¹ La maduración de las glicoproteínas implica el recorte en la estructura de la naciente gluco-proteína por las enzimas glucosidasa y manosidasa, la cual proporciona la estructura base necesaria para la construcción de glicoformas más complejas a través de la acción de la enzima glicosiltransferasa.²

La inhibición de estas enzimas mediante inhibidores naturales o sintéticos proporciona un medio para el estudio de esta importante modificación tanto estructural como funcional de proteínas y pueden, en algunos casos, dar lugar a estrategias terapéuticas. Los inhibidores más conocidos de las enzimas glicosidasas, son análogos de carbohidratos en los que uno o más de los átomos de oxígeno han sido reemplazados por nitrógeno.³ Por ejemplo la 1-desoxinojirimicina **1**, derivados bicíclicos como la swainsonina **3** y la castanospermina **4** (Figura 1).

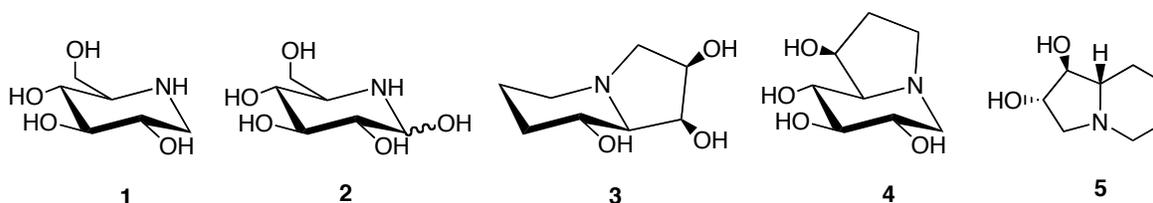


Figura 1. Estructura de aza-azúcares

Los compuestos heterocíclicos polihidroxiados, que contienen un átomo de nitrógeno, conocidos como pirrolizidina, indolizidina y quinolizidina, son alcaloides bicíclicos y comúnmente son llamados aminoazúcares²¹ o aza-azúcares. Este tipo de compuestos son análogos de azúcares que representan a una bien conocida familia de inhibidores de glicosidasas y glicosiltransferasas;³ enzimas responsables de la síntesis y degradación de oligosacáridos³ que intervienen en un amplio rango de procesos muy

¹ Vinod Vyavahare; Chaitali Chakraborty; Dilip D. Dhavale, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5519-5523

² Asano, N; Nash, R. J.; Molyneux, R. J; Fleet, G. W.J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645-1680 y referencias citadas.

³ Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 750-770.

importantes, como son: digestión intestinal, procesamiento post-translocacional de glicoproteínas y catabolismo lisosomal de glicoconjugados.

Los inhibidores de glicosidasas son una serie de compuestos muy atractivos para la síntesis química y bioquímica. No solo porque sirven como herramienta biológica para el estudio de las funciones biológicas de los oligosacáridos, sino también porque tienen un gran potencial como fármacos para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades en las que intervienen los carbohidratos.

Recientemente este tipo de compuestos han demostrado usos quimioterapéuticos prometedores contra la diabetes, cáncer, enfermedad de Gaucher y algunas infecciones virales, como SIDA o la hepatitis C. Debido a su efectividad, diferentes grupos de investigación buscan alternativas sintéticamente viables para la síntesis total de inhibidores de glicosidasas mediante síntesis química. En este sentido, la actividad inmunosupresiva de los alcaloides de indolizidina tales como (-)-swainsonina **3**, (+)-castanospermina **4**, y (+)-lentiginosina **5** ha sido reportada recientemente¹ (Figura 1).

La mayoría de los inhibidores de glicosidasas comparten dos características estructurales comunes.¹

- (i) un átomo de nitrógeno básico que a pH fisiológico imita la carga positiva formada durante la hidrólisis del enlace glicosídico.
- (ii) una serie de grupos hidroxilo con una configuración fija que selectivamente interaccionan con el sitio activo de la enzima.

Se ha encontrado que algunos análogos sintéticos de la nojirimicina **2** (amino-azúcar de seis miembros) actúan como potenciales agentes inmunosupresivos. Estas aplicaciones de los amino-azúcares como inmunomoduladores son un área emergente en el desarrollo de este tipo de fármacos.

Con base en su estructura los aza-azúcares más conocidos se clasifican en 5 clases: piperidinas polihidroxiladas, pirrolidinas polihidroxiladas, indolizidinas, pirrolizidinas y nortropanos . (Figura 2)

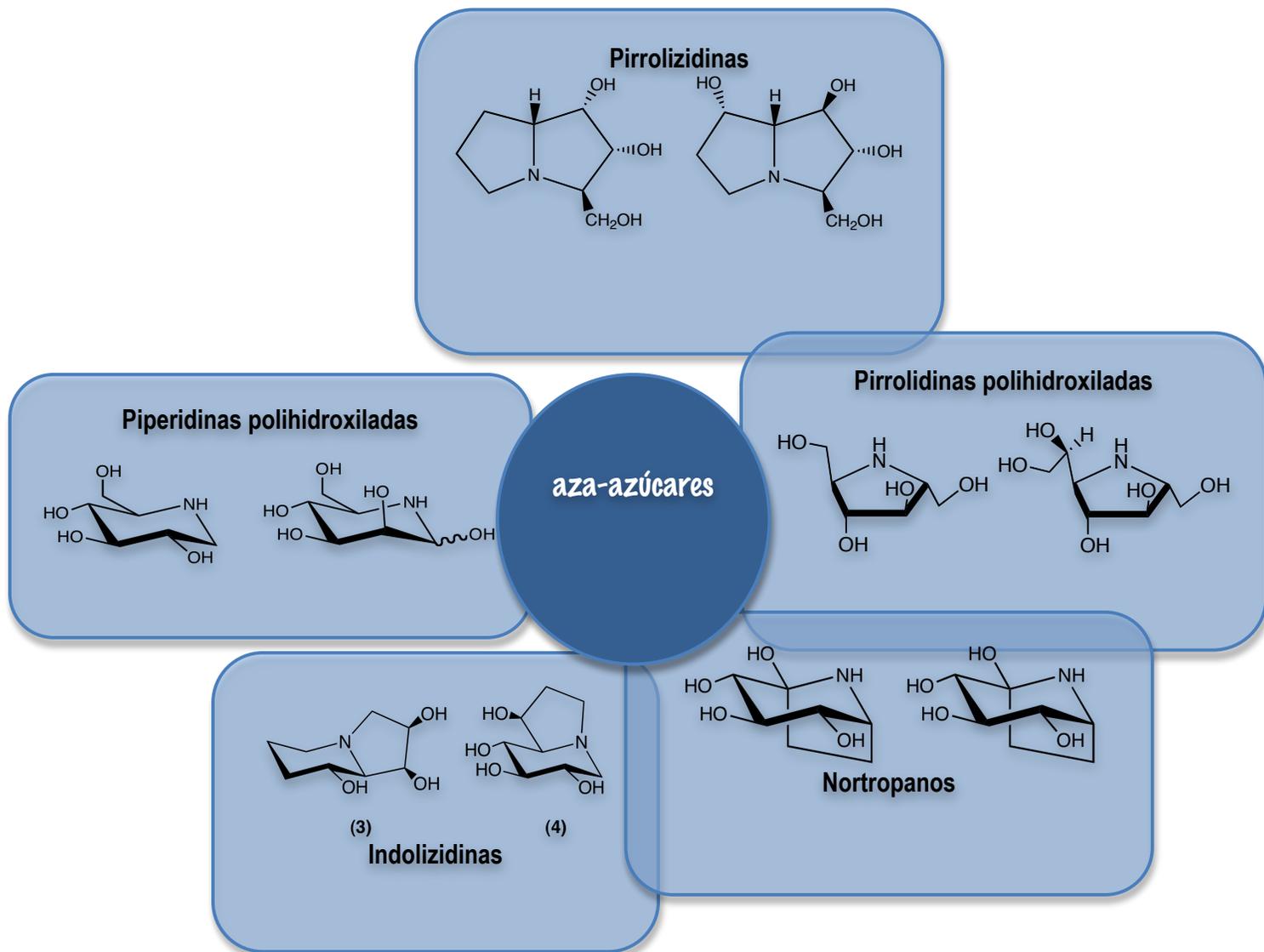


Figura 2. Clasificación de aza-azúcares

1.2 Polihidroxiázepanos.

Los polihidroxiázepanos son aza-azúcares cíclicos de siete miembros en el anillo que en ocasiones presentan una mayor actividad biológica como potentes inhibidores de glicosidasas⁴ que los aza-azúcares naturales de 5 ó 6 miembros, ya que el anillo de siete miembros es conformacionalmente más flexible que el de cinco y el de seis miembros, permitiendo una interacción más favorable con el centro activo de la enzima.

Estos compuestos también son potencialmente útiles como ligandos que se unen al surco menor del ADN⁵ y como consecuencia han demostrado tener una actividad inhibidora en el crecimiento de líneas celulares cancerígenas. Lo anterior deriva de la flexibilidad del anillo que permite a la molécula adoptar una variedad de conformaciones, incrementando la probabilidad de formación de enlaces de puente de hidrógeno con el nitrógeno de las bases, como el N-3 del anillo de purina de las bases púricas, el grupo carbonilurea de la base pirimidina o el grupo 2-amino de guanidina, que se localizan en el surco menor del ADN.

Por otro lado, el nivel de hidroxilación que poseen les permite tener una mayor biodisponibilidad al aumentar su solubilidad en agua, que con respecto a otros compuestos empleados como ligandos del surco menor del ADN. En la figura 3 se muestran algunos ejemplos de polihidroxi-azepanos:

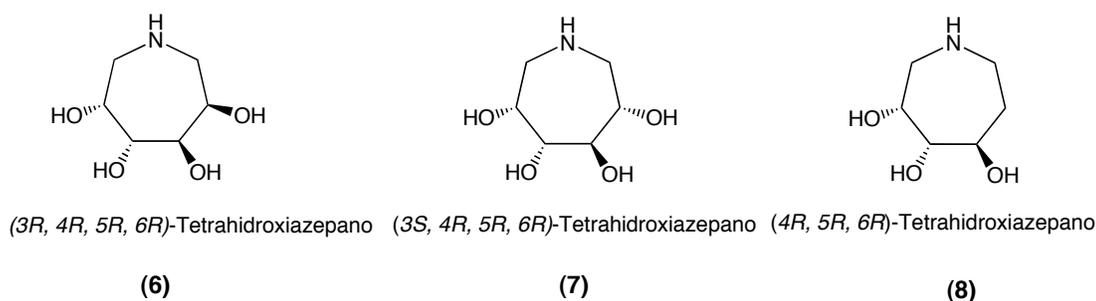


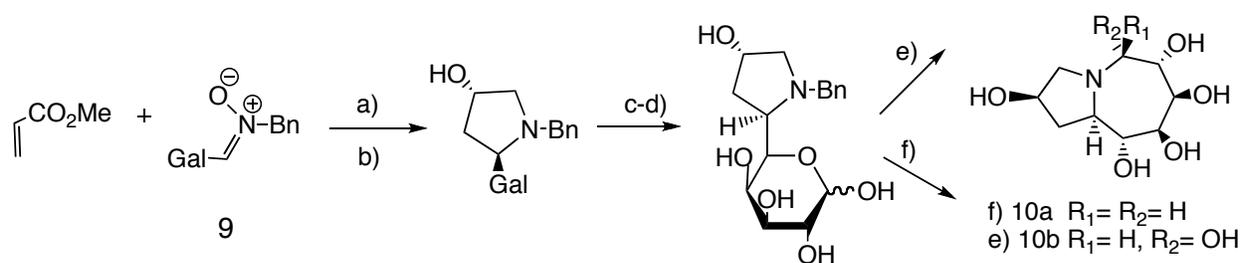
Figura 3. Estructura de polihidroxi-azepanos

⁴ (a) Farr, R. A.; Weintraub, P. M., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1033; (b) Lohray, B. B.; Jayamma, Y.; Chatterjee, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5958; (c) Moris-Varas, F.; Quian, X. H.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7647.

⁵ (a) Johnson, H. A.; Thomas, N. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 237-241; (b) Xuereb, H.; Maletic, M.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1883-1890. (c) Reddy, P.; Sondhi, S. M.; Lown, J. W. *Pharmacology & Therapeutics* **1999**, *84*, 1-111.

Las bioactividades diversas de los alcaloides polihidroxilados indolizidínicos por ejemplo, la castanospermina **4** y sus análogos han atraído cada vez más interés de la comunidad científica en los últimos años.⁶

En este aspecto, Lindsay y Pyne reportarán por primera vez un trihidroxi perhidroaza-azuleno,⁷ (análogo de la castanospermina) mientras que M. Gómez-Guillén y colaboradores informó de la síntesis y las actividades glicosidasa-inhibidora del pentahidroxi y hexahidroxi perhidroaza-azuleno **10a** y **10b** (Esquema 1), utilizando cicloadición 1,3-dipolar de una nitrona derivada de la D-galactosa **9** y acrilato de metilo como paso clave.⁸



a) Tolueno, 35°C, 3h, 71%, b) 1) $\text{Mo}(\text{CO})_6$, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, reflujo, 7h, c) LiAlH_4 , éter, reflujo, 3h, 99%.

d) 80%TFA, t.a. 15h, 96%, e) H_2 , 10% Pd/C, EtOH, t.a, 24h, 99%, f) H_2 , 10% Pd/C, EtOH, HOAc, t.a, 2h, 99%

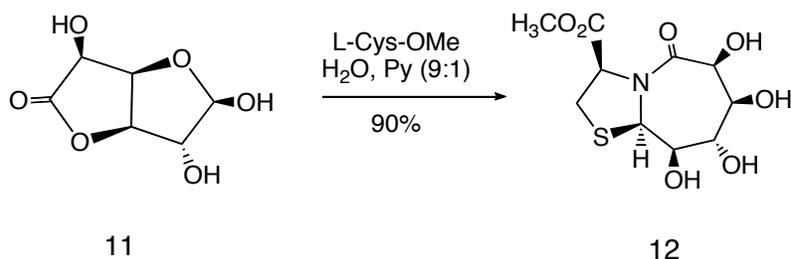
Esquema 1. Obtención del pentahidroxi **10a** y hexahidroxi perhidroaza-azuleno **10b**.

⁶ (a) Nash, R. J. L.; Fellows, E.; Dring, J. V.; Stirotn, C. H.; Carter, D.; Hegarty, M. P.; Bell, E. A.; *Phytochemistry*, **27**, **1988**, 1403–1404; (b) Elbein, A. D.; Molyneux, R. J.; en *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, ed. S. W. Pelletier, Wiley-Interscience, New York, 1987, vol. 5; (c) Howard, A. S.; y Michael, J. P.; en *The Alkaloids*, ed. A. Brossi, Academic Press: New York, 1986, vol. 28, cap. 3.

⁷ Lindsay, K. B.; Pyne, S. G., *Tetradedron*, **60**, **2004**, 4173–4176.

⁸ Torres-Sanchez, M. I.; Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Gomez-Guillen, M.; Angulo-Alvarez, M.; Dianez, M. J.; y Perez-Garrido, S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, **16**, 3897–3907.

Otro informe, del grupo Geyer,⁹ describió la síntesis de una tetrahidroxi octahidro-5-oxotiazol [3,2-a] azepina **12** a partir de α -D-glucoronolactona **11** (Esquema 2).



Esquema 2. Obtención de tetrahidroxi octahidro-5-oxotiazol [3,2-a] azepina **12** a partir de **11**.¹⁰

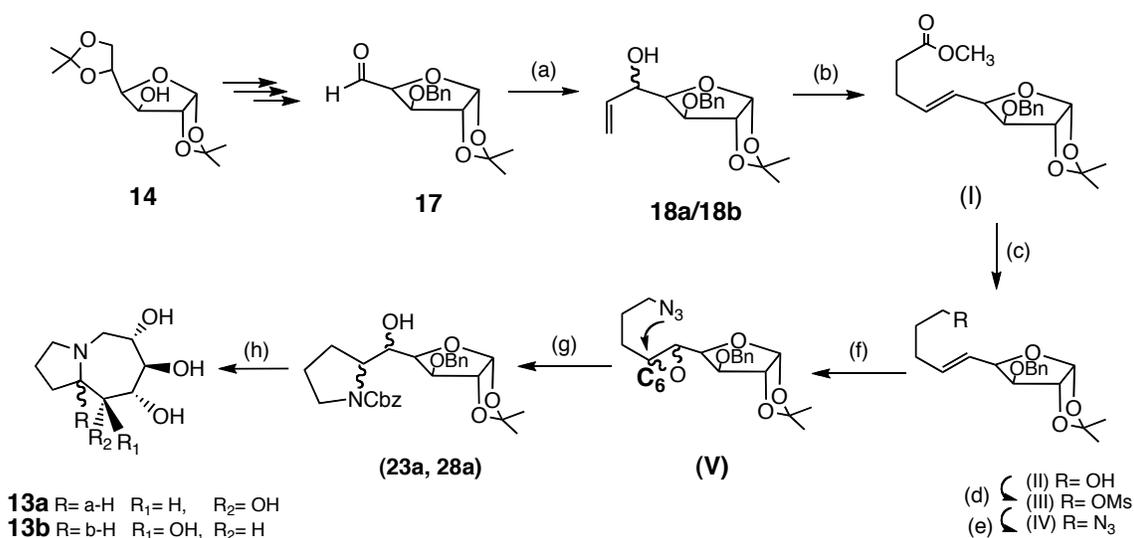
Mientras trabajaba en el área de los polihidroxi-azepanos el grupo de Dhavale y colaboradores¹¹ sintetizaron los perhidroaza-azulenos tetrahidroxilados **13a** y **13b**.

La síntesis de **13a** y **13b** hecha por Dhavale, la cual se basa en una transposición sigmatrópica [3,3] a partir de alcoholes alílicos **18** derivados de α -D-xilo-pentodialdosa **17**, dando como resultado de esta transposición un éster γ,δ -insaturado (I), a partir del cual se construye el esqueleto cíclico de la pirrolidina (anillo de cinco miembros) por medio de la conversión del éster a una azida (IV) y la epoxidación del doble enlace (V) seguida de una ciclación 5-*exo-tet* (**23a**, **28a**). La formación del enlace entre el nitrógeno del anillo de pirrolidona con el C-6, les conduce a un intermediario clave en la síntesis de **13a** y **13b** (Esquema 3).

⁹ Tremmel, P.; Geyer, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8548-8549.

¹⁰ (a) Geyer, A.; Bockelmann, D.; Weissenbach, K.; Fischer, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 477-478. (b) Geyer, A.; Moser, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1113-1120.

¹¹ Shankar, D.; Markad, Narayan, S.; Karanjule, Dhavale, Dilip D., *Org. Biomol. Chem.*, **4** **2006**, 2549-2555



- (a) CH₂=CHMgBr, THF, -78°C a 0°C, 2h; (b) CH₃C(OCH₃)₃ EtCOOH; xileno 145°C, 6h; (c) LAH, THF, 0°C, 1h.
 (d) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 2h; (e) NaN₃, DMF, 70°, 1h; (f) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C a 25°C, 15h.
 (g) i) HCOONH₄, Pd/C, MeOH, 80°C, 1h, ii) CbzCl, NaHCO₃, MeOH-H₂O (5:1), 0°C a 25°C, 3h. h) i) TFA
 ii) HCOONH₄, 10% Pd/C, MeOH, 80°C.

Esquema 3. Ruta de síntesis de Dhavale et al.

Como puede apreciarse es el esquema anterior, la ciclación 5-*exo-tet* de una amina sobre un epóxido es una transformación muy eficaz para la síntesis de 6-hidroxi-pirrolidinas que puede emplearse en la preparación de alcaloides polihidroxiados. Sin embargo, la obtención de estos precursores mediante reacciones convencionales puede resultar larga y tediosa.

Debido a la importancia de estos precursores en la síntesis de alcaloides polihidroxiados y a la dificultad que representa su preparación mediante reacciones convencionales, en este trabajo se presenta el desarrollo de una secuencia iónico-radicalaria para la obtención de epóxidos a partir de α -yodoésteres o α -yodonitrilos y alcoholes alílicos.

La reacción mencionada se basa en la afinidad que tienen cierto tipos de radicales (reacciones de adición), hacia olefinas especialmente en sistemas alílicos, y posteriormente una ciclación iónica para la formación de un epóxido, todo esto en un solo paso de reacción. Por tanto es indispensable abordar algunos temas de la química radicalaria, para tener una mejor comprensión del presente trabajo de tesis.

1.3 Radicales en síntesis orgánica

La actividad central en síntesis orgánica es la formación de enlaces C-C, siendo la forma clásica el hacer reaccionar una especie nucleofílica con una electrofílica. Otras formas de construir este tipo de enlaces, en donde no intervengan especies iónicas se encuentran las reacciones pericíclicas, fotoquímicas y de radicales libres.¹²

1.3.1 Química de los radicales libres

Hasta hace algunos años se pensaba que las reacciones que ocurren vía radicales libres eran desordenadas y que producían un gran número de productos originados por la alta reactividad de los mismos. Se pensaba que el radical formado podría reaccionar al azar para alcanzar su estabilidad. Esta creencia originó el sentimiento de que era difícil emplearlos como intermediarios útiles en síntesis orgánica. No obstante, varios grupos de investigación han demostrado en las últimas décadas que a través de procesos controlados, manipulando la estabilidad y la manera de generar radicales libres, es posible emplearlos como intermediarios en transformaciones orgánicas sintéticamente útiles.¹³

1.3.2 Definición de radical libre

*Un radical es una especie que posee uno o más electrones desapareados localizados sobre un átomo o grupo de átomos.*¹⁴

La presencia de un electrón desapareado en un radical (especie paramagnética) incide drásticamente en su comportamiento y reactividad intrínseca,¹⁵ y por lo general tiene un tiempo de vida media muy corto menor a 1 μ s.¹⁶

¹² Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J., *Classics in total synthesis; targets, strategies, methods*. Primera edición, Wiley-VCH, **1995**.

¹³ a) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J., *Free Radicals in Organic Synthesis*, Ed. Wiley-VCH, Paris, **1995**. b) Renaud, P.; Sibi, M., *Radicals in Organic Synthesis*, Ed. Wiley-VCH, **2001**, Vol. 1 y 2. c) Barton, D. H. R.; Parekh, S. I., *Half a century of Free Radicals Chemistry*, Cambridge University Press, Great Britain, **1993**.

¹⁴ Isaacs, N. S. *Reactive Intermediates in Organic Synthesis*. Wiley, N. Y. **1974**, pp. 204-300.

¹⁵ Orchin, M.; Macomber, R. S.; Pinhas, A. R.; Marshall, R. W. *The vocabulary and Concepts of Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, New Jersey, **2005**.

¹⁶ Chen, Y. J.; Lin, W. Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33,1749.

Aunque existen radicales libres centrados en otros elementos, en este trabajo nos enfocaremos en los radicales centrados sobre átomos de carbono (**Radical Centrado sobre Carbono** o **RCC**).

Este tipo de radicales (**b**) poseen un hepteto electrónico y ocupan una posición intermedia con respecto a las otras especies reactivas: carbocationes (**a**) los cuales tienen un electrón menos (sexteto electrónico) y los carbaniones (**c**) que tienen un electrón más (octeto electrónico, sobre el átomo de carbono (Figura 4).

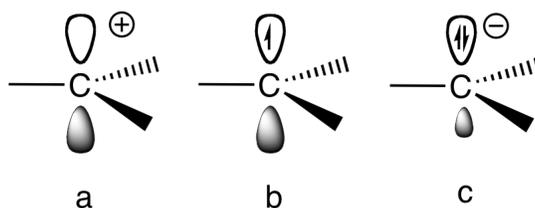


Figura 4. Especies reactivas del átomo de carbono

Los radicales libres son especies que contienen electrones desapareados, y aunque son deficientes de electrones no se les considera estructuras cargadas, por lo que su reactividad es diferente a la de los aniones y cationes.¹⁷ El uso de radicales libres ofrece varias ventajas con respecto a las especies iónicas, pues los primeros toleran un gran número de grupos funcionales, por lo que la existencia de hidrógenos ácidos, o carbonilos en la molécula no impiden su formación, lo que resulta en el innecesario empleo de grupos protectores. Además, debido a su alta reactividad y particular estructura, los radicales libres reaccionan fácilmente con especies neutras o radicalarias para formar enlaces C-C o C-heteroátomo.

La dificultad para sufrir reacciones de transposición permite el empleo del radical en el centro donde se forma y la indiferencia al ambiente polar de los mismos permite el uso de un gran número de disolventes polares y no polares como medio de reacción. Además, los radicales libres pueden dar origen a intermediarios iónicos a través de reacciones de oxidación (para generar cationes) o de reducción (para generar aniones), lo que los vuelve intermediarios muy versátiles.¹⁸

¹⁷ Wade, L. D., *Química Orgánica*, Segunda ed. Pearson Educación, México, **1993**, pp. 134, 1265.

¹⁸ a) Edmons, D.; Johnston, D.; Procter, D. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3371. b) Magolan, J; Kerr, M. A. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4561.

1.3.4 Estabilidad.

Los radicales libres son especies altamente reactivas y en la mayoría de los casos tienen tiempos de vida media cortos. Aquellos que no tienen ninguna estabilización especial (resonancia) rápidamente dimerizan, desproporcionan o sustraen átomos de hidrógeno de otras moléculas. Sin embargo, esto no impide que ciertas características estructurales aumenten su estabilidad. Generalmente encontramos dos tipos de radicales.¹⁹

1. Radicales estables o persistentes : $t_{1/2} > 10^{-3}$ s. (Figura 5)

2. Radicales fugaces, transitorios o reactivos : $t_{1/2} < 10^{-3}$ s. . La mayoría de los radicales centrados sobre carbono (alquilo, vinilo, alilo, acilo, bencilo, etc.), que tienen utilidad sintética, caen dentro esta clasificación.

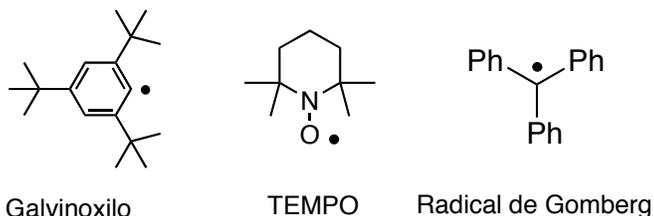


Figura 5. Radicales estabilizados

A su vez, la estabilidad puede darse principalmente por dos tipos de factores.

- Estabilidad termodinámica por conjugación o por hiperconjugación.
- Estabilidad cinética por factores estéricos.

¹⁹ Carey, F. A.; Sundberg R. J. "Advanced Organic Chemistry. Part. A: Structure and Mechanisms", Plenum Publishers, New York. 2000.

a) *Estabilidad Termodinámica*: Aquellos radicales que tienen grupos electroattractores ó electrodonadores adyacentes, son estabilizados por efectos de resonancia.

b) *Estabilidad Cinética*: Aquellos radicales que están limitados a reaccionar por la presencia de grupos voluminosos, los cuales alargan su tiempo de vida media, por lo que su reactividad está estrechamente relacionada con el factor estérico (Figura 6)

El tiempo de vida media de estos radicales llamados persistentes,²⁰ puede incrementarse dramáticamente ($> 10^{-3}$ s.)

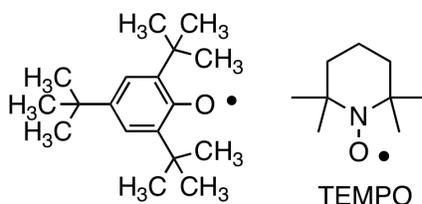


Figura 6. Radicales estables cinéticamente por efecto estérico.

1.3.5 Estructura.

Los radicales libres presentan estructuras planas o piramidales, dependiendo de la naturaleza del átomo que soporta al electrón desapareado y de los sustituyentes de este. En el caso de los radicales planos, el átomo en el que se centra el radical posee una hibridación sp^2 y el electrón desapareado se encuentra en un orbital p perpendicular a los sustituyentes. Estas formas son favorecidas por la presencia de sustituyentes electroattractores.

²⁰ Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 13-19.

Por otra parte, las formas piramidales son favorecidas por la presencia de grupos electrodonadores. En este caso la hibridación es aproximadamente sp^3 .²¹ En la figura 7 se presentan las estructuras de radicales planos y piramidales

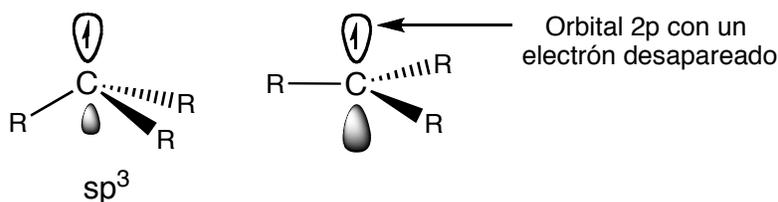


Figura 7. Estructura de radicales planos y piramidales.

1.4 Mecanismo general de las reacciones de radicales libres.

Al ser los radicales libres intermediarios reactivos de gran utilidad e importancia en la química orgánica e inorgánica, es ineludible describir el tipo de reacciones en las cuales están involucrados, así como los mecanismos de reacción que intervienen en estos procesos. Una vez formado un radical libre, éste puede reaccionar con diferentes sustratos que pueden ser: otro radical libre, una molécula estable o un sitio específico de la misma molécula que generó el radical.

El radical puede también adicionarse a sistemas π , fragmentarse o transponerse, ya sea de manera inter o intramolecular. Estos procesos se denominan *reacciones elementales de los radicales libres* y la combinación de éstos forman parte de un mecanismo general, mediante el cual se llevan a cabo la mayoría de los procesos de radicales. En algunos casos la desaparición del radical final genera nuevamente otro radical, dando lugar a un proceso o mecanismo en cadena. En otros, el radical se transforma mediante procesos redox, en una especie no radicalaria (procesos no en cadena).

²¹ Curran, P. D.; Porter, N. A.; Giese, B.; *Stereochemistry of Radical Reactions*, 5th. edn. VCH, Weinheim. 1996.

1.4.1 Formación de radicales libres

La formación de radicales libres se basa principalmente en la disociación o ruptura homolítica de un enlace covalente (Ecuación 1)



Los métodos para inducir la ruptura de un enlace covalente, donde se forman dos fragmentos con un electrón desapareado, pueden ser: **Termólisis**, **Fotólisis**, **Radiólisis**, **Procesos redox**.

1.5 Reacciones elementales (transformaciones de un radical en otro)

1.5.1) Sustitución homolítica intermolecular (S_H2).

La transferencia intermolecular se conoce como una reacción de desplazamiento o *sustitución homolítica bimolecular* (S_H2).

En términos generales, se puede describir como la formación de un radical R• a partir de la acción de un radical inicial Y•, que reacciona con la molécula R-X (Esquema 4. ecuación general). Si se considera la máxima interacción del orbital p SOMO del radical (R)₃C• y el orbital vacante σ* del enlace C-X de la molécula (R)₁₃C-X que se está fragmentando, es evidente un acercamiento lineal en un ángulo de 180° en el estado de transición y la ruptura en un proceso concertado (Esquema 5 y Esquema 6).

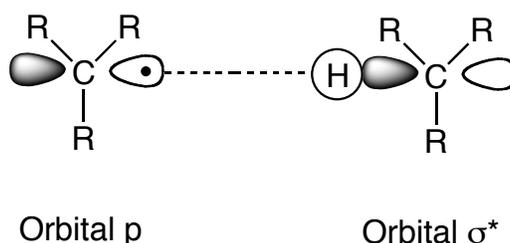
Los ejemplos más comunes corresponden a las reacciones de sustracción de hidrógeno y halógeno, ambas reacciones hacen parte de los pasos elementales en una reacción en cadena; sin embargo, cabe hacer notar que la reacción de remoción de halógeno es llevada a cabo típicamente por metales halofílicos como silicio, germanio y estaño.

Esto debido a la formación de un enlace metal-halógeno fuerte a expensas de un enlace carbono-halógeno débil.

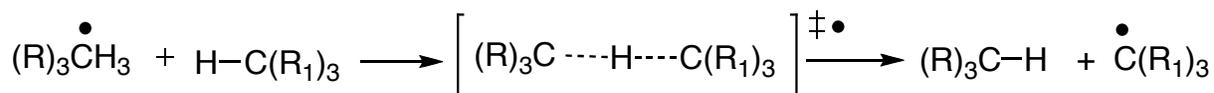
La versión intramolecular de esta reacción es llamada *sustitución homolítica intramolecular (S_{HI})* y bajo ciertas condiciones tiene una gran ventaja sintética.



Esquema 4. Ecuación general



Esquema 5. Interacción "lineal" intramolecular



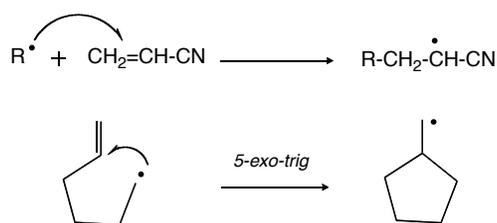
Esquema 6. Estado de transición

1.5.2) Reacciones de adición

Entre las reacciones más importantes que experimentan los radicales libres se encuentran las reacciones de adición ya que permiten formar enlaces C-C. Un ejemplo clásico de adición se observa cuando un radical reacciona con una olefina (o en general sobre un sistema insaturado), igualmente la versión intramolecular de la adición (ciclación) es una de las reacciones radicalarias más conocidas y más usadas en síntesis para producir un nuevo radical centrado en carbono, el cual puede oxidarse, reducirse,²² o entrar a un ciclo de

²² Khudyakov, I. V.; Kuz'min, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **1978**, 47, 22.

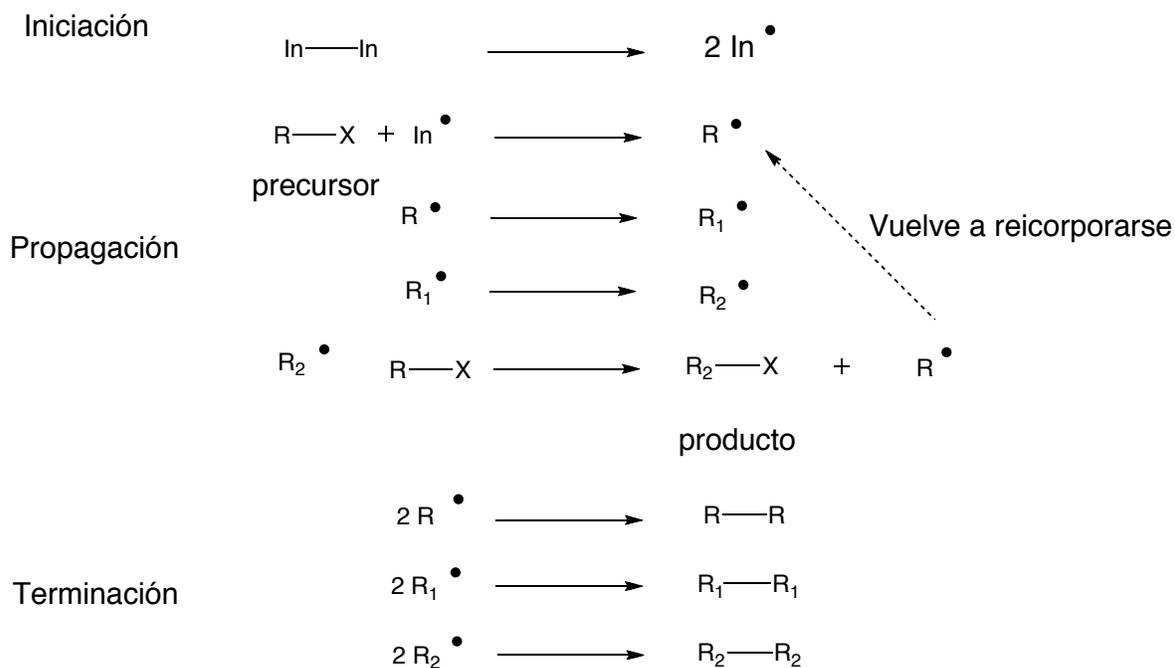
propagación,²³ dependiendo de las condiciones bajo las cuales se haya generado. (Esquema 7)



Esquema 7. Reacciones de adición sobre olefinas.

1.5.3) Reacciones en cadena

Muchas de las reacciones de radicales libres ocurren a través de un mecanismo en cadena,²⁴ lo cual significa que al desaparecer, el radical final generará nuevamente otro radical, requiriendo solamente una cantidad sub-estequiométrica de iniciador (Esquema 8).



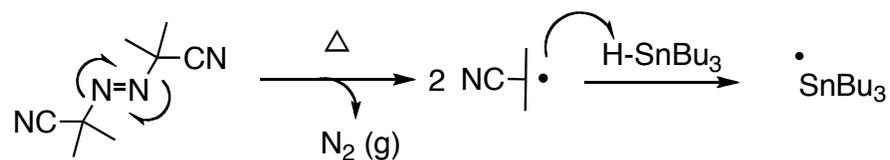
Esquema 8. Esquema general de una reacción en cadena.

²³ (a) Gagosz, F.; Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2707-2709. (b) Bagal, S. K.; de Greef, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 147-150.

²⁴ Westheimer, F. H. *Morris Selig Kharasch. A Biographical Memoir.* National Academy of Sciences. **1960**.

Etapa de iniciación

En esta etapa se forman los primeros radicales de la cadena mediante diferentes procesos a partir de moléculas estables. Estos compuestos son conocidos tradicionalmente como iniciadores²⁵. Un ejemplo clásico es el azobisisobutironitrilo o AIBN (Esquema 9).



Esquema 9. Etapa de iniciación del radical tributilestanil por AIBN

Etapa de propagación

La etapa de propagación es una sucesión de reacciones elementales (mencionadas en secciones anteriores: adición, transposición, etc.), en las cuales cada radical producido en una reacción es consumido para generar uno nuevo. Esta etapa es fundamental y es aquí donde los productos deseados se ensamblan. Además, en las reacciones en cadena hay una segunda etapa de propagación, la cual permite obtener un radical que eventualmente se reincorporará a la cadena, por tanto se necesita una cantidad sub-estequiométrica de iniciador.

Etapa de finalización o desaparición de los radicales.

En esta etapa se contemplan las reacciones de dimerización, desproporción, oxidación o reducción de radicales. Aquí, los radicales desaparecen para transformarse en otro tipo de especies o en moléculas neutras.

²⁵ Denisov, E. T.; Denisova, T. G.; Pokidova T. S. *Handbook of Free Radical Initiators*. John Wiley & Sons, New Jersey **2003**.

Iniciadores.²⁶

El iniciador se fragmenta y genera un radical, el cual a su vez reacciona con otra molécula neutra y genera un radical diferente. Los iniciadores tienen la ventaja de generar radicales a temperaturas relativamente bajas. Entre los más importantes se mencionan a los : **azocompuestos (AIBN)**, **peróxidos** y **compuestos organometálicos (trietil borano)**, este último de gran relevancia por ser parte fundamental en el trabajo experimental desarrollado.

1.6 Trietilborano

Un poco de historia

Desde el informe histórico de Frankland en 1860,²⁷ sobre la química del organoboro, muchos químicos han puesto un gran interés en su química y se desarrollaron compuestos de este tipo. Esta investigación culminó con el Premio Nobel que recibió H. C. Brown en 1979 por el desarrollo de compuestos que contienen boro en reactivos en síntesis orgánica.

Gran cantidad de esfuerzos se han hecho en obtener transformaciones convenientes, eficientes, y útiles aprovechando de la deficiencia de electrones causada por el orbital “p” vacante tanto en el átomo del boro como en los organoboranos y las características metálicas de los derivados del boro. Una química interesante fue desarrollada alrededor de estas características. Por ejemplo, la hidroborcación de alquenos y de alquinos; alquilación de enolatos de boro; reacciones de Diels-Alder; y el la reacción de acoplamiento de Suzuki.

Desde 1967 se tenía sospecha que los organoboranos participaban en procesos mediados por radicales libres. Esta reactividad fue demostrada por Davies y Roberts y aplicada inicialmente a la síntesis por Brown y Suzuki.²⁸ Tras el espectacular desarrollo de la química radicalaria en la síntesis orgánica,²⁹ el

²⁶ Renaud, P., Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis; Vol. 1; Basic Principles*.; Wiley-VCH, New York-Chichester, **2001**.

²⁷ (1) Frankland, E.; Duppa, B. F. *Liebigs Ann. Chem.*, **1860**, 115, 319. (2) Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1862**, 15, 363.

²⁸ Brown, H. C.; Midland, M. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 692.

²⁹ (1) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon: Oxford, **1986**. (2) Motherwell, W. B.; Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*; Academic Press: London, **1992**. (3) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radicals in Organic Synthesis*; Wiley: Chichester, **1995**.

uso de organoboranos recientemente a llevado a novedosas y útiles aplicaciones sintéticas. En este apartado vamos a describir de forma muy puntual la reactividad básica de radicales derivados de organoboranos, los cuales conducirán a la formación de radicales centrados sobre carbono por rupturas de enlaces carbono-boro.

La utilidad de organoboranos como iniciadores de radicales y precursores de los mismos, no ocurre por una termólisis o fotólisis, ya que opera por un mecanismo de autooxidación, el cual se detallará con mayor precisión posteriormente.

1.7 Reactividad de los organoboranos: sustitución homolítica en el átomo de boro

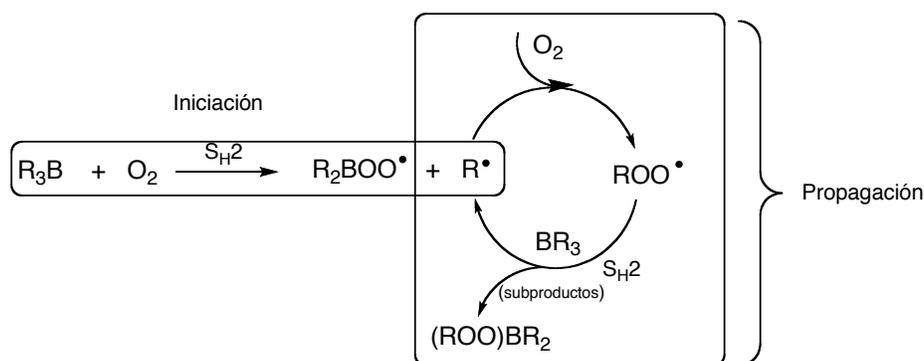
Los trialkilboranos son compuestos que presentan fácilmente sustitución homolítica bimolecular (S_H2) en el átomo de boro. El alquilo es fácilmente desplazado por un radical peroxilo, alcoxilo o un radical en estado triplete de cetonas, aminil o til. Estas reacciones son termodinámicamente favorecidas porque se forma un enlace fuerte Boro-R.

Lo anterior, pone en evidencia las diferentes sustituciones homolíticas que se producen en el átomo de boro. Curiosamente, una característica común de todas estas reacciones homolíticas es el carácter básico en los radicales según la teoría de Lewis. Esta basicidad conduce a la formación de complejos de trialkilboranos, y es esta fragmentación la que generará un radical centrado en carbono.³⁰

³⁰ Roberts, B. P.; Steel, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1994,2155.

1.8 Radicales peroxilo : La autooxidación de organoboranos

La gran reactividad de los organoboranos en presencia de oxígeno, se demostró en 1860 por Frankland.²⁴ Diversas investigaciones mecanísticas de autooxidación de los organoboranos habían sido realizadas, mismas que habrán conducido a proponer un mecanismo no radicalario. Sin embargo, la completa racemización del ácido 1-feniletilborónico que es ópticamente activo durante el proceso de autooxidación y la inhibición de la reacción en presencia de captadores o atrapadores de radicales, sugieren que es vía un proceso radicalario.³¹ La amplia aceptación del mecanismo de autooxidación, fue confirmada por Resonancia de Espin Electrónico ESR (por sus siglas en inglés *Electron Spin Resonance*)³² y RMN.³³ A continuación se presenta el mecanismo de autooxidación del trietilborano en presencia de oxígeno (Esquema 10).



Subproductos



Esquema 10 . Mecanismo de autooxidación de organoboranos.

³¹ (1) Davies, A. G.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 298. (2) Davies, A. G.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc. B* **1967**, 17. (3) Davies, A. G.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc. B* **1969**, 311. (4) Allies, P. G.; Brindley, P. B. *J. Chem. Soc. B* **1969**, 1126. (5) Davies, A. G.; Ingold, K. U.; Roberts, B. P.; Tudor, R. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 698.

³² (1) Davies, A. G.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1969**, 699. (2) Davies, A.G.; Roberts, B.P. *J. Organomet. Chem.* **1969**, 19, 17. (3) Davies, A. G.; Griller, D.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 1823. (4) Krusic, P. J.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3942.

³³ (1) Rensch, R.; Friebolin, H. *Chem. Ber.* **1977**, 110, 2189. (2) Huschens, R.; Friebolin, H. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3581.

El primer paso es una reacción homolítica de la sustitución (S_H2) donde el triplete del oxígeno y el trialquilborano inician la reacción, liberando un radical alquílico. La reacción de este radical con oxígeno suministra un radical del peróxido que propaga la cadena mediante otra reacción S_H2 .

El monoperóxido borano reaccionará más lento con el oxígeno para dar un diperoxiborano, el cual es inerte hacia el oxígeno (Ecuación 2) o reacciona con el trialquilborano (Ecuación 3). En el último caso, se produce un boronato de dialquilo [$BR_2(RO)$] que puede reaccionar con oxígeno para dar finalmente a un trialquil borato [$B(O)_3$] (Ecuación 4).³⁴

1.9 Trietilborano como un iniciador de radicales

Como ya se demostró, los trialquilboranos generan radicales alquilo al ser expuestos al contacto con oxígeno. Utimoto y Oshima fueron los primeros en aplicar la reacción de trietilborano con oxígeno como iniciador en reacciones de radicales libres.³⁵ El sistema clásico Et_3B/O_2 ofrece la gran ventaja de ser eficiente incluso a bajas temperaturas ($-78\text{ }^\circ\text{C}$). Este aspecto resultó ser particularmente importante para el desarrollo de reacciones estereoselectivas de los radicales y para reacciones de radicales en donde se tengan aductos o productos térmicamente inestables. El uso de trietilborano como iniciador de radicales recientemente se ha popularizado, sin embargo, el procedimiento experimental puede causar problemas de reproducibilidad, ya que un factor importante es la antigüedad del reactivo y por tanto el estado en el que se encuentre.

El dimetilzinc también se ha utilizado como un iniciador de radicales³⁶ y reactivo en la transferencia de cadena. Este reactivo se comporta como el trietilborano y puede representar una alternativa interesante. Sin embargo, el fuerte carácter ácido de Lewis y la nucleofilicidad que presentan los reactivos de zinc son una desventaja potencial cuando las condiciones de reacción requieren ser suaves.³⁷

³⁴ (1) Mirviss, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3051. (2) Mirviss, S. B. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1713. (3) Brown, H. C.; Midland, M. M.; Kabalka, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1024. (3) Brown, H. C.; Midland, M. M.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5523.

³⁵ Miura, K.; Ichinose, Y.; Nozaki, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 143.

³⁶ Ryu, I.; Araki, F.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6335.

³⁷ Cyril Ollivier; Philippe Renaud; *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3415–3434.

1.10 Reacciones de transferencia de átomo³⁸

La transferencia de átomo y reacciones de sustitución.

Una de las reacciones fundamentales que involucran a los radicales es la reacción de transferencia de un átomo o grupo de átomos, a partir de un donador adecuado a un radical. Por analogía con las siglas que se utilizan para describir los mecanismos de sustitución nucleófila en química orgánica (reacciones iónicas), se ha acuñado el término S_{H2} , lo que indica un proceso de sustitución de naturaleza homolítica y bimolecular. El proceso S_{Hi} se refiere a los casos en los que el donante o receptor están vinculados (intramolecularmente). En principio, el ejemplo más simple de un proceso de transferencia de átomo es la transferencia de átomo de hidrógeno (hydrogen atom transfer, HAT): $R\cdot + H-X \longrightarrow R-H + X\cdot$. Sin embargo, como se verá, estas reacciones están lejos de ser tan simples.

1.10.1 Transferencia átomo de hidrógeno.

Como se mencionó anteriormente, la transferencia de un átomo de hidrógeno puede recurrir a una variedad de mecanismos. Además de la transferencia "clásica" de un átomo de hidrógeno (HAT), se prevé que se produzca a través de un estado de transición de tres átomos (estado de transición lineal).

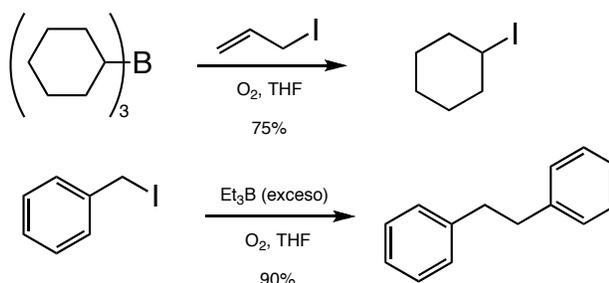
En el caso de las reacciones intramoleculares, el proceso HAT involucra a varios tipos de radicales y donantes del átomo de hidrógeno, particularmente mediante un estado de transición de 6 ó 7 miembros, donde hay un acercamiento aproximadamente lineal permitiendo la transferencia del hidrógeno o halógeno y la formación de un nuevo radical. Debido a este estado de transición, las transferencias de hidrógeno 1,5 y 1,6 son las más comunes para los radicales libres. Estas reacciones fueron seleccionadas por su importancia a los campos que van desde la síntesis orgánica a la biología. Después, la atención se dirigió a los últimos avances relativos a la autooxidación, antioxidantes, y la diversidad de mecanismos por los cuales la transferencia formal de un átomo de hidrógeno puede ocurrir.

³⁸Tanko, J. M.; *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B*, **2010**, *106*, 260–282.

1.11 Transferencia de átomo de yodo

En las ecuaciones 5 y 6 se muestran algunos de los primeros ejemplos en los que el Et_3B se emplea como iniciador radicalario. Normalmente, la autooxidación del trialkilboranos se inhibe en presencia de yodo molecular. Anteriormente se sugirió que los radicales alquilo son generados por la reacción de este con el oxígeno molecular, pero este radical alquilo puede reaccionar con el yodo antes de su oxidación.

La reacción produce átomos de yodo que no pueden propagar la cadena.³⁹ Una inhibición similar de la auto-oxidación se observa con yoduros de alquilo. Sin embargo, en presencia de una cantidad estequiométrica de oxígeno, los trialkilboranos reaccionan con el yoduro del alilo para producir los yoduros alquílicos correspondientes (Ecuación 5). Por otra parte, los yoduros alílicos y benzílicos se acoplan en altos rendimientos al ser tratados con un exceso del organoborano (esquema 11).⁴⁰



De acuerdo con lo anterior, se pone en evidencia que el trietilborano en combinación con el oxígeno proporciona un sistema eficiente y útil para la abstracción de átomos de yodo a partir de yoduros de alquilo y por lo tanto es un buen iniciador de radicales en reacciones radicalarias de transferencia de átomo de yodo.⁴¹

³⁹ Midland, M. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1506.

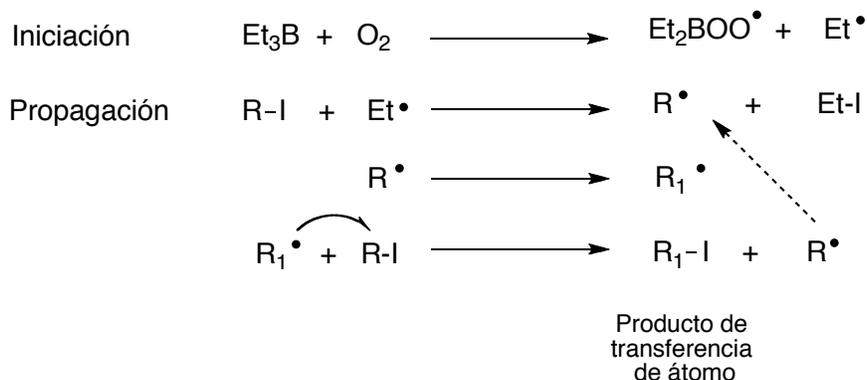
⁴⁰ Suzuki, A.; Nozawa, S.; Harada, M.; Itoh, M.; Brown, H. C.; Midland, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1508.

⁴¹ (1) Curran, D. P.; Chen, M.-H.; Spetzler, E.; Seong, C. M.; Chang, C.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8872. (2) Renaud, P., Sibi, M. P. Byers, J. In *Radicals in Organic Synthesis*; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2001**; Vol. 1, 72.

En efecto, el radical etilo, generado por la reacción de trietilborano con el oxígeno molecular, puede abstraer un átomo de yodo a partir del precursor radicalario para producir un radical R• que entra en el proceso de propagación (Esquema 11). El intercambio de yodo es rápido y eficiente cuando R• es más estable que el radical etilo.

Después de la transformación de R• en R₁• mediante de algunas de las reacciones elementales, R₁• puede realizar la transferencia de yodo a partir del producto de partida para producir R₁-I y nuevamente R•, que propaga la cadena.

A continuación se presenta el mecanismo de transferencia de átomo para el caso del yodo.



Esquema 11. Mecanismo de transferencia de átomo mediado por trietilborano.

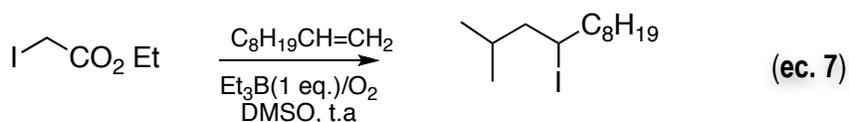
Se ha informado que la reacción de Et₃B con sustratos como: yoduros de perfluoroalquilo,⁴² α-yodonitrilos,⁴³ α-yodoésteres (Ecuación 7) y yoduros de alquilo simples⁴⁴ provoca la adición

⁴² Takeyama, Y.; Ichinose, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3159.

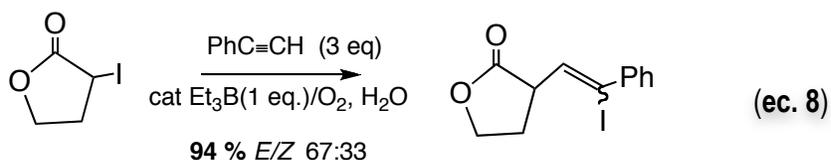
⁴³ Baciocchi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2763.

⁴⁴ Ichinose, Y.; Matsunaga, S.-I.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3155.

del correspondiente radical sobre alquenos y alquinos con transferencia del átomo de yodo. Curiosamente, estas reacciones se llevaron a cabo también con éxito en un medio acuoso demostrando la capacidad del Et₃B para actuar como iniciador en agua⁴⁵ (Ecuación 8).

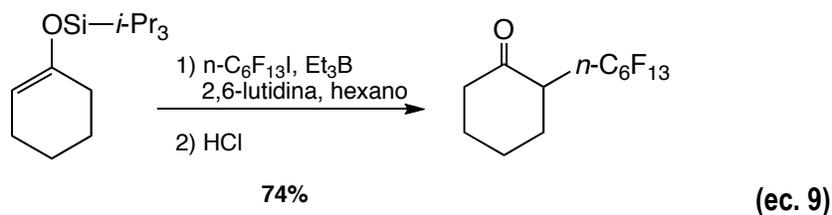


90 %



94 % E/Z 67:33

Los éteres de silicio también se han utilizado como una aceptores de los radicales electrófilos derivados de α -haloésteres⁴² o yoduros de perfluoroalquilo⁴⁶ (Ecuación 9).



74%

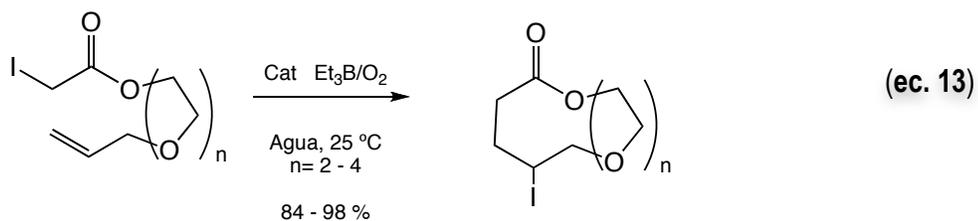
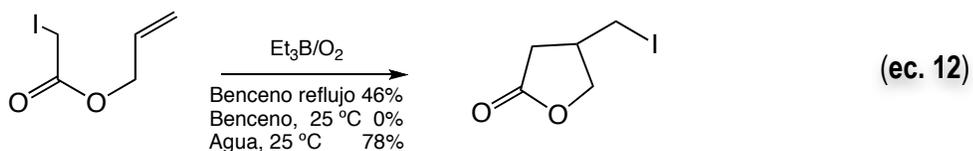
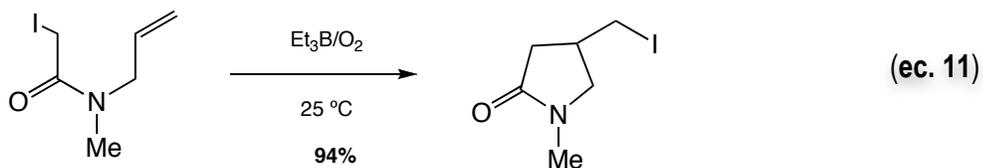
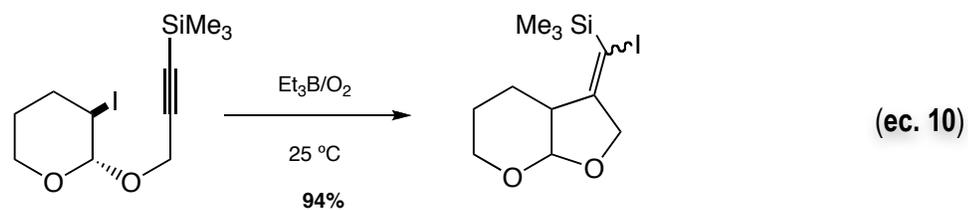
El trietilborano es un excelente iniciador en las reacciones radicalarias intramoleculares de transferencia de átomo de yodo. Por ejemplo, la ciclación del propargil- α -yodoacetal (Ecuación 10) da la vinilidonina en alto rendimiento.⁴² Las alil-yodoacetamidas (Ecuación 11) y alil-yodoacetatos (Ecuación 12) ciclan limpiamente bajo condiciones de Et₃B/O₂. Oshima y colaboradores obtuvieron una lactona con un 78% de rendimiento. Se sugirió que el agua facilita la isomerización Z/E.

Una eficiente preparación de anillos de lactona de tamaño mediano y grande preparados en agua, ha sido reportado (Ecuación 13)⁴⁷.

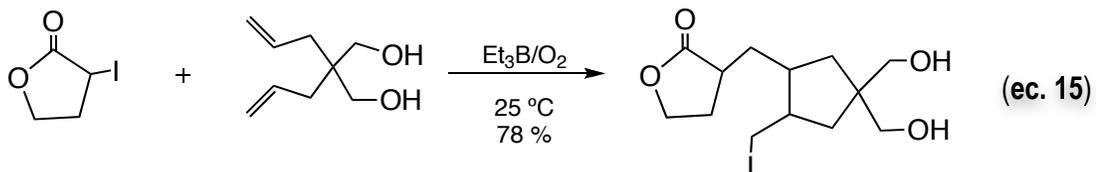
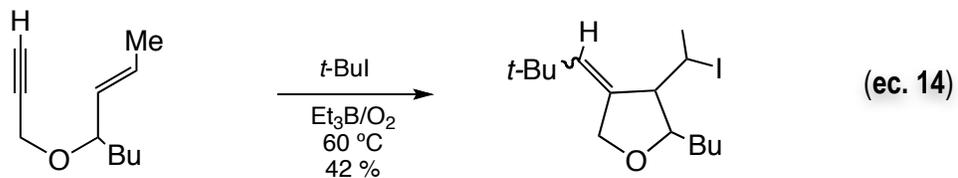
⁴⁵ Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Synlett*, **1998**, 1351.

⁴⁶ Miura, K.; Tanigushi, M.; Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6391.

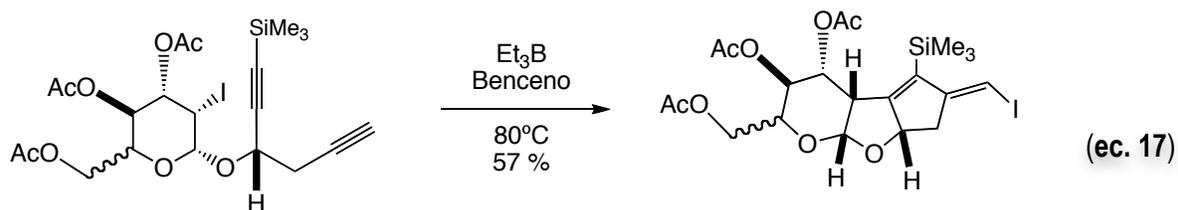
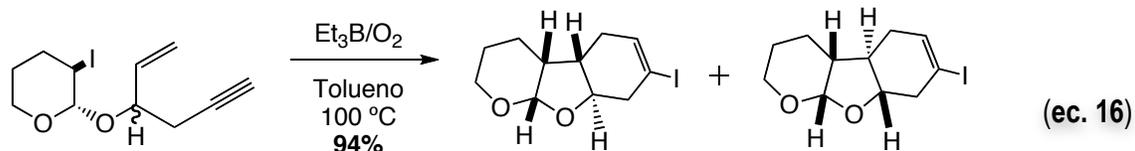
⁴⁷ (1) Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8604. (2) Yorimitsu, H.; Oshima, K.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11041.



Ejemplos de reacciones de cascadas intermoleculares adición-ciclación bajo condiciones de transferencia de átomo de yodo se representan en las ecuaciones 14 y 15 ⁴³⁻⁴⁴.



Por último, cascadas radicalarias inducidas por Et_3B en 1,5-eninos y 1,5-diiinos, han sido aplicadas a la síntesis de dioxatriquinanos y de gluco-conjugados tricíclicos (ecuaciones 16 y 17 respectivamente).⁴⁸



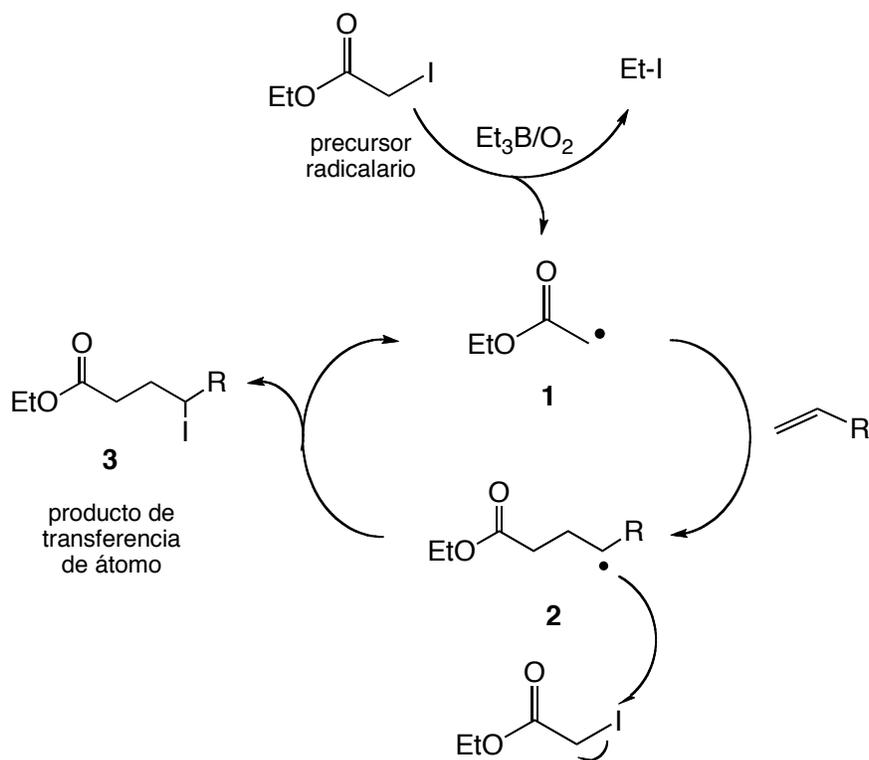
En los ejemplos anteriores (Ec. 5 a Ec. 17), se puede observar que en el producto de transferencia de átomo, mantiene el átomo de yodo en otra posición de la molécula generando así una funcionalidad adicional, lo que permitirá posteriores reacciones iónicas o radicalarias en las que este grupo puede participar, permitiendo además tener moléculas en las cuales se tiene una *economía de átomos*.

Este concepto de economía de átomos, fue acuñado por Barry Trost de la Universidad de Stanford, la cual toma en cuenta la cantidad de insumos incorporados en el producto final. La economía de átomos se ejemplifica de manera tangible en síntesis orgánica donde la mayoría (idealmente todos) de átomos de los reactivos estén incorporados en el producto final deseado. La incorporación de gran parte de los átomos de los insumos en la sustancia buscada redonda en una menor cantidad de subproductos desechados. De esta manera, aplicando este concepto de economía de átomos junto con los de selectividad y rendimiento, es posible desarrollar una síntesis más eficiente.

⁴⁸ (1) Albrecht, U.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, 31, 910. (2) Woltering, T.J.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron* **1995**, 51, 7389.

Para las reacciones radicalarias de transferencia de átomo que competen en este trabajo, esta economía de átomos es una consecuencia directa de las estabilidades relativas de los radicales inicial **1** y final **2**. Para que este tipo de reacciones sea exitosa y se propague la cadena el radical inicial **1** debe ser más estable que el radical final **2**.

A pesar de que **2** es un radical secundario, **1** tiene una mayor estabilidad debido a que se encuentra α a un grupo electronegativo, lo que le confiere una mayor estabilidad por resonancia ya que el radical se conjuga con el carbonilo del éster, siendo más estable respecto a **2**. Sin embargo, este radical menos estable y más reactivo eventualmente evolucionará a un radical más estable, esto se logra extrayendo un átomo de un enlace lábil como lo es el C-I del precursor radicalario o materia prima, para de esta forma generar un radical más estable **1** junto con una molécula del producto de transferencia de átomo **3**. Este proceso se repite tantas veces como sea necesario, siempre y cuando se tenga el radical adecuado en el medio de reacción (Esquema 12).



Esquema 12. Ejemplo de obtención de producto de transferencia de átomo.



Capítulo 2. Objetivos

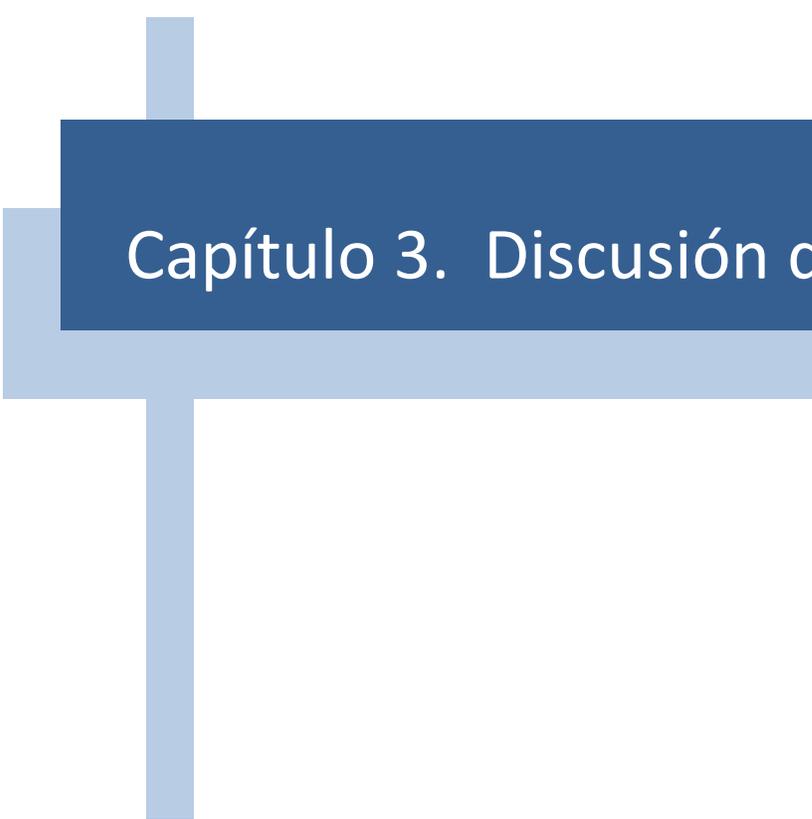
OBJETIVOS

Objetivo general

Desarrollar un nuevo protocolo para obtener epóxidos a partir de α -yodoesteres o α -yodoacetoneitrilos y alcoholes alilícos, basado en una reacción de transferencia de átomo (RTA) seguida de un ciclación iónica.

Objetivos particulares

- Desarrollar, optimizar y aplicar la metodología en otros sistema alilícos, sustituidos y con ello demostrar la gran utilidad de este tipo de reacciones en síntesis orgánica.
- Sintetizar alcaloides polihidroxilados, particularmente los perhidroaza-azulenos tetrahidroxilados **13a** y **13b** a partir del diacetone-D-glucosa.



Capítulo 3. Discusión de Resultados.

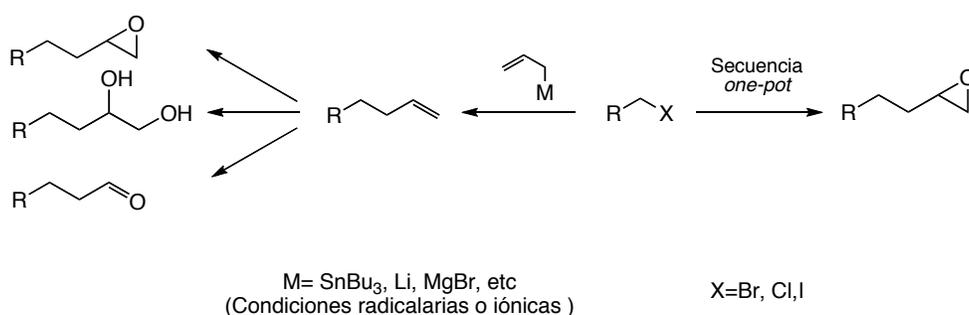
3.1 Obtención de epóxidos empleando una secuencia iónico-radicalaria.

Métodología

Una de las formas más directas de obtener un epóxido es a través de una doble ligadura, la oxidación con perácidos como el *m*-CPBA. Estos sistemas cíclicos de tres miembros, son muy útiles en síntesis ya que bajo ciertas condiciones son susceptibles de sufrir aperturas, debido a que presentan tensión anular, permitiendo de esta forma funcionalizar una posición en la molécula o una elongación de la cadena.

Las reacciones de alilación, que pueden ser iónicas o radicalarias, son una poderosa herramienta en síntesis orgánica porque permiten la introducción de una cadena de tres carbonos con una doble enlace funcionalizable. Por otra parte, esta reacción es comúnmente utilizada en la búsqueda de compuestos no alilados, es decir, muchas veces se requieren los correspondientes epóxidos, aldehídos o dioles, grupos funcionales derivados de la transformación química de un doble enlace terminal.

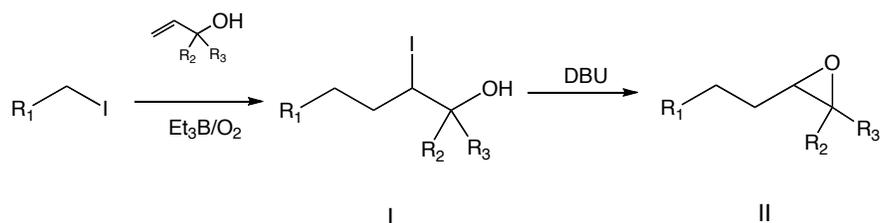
Basados en esta observación, planeamos preparar directamente productos tales como epóxidos, implementando una secuencia *one-pot*, basada en una reacción radicalaria conocida como **Reacción de Transferencia de Atomo o RTA** seguida de una ciclación iónica en medio básico (Esquema 13).



Esquema 13. Productos típicos obtenidos de una reacción de alilación

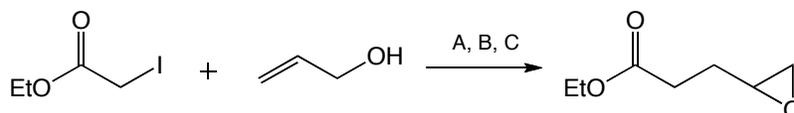
Nuestra estrategia de obtención de los epóxidos se muestra en el esquema 14. Siguiendo el razonamiento de las reacciones tipo Kharash entre un derivado halogenado (precursor de radicales) y un alcohol alílico, la reacción produciría el aducto (I) que al ser tratado con una base, daría lugar al epóxido deseado (II). Las

condiciones radicalarias en la primera etapa de reacción son neutras y compatibles con otros reactivos y permiten el uso materias primas sin la necesidad de emplear grupos protectores. El segundo paso es una ciclación iónica, que gracias a la suavidad de las condiciones radicalarias, podría realizarse en el mismo matraz de reacción (*one-pot*).



Esquema 14. Estrategia iónico-radicalaria para la preparación de los epóxidos.

Entonces se procedió a estandarizar la metodología para secuencia *one-pot* para la preparación de epóxidos, tomando como sustratos modelo el α -yodoacetato de etilo y el alcohol alílico. El sistema de iniciación fue $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$.



Exp.	Condiciones	Disolventes	Base	Relación molar Olefina : Precursor radicalario	Rendimiento (%)
1	A	EtOH/H ₂ O	K ₂ CO ₃	3 : 1	49
2	B	CH ₂ Cl ₂	DBU	3 : 1	78
3	C	i) EtOH/H ₂ O (1:3) ii) CH ₂ Cl ₂	DBU	3 : 1	80

Método A : Et_3B (1.0 M solución en THF), O_2 , (trazas), K_2CO_3 (2 eq.) en EtOH/H₂O (1:3), Método B : Et_3B (1.0 M solución en hexano), O_2 , (trazas), DBU (1.5 eq.) en CH_2Cl_2 , Método C : i) Et_3B (1.0 M solución en THF), O_2 , (trazas), ii) DBU (1.5 eq.) en CH_2Cl_2 .

Los primeros intentos se realizaron en medio acuoso (exp.1) agregando todos los componentes y reactivos desde el inicio. Bajo estas condiciones se pudo observar el producto deseado, aunque en bajo rendimiento (49%).

Sin embargo, se realizaron varias pruebas en donde se varió la forma de adición de la base, encontrando que se obtienen mejores rendimientos agregando en un segundo paso la base (78%, exp. 2), que desde el inicio de la reacción. En este método (B), la reacción radicalaria se sigue por ccf y cuando el producto de partida se consume completamente, se agrega el DBU, obteniéndose el epóxido en una secuencia *one-pot*.

Con el objeto de poder realizar la secuencia en condiciones acuosas, en el método C, se reemplazó el CH₂Cl₂ por una mezcla EtOH-H₂O (25:75) y la relación molar empleada fué 1.0 mmol del α -yodoacetnitrilo por cada 3.0 mmol del alcohol alílico correspondiente (exp. 3). Al realizar estas modificaciones la reacción radicalaria se lleva a cabo exitosamente. Las modificaciones antes mencionadas son resultado de lo reportado por Oshima⁴⁹ y colaboradores, quienes estudiaron el efecto del disolvente en reacciones de adición radicalaria, realizando reacciones de transferencia de átomo de α -bromoésteres, en diversos medios de reacción encontrando que la adición radicalaria se lleva a cabo en buenos rendimientos en disolventes polares como el DMF y DMSO; disolventes próticos como 2,2,2-trifluoroetanol y 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol; y en medios acuosos. Oshima¹ y colaboradores realizaron cálculos teóricos y encontraron que la constante dieléctrica influyen en los estados de transición de transferencia de átomo y en los pasos de adición del radical. Los cálculos demuestran que un disolvente polar tiende a reducir las energías relativas de los estados de transición (Tabla 1)

Tabla 1. Constantes dieléctricas de disolventes polares

Disolvente	Constante dieléctrica ⁵⁰	Disolvente	Constante dieléctrica ²
THF	7.58	EtOH	24.55
DMSO	46.45	2,2,2-TFE	26.67
H ₂ O	79.4		

⁴⁹ Yorimitsu, H., Shinokubo, H., Seiji Matsubara, Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7776-7785

⁵⁰ Riddick, J., Bunger, W., Sakano, T. *Organic Solvents*; John Wiley & Sons: New York, **1986**.

Posteriormente Oshima⁵¹ y colaboradores, reportaron adiciones radicalarias mediadas por trietilborano en agua, entre compuestos yodados con alquenos y alquinos. Basado en lo anterior, se realizaron diferentes pruebas empleando diversos disolventes y mezclas de ellos para nuestro caso particular como son : THF-H₂O, EtOH-H₂O, en diferentes proporciones encontrando así que la mezcla que mejor resultado dio en nuestro caso fue, EtOH-H₂O (1:3). Por tanto, esta última fue empleada en la síntesis de algunos epóxidos.

Teniendo las condiciones antes mencionadas ya estandarizadas, se probó un cuarto método D, en donde se invirtió la relación molar, utilizando así 1.3 mmol del α -yodoacetone nitrilo por cada 1.0 mmol del alcohol alílico correspondiente, siguiendo las condiciones del método C. Este método D se aplicó solo en la síntesis de los intermediarios para obtener **13** (esquema 16), debido a que en una etapa sintética, la purificación de las halohidrinadas **24** por cromatografía en columna es un tanto tediosa, encontrando que el rendimiento del método D es ligeramente mayor con respecto a C, por el cual se obtuvieron las halohidrinadas **19**, pero con la ventaja de que su purificación es más fácil, ya que solo se obtienen mayoritariamente las halohidrinadas **24**, obtenidas de la RTA y muy poca materia prima (alcohol alílico**18**), siendo lo contrario por el método C.

Condiciones	Solvente	Base	Relación molar		Rendimiento %
			Olefina :	Precursor radicalario	
C	i) EtOH/H ₂ O (1:3)	DBU	3 : 1		75
	ii) CH ₂ Cl ₂				
D	i) EtOH/H ₂ O (1:3)	DBU	1 : 1.3		79
	ii) CH ₂ Cl ₂				

Método C : i) Et₃B (1.0 M solución en THF), O₂, (trazas), EtOH/H₂O (1:3) ii) DBU (1.5 eq.) en CH₂Cl₂ .

Método D : i) Et₃B (1.0 M solución en THF), O₂, (trazas), EtOH/H₂O (1:3), ii) DBU (1.5 eq.) en CH₂Cl₂ .

⁵¹ Nakamura, T., Yorimitsu, H., Oshima, K. Synlett **1998**, 1351-1352.

Con el objeto de evaluar los alcances y limitantes de nuestro método, el siguiente paso fue aplicar la secuencia en otro tipo de sustratos. Los precursores radicalarios empleados fueron: α -yodo acetato de etilo (**29**), α -yodoacetato de bencilo (**30**) y el α -yodoacetnitrilo (**31**), los cuales se hicieron reaccionar con alcohol alílico (**32**) y alcoholes alílicos sustituidos (**33**), (**34**) y (**35**).

En la tabla 2 se resumen los resultados obtenidos. Como puede apreciarse la reacción es general para la mayoría de los sustratos con excepción del experimento 4, en el cual se obtuvo una mezcla compleja de productos. Cuando se usaron los alcoholes alílicos sustituidos (**33**, **34**, y **35**, experimentos 5-7) como se esperaba, se obtuvo una mezcla aproximadamente 1:1 de los correspondientes diestereoisómeros.

El hecho de que la reacción funcionara con α -yodoacetnitrilo nos llamó la atención, ya que los productos podrían ser valiosos intermediarios en la síntesis de alcaloides.

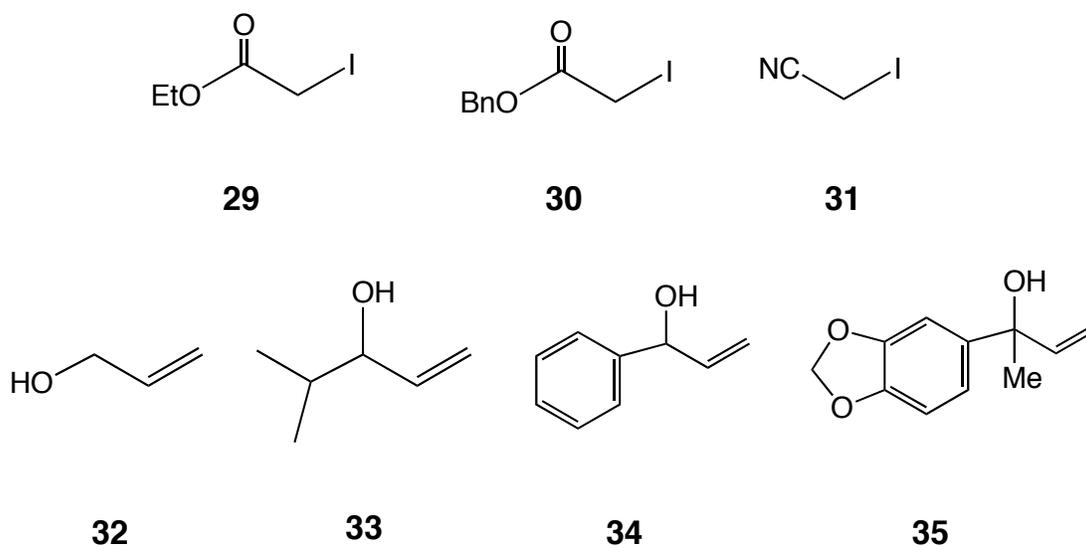


Tabla 2. Rendimientos obtenidos en la secuencia *one-pot* aplicada a diversos sustratos alílicos.

Exp.	Precursor radicalario	Alcohol alílico	Rendimiento Método "B" %	Rendimiento Método "C" %	Epóxido obtenido
1	EtO ₂ C-CH ₂ I	32	78	80	
2	BnO ₂ C-CH ₂ I	32	79	61	
3	N≡C-CH ₂ I	32	83	67	
4	BnO ₂ C-CH ₂ I	33	MC	MC	----
5	EtO ₂ C-CH ₂ I	34	77	42	
6	N≡C-CH ₂ I	34	71	58	
7	N≡C-CH ₂ I	35	47	49	

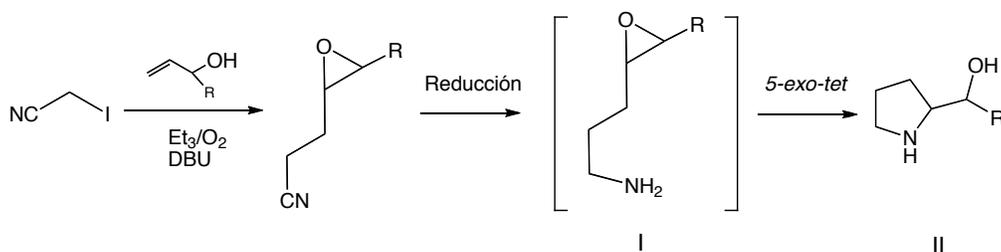
Método B : Et₃B (1.0 M solución en hexano), O₂, (trazas), DBU (1.5 eq.) en CH₂Cl₂,

Método C : i) Et₃B (1.0 M solución en THF), O₂, (trazas), EtOH/H₂O (1:3) ii) DBU (1.5 eq.) en CH₂Cl₂ .

MC : mezcla compleja de reacción

3.2 Aplicación a la síntesis de alcaloides polihidroxiados

Una vez optimizada la secuencia iónico-radicalaria, y demostrando que esta es sintéticamente útil, particularmente la adición del α -yodoacetnitrilo, nos propusimos empearla en la síntesis formal de un compuesto de interés biológico (**13** esquema 16). Valiéndonos de la química que posee el grupo nitrilo, el cual se sabe es precursor de aminas primarias, se planteó sintetizar 2-hidroxipirrolidinas (**II**), a través una ciclización *5-exo-tet*, de un sustrato como el 1-amino-5,6-epóxido (**I**). Como se mencionó en los antecedentes, una de las vías para obtener los compuestos antes mencionados es vía una transposición Claisen-Johnson de un alcohol alílico, seguida de una epoxidación y reducción del éster (producto de la transposición) obteniendo el alcohol, el cual se transforma a una amina (por reducción de una azida), que conduce a la ciclización *5-exo-tet* deseada.⁵² Usando el protocolo que se desarrollado en este trabajo es posible, obtener, el precursor de la ciclacion en solo dos pasos mediante una secuencia *one-pot* a partir del alcohol alílico correspondiente (Esquema 15).

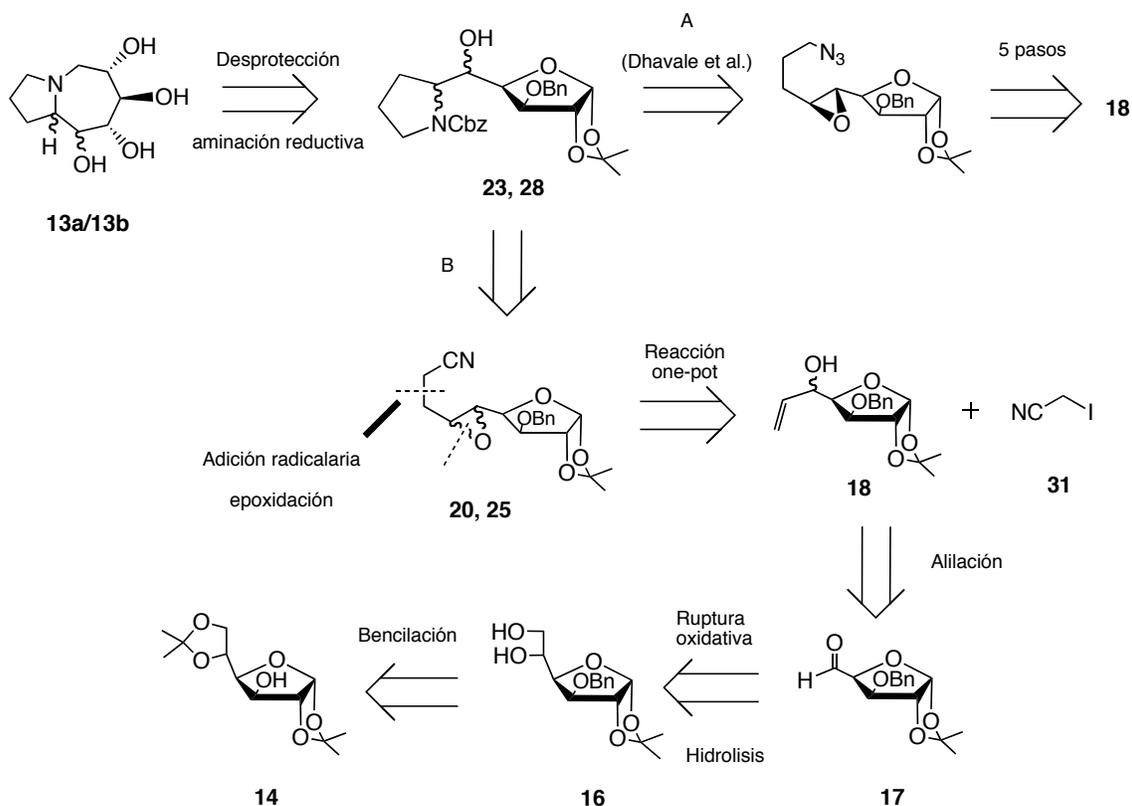


Esquema 15. Ruta planeada para la síntesis de 2-hidroxipirrolidinas.

⁵² Shankar D. Markad, Narayan S. Karanjule, Dilip D. Dhavale, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2549–2555

3.2.1 Análisis retrosintético

Basados en la estrategia anterior, en el Esquema 16 se muestra el análisis retrosintético de **13** en donde **23** y **28**, poseen la estructura de una 2-hidroxipirrolidina (II), y serían los precursores inmediatos de los perhidroaza-azulenos (**13a/13b**).



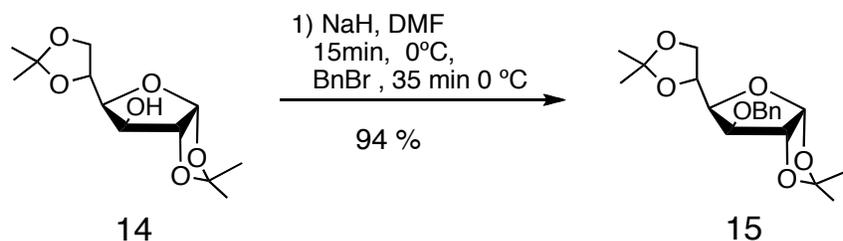
Esquema 16. Análisis retrosintético para la obtención del intermediario **23** y **28**.

De acuerdo a la retrosíntesis mostrada, los compuestos **23** y **28** se obtendrían a partir del epóxido **20** y **25** por medio de la reducción del grupo nitrilo y posterior ciclación 5-*exo-tet* sobre el epóxido. En la etapa clave de la síntesis, los epóxidos **23** y **28** se prepararían aplicando la secuencia optimizada previamente. Las materias primas para esta secuencia serían **31** y **18**. El alcohol alílico **18** a su vez procede del aldehído **17** producto de una ruptura oxidativa del diol **16** el cual se puede obtener fácilmente mediante la bencilación e hidrólisis selectiva de la diacetona-D-glucosa **14**.

3.3 Síntesis de los perhidroaza-azulenos 13a y 13b.

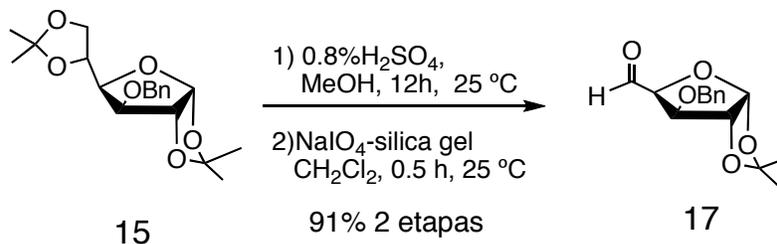
A continuación se describe a detalle las etapas de síntesis empleadas hacia la síntesis de alcaloides polihidroxilados.

La preparación de los alcoholes **18a** y **18b**, se hizo siguiendo métodos conocidos. La reacción de protección de la 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **14** con bromuro de bencilo condujo a la 3-O-Bencil-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **15** de forma rápida, con excelente rendimiento y prácticamente sin la formación de subproductos (Esquema 17).⁵³



Esquema 17. Bencilación de la materia prima **14**.

Posteriormente, **15** se sometió a condiciones ácidas controladas con el objeto de hidrolizar el grupo isopropilideno en C-5 y C-6 lo que nos llevó al glicol¹ correspondiente, seguido de una ruptura oxidativa con NaIO₄ soportado en sílica gel⁵⁴ para obtener el aldehído **17**, mismo que se obtuvo lo suficientemente puro y sin subproductos aparentes, por tanto no se realizó purificación alguna (Esquema 18).

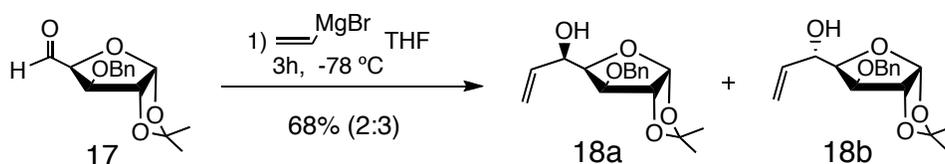


Esquema 18. Obtención de **17** mediante ruptura oxidativa de **16** e hidrólisis de **15**.

⁵³ P. Mallikarjun Goud, T. K. Venkatachalam, and F. M. Uckun *Syn. Comm.* **2003**, 33, 1185–1193..

⁵⁴ Yong-Li Zhong and Tony K. M. Shing, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2622-2624

Una vez que se preparó el aldehído **17** se realizó una reacción de Grignard con bromuro de vinilmagnesio, para obtener los isómeros **18a** y **18b** en una proporción de 2:3 (con configuraciones D-gluco- y L-ido-, respectivamente) (Esquema 19).

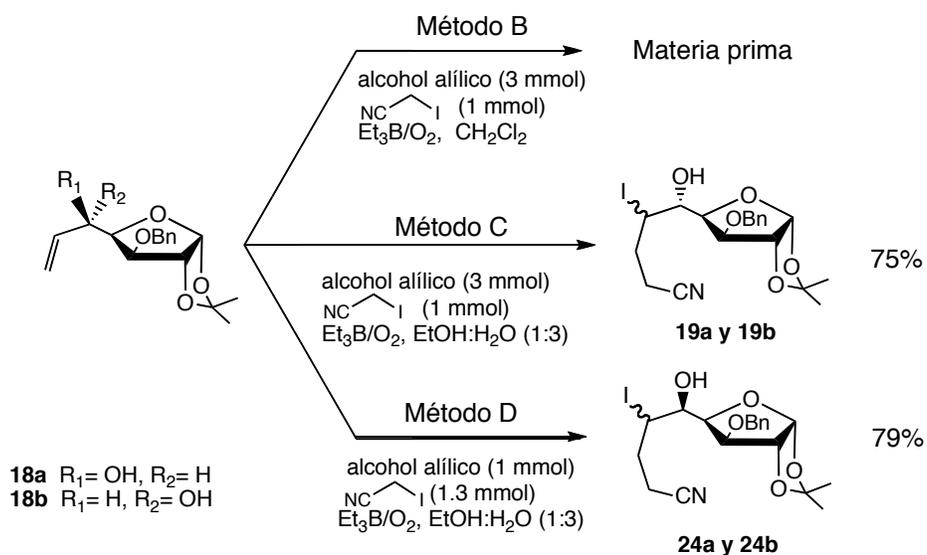


Esquema 19 . Obtención de los alcoholes alílicos D-gluco y L-ido.

Los alcoholes **18a** y **18b** fueron separados por cromatografía en columna para su posterior asignación de la estereoquímica. Esta se realizó por comparación con la literatura por los desplazamientos de los CH₂ vinílicos los cuales para el D-gluco- y L-ido- se tienen reportados en 115.75 y 116.85 ppm, respectivamente. El desplazamiento químico para **18a** es de 116.0 ppm y para **18b** es de 117.0 ppm. Entonces **18a** es el isómero D-gluco- y **18b** es el L-ido-.⁵⁵

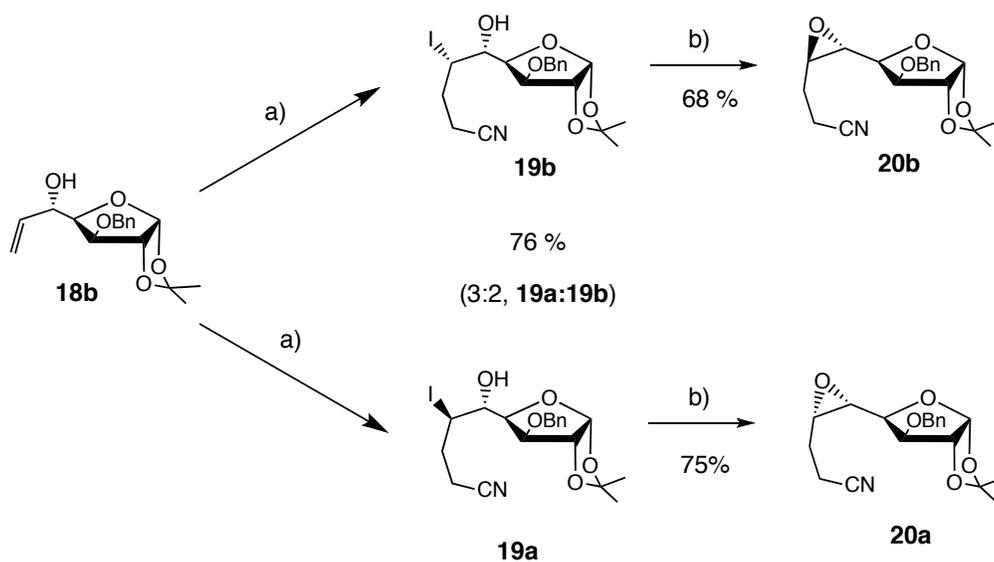
El siguiente paso consistió en aplicar la secuencia *one-pot* a **18a** y **18b** para transformarlos en los epóxidos **20** y **25** requeridos. Inicialmente, se probó la reacción aplicando el método B (CH₂Cl₂), pero sorprendentemente, solo se recuperaron las materias primas. Ante este resultado se intentó la RTA en condiciones acuosas (Métodos C y D), pudiendo obtener en estos casos las halohidrinas tanto **19a** y **19b** como **24** en 75 y 79 % de rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros (2:1) (Esquema 20)

⁵⁵ A. Lubineau, O Gavard, D. Bonnaffé. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 307-311



Esquema 20. Metodología usada para la obtención de las halohidrinas **19** y **24**.

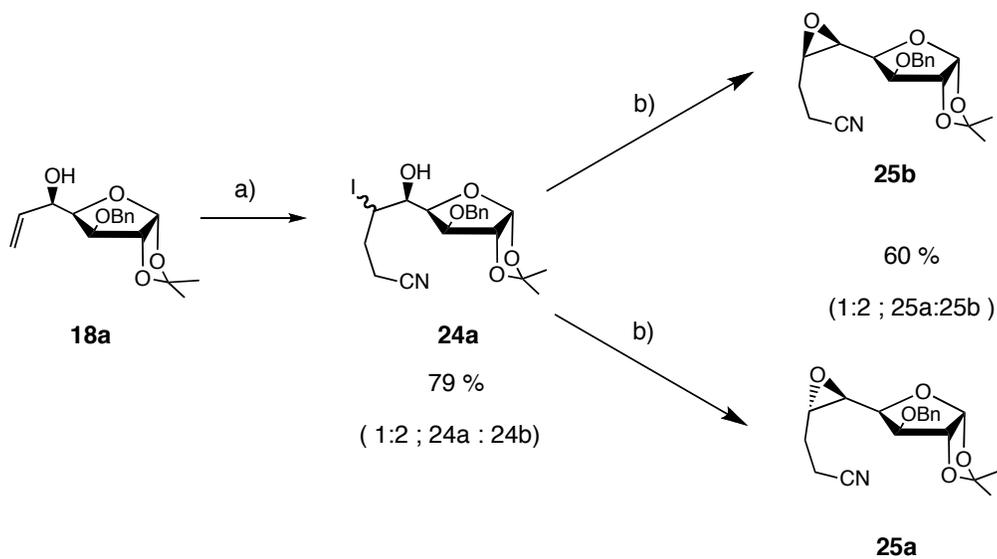
Los diastereoisómeros **19a** y **19b** fueron separados por cromatografía en columna y posteriormente sometidos al tratamiento con DBU para generar los epóxidos esperados **20a** y **20b** con un rendimiento de 75 % y 68% respectivamente (Esquema 21).



- a) $\text{NC}-\text{CH}_2-\text{I}$ (1.0 mmol), alcohol alílico (3.0 mmol), $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ (0.4 eq.), $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:3) 25 °C, 5h. t.a.
 b) DBU (1.3 mmol), DCM, 2 h, t.a.

Esquema 21. Obtención de **20a** y **20b** a partir del isómero L-ido.

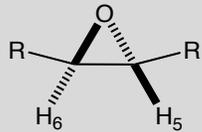
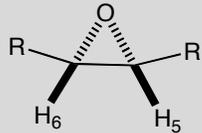
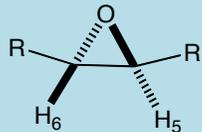
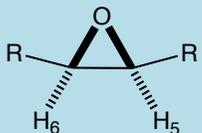
Por otra parte, se aplicó la misma secuencia al alcohol **18a** obteniendo inicialmente la mezcla de yodohidrina **24a** y **24b**. Esta mezcla resultó ser inseparable por cromatografía en columna y fue sometida a tratamiento con DBU para generar los epóxidos esperados **25a** y **25b** con un rendimiento de 60 % (Esquema 22).



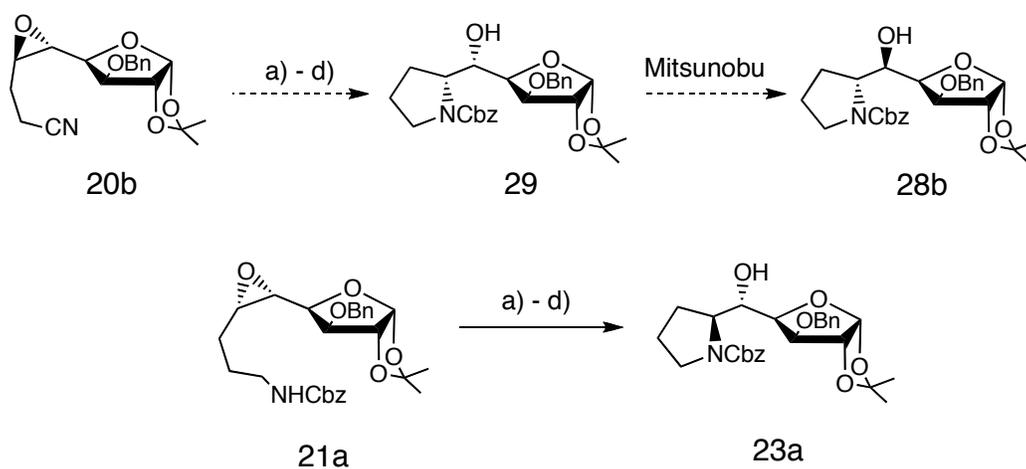
- a) $\text{NC}\text{---}\text{I}$ (1.3 mmol), alcohol alílico (1.0 mmol), $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ (0.4 eq.), $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:3) 25 °C, 5h. t.a
 b) DBU (1.3 mmol), DCM, 2 h, t.a.

Esquema 22. Obtención de **25a** y **25b** a partir del isómero D-glucó.

La asignación de la estereoquímica de los epóxidos **20a**, **20b**, **25a** y **25b** se hizo con base en las constantes de acoplamiento (J) de los protones que están en la base de oxirano. En la siguiente tabla se muestran las constantes obtenidas que se compararon con algunas reportadas en la literatura siendo muy similares.⁴

	Sistema	J (Hz)	Epóxido
D - gluco		H-5 = 5.6, 5.2 H-6 = 8.4, 4.4, 4.2	20b
		H-5 = 5.6, 2.4 H-6 = 6.8, 4.4, 2.4	20a
L - ido		H-5 = 8.0, 4.2 H-6 = 7.4, 5.4, 4.2	25a
		H-5 = H-6 = 6.5, 4.2, 2.8	25b

De acuerdo a lo anterior, se tomaron aquellos epóxidos con las menores constantes de acoplamiento (*cis*), correspondiente a los oxiranos **20a** y **25b**, debido a que estos precursores poseen la estereoquímica adecuada para preparar los perhidroaza-azulenos **13a** y **b** mediante la ciclación *5-exo-tet* entre la amina y el epóxido, obteniendo los amino-alcoholes correspondientes con la configuración deseada en el OH sobre C5. Sin embargo el par de epóxidos **20b** y **25a**, tendrían utilidad sintética si este centro estereogénico es invertido, por ejemplo, una reacción de Mitsunobu (Esquema 23).



- a) CbzCl (4.0 mmol), NiCl₂·6H₂O (0.2 mmol), NaBH₄ (17.0 mmol), MeOH, 0°C, 3h
 b) NaH, DMF, 7.0 °C 6h.
 c) KOH, MeOH, reflujo 90 C
 d) CbzCl, NaHCO₃ (9:1, MeOH:H₂O)

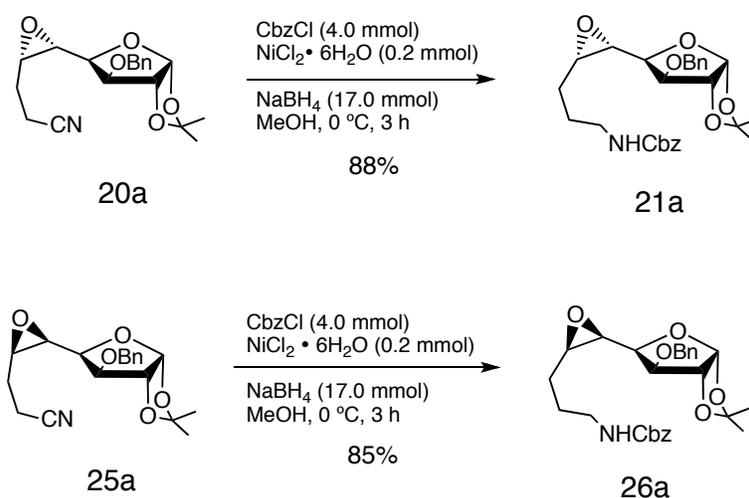
Esquema 23. Obtención de **23a**.

Con los epóxidos **20a** y **25b** preparados, se procedió a realizar la reducción del nitrilo a la amina. Para lograr esta transformación química, se probó la metodología, reportada por Caddick⁵⁶ y colaboradores.

⁵⁶ S. Caddick et al. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5417-5423.

Esta metodología se emplea para obtener carbamatos a partir de nitrilos empleando boruros de níquel, los cuales son obtenidos *in situ* al agregar sales de níquel (II) a una disolución en donde esté disuelto el borohidruro de sodio, reduciendo el nitrilo a la amina, la cual en el medio se protege al haber agregado anhídrido Boc. Recientemente los boruros de níquel han encontrado numerosas aplicaciones como agentes reductores.⁵⁷

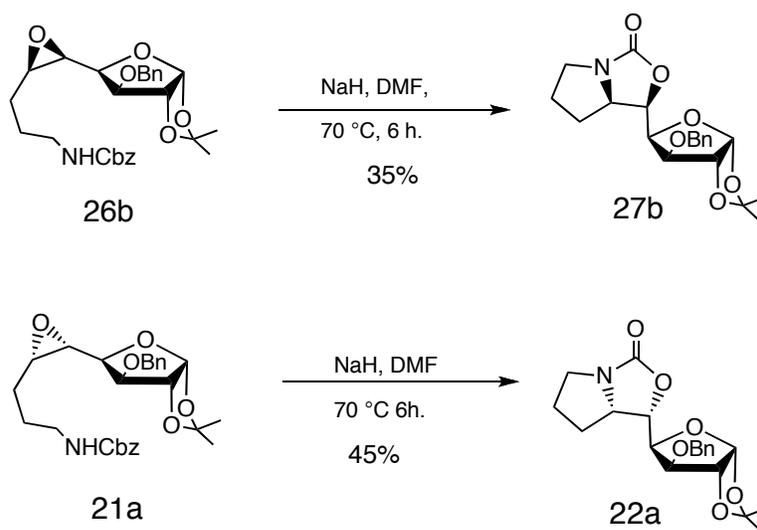
Una vez obtenida la amina protegida con Boc, se probaron metodologías para lograr la ciclación 5-*exo-tet* al tratar a este compuesto dajo diversas condiciones de reacción ácidas como son ($H_2/Pd/C$, $BF_3 \cdot OEt_2$, microondas, TFA, HCl diluido) y ver que no se obtenía el producto ciclado y poder obtener los intermediarios avanzados **23a** y **28b**, descritos por Dhavale, se modificaron las condiciones originales de Caddick sustituyendo el Boc_2O , por el Cbz-Cl lo que nos permitió aislar los carbamatos **21a** y **26b** con un 88% y 85% de rendimiento, respectivamente (Esquema 24).



Esquema 24. Obtención de **21a** y **26b**

⁵⁷ (a) Nose, A.; Kudo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 2421, (b) Satoh, S.; Suzuki, S. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 4555. (b) Nose, A.; Kudo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 816. (c) . Nose, A.; Kudo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1159.

se encontró que cuando se hace reaccionar **21a** y **26b**, con NaH en DMF a 70°C por seis horas, se produce la ciclación deseada, pero con el consecuente ataque del alcóxido sobre el carbonilo del carbamato obteniéndose así los carbamatos cíclicos **22a** y **27b** (Esquema 25)

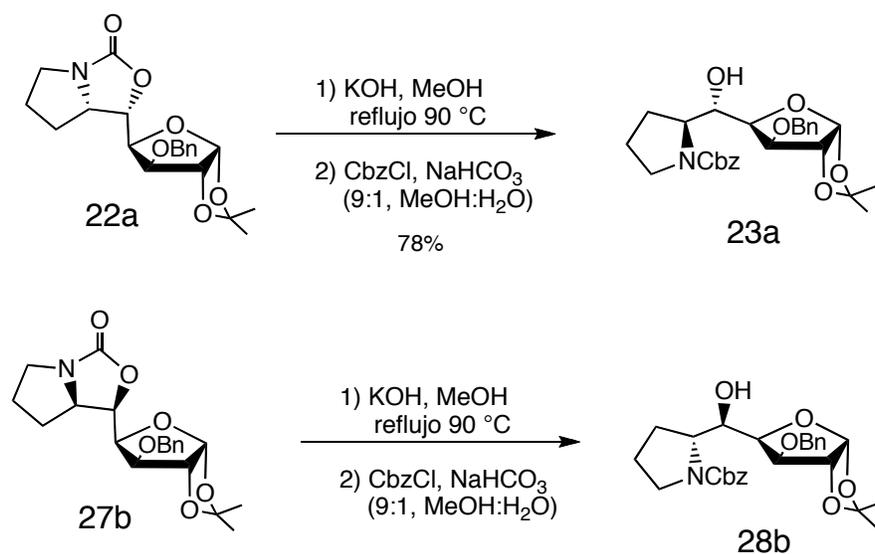


Esquema 25. Obtención de **22a** y **27b**

Para evitar la formación de los carbamatos cíclicos se intentó atrapar el alcóxido que se formaba con agentes sililantes como TMSCl o TBDMSCl, sin embargo, bajo estas condiciones la reacción es inhibida obteniendo las materias primas **21a** y **26b**.

Por tanto los compuestos **22a** y **27b** fueron sometidos a una hidrólisis básica con potasa en MeOH, obteniendo los amino-alcoholes correspondientes, los cuales se protegieron nuevamente con Cbz-Cl, para obtener a **23a** y **28a** (Esquema 26).

Los datos espectroscópicos, de **23a** y **28b**, coinciden plenamente con lo reportado con Dhavale et al.

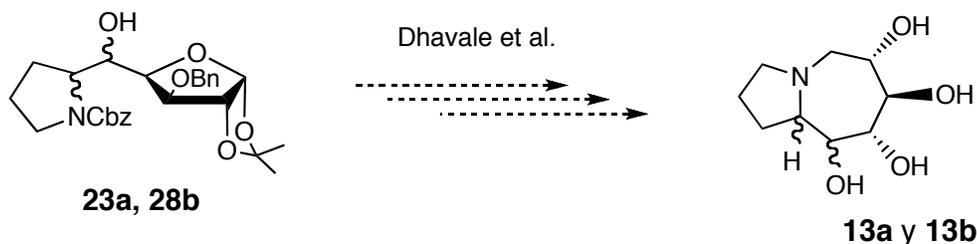


Esquema 26. Obtención de los intermediarios **23a** y **28a**.

Tal como lo reportó Dhavale los compuestos **23a** y **28a** pueden ser transformados en los perhidroaza-azulenos correspondientes en dos etapas de reacción :

- i) Desprotección del grupo isopropilideno en C1-C2.
- ii) Aminación reductiva (Esquema 27).

Como estas etapas ya están descritas en la literatura se decidió finalizar en la síntesis de formal de los perhidroaza-azulenos en **23a** y **28a** (Esquema 27



Esquema 27. Obtención de **13a y b** a partir de **23a y 28b**.

Como se mencionó antes, la obtención de los epóxidos funcionalizados con el grupo amino protegido, antes de la ciclación *5-exo-tet*, por química iónica, requiere de 5 pasos. Sin embargo, al implementar la secuencia desarrollada en esta tesis, se puede acceder a este tipo de compuestos, reduciendo el número de etapas sintéticas de cinco a solo dos. Esto es posible gracias a la química radicalaria, mediante una reacción de transferencia de átomo sin la necesidad de grupos protectores.

Esta es una de las principales características que exhibe este tipo de química sobre la química iónica tradicional, en donde el radical al ser neutro, mantiene intactos a determinados grupos, los cuales en otras condiciones serían susceptibles a reaccionar, abriendo con ello un novedoso y eficiente método para obtener de manera fácil este tipo de compuestos.

4 CONCLUSIONES

1. Se desarrolló y optimizó un método para la obtención de epóxidos a partir de α -yodoesteres o α -yodonitrilos y alcoholes alílicos, empleando un sistema $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ como iniciador de radicales. Esta metodología se basa en una RTA y una posterior ciclación iónica.
2. La metodología desarrollada pudo extrapolarse a la construcción de diferentes sistemas alílicos sustituidos logrando con ello demostrar la gran utilidad de este tipo de reacciones en síntesis orgánica.
3. Esta nueva secuencia se aplicó a la síntesis de alcaloides polihidroxiados como son los perhidroaza-azulenos **13a** y **13b**.



Capítulo 5. Desarrollo Experimental



Parte Experimental

5.1 Metodología General

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía de capa fina, en cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV254) y el revelado se realizó con luz ultravioleta utilizando una lámpara de radiación UV, soluciones de anisaldehído, vainillina y en algunos casos permanganato de potasio. Las purificaciones se llevaron a cabo mediante cromatografía flash por columna utilizando gel de sílice 60 (0.040-0.063mm., malla 230-400 ASTM), como fase estacionaria.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón RMN-¹H fueron obtenidos en instrumento Eclipse de 300 MHz JEOL, al igual que los espectros de RMN-¹³C a 75 MHz. Las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado (CDCl₃) y se usó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz (Hz) y para indicar la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN-¹H se utilizó la siguiente terminología:

s, singulete.

sa, singulete ancho.

d, doblete.

da, doblete ancho.

dd, doble de dobles.

ddd, doble de dobles de dobles.

t, triplete.

dt, doble de triples

c, cuarteto.

m, señal múltiple.

Las asignaciones en la espectroscopía de RMN se realizaron con la ayuda de experimentos DEPT, COSY y NOESY.

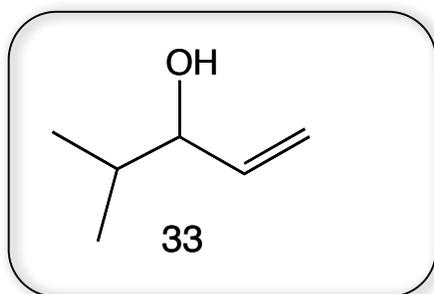
El THF fue secado por destilación bajo atmósfera de argón, empleando sodio como agente secante y benzofenona como indicador. De igual forma, la DMF fue destilada bajo atmósfera de argón utilizando CaH₂ como desecante. El MeOH fue secado con magnesio metálico y yodo. El diclorometano y dietil éter, se utilizaron directamente de la botella, por ser anhidros. Todos los reactivos químicos fueron obtenidos de Aldrich y la mayoría fueron utilizados sin purificación adicional.

5.2 Procedimientos experimentales y espectroscópia.

5.2.1 Metodología general para la obtención de los alcoholes alílicos (33), (34) y (35).

A una solución del compuesto carbonílico (aldehído o cetona 1 mmol), en 15 mL de éter etílico anhidro, bajo atmósfera de argón a -78 °C, se le adicionó lentamente solución de bromuro de vinil magnesio (1.2 mmol) en THF 1M. El sistema se mantuvo a esta temperatura por dos horas y posteriormente llevado a t.a. La reacción fue seguida por ccf y una vez finalizada, se agregó lentamente solución saturada de NH₄Cl, para eliminar el exceso del reactivo de Grignard presente en el seno de la reacción, después se realizaron tres extracciones éter etílico-salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna hexano/AcOEt (9:1), obteniendo los alcoholes alílicos sustituidos deseados.

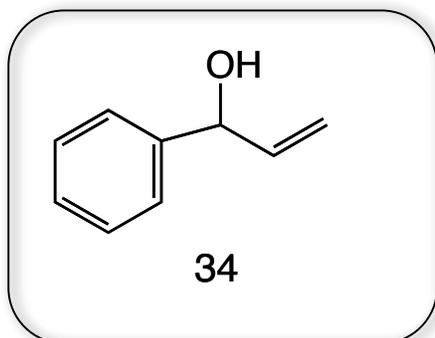
4-Metil-1-penten-3-ol (33).



Este compuesto (33) se obtuvo a partir del *i*-butiraldehído y bromuro de vinilmagnesio, como un aceite incoloro en un 73% de rendimiento. Sus datos espectroscópicos coincidieron plenamente, con los descritos en la literatura.⁵⁸

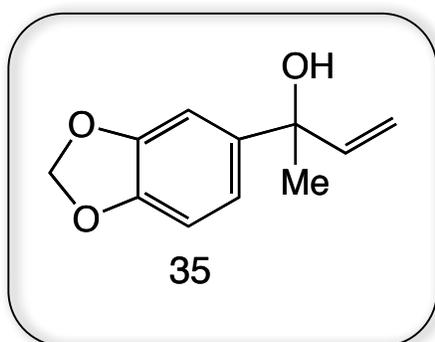
⁵⁸ Navati, C.; Taddei, M. *J Org. Chem.* **1991**, *56*, 1955-1958.

(±)-bencilvinil carbinol (34).



Este compuesto (**34**) se obtuvo a partir de benzaldehído y bromuro de vinilmagnesio, como un aceite de color amarillo pálido en un 83% de rendimiento. Sus datos espectroscópicos coincidieron plenamente, con los descritos en la literatura.⁵⁹

1,3-Benzodioxol-5-metanol, α -etenil- α -metil (35).

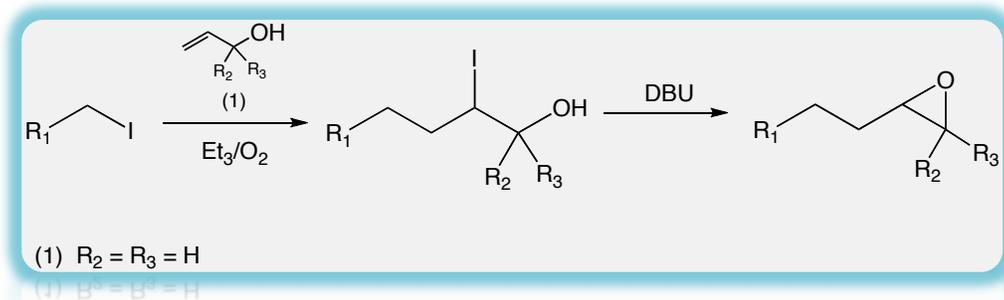


Este compuesto (**35**) se obtuvo a partir de la 3',4'-(metilendioxi)-acetofenona y bromuro de vinilmagnesio, como un aceite de color amarillo en un 82% de rendimiento. RMN-¹H: δ 6.98 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 6.92 (dd, 1H, $J=8.4, 1.8$ Hz), 6.76 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.1- 6.0 (dd, 1H, $J=8.4, 1.8$ Hz), 5.9 (s, 2H) 2.53 (s, 1H), 1.61 (s, 3H). RMN-¹³C: δ 29.3, 74.6, 100.9, 112.2, 106.3, 107.7, 118.3, 144.8, 140.6, 144.8, 147.6.

⁵⁹ Edwards, G.L.; Motherwell, W. B.; Sandman, David. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1399.

5.2.2 Metodología general para la obtención de los epóxidos.

Se emplearon dos metodologías B, C y D para la obtención de los epóxidos, las cuales se describen a continuación. Esquema 28



Esquema 28. Método general de obtención de los epóxidos.

Debido a que fueron empleados tres métodos diferentes para la obtención de los epóxidos, estos son descritos a continuación .

Método B

A una solución del compuesto halogenado precursor del radical (1.0 mmol), y del correspondiente alcohol alílico (3.0 mmol), disueltos en 10 mL de CH_2Cl_2 , se le adicionó la disolución de trietilborano (0.1 mmol) en hexano 1M, a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción antes mencionada se le burbujearon 3 ml de aire (O_2), y se dejó en agitación por espacio de una hora, la reacción fue monitoreada por ccf, hasta la desaparición de la materia de partida, en caso de aun tener materia prima se procedió a realizar adiciones del sistema $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ cada hora (0.1 mmol).

Una vez concluida la etapa anterior se agregó DBU (1.5 mmol). El sistema se mantuvo bajo agitación constante a temperatura ambiente por espacio de dos horas, transcurrido este tiempo se realizó una extracción con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (hexano/ AcOEt ; 9:1), obteniendo los epóxidos deseados.

Método C

A una solución del compuesto halogenado precursor del radical (1.0 mmol), y del correspondiente alcohol alílico (3.0 mmol), disueltos en 10 mL de H₂O : EtOH (3:1), se le adicionó una disolución de trietilborano (0.1 mmol) en THF 1M, a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción antes mencionada se le burbujearon 3 ml de aire (O₂), y se dejó en agitación por espacio de una hora. La reacción fue monitoreada por ccf, hasta la desaparición de la materia de partida, en caso de aun tener materia prima se procedió a realizar adiciones del sistema Et₃B/O₂ cada hora (0.1 mmol); se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo fue disuelto en CH₂Cl₂ y lavado con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentrado a presión reducida.

El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ y se adicionó DBU (1.5 mmol) el sistema se mantuvo bajo agitación constante a temperatura ambiente por espacio de dos horas, se concentró y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna hexano/AcOEt (9:1), obteniendo los epóxidos deseados.

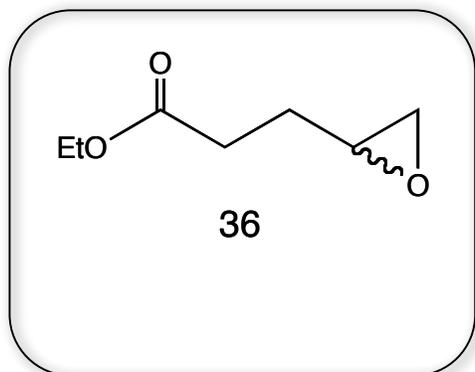
Método D

La diferencia fundamental es que en este método se invirtió la proporción molar del compuesto halogenado precursor del radical utilizando (1.3 mmol), y del correspondiente alcohol alílico (1.0 mmol), el procedimiento y tratamiento dado a los productos obtenidos por este, fue idéntico descritos en el Método C.

5.2.3 Síntesis de epóxidos con alcoholes alílicos, sustituidos.

A continuación se presenta la caracterización de los epóxidos sintetizados así como el método por el cual fueron obtenidos .

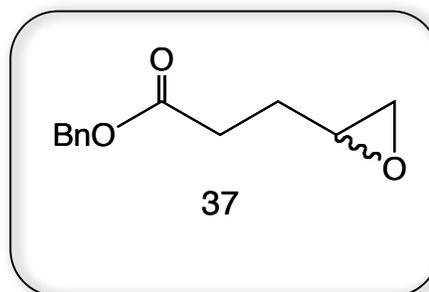
4,5-epoxi-pentanoato de etilo (36).



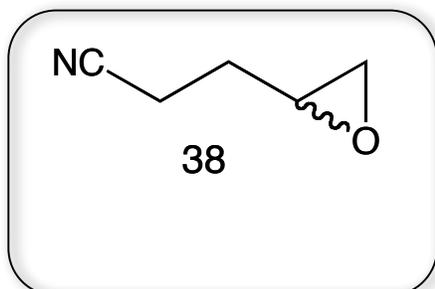
Este compuesto (**36**) se obtuvo a partir **29** y **32**, por los Métodos B y C como un aceite ligeramente amarillo en un 78% y 65% de rendimiento respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (q, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.98 (m, 1H), 2.76 (t, 3H, *J*=4.5 Hz), 2.50 (dd, 1H, *J*=2.5, 5.0 Hz), 2.45 (t, 2H *J*=7.5 Hz), 1.95 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.25 (t, 3H, *J*=7.0 Hz). RMN-¹³C: δ 14.4, 27.9, 30.7, 47.3, 51.5, 60.8, 173.1.

4,5-epoxi-pentanoato de bencilo (37).

Este compuesto (**37**) se obtuvo a partir de **30** y **32**, por los Métodos B y C como un aceite de color amarillo pálido en un 71% y 55% de rendimiento respectivamente. RMN-¹H δ 7.4-7.3 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.0-2.94 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.51 (t, 2H, *J*=7.6 Hz), 2.49-2.47 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H). RMN-¹³C δ 27.5, 30.4, 46.9, 51.1, 66.3, 128.2, 128.24, 128.53, 135.8, 172.6.



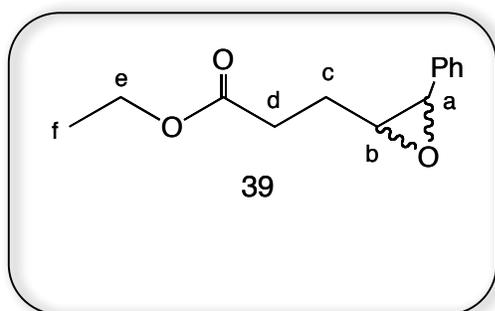
1,2-epoxi-4-cianopentano (38).



Este compuesto (**38**) se obtuvo a partir de **31** y **32**, tanto por el Método B y C como un aceite de color amarillo pálido en un 83% y 67% de rendimiento respectivamente. RMN-¹H: δ 3.02 (m, 1H), 2.85 (t, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.60 (dd, 1H, *J*=4.5, 2.7 Hz), 2.51 (dd, 1H, *J*=7.6, 6.7 Hz), 2.04 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), RMN-¹³C: δ 14.0, 28.5, 47.0, 50.4, 119.3. RMN-¹³C δ 14.0, 28.5, 47.0, 50.4, 119.3

Los compuestos (39), (40) y (41) fueron obtenidos a partir de los alcoholes alílicos correspondientes siguiendo los métodos B y C antes descritos.

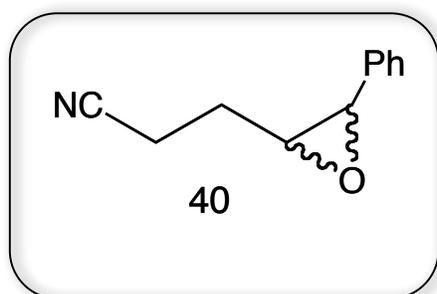
5 fenil - 4,5-epoxi-pentanoato de etilo (39).



Este compuesto (39) se obtuvo a partir de 31 y 34, por el Método B y C como un aceite de color amarillo pálido en un 77% y 42% de rendimiento respectivamente como una mezcla inseparable de los diastereoisómeros *cis** : *trans*. RMN-¹H: δ 7.36-7.19 (m, 10H), 4.18-4.06 (m, 5H, He; He*, Ha*), 3.65 (d, *J*=2.1 Hz, Ha), 3.31-2.26 (ddd, 1H, *J*=6.3, 6.3,

4.2 Hz, Hb*), 3.05-3.01 (ddd, 1H, *J*=6.3, 4.6, 2.0 Hz, Hb), 2.52 (td, *J*=7.0 Hz, 2H, Hd), 2.38 (td, *J*=7.5 Hz, 2H, Hd*), 2.16-2.05 (m, 1H, Hc), 1.99-1.87 (m, 1H, Hc), 1.64 (2s, 2H, *J*=13.6, 7.2 Hz, Hc*), 1.64 (m, 6H, Hf*, Hf). RMN ¹³C: δ 14.1, 14.1, 22.5, 27.5, 30.4, 30.7, 57.5, 58.3, 58.6, 60.5, 60.6, 61.7, 125.5, 126.4, 127.6, 128.1, 128.4, 135.1, 137.3, 172.6.

(*cis*)-1-fenil,-1,2-epoxi-4-cianobutano (40a) .



Este compuesto 40 se obtuvo a partir de 31 y 34, como una mezcla *cis* : *trans* en proporción 1:1, por los Métodos B y C, como un aceite de color amarillo pálido en 71% y 58 % de rendimiento respectivamente, la mezcla obtenida fue separable por ccf hexano/AcOEt (9:1). RMN-¹H: δ 7.39–7.27 (m, 5H), 3.73 (d, 1H, *J*=2.1 Hz), 3.08 (ddd, 1H, *J*=6.6, 4.5, 2.1 Hz), 2.55 (m, 2H),

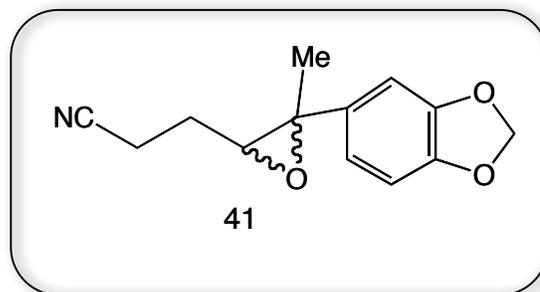
2.20–2.09 (m, 1H), 2.01–1.90 (m, 1H); RMN-¹³C: δ 13.9, 28.2, 58.5, 60.3, 118.8, 125.5, 128.4, 128.5, 136.4.

(*trans*)-1-fenil,-1,2-epoxi-4-cianobutano (40b) .

RMN-¹H: δ 7.40–7.28 (m, 5H), 4.1 (d, 1H, *J*=4.2 Hz), 3.34 (ddd, 1H, *J*=7.2, 5.2, 4.0 Hz), 2.4 (t, 2H, *J*=7.5 Hz), 1.65 (m, 2H); RMN-¹³C: δ 14.1, 23.4, 56.9, 57.4, 118.7, 126.3, 128.0, 128.3, 134.3.

(trans)-3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-metiloxiran-2-il)propanonitrilo (41a).

Este compuesto (**41**) se obtuvo a partir de **31** y **35**, por los Métodos B y C como una mezcla *cis* : *trans* en proporción 1:1 aceitosa de color amarillo pálido en 41% y 44% de rendimiento; como una mezcla separable de los diastereoisómeros *cis* : *trans* por ccf utilizando hexano/AcOEt (85:15). RMN-¹H: δ 7.26 (s, 1H), 6.79



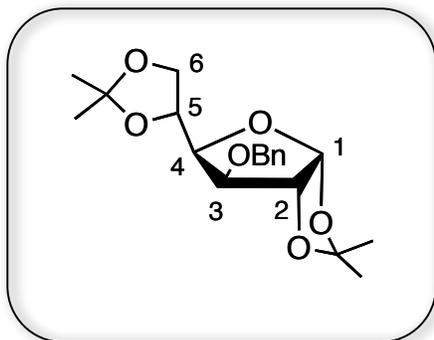
(s, 2H), 5.97 (s, 2H), 3.13 (dd, 1H $J=7.6, 4.9$ Hz), 2.39 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.1-1.92 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.49-1.37(m, 2H). RMN-¹³C: δ 14.2, 24.5, 29.6, 62.9, 63.1, 101.1, 106.9, 108.1, 118.9, 119.6, 132.6, 147.0, 147.6

(cis)-3-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-metiloxiran-2-il)propanonitrilo (41b).

RMN-¹H: δ 6.86-6.74 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 2.87 (dd, 1H $J=7.2, 5.6$ Hz), 2.55 (m, 2H), 2.18-1.91 (m, 2H), 1.66 (s, 3H). RMN-¹³C: δ 14.5, 18.1, 29.6, 61.1, 64.2, 101.1, 105.7, 108.1, 118.5, 119.1, 136.2, 147.0, 147.8

5.3 Síntesis de alcaloides polihidroxilados.

3-O-Benzil-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (15).

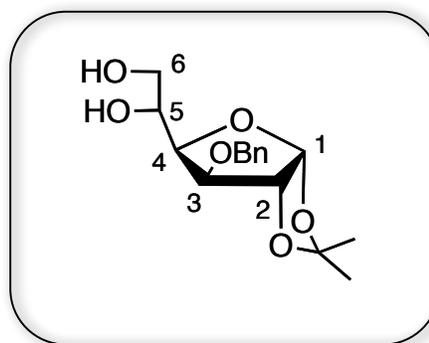


A una solución de **14** (6.0 g, 23.0 mmol) en DMF (40 ml) se añadió hidruro de sodio (1.33 g de una dispersión al 60%, 55.1 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 15 minutos se adicionó el bromuro de bencilo (5.1g, 30.0mmol) y se agitó durante 30 minutos. Después de este período, el exceso de hidruro se destruyó mediante la adición lenta de metanol (1 ml) y la mezcla resultante se vertió en el agua helada y se extrajo con éter (2 x 100 ml). La fase orgánica se

lavó con agua y la capa etérea se seca sobre sulfato de sodio anhidro el crudo de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo; 5:1) obteniéndose un aceite incoloro (7.55 g, 94%). RMN-¹H: δ d 7.45–7.22 (m, 5H), 5.88 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J=12$ Hz -OCH₂Ph), 4.65 (d, 1H, $J=12$ Hz -OCH₂Ph), 4.58 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 4.36 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). RMN-¹³C: δ 25.4, 26.2, 26.7, 26.8, 67.37, 72.3, 72.49, 81.3, 81.6, 82.6, 105.3, 109.0, 111.7, 127.6, 127.8, 128.4 105.3, 137.6.

3-O-Bencil-1,2-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (16).

A una solución del compuesto (**15**) (7.0 g, 20.0 mmol) en metanol (40 mL) se le adicionó una solución acuosa al 0.8% de ácido sulfúrico (40 ml) se agitó durante 12 horas. La reacción se monitoreó por ccf. Una vez finalizada esta etapa el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂. La capa se secó sobre sulfato de sodio anhidro el crudo de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna



(hexano/acetato de etilo, 3:7) se obtuvo un líquido viscoso incoloro (5.4 g, 87%). RMN-¹H: δ 7.45-7.32 (m, 5H), 5.94 (d, 1H, $J=3.8$ Hz), 4.75 (d, 1H, $J=11.6$ Hz, -OCH₂Ph), 4.65 (d, 1H, $J=5.4$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J=11.7$ Hz, -OCH₂Ph), 4.1(m, 4H), 3.7 (m, 1H), 2.45 (sa, 2H), 1.49(s, 3H), 1.3 (s, 3H).

La siguiente etapa, consiste en realizar una ruptura oxidativa, de **(16)** para lo cual se empleó peryodato de sodio, soportado sobre silica gel, la cual se detalla a continuación.

Preparación del NaIO₄ soportado sobre silica gel.⁶⁰

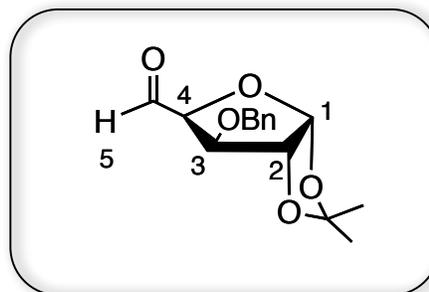
En un matraz redondo de 25 mL se agregaron (2.57 g, 12.0 mmol) de NaIO₄ el cual se disolvió en 5 mL de agua caliente (~70 °C) a la solución caliente se añadió silica gel (malla de 230 a 400, 10 g) bajo agitación vigorosa. El gel de sílice resultante en el cual está soportado el NaIO₄ debe tener el aspecto de la silica seca, libre de grumos.

Procedimiento para la ruptura oxidativa de dioles ³

En un matraz de 100 mL se colocó una suspensión de NaIO₄ soportado en silica gel (2.0 g) en 5 mL CH₂Cl₂, y se añadió una solución del glicol **16** (1.0 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂. La reacción fue monitoreada por ccf hasta la desaparición de la materia prima (aproximadamente 30 minutos). La mezcla se filtró a través de un embudo a vacío, lavando la silica gel con CHCl₃ (3 x 15 mL). El disolvente se evaporó a presión reducida, proporcionando el aldehído lo suficientemente puro para los propósitos, por tanto fue empleado sin purificación.

1,2-O-isopropiliden 3-O-benzil- α -D-xilo-pentodialdosa (**17**)

17 fue obtenido por el procedimiento para la ruptura oxidativa de dioles descrita previamente, a partir de (5.0g, 16.11 mmol) obteniendo un líquido viscoso ligeramente amarillo 4.08g en un 91% de rendimiento RMN-¹H: δ 9.67 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H), 6.13 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 4.64 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 4.58 (d, $J=12.0$ Hz, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.35 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 1.47(s, 3H), 1.33 (s, 3H).

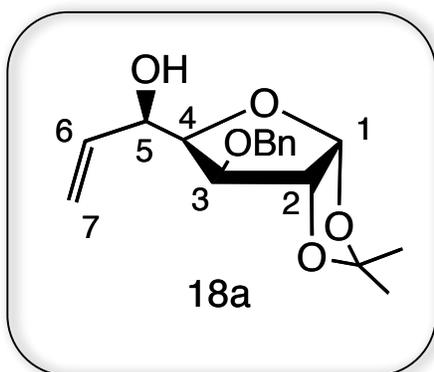


⁶⁰ Zhong, Yong-Li; Shing, Tony K. M.; *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2622-2624

5.3.1 Metodología para la obtención de los alcoholes alílicos (18a) y (18b).

Seguendo la metodología general para la obtención de alcoholes alílicos, una solución del compuesto (17) en 15 ml de éter etílico se hizo reaccionar con bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (llevando posteriormente a t.a), obteniendo los alcoholes alílicos **18a** y **18b** (con configuraciones D-gluco- y L-ido- respectivamente) en una proporción de 2:3, con un rendimiento de 68 %. La mezcla de alcoholes se purificó y separó por cromatografía en columna con un sistema (hexano/AcOEt, 7:3), obteniendo los alcoholes deseados.

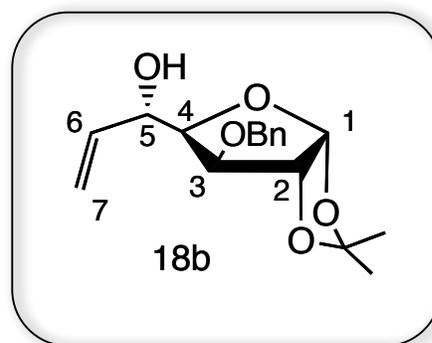
α -D-gluco-hept-6-enofuranosa (18a)



RMN- ^1H : δ 7.4-7.3 (m, 5H), 6.0 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 6.0-5.9 (m, 1H), 5.38 (dt, 1H, $J=17.1, 1.6$ Hz), 5.20 (dt, 1H, $J=10.5, 1.5$ Hz), 4.69 (d, 1H, $J=11.4$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.61 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 4.51 (d, 1H, $J=11.4$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.49 (m, 1H), 4.1-4.04 (m, 2H), 2.5 (sa, 1H, OH), 1.47 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). RMN- ^{13}C : δ 26.2, 26.7, 70.5, 72.1, 81.5, 81.7, 82.6, 105.1, 111.6, 116.0 127.4, 128.2, 128.6, 136.7 y 135.5.

β -L-ido-hept-6-enofuranosa (18b)

RMN- ^1H : δ 7.4-7.2 (m, 5H), 5.9 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 5.8-5.7 (m, 1H), 5.42 (dt, 1H, $J=17.4, 1.5$ Hz), 5.20 (dt, 1H, $J=10.5, 1.5$ Hz), 4.69 (d, 1H, $J=11.7$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.64 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 4.5 (m, 1H), 4.47 (d, 1H, $J=11.7$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.08-4.05 (dd, 1H, $J=6.6, 3.3$ Hz), 3.95 (d, 1H, $J=3.3$.Hz), 2.72 (sa, 1H, $-\text{OH}$) 1.49(s, 3H), 1.33 (s, 3H). RMN- ^{13}C : δ 26.3, 26.8, 70.97, 72.0, 82.2, 82.6 83.0, 105.0, 111.9, 117.0, 127.8 128.1, 128.6, 135.7, 136.9.



5.4 Metodología general para la obtención de los epóxidos, mediante la RTA.

Para la obtención de los compuesto **19a**, **19b**, **20a**, y **20b** se empleó la metodología C descrita con anterioridad .

5.4.1 Obtención y caracterización de los diastereoisómeros a partir del isómero L-ido-

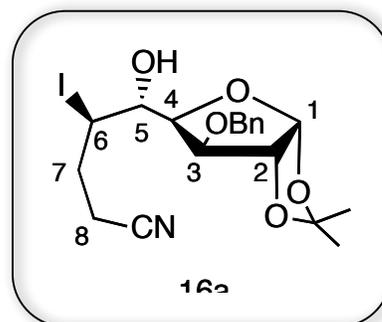
Siguiendo el método C, a una solución de α -yodoacetnitrilo (0.24 g, 1.0 mmol), y del correspondiente alcohol alílico (**18b**) (1.3 g, 3.0 mmol), disueltos en 20 mL de H₂O : EtOH (3:1), se le adicionó trietilborano (142 μ L, 0.1 mmol cada hora, hasta 0.5 mmol) en THF 1M, a temperatura ambiente. Después de cada adición se le burbujeó 5 ml de aire (O₂, 1 adiciones cada 30 min.). La mezcla de reacción se dejó en agitación por espacio de 5 horas, monitoréandose por cc; se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo fue disuelto en CH₂Cl₂ y extraído con este mismo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentrado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna hexano AcOEt (95:5), obteniendo las halohidrininas deseadas, **19a**, **19b**.

Se obtuvieron el par de diastereoisómeros, en un 75.6 % de rendimiento, relación (3:2) mismos que fueron caracterizados, su descripción espectroscópica se reporta a continuación

Caracterización de los diastereoisómeros **19a**, **19b**, **20a** y **20b**.

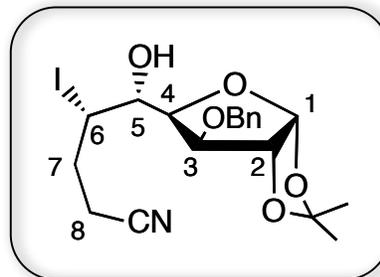
3-O-Benzil-6,7,8,-tridesoxi-8-ciano-(6*R*)-yodo-1,2-O-isopropiliden- α -D-glicero-L-ido-nonafuranosa (**19a**)

Diastereoisómero menos polar (**19a**) se obtuvo a partir de 1.30 g (10.9 mmol) **18b** como un, líquido incoloro viscoso (0.46 g, 46 %) RMN-¹H: δ 7.4 -7.3 (m, 5H), 5.99 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 4.75 (d, 1H, $J=11.7$ Hz, OCH₂Ph), 4.69 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 4.55 (m, 1H), 4.53 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H),), 4.09 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.35-2.12 (m, 1H), 2.5 - 2.12 (m, 4H), 1.5 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). RMN-¹³C: δ 18.0, 26.4, 27.0, 31.0, 34.8, 72.2, 74.0, 79.3, 81.9, 83.5, 104.8, 112.3, 119, 128.0, 128.6, 128.8, 136.1.



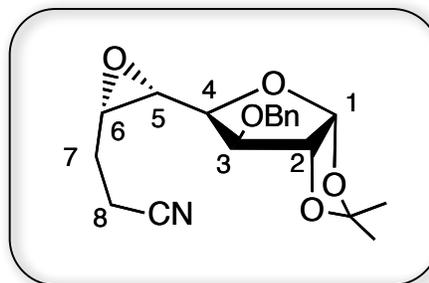
3-O-Benzil-6,7,8,-tridesoxi-8-ciano-(6S)-yodo-1,2-O-isopropiliden- α -D-glicero-L-ido-nonafuranosa (19b)

Diastereoisomero mas polar (**19b**) se obtuvo a partir de 1.30 g (10.9 mmol) de **18b** como un, líquido incoloro viscoso (0.303 g , 30 %) con un RMN- ^1H : δ 7.35-7.23 (m, 5H), 5.90 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 4.62 (d, 1H, $J=11.7$ Hz, OCH_2Ph), 4.57(d, 1H, $J=3.9$ Hz), 4.4 (d, 1H, $J=11.4$ Hz), 4.2 (dd, 1H, $J=6.1,3.3\text{Hz}$), 3.9 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 3.9(m, 1H), 3.9 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 2.6 (sa, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.39-2.14 (m, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). RMN- ^{13}C : δ 17.9, 26.4, 26.8, 32.9, 34.4, 71.8, 72.0, 81.6, 82.1, 83.6, 104.9, 112.2, 118.5 128.2, 128.5, 128.8, 136.5



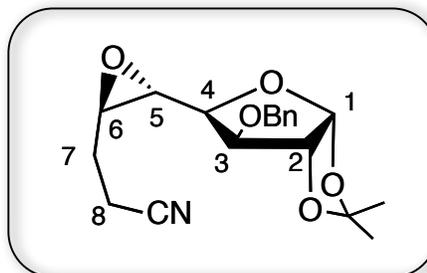
3-O-Benzil-1,2-O-isopropiliden-6,7,8,-tridesoxi-8-ciano-5,6- oxiran- α -D-glicero-L-ido-nona-1,4-furanose (20a)

El compuesto (**20a**) se obtuvo a partir de como un líquido viscoso (0.254 g 75%) RMN- ^1H : δ 7.38 -7.31 (m, 5H), 5.99 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 4.75 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.65 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 4.51 (d, 1H, $J=12.0$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$) 4.02 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 3.93 (dd, 1H, $J=5.7, 4.0$ Hz), 3.10 (dd, 1H, $J=5.6, 2.4$ Hz), 2.94 (ddd, 1H, $J=6.8, 4.4, 2.4$ Hz), 2.40-2.36 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). RMN- ^{13}C : δ 13.8, 26.3, 26.8, 27.6, 52.4, 56.1, 71.8, 80.6, 82.1, 82.8, 105.3, 112.0, 118.7, 127.7, 128.5, 128.6 137.1.



3-O-Benzil-1,2-O-isopropiliden-6,7,8,-tridesoxi-8-ciano-5R,6S-oxiran- α -D-glicero-L-ido-nona-1,4-furanosa 20b

El compuesto (**20b**) se obtuvo a partir 0.46g (0.98 mmol) de **19a** de como un líquido viscoso (0.26 g 68 %) RMN-¹H: δ 7.43-7.3 (m, 5H), 6.03 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 4.77 (d, 1H, $J=12.4$ Hz, -OCH₂Ph), 4.65 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 4.42 (d, 1H, $J=12.4$ Hz, -OCH₂Ph) 3.91-3.88 (m, 2H), 3.29 (dd, 1H, $J=5.6, 5.2$ Hz), 2.95 (ddd, 1H, $J=8.4, 4.4, 4.2$ Hz), 2.38 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). RMN-¹³C: δ 14.8, 24.7, 26.1, 26.7, 53.3, 55.6, 71.6, 79.3, 81.3, 82.1, 105.3, 111.9, 118.5, 128.4, 128.5, 128.7, 136.9

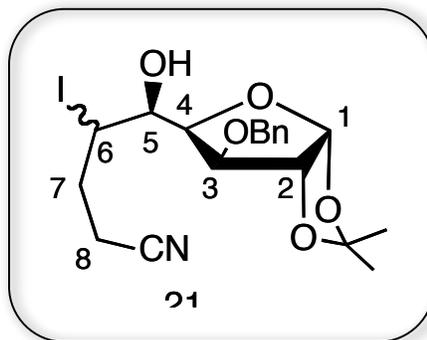


5.4.2 Obtención y caracterización de los diastereoisómeros obtenidos a partir del isómero D-gluco .

Para la obtención de los compuesto **24a**, **24b**, **25a**, y **25b** se empleó la metodología D descritas con anterioridad .

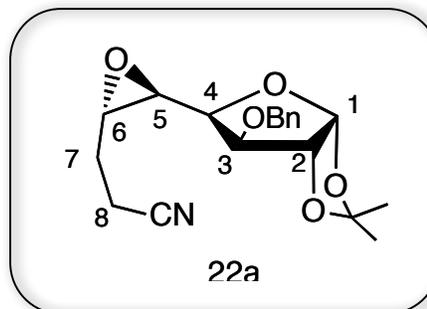
3-O-Benzil-1,2-O-isopropiliden-6,7,8,-tridesoxi-8-ciano-(6S,R)-yodo- β -L-glicero-D-gluco-nona-1,4-furanosa 24 a,b.

El compuesto (**24a/24b**), no se logró caracterizar cada diastereoisómero por tanto se caracterizó como la mezcla, se obtuvo como un líquido incoloro viscoso en un rendimiento del 79 % en una relación (1:2 ; **24a/24b**). Debido a que no fue posible separarlos por ccf, se continuó la síntesis para obtener **25a** y **25b**.

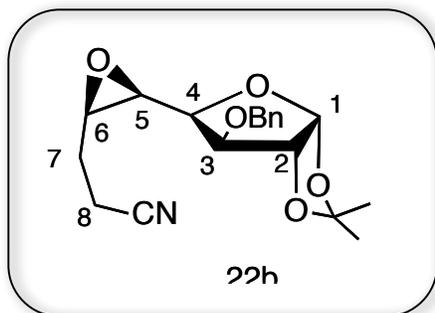


3-O-Benzil-1,2-O-isopropiliden-6,7,8,-tridesoxi-8-ciano-5R,6S-oxiran-β-L-glicero-D-gluco-nona-1,4-furanosa 25a

El compuesto **25a** se obtuvo a partir de 0.96g (2.02 mmol) de **24a/24b** como un líquido viscoso (0.117g, 20%) RMN-¹H: δ 7.37-7.26 (m, 5H), 5.92 (d, 1H, J=3.6 Hz), 4.72 (d, 1H, J=11.7 Hz, -OCH₂Ph), 4.66 (d, 1H, J=3.6 Hz), 4.66 (d, 1H, J=11.8 Hz, -OCH₂Ph), 3.89-3.86 (dd, 1H, J=8.1, 3.0 Hz), 3.45-3.41 (dd, 1H, J=8.0, 4.2 Hz), 3.24-3.18 (ddd, 1H, J=7.4, 5.3 4.1 Hz), 2.58 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.10-1.88 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). RMN-¹³C: δ 14.4, 24.6, 26.2, 26.9, 52.3, 55.0, 72.4, 77.8 82.0, 82.6, 105.2, 111.9, 118.8, 127.6, 127.0, 128.6, 137.1



3-O-Benzil-1,2-O-isopropiliden-6,7,8,-tridesoxi-8-ciano-5,6- oxiran-β-L-glicero-D-gluco-nona-1,4-furanosa 25b



El compuesto (**25b**) se obtuvo a partir de 0.96g (2.02 mmol) de **24a/24b** como un líquido viscoso (0.234g, 40%). RMN-¹H: δ 7.40-7.29 (m, 5H), 5.93 (d, 1H, J=3.6 Hz), 4.70 (d, 1H, J=11.7 Hz, -OCH₂Ph), 4.63 (d, 1H, J=3.6 Hz), 4.62 (d, 1H, J=11.7 Hz, -OCH₂Ph) 4.06 (d, 1H, J=3.3 Hz), 3.88 (dd, 1H, J=6.3,3.3 Hz), 3.12 (ddd, 2H, J=6.5, 4.8, 2.8 Hz), 2.43 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H) 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). RMN-¹³C: δ 13.8, 26.7, 26.2, 27.7, 54.4, 55.8, 72.3, 80.3, 81.9, 82.3, 105.3, 112.0, 118.7, 127.6, 128.0, 128.5, 137.1

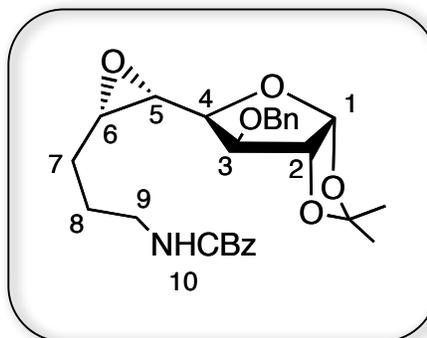
5.5 Metodología general para la reducción de nitrilos por sales de níquel.

A una solución de (**20a** ó **25b**) (1.0 mmol) en metanol seco (15 mL), enfriado a 0°C, se añadieron CbzCl (4.0 mmol) y NiCl₂ · 6H₂O (0.2 mmol) se agregó en pequeñas porciones cada de 30 min NaBH₄ (17.0 mmol) La reacción es exotérmica y efervescente. La mezcla de reacción resultante contiene un fino precipitado negro, el sistema se deja que adquiera temperatura ambiente y se agita durante 1 h, en este punto se le agrega a la etilendiamina (4.0 mmol).

La mezcla se dejó agitando durante 30 minutos antes de la evaporación de disolventes. El residuo de color rosado se disolvió en AcOEt (20 mL) y se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL). La capa orgánica se secó con NaSO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a vacío obteniendo la amina protegida correspondiente.⁶¹

3-O-Benzil-9-(N -benziloxycarbonilamino)-1,2-O-isopropiliden-6,7,8,9-tetradesoxi-5,6-oxiran-α-D-glicero-L-ido-nona-1,4-furanosa **21a**.

El compuesto (**21a**) se obtuvo a partir de 0.20 g (0.57 mmol) de **20a**, 0.37 g (9.7 mmol) de NaBH₄, 0.326 ml (2.3 mmol) de CbzCl y 0.27mg de NiCl₂•6H₂O obtuvo como un líquido viscoso (0.301g 88 %). RMN-¹H: δ 7.37-7.29 (m, 10H), 5.92 (d, 1H, J=3.6 Hz), 5.09 (s, 2H, -OCH₂Ph), 4.9 (sa, 1H), 4.71 (d, 1H, J=11.7 Hz), 4.63 (d, 1H, J=11.7 Hz, -OCH₂Ph), 4.61 (d, 1H, J=3.6 Hz), 4.04 (d, 1H, J=3.0 Hz), 3.82 (dd, 1H, J=6.7, 3.0 Hz), 3.30-3.15

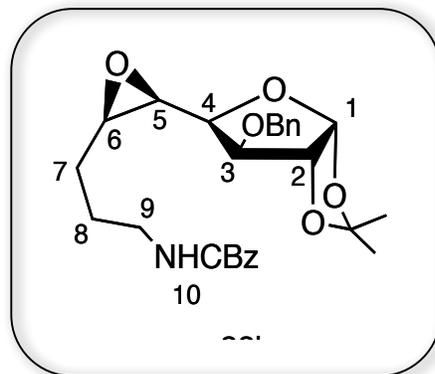


(m, 2H), 3.06 (dd, 1H, J=6.9, 2.1 Hz), 2.99 (m, 1H) 1.66 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). RMN-¹³C: δ 26.2, 26.4, 26.8, 29.0, 40.6, 54.3, 58.0, 66.6, 72.3, 81.0, 81.9, 82.6, 105.2, 111.9, 127.6, 128.4, 128.5, 136.6, 137.3, 156.3.

3-O-Benzil-9-(N -benziloxycarbonilamino)-1,2-O-isopropiliden-6,7,8,9-tetradesoxi-5,6- oxiran-β-L-glicero-D-gluco-nona-1,4-furanosa **26a**

⁶¹ Caddick,S.; Judd, D. B.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5417–5423.

El compuesto (**26a**) se obtuvo a partir de 0.20 g (0.57 mmol) de **20a**, 0.37 g (9.7 mmol) de NaBH₄, 0.326 ml (2.3 mmol) de CbzCl y 0.27mg de NiCl₂•6H₂O obteniéndose como un, líquido viscoso (0.26g, 85 %). RMN-¹H: δ 7.35 -7.28 (m, 10H), 5.98 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 5.08 (s, 2H, -OCH₂Ph), 4.8 (sa, 1H), 4.72 (d, 1H, J=12 Hz, -OCH₂Ph), 4.63 (d, 1H, J=3.9 Hz), 4.50 (d, 1H, J=11.7 Hz, -OCH₂Ph), 3.98 (d, 1H, J=3.9 Hz), 3.87 (dd, 1H, J=5.8, 3.6 Hz), 3.24-3.18 (m, 2H), 1.45(s, 3H), 1.31(s, 3H). RMN-¹³C: δ 26.3, 26.8, 26.4, 28.6, 40.6, 54.3, 55.9, 66.6, 71.8, 81.3 82.3, 82.9, 105.3, 111.9, 127.6, 128.0, 128.5, 136.6, 137.2, 156.3

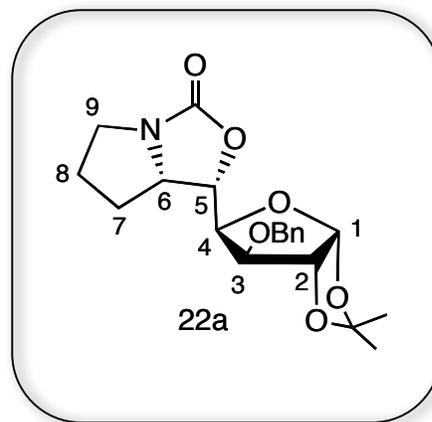


5.6 Apertura del epóxido ciclación 5-exo-tet

En un matraz bola se disolvió **21a** ó **27b** (1 mmol) en 5 mL de DMF y de NaH (1.4 mmol), el sistema se mantuvo a 70°C, por espacio de 6 hrs. La reacción fue seguida por ccf ,al terminó de este tiempo se agregó agua al crudo de reacción y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó en tres ocasiones con agua, y se secó con Na₂SO₄ anhidro y fue concentrada a presión reducida. El producto ciclado fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt ; 8:2).

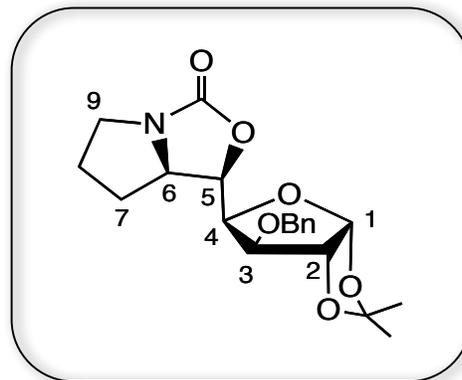
3-O-Benzil-(6-N,5-O-carbonil)-6,7,8,9-tetradesoxi-1,2-O-isopropiliden-β-D-glicero-D-gluco-nona furanosa **22a**.

El compuesto (**22a**) se obtuvo a partir de 0.25 g (0.53 mmol) de **21a** como un, líquido viscoso (90.6 mg, 45 %). RMN-¹H: δ 7.40-7.28 (m, 5H), 6.0 (d, 1H, J= 3.9 Hz), 4.81 (d, 1H, J= 7.8, 4.7 Hz), 4.75 (d, 1H, J=12.0 Hz, -OCH₂Ph), 4.68 (d, 1H, J=3.9 Hz), 4.37 (d, 1H, J=12.0 Hz, -OCH₂Ph), 4.29 (dd, 1H, J= 7.8, 3.9 Hz), 3.97 (d, 1H J= 3.9 Hz), 3.63–3.47 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.02–1.90 (m, 1H), 1.7–1.5 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.10-1.02 (m, 1H) RMN-¹³C: δ 25.2, 26.8, 26.4, 28.6, 40.6, 60.8, 71.8, 75.1, 80.9, 81.40, 81.41, 105.3, 111.7, 127.6, 128.2, 128.3, 137.2 , 160.3



3-O-Benzil-(6-N,5-O-carbonil)-6,7,8,9-tetradesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-glicero-D-gluco-nona furanosa **27a**

El compuesto (**27a**) se obtuvo a partir de 0.20 g (0.42 mmol) de **26a** como un líquido viscoso (56.4 mg, 35 %). RMN- ^1H : δ 7.23–7.37 (5H, m), 5.89 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 4.97 (dd, 1H, J = 9.6, 7.6 Hz), 4.66 (s, 2H, -OCH $_2$ Ph), 4.60 (d, 1H, J = 9.6, 3.0 Hz), 4.11 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 3.93 (ddd, 1H, J = 10.5, 5.4, 3.0 Hz), 3.62 (ddd, 1H, J = 11.4, 8.4, 4.5 Hz), 3.21 (ddd, 1H, J = 11.4, 9.6, 3.3 Hz), 1.84–2.14 (m, 2H), 1.54–1.70 (m, 2H), 1.31(s, 3H), 1.46 (s, 3H). El espectro, coincide plenamente con lo reportado por Dhavale.



5.7 Hidrólisis del carbamato⁶² y protección de amina.

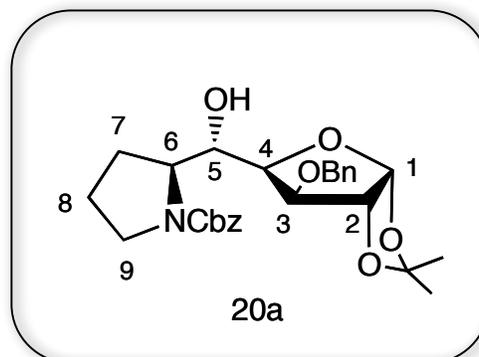
A una solución de **22a** ó **27a** (1.0 mmol) en 5 mL de MeOH, se le agregaron de 4.0 mmol de KOH, el sistema se mantuvo a reflujo por 2 horas. La reacción fue seguida por ccf. Una vez finalizada, el disolvente fue removido a presión reducida, el sólido obtenido se redisolvió en agua y se realizó una extracción con CH $_2$ Cl $_2$, la fase orgánica se lavó en tres ocasiones con agua, y se secó con Na $_2$ SO $_4$ anhidro y fue concentrada a presión reducida. El producto así obtenido en metanol y agua (5 mL; 9:1). A esta solución se añadió bicarbonato de sodio (8.0 mmol) y cloroformato de bencilo (4.0 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 3.5 h. El metanol se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). El producto obtenido fue purificado por cromatografía en columna (hexano/AcOEt; 7:3).

⁶² Dangerfield, E. M.; Gulab, S. A.; Stocker, B. L. Carbohydrate Research **2010** 1360-1365

3-O-Benzil-6-(N -benziloxycarbonilamino)-6,7,8,9-tetradexoxi-1,2-O-isopropiliden-β-L-glicero-L-ido-nafuranosa 23a

El compuesto (**23a**) se obtuvo a partir de 70 mg (0.18 mmol) de **22a**; 105 μL (0.75 mmol) de CbzCl y 0.125g (1.48 mmol) NaHCO₃, como un, aceite viscoso (70 mg 78 %). RMN-¹H: δ 7.29–7.42 (m, 10H), 6.01 (d, 1H, *J*=3.9), 5.14 (dd, 2H, *J*=12.3 – OCH₂Ph), 4.60 (d, 1H), 4.52 (d, 1H, *J*=11.7 Hz, -OCH₂Ph), 4.42–4.56 (sa, 2H, -OCH₂Ph), 4.21 (sa, 1H), 4.05 (sa, 1H), 3.94 (sa, 2H), 3.28 – 3.68 (m, 2H), 2.52(sa, 1H), 2.22– 2.38 (m, 1H), 1.90– 2.18 (m, 1H), 2.22– 1.68 – 1.88 (m, 2H), 1.32(s, 3H), 1.48 (s, 3H).

RMN-¹³C: δ 24.4, 25.5, 26.1, 26.5, 46.7, 60.9, 66.3, 69.1 71.8, 84.1, 81.5, 79.7, 104.6, 111.4, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.3, 136.3, 137.6 155.0 . El espectro, coincide plenamente con lo reportado por Dhavale.



3-O-Benzil-6-(N -benziloxycarbonilamino)-6,7,8,9-tetradexoxi- 1,2-O-isopropiliden-α-D-glicero-D-gluco-nafuranosa 28a.

El compuesto (**28a**) se obtuvo como un, líquido viscoso en un rendimiento del % 7.32–7.39 (m, 10H), 5.94 (d, 1H, *J*=3.6 Hz), 5.18 (dd, 2H, *J*=12.3 – OCH₂Ph), 4.73 (sa, 2H, -OCHPh), 4.57 (d, 1H, *J*=3.6 Hz), 4.04– 4.28 (m, 4H), 3.67 (ddd, 1H, *J*=10.5, 7.5, 4.0 Hz), 3.40 (ddd, 1H, *J*=10.5, 7.5, 3.6 Hz) 2.4 (sa, 1H), 2.12 – 2.24 (m, 1H), 1.92–2.08 (m, 2H), 1.62– 1.82 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). RMN-¹³C: δ 24.1, 26.4, 26.8, 27.6, 47.7, 62.9, 67.2, 69.8 72.5, 79.9, 82.0, 82.7, 105.2, 111.6, 128.4, 128.0, 128.4, 136.5, 137.6 , 156.9 .

