



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS

**“SÍNTESIS TOTAL DE LA DEFUCOGILVOCARCINA M
Y
ESTUDIO SINTÉTICO DE LA GILVOCARCINA M”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Omar Cortezano Arellano

TUTOR

Dr. Alejandro Cordero Vargas, Instituto de Química, UNAM

Miembros del Comité Tutor

Dra. Martha Albores Velasco, Facultad de Química, UNAM

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, Instituto de Química, UNAM

México, D.F. Mayo de 2013

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-2 del **Instituto de Química UNAM** bajo la asesoría del **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, con el apoyo económico otorgado por **DGAPA-UNAM** (IB200912) y **CONACyT** (Proyecto No. 80047 y Beca No Registro CVU **162040**).

Los resultados obtenidos fueron divulgados en los siguientes eventos:

- *Simposio Interno 2009, 2010 y 2011 del Instituto de Química UNAM.*
- *45° Congreso Mexicano de Química de la Sociedad Química de México, 2010.*
- *Congreso de Química "QuimiUNAM" 2011 y 2012.*
- *30 Congreso Latinoamericano de Química 2012.*

Parte de este proyecto se publicó en dos artículos:

- Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. "A xanthate-based free radical approach to defucogilvocarcin M". *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 602-602.
- Cortezano-Arellano, O.; Meléndez-Becerra, C.; Cortés-Guzmán, F.; Cordero-Vargas, A. "A protective group modulated stereoselective C-glycosidation". *Journal of Organic Chemistry*, **2013**, *sometido*.

A mi amada y adorada esposa Luz María

A mis hijos Leonardo y Nicolás

A mis Padres y Hermanos

A Ricardo†

Agradecimientos

Al *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología* por la beca otorgada (Número de CVU 162040).

Al *Posgrado en Ciencias Químicas UNAM* por la oportunidad que se me brindó para la realización de mi proyecto doctoral.

A todo el personal que cubre al Posgrado en Ciencias *Químicas UNAM*, en especial a la *Q.F.B. Josefina Tenopala* y a la *Dra. Josefina DeGyves y Marciniak* por estar siempre de forma oportuna para cualquier problema que se me presentó.

Al *Instituto de Química UNAM* por las facilidades otorgadas para llevar a cabo mi trabajo experimental, desde hacer uso de sus instalaciones, equipo y consulta bibliográfica de su biblioteca.

A todo el personal administrativo y técnico del Instituto de Química UNAM, de forma particular a la *Q. María de los Angeles Peña, M. en C. Elizabeth Huerta* y a la *Dra. María Isabel Chavez* por su ayuda en la elaboración de ciertos experimentos de RMN.

A mis compañeros de laboratorio: *Maricela Morales, Ever Blé, Rubén Omar Torres, Rosa María Chávez, Obdulia Sánchez, Elihú Bautista, Camilo Meléndez, David León, Saúl Teloxa, Eduardo Peralta* y *Edgar Bonilla*, por su amistad durante mi estancia.

A la *Dra. Martha Albores Velasco* como integrante del comité tutelar por sus valiosas observaciones.

Al *Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez*, por las acertadas críticas, sugerencias y comentarios durante el desarrollo de este trabajo. Le agradezco también la oportunidad que me dió para tomar su *curso de radicales libres* y el *seminario de investigación* que estuvo bajo su dirección.

Al Dr. Fernando Cortés Guzmán, por los cálculos teóricos realizados.

Al honorable jurado integrado por el *Dr. Eugene Athanas Bratoeff*, *Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel*, *Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa (ENCB, IPN)*, *Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez* y *Dr. Marcos Hernández Rodríguez*, por sus valiosas correcciones en cuanto al formato y redacción de esta tesis.

A la *Dra. Susana Porcel* por su amistad, además del apoyo y consejos para el desarrollo de algunos experimentos.

Al *Dr. Fernando Sartillo-Piscil (BUAP)* por sus críticas, consejos y por su forma impetuosa y contagiosa de analizar la química, pero sobre todas las cosas, por su amistad y por brindarme la oportunidad de conocer a su bella familia.

Finalmente, con mención especial, quiero expresar mi más sincero agradecimiento al *Dr. Alejandro Cordero Vargas*, por la disposición y responsabilidad que tuvo de principio a fin durante la dirección y desarrollo de este proyecto. Le agradezco infinitamente su amistad, la oportunidad y el privilegio que me concedió al aceptarme en su grupo de investigación.

!!!Gracias!!!

Índice

Resumen	vii
Abstract	viii

Introducción general

1. Los policétidos en los productos naturales.....	1
1.1 Biosíntesis de los policétidos.....	2
1.1.2 Biosíntesis del grupo anguciclinona.....	3
1.2 La familia de las gilvocarcinas.....	4
1.2.1 Biosíntesis de las gilvocarcinas.....	4
1.3 Mecanismo de glicosidación: reacción de las enzimas confeccionadoras post-PKS.....	6
1.4 Actividad biológica de las gilvocarcinas.....	8
1.5 Conclusiones.....	9

Capítulo 1

Síntesis Total de la Desfucogilvocarcina M

Antecedentes

1. Síntesis totales previas de la desfucogilvocarcina M	
1.1. Aplicación de la ruta Meerwein-Diels-Alder.....	10
1.2 Acoplamiento de Suzuki entre dos grupos arilo.....	11

1.3 Metalación remota dirigida (DreM) catalizada por metales de transición.....	12
1.4 Adición conjugada entre una quinona y un arilo mediada por MAD.....	14
1.5 Formación de un enlace biarílico catalizada por Pd.....	15
1.6 Utilización de una cicloadición [2+2] formal y una ciclación pericíclica.....	16
1.7 Benzanelación de Hauser-Kraus.....	17
1.8 Conclusiones.....	18
2. Adiciones radicalarias intramoleculares a través de xantatos	
2.1.1 Los xantatos.....	19
2.1.2 Mecanismo de adición radicalaria de un xantato a un alqueno.....	20
2.2 Formación de tetralonas a partir de xantatos.....	22
2.2.1 Ejemplos representativos sobre la utilidad de las tetralonas.....	23
2.2.2 Síntesis total de (±)-10-norparvenona y (±)-O-metilparvenona.....	23
2.2.3 Formación de naftalenos a partir de tetralonas.....	23
2.2.4 Preparación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs).....	24
2.3 Conclusiones.....	26

Discusión y Resultados

3. Síntesis total de la desfucogilvocarcina M a través de una secuencia radicalaria

3.1 Análisis retrosintético.....	27
3.2 Síntesis total	
3.2.1 Desarrollo y optimización de la preparación del cloruro de ácido 112	28
3.2.2 Formación del precursor radicalario.....	29
3.2.3 Síntesis de la tetralona.....	29
3.2.4 Preparación del naftaleno.....	31
3.2.5 Remoción del grupo protector y esterificación.....	32
3.2.6 Consumación de la síntesis total de la desfucogilvocarcina M.....	33
3.3 Conclusiones.....	34

Capítulo 2

Estudio Sintético de la Gilvocarcina M

Antecedentes

1. Introducción.....	35
1.1 Definición de <i>C</i> -glicósidos.....	36
1.1.1 La presencia de los <i>C</i> -glicósidos en la naturaleza.....	36
1.2 Los <i>C</i> -arilglicósidos.....	37
1.2.1 Métodos generales para la síntesis de <i>C</i> -arilglicósidos.....	38
1.3 Métodos	
1.3.1 A Friedel-Crafts.....	40

1.3.2 B Transposición $O \rightarrow C$	43
1.3.3 C Inversión de la polaridad.....	47
1.3.4 D Construcción del ciclo aromático.....	53
1.3.4.1 Cicloisomerizaciones.....	53
1.3.4.2 Carbenos de Fisher.....	55
1.3.4.3 Ciclación de ácidos 3-alcoxicarbonil-3,5-hexadienoicos.....	57
1.3.4.4 Condensaciones con dianiones.....	57
1.3.4.5 Cicloadiciones.....	58
1.3.4.6 Metátesis/Diels-Alder.....	64
1.3.5 E Metales de transición.....	67
1.3.5.1 Rodio (I) Adición 1,4 de ácidos arilborónicos.....	68
1.3.5.2 Reacción de acoplamiento tipo Negishi.....	69
1.3.5.3 Reacción de acoplamiento con Pd.....	73
1.3.5.3.1 Acoplamientos de tipo Suzuki y Stille.....	74
1.3.5.3.2 Acoplamiento tipo Heck.....	75
1.3.5.3.3 Reacción de Tsuji-Trost.....	77
1.3.5.4 Empleo de hierro y cobalto.....	78
1.3.6 F Reactivos organometálicos hacia electrófilos.....	79
1.3.6.1 Reactivos de Grignard.....	79
1.3.6.2 Reacción con un reactivo organometálico seguido de su reducción.....	81
1.4 Conclusiones.....	84

2. Estudio de Woerpel sobre la C-glicosidación estereoselectiva de furanosas.....	85
2.1 Influencia entre un grupo alcoxi y un grupo alquilo en C-3 sobre el ión oxocarbenio.....	87
2.2 Conclusiones.....	92
3. Síntesis total de la gilvocarcina M.....	93
3.1 Estrategia y análisis retrosintético.....	93
3.2 Síntesis total.....	95
3.3 Aproximación a la síntesis total de la gilvocarcina M.....	99
3.4 Conclusiones.....	104

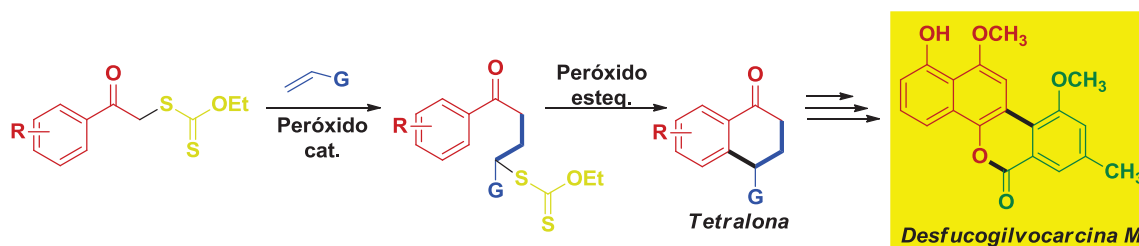
Discusión y Resultados

4. Estudio sintético de la gilvocarcina M	
4.1 Estrategia basada en la construcción del naftaleno con formación previa de una tetralona.....	105
4.2 Desarrollo y optimización de la preparación de la lactona 368	106
4.3 Formación del naftaleno 402 a partir de una tetralona.....	107
4.4 Intento de formación del enlace glicosídico entre la lactona y el naftaleno.....	109
4.5 Glicosidación utilizando un solo anillo aromático.....	110
4.6 Ciclación de Friedel-Crafts como una posible solución hacia la formación de la tetralona.....	118

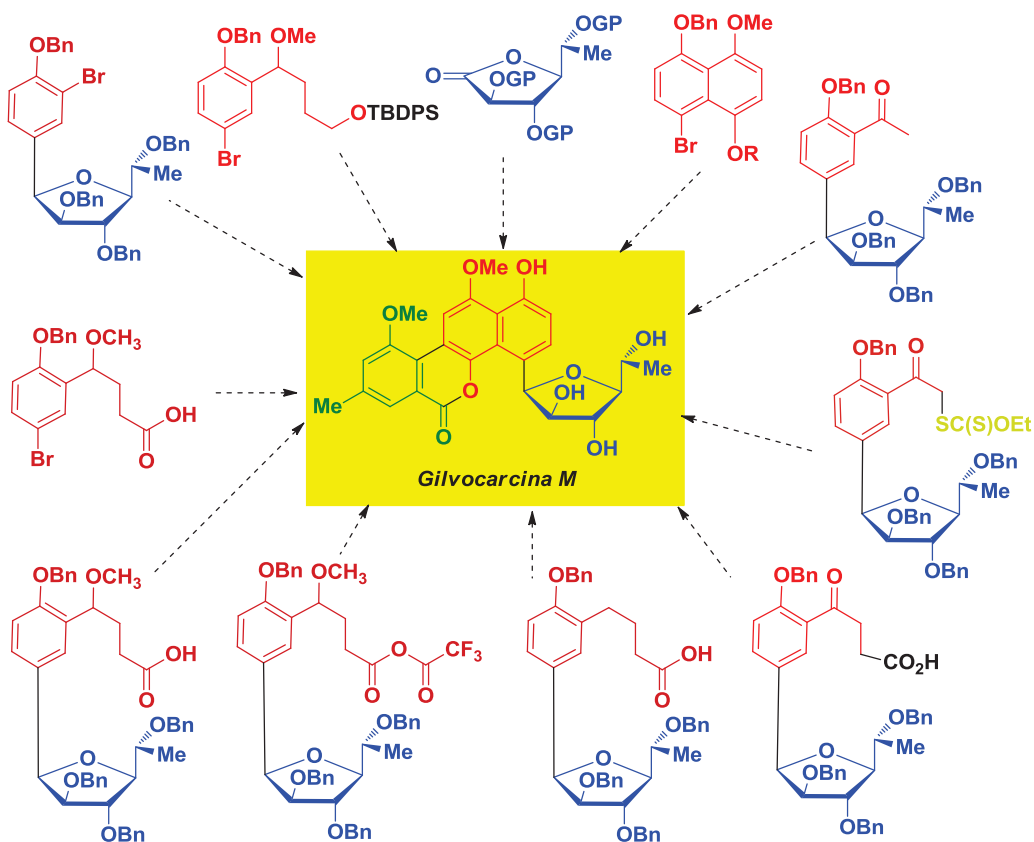
4.7 Formación de un diol diferenciado por los grupos protectores.....	124
4.8 Conclusiones.....	133
Perspectivas.....	134
Abreviaturas, aspectos y métodos generales.....	136
Sección experimental capítulo 1.....	142
Sección experimental capítulo 2.....	153
Anexos.....	204

RESUMEN

Para su mejor comprensión esta disertación se divide en dos capítulos. En el primer capítulo se describe la síntesis total de la *desfucogilvocarcina M* (Esquema A), la cual se basó en la construcción de un naftaleno altamente funcionalizado a través de una secuencia *adición-ciclación radicalaria* para formar una tetralona.

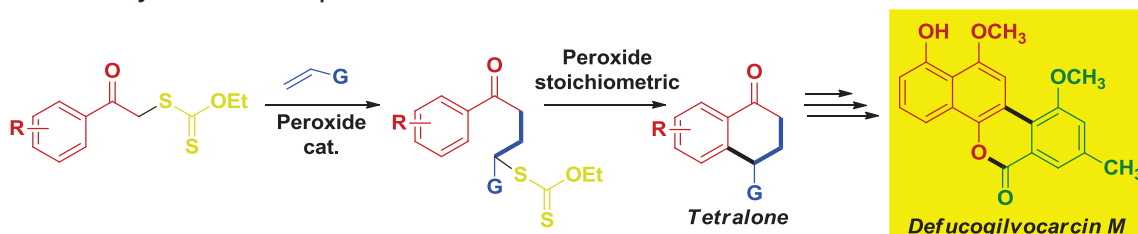


El segundo capítulo estriba en un estudio sintético para la generación de la *gilvocarcina M*, un C-arilglicósido de origen natural (Esquema B). Se detalla la C-glicosidación como reacción clave y que a su vez, ésta puede ser estereoselectiva dependiendo de los grupos protectores presentes en la parte del carbohidrato.



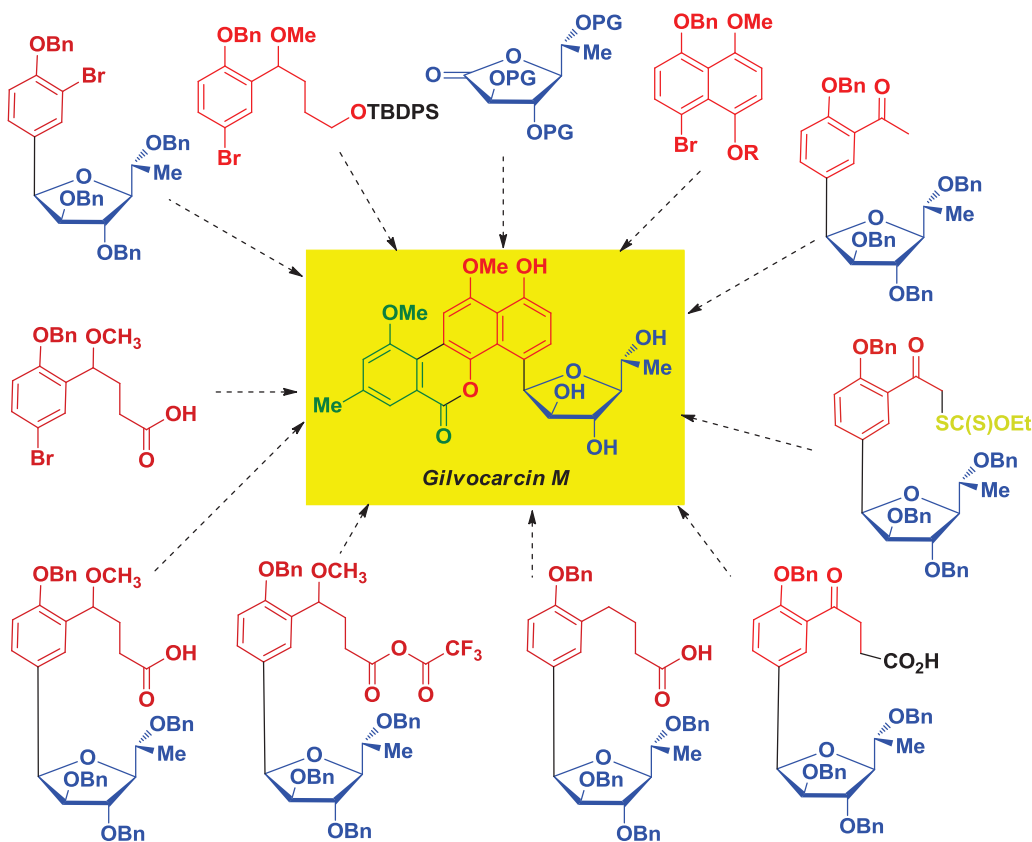
ABSTRACT

For a better understanding, this manuscript is divided in two chapters. The former describes the total synthesis of *defucogilvocarcin M* (Scheme A), which is based on the construction of a highly functionalized naphthalene via a *free radical addition-cyclization* sequence to form a tetralone.



Scheme A

The latter section lies in a synthetic study for generating the *gilvocarcin M*, a naturally occurring C-arylglycoside (Scheme B), detailing the C-glycosidation reaction as key step, which can be stereoselective depending on the protecting groups present on the carbohydrate.



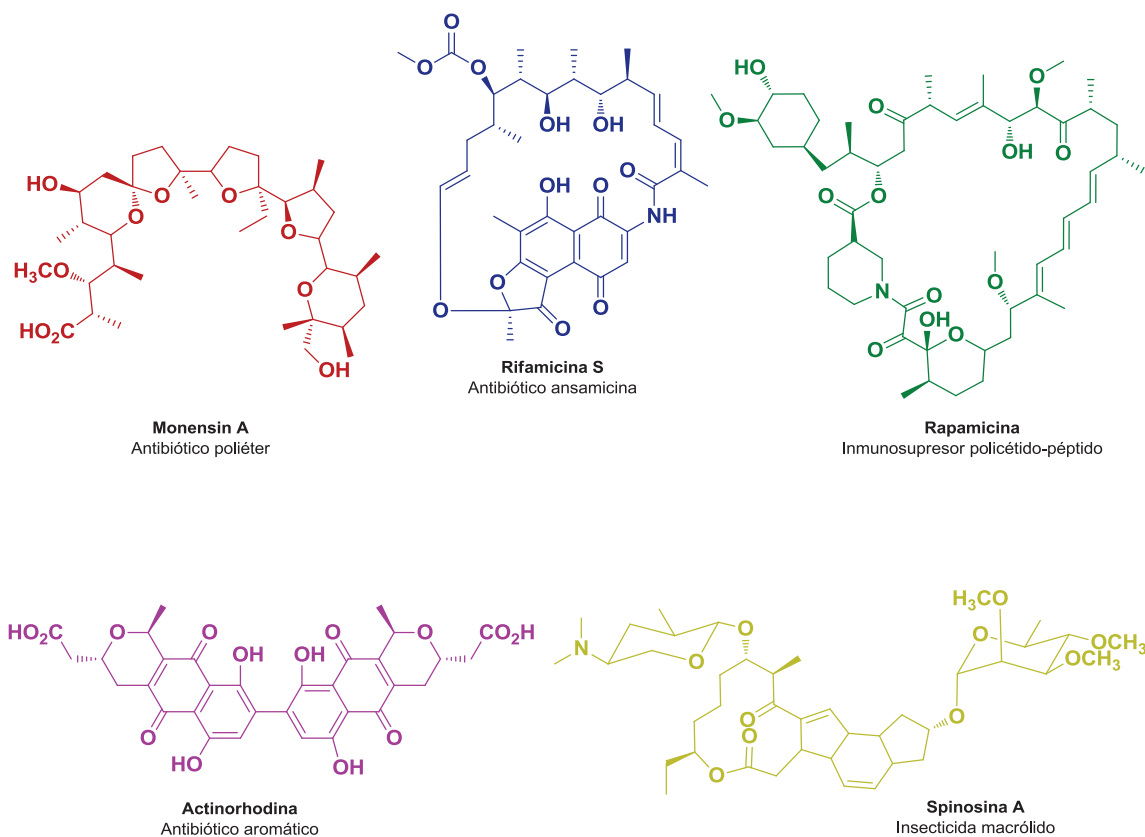
Scheme B



Introducción General

1. Los policétidos en los productos naturales

Los policétidos representan uno de los grupos más importantes de metabolitos microbianos, cubriendo un amplio grupo heterogéneo de compuestos como son macrólidos, enediinos, antraciclina, anguciclinonas, polienos, macrolactamas y poliéteres. Desde el contexto biológico se cree que funcionan como pigmentos, factores de virulencia o de defensa. Farmacológicamente, los policétidos son una fuente importante de novedad terapéutica. En particular, son usados principalmente como antibióticos, antiparasitarios, inmunosupresores y anticancerígenos.¹ Algunos ejemplos representativos de los policétidos se muestran en la Figura 1.



¹ Hertweck, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688.

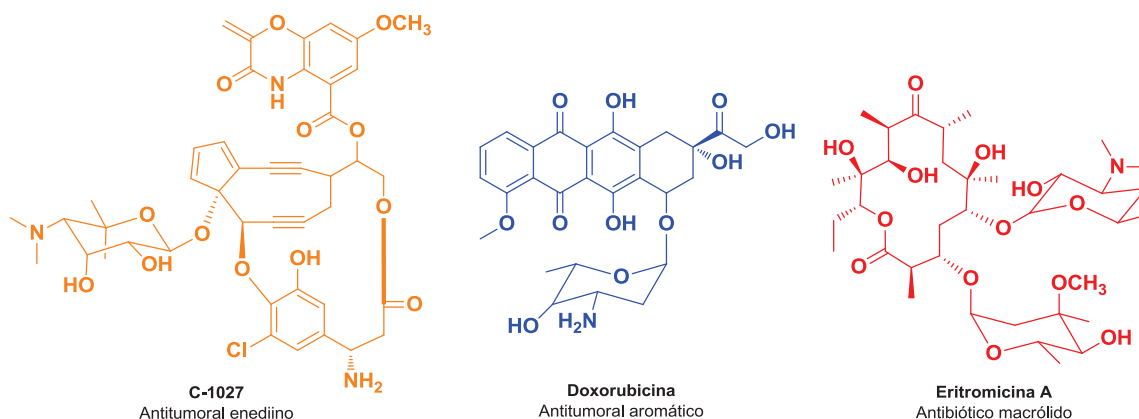


Figura 1 Ejemplos representativos de policétidos²

1.1 Biosíntesis de los policétidos

La biosíntesis de estos compuestos es catalizada por enzimas complejas mono o multifuncionales llamadas policétidosintasas (PKSs). Con base en la arquitectura y el modo de acción de la enzima, las PKSs se clasifican en tres categorías, conocidas como de tipo I, tipo II y tipo III.³ Las del tipo I presentan una proteína con un sólo módulo teniendo un mecanismo de síntesis en el cual el sitio activo es usado una o varias veces. Las del tipo II encontradas en *Streptomyces coelicolor*, son varias proteínas con un sitio activo monofuncional presente en cada una de ellas y son las responsables de la formación de compuestos que requieren aromatización y ciclación. Estas sintasas están involucradas en la biosíntesis de productos naturales bacteriales aromáticos. Finalmente, las del tipo III son las responsables de la síntesis de chalconas y estilbenos en plantas y fenoles polihidroxilados en bacterias. Es una sola proteína con múltiples módulos en los cuales el sitio activo es reutilizado repetidamente y se relacionan con la biosíntesis de precursores de flavonoides.

² Weissman, K. J.; Leadlay, P. F. *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 925.

³ Hutchinson, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1999**, *96*, 3336.

El grupo anguciclinona es el más extenso de los policétidos policíclicos aromáticos (tipo II PKS) y presenta diversas actividades biológicas, predominantemente antibacteriales y anticancerígenas.⁴ A pesar de su diversidad química y biológica, ninguno de estos compuestos ha sido desarrollado como fármaco clínicamente aplicable, debido a su toxicidad o baja solubilidad en tejidos.

1.1.2 Biosíntesis del grupo anguciclinona

Los compuestos que integran este grupo contienen o son derivados de la fracción benz[a]antraceno (Figura 2). Las enzimas de tipo II PKSs parten de la unidad acetil CoA extendiendo sus unidades (9 malonil CoA) para establecer el esqueleto principal decacético. Esta ruta ha sido sugerida para la formación de intermediarios de moléculas como crisomicina, ravidomicina y gilvocarcina.⁵

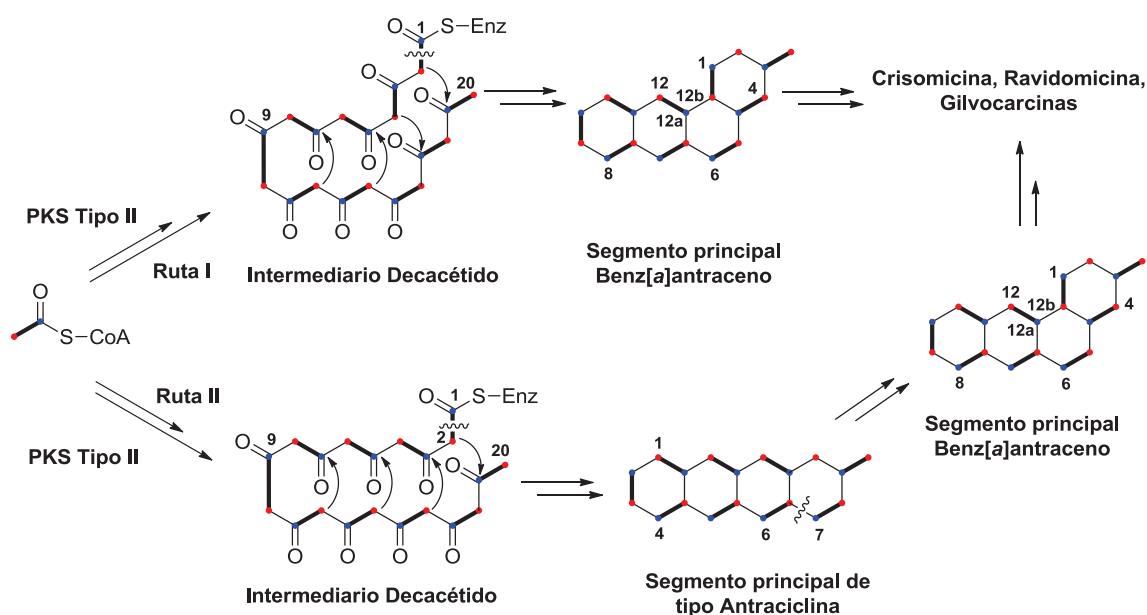


Figura 2

⁴ Kharel, M. K.; Pahari, P.; Shepherd, M. D.; Tibrewal, N.; Nybo, S. E.; Shaaban, K. A.; Rohr, J. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 264.

⁵ Gould, S. J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2499.

1.2 La familia de las gilvocarcinas

Los miembros de esta familia (Figura 3) presentan el prototipo de esqueleto de glicósidos benzo[*d*]nafta[1,2-*b*]piran-6-ona, un sistema prometedor al exhibir actividad antitumoral con baja toxicidad. Estructuralmente, estos compuestos difieren en la parte del glicósido y en su cadena lateral en C-8.

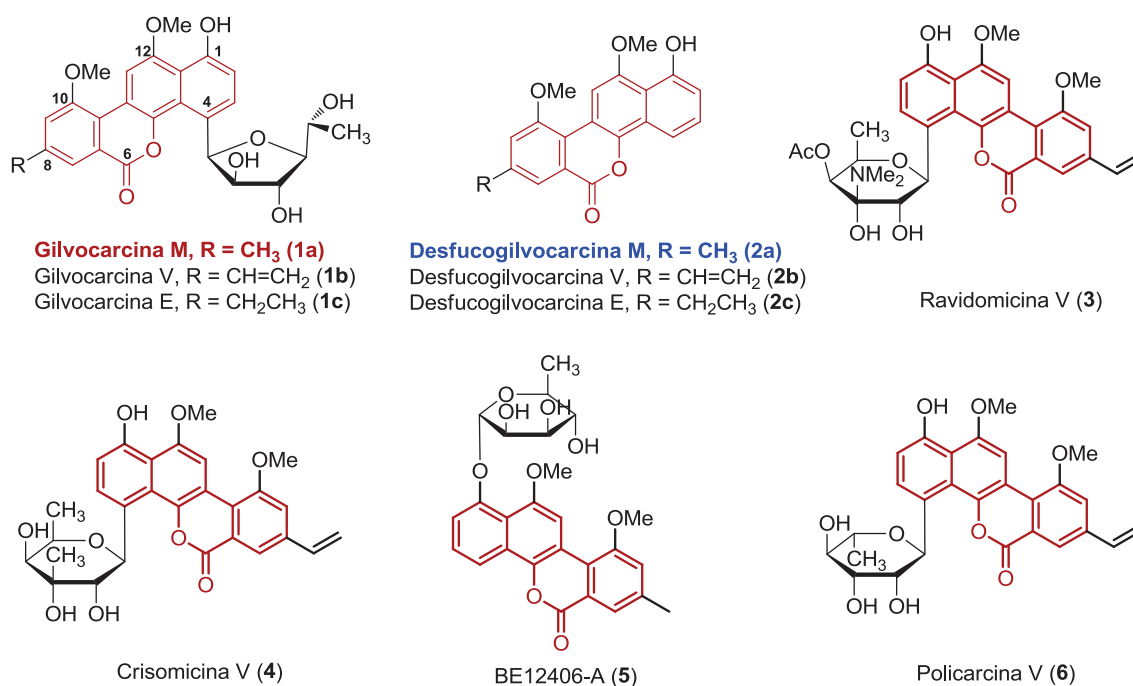
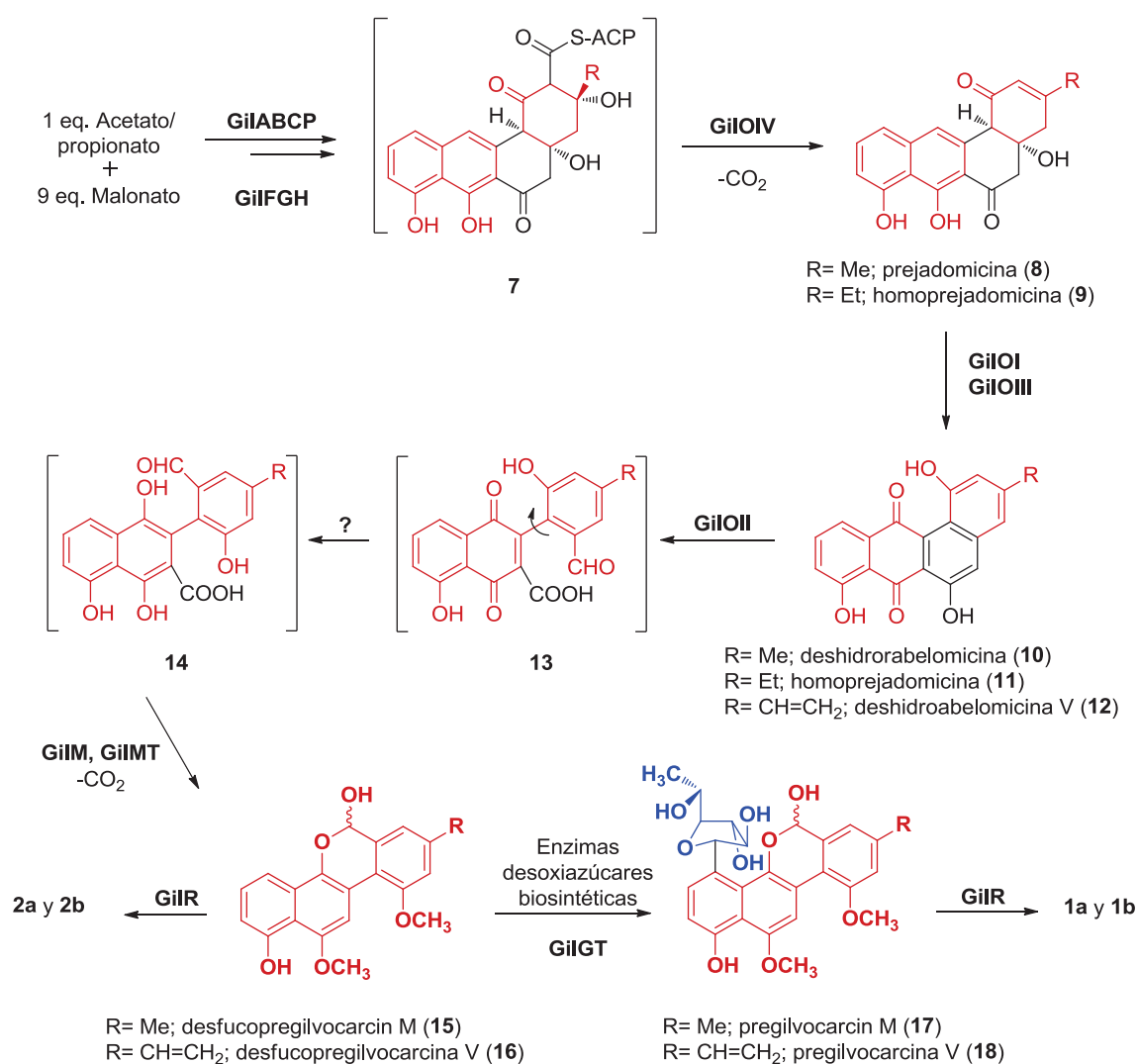


Figura 3 Estructuras representativas del grupo de las gilvocarcinas

1.2.1 Biosíntesis de las gilvocarcinas

Como se mencionó anteriormente, el cromóforo o aglicón de las gilvocarcinas es producido a partir de un segmento benz[*a*]antraceno **7** que se genera dentro del grupo de las anguciclinonas mediante un proceso de reordenamiento oxidativo. Sin embargo, los detalles de la secuencia exacta sobre los eventos biosintéticos y las enzimas involucradas permanecen elusivos.

El grupo de Rohr ha propuesto para su biosíntesis la intervención de enzimas (Esquema 1), que incluyen una cetosintasa (**GiIA**), un factor de alargamiento de cadena (**GiIB**), una proteína portadora de acilo (**GiIC**), una proteína transacilasa (**MCAT**) portadora de dos grupos malonil-CoA: acilo homólogos (**GiIP**, **GiIQ**), una PKSs asociada a una ceto reductasa (**GiIF**) y dos ciclasas (**GiIK**, **GiIG**).⁶



Esquema 1 Ruta biosintética propuesta para las gilyvocarcinas

⁶ Pahari, P.; Kharel, M. K.; Shepherd, M. D.; van Lanen, S. G.; Rohr, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1216.

Se cree que diversas enzimas “confeccionadoras” post-PKS completan los pasos restantes, entre los cuales se incluyen cuatro oxigenasas (**GiIOI**, **GiIOII**, **GiIOIII**, **GiIOIV**), una oxidoreductasa (**GiIR**), una metiltransferasa (**GiIMT**), una reductasa (**GiIH**), una C-glicosiltransferasa (**GiIGT**) y enzimas desoxiazúcares biosintéticas (**GiID**, **GiIDE**, **GiIU**).

La metilación de los grupos hidroxilos aromáticos, formación de un anillo hemiacetal, descarbonilación en **12** y la transferencia C-glicosídica sobre **13** y **14**, son aún necesarias para generar las pregilvocarcinas **15** y **16**, sustratos que son transformados por la oxidoreductasa **GiIR**⁷ en el último paso de la biosíntesis de las gilvocarcinas.

1.3 Mecanismo de glicosidación: reacción de las enzimas confeccionadoras post-PKS

Una serie de eventos que sufren los productos generados por las PKSs, en las últimas etapas para generar compuestos biológicamente activos, son reacciones de metilación, oxidación, reducción, halogenación y **glicosidación**.⁸ Cada *confección* provoca un tremendo cambio en la propiedad farmacológica del policétido, como es la solubilidad o habilidad para unirse a cierto receptor.

La glicosidación es conocida por ser una de las reacciones más importantes de *confeccionamiento*, debido a que no sólo modula la actividad biológica de la molécula, sino también le confiere resistencia al organismo donde es producido. Como se ha mencionado, la glicosidación ocurre en las últimas etapas de la ruta biosintética, involucrando una enzima conocida como glicosiltransferasa (**GTs**), la cual utiliza un activador de azúcar **NDP** (nucleótido difosfato), cuya función es la de transferir el azúcar hacia el aceptor del sustrato, obteniendo enlaces del tipo O-, N-, S- y C-glicosídicos.⁹

⁷ Noinaj, N.; Bosserman, M. A.; Schickli, M. A.; Piszczek, G.; Kharel, M. K.; Pahari, P.; Buchanan, S. K.; Rohr, J. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 23533.

⁸ Rix, U.; Fischer, C.; Remsing, L. L.; Rohr, J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 542.

⁹ (a) Durr, C.; Hoffmeister, D.; Wohlert, S. E.; Ichinose, K.; Weber, M.; von Mulert, U.; Thorson, J. S.; Bechthold, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2962. (b) Liu, T.; Kharel, M. K.; Fischer, C.; McCormick, A.; Rohr, J. *Chembiochem.* **2006**, *7*, 1070-1077.

Químicamente, el proceso de glicosidación involucra una **GT** que favorece el ataque nucleofílico del aceptor sobre el carbono anomérico del donador, con la liberación simultánea del nucleótido difosfato (**NDP**). Este mecanismo puede favorecerse como S_N2 o vía un intermediario de tipo ión oxocarbenio. En la figura 4 se muestra un mecanismo hipotético de la glicosidación.^{8,9}

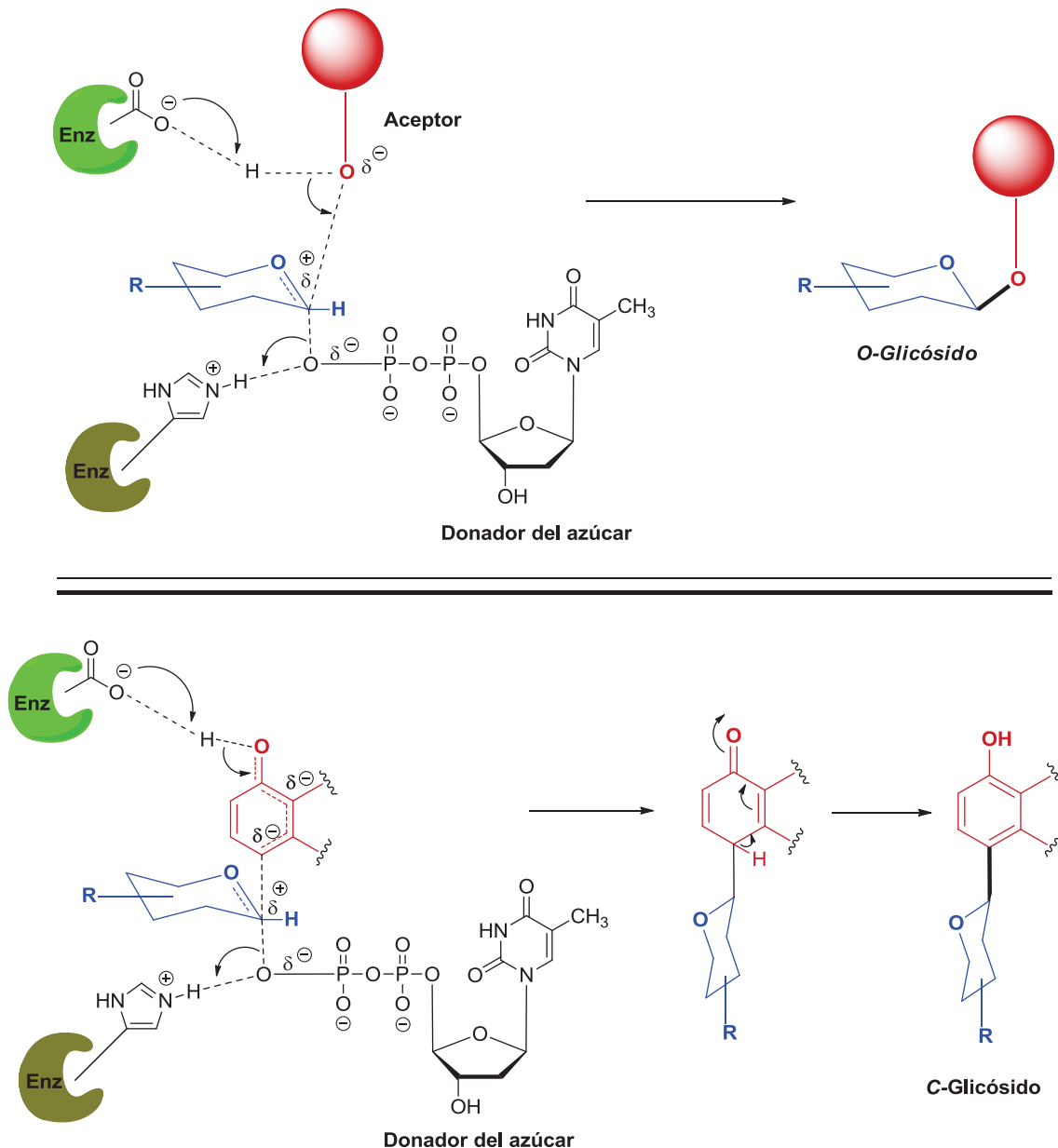


Figura 4 Mecanismo hipotético para la O-glicosidación y la C-glicosidación

1.4 Actividad biológica de las gilvocarcinas

La gilvocarcina V (**1b**) se reportó por primera vez, sin la caracterización estructural completa, por el grupo de Mizuno con el nombre de *toromicina*, siendo el producto principal de *S. collinus*.¹⁰ Poco tiempo después, Tomito y colaboradores caracterizaron totalmente las gilvocarcinas V (**1b**) y M (**1a**) a partir de la fermentación de *S. gilvotanareus*,¹¹ aunque las gilvocarcinas V, M y E (**1c**) fueron también reportadas por Balitz et al. a partir de *S. anandii*.¹² Juntas, **1a**, **1b** y **1c**, comprenden a las gilvocarcinas y son los miembros más prominentes de una clase única de anticancerígenos, aludidos frecuentemente como del tipo C-arilglucósidos.

La actividad anticancerígena y la eficiencia de la misma radica en el grupo alquilo situado en la posición C-8 de las gilvocarcinas. Se ha visto que la gilvocarcina con el grupo vinilo (**1b**) en esa posición, incrementa tal actividad biológica¹³ al realizar una cicloadición [2+2] con los residuos de timina en el ADN. El fotoaducto de la gilvocarcina al ADN (Figura 5), se aisló *in vitro* y se identificó totalmente.¹⁴ Adicionalmente, la porción glucosídica es requerida para que se dé una intercalación sobre el ADN.¹⁵

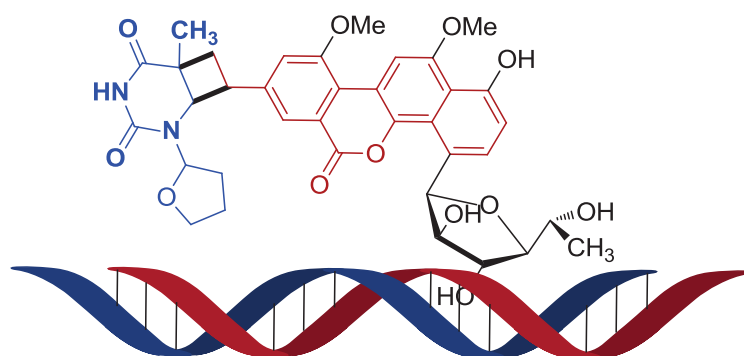


Figura 5 Descripción de la gilvocarcina V (**1b**) al unirse con el residuo de timina

¹⁰ (a) Hatano, K.; Higashide, E.; Shibata, M.; Kameda, Y.; Horii K. Mizuno, S. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 1157. (b) Horii, S.; Fukase, H.; Mizuta, E.; Hatano, K.; Mizuno, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 3601.

¹¹ (a) Nakano, H.; Matsuda, Y.; Ito, K.; Ohkubo, S.; Morimoto, M.; Tomita, F. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 266. (b) Takahashi, K. Y.; Tomita, M. F.; Shirahata, K. *J. Antibiot.* **1981**, *43*, 271.

¹² Balitz, D. M.; O'Herron, F. A.; Bush, J.; Vyas, D. M.; Nettleton, D. E.; Grulich, R. E.; Bradner, W. T.; Doyle, T. W.; Arnold, E.; Clardy, J. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1544.

¹³ Elespuru, R.; Gonda, S. *Science* **1984**, *223*, 69.

¹⁴ McGee, L.; Misra, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2386.

¹⁵ Matsumoto, A.; Hanawalt, P. C. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 3921.

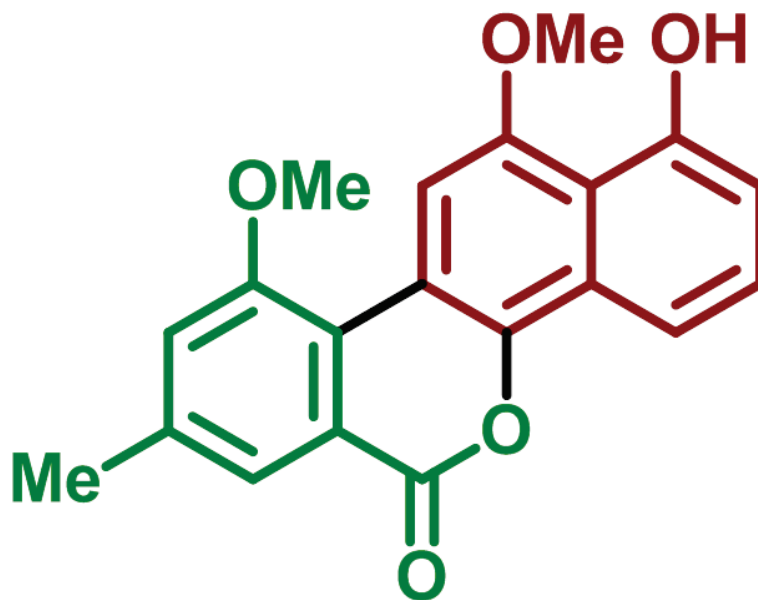
1.5 Conclusiones

Los policétidos constituyen una de las principales clases de productos naturales, muchos de estos compuestos o derivados de los mismos se han convertido en agentes terapéuticos importantes para uso clínico. Su formación se origina a partir de un bloque de construcción muy simple que se presenta en la naturaleza como el ácido acético. Este proceso es catalizado por enzimas que son las responsables de la biosíntesis de una gran variedad de productos naturales estructuralmente complejos.

El grupo anguciclinona es un grupo extenso de compuestos aromáticos que son formados a partir de enzimas tipo II PKS y muestran actividad anticancerígena. La familia de las gilvocarcinas es una digna representante de este grupo y los miembros más prominentes del tipo C-arilglicósidos.



Capítulo 1



1. Síntesis totales previas de la Desfucogilvocarcina M (2a)

Debido a que el aglicón de las gilvocarcinas es directamente responsable de la actividad farmacológica de éstas, desde que se reportó su aislamiento, elucidación estructural y la gran bioactividad de estos compuestos (**2a-c**),¹⁶ la atención de la comunidad sintética se volcó para llevar a cabo su preparación.

Se han aplicado diversas estrategias para realizar las síntesis tanto de la desfucogilvocarcina E **2c**,¹⁷ de la desfucogilvocarcina V **2b**,¹⁸ como de la desfucogilvocarcina M **2a**.¹⁹ Para esta última, se ha llevado a cabo su síntesis recientemente a partir de la acetil CoA y malonil CoA, usando quince enzimas de manera *one pot*.⁶

En virtud de que en este trabajo se llevó a cabo la síntesis total de la desfucogilvocarcina M, a continuación se describirán brevemente algunas de ellas en donde culminaron con la síntesis del aglicón de la gilvocarcina M (**2a**) de manera exitosa.

1.1 Aplicación de la ruta Meerwein-Diels-Alder

El grupo de McKenzie^{19a} reportó la síntesis del aglicón de la gilvocarcina M **2a** a partir del nitroanisol **19** comercialmente disponible (Esquema 2). Las etapas clave de esta síntesis son en primer lugar la arilación de Meerwein²⁰ entre la sal de diazonio derivada de **20** y la quinona **21**. Después, la construcción del tercer ciclo se realizó a través de una cicloadición Diels-Alder²⁰ entre **22** y el *trans*-(trimetilsilil)-1,3-butadieno.

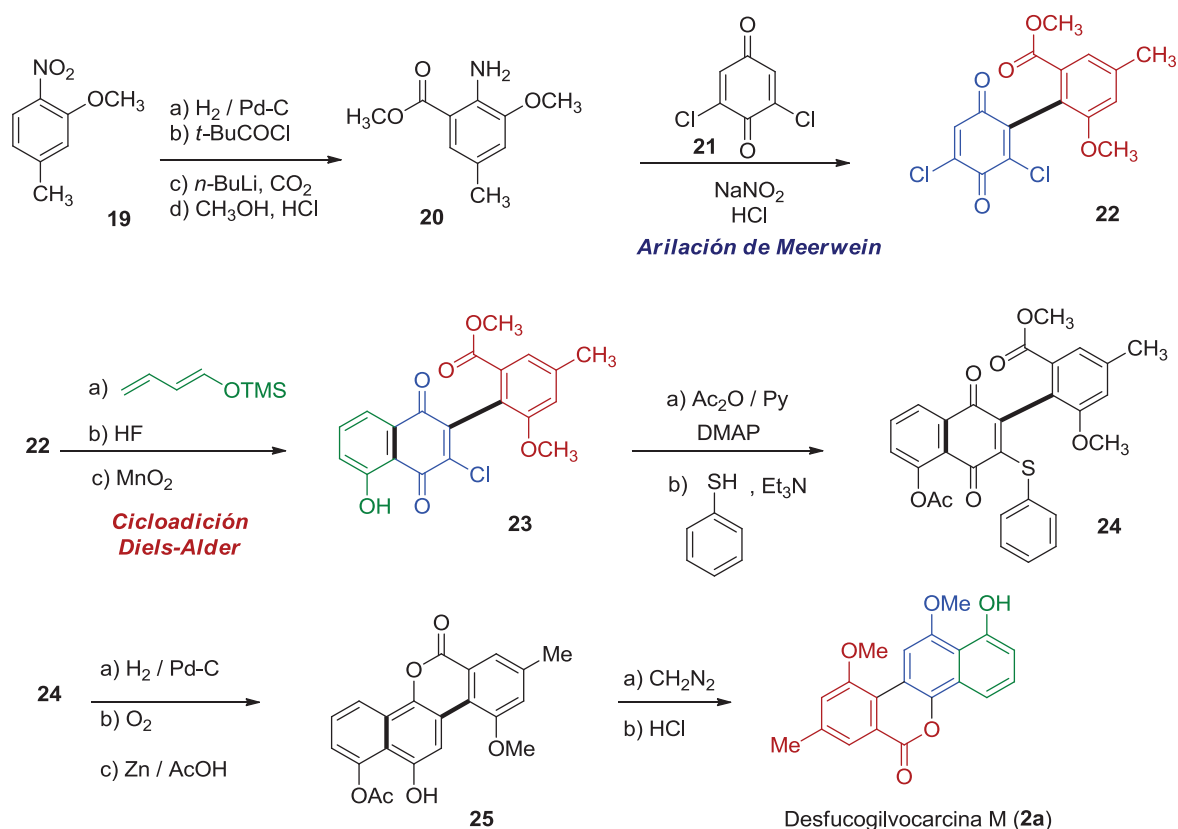
¹⁶ (a) Nakano, H.; Matsuda, Y.; Ito, K.; Ohkubo, S.; Morimoto, M.; Tomita, F. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 266. (b) Balitz, D. M.; O'Herron, F. A.; Bush, J.; Vyas, D. M.; Nettleton, D. E.; Grulich, R. E.; Bradner, W. T.; Doyle, T. W.; Arnold, E.; Clardy, J. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1544.

¹⁷ (a) Hua, D.; Saha, S.; Roche, D.; Maeng, J. C.; Iguchi, S.; Baldwin, C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 39. (b) Deshpande, P. P.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6313. (c) James, C. A.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8149. (d) James, C. A.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4080.

¹⁸ (a) Findlay, J. A.; Daljeet, A.; Murray, P. J.; Rej, R. N. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 427. (b) Patten, A. D.; Nguyen, N. H.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1003. (c) McGee, L. R.; Confalone, P. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3695. (d) Parker, K.; Coburn, C. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1666. (e) Ver referencias 17c-d. (f) Nandaluru, P. R.; Bodwell, G. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8028.

¹⁹ (a) McKenzie, T. C.; Hassen, W.; McDonald, S. J. F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5435. (b) Jung, M. E.; Jung, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2517. (c) Hart, D. J.; Merriman, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5093. (d) Ver referencias 17b-d. (e) Takemura, I.; Imura, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2503. (f) Patra, A.; Pahari, P.; Ray, S.; Mal, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9017.

²⁰ *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*. 1st ed; Kurti, L., Czako, B., Eds.; Elsevier Academic Press.; USA, **2005**; pp 278-279, 140-141.



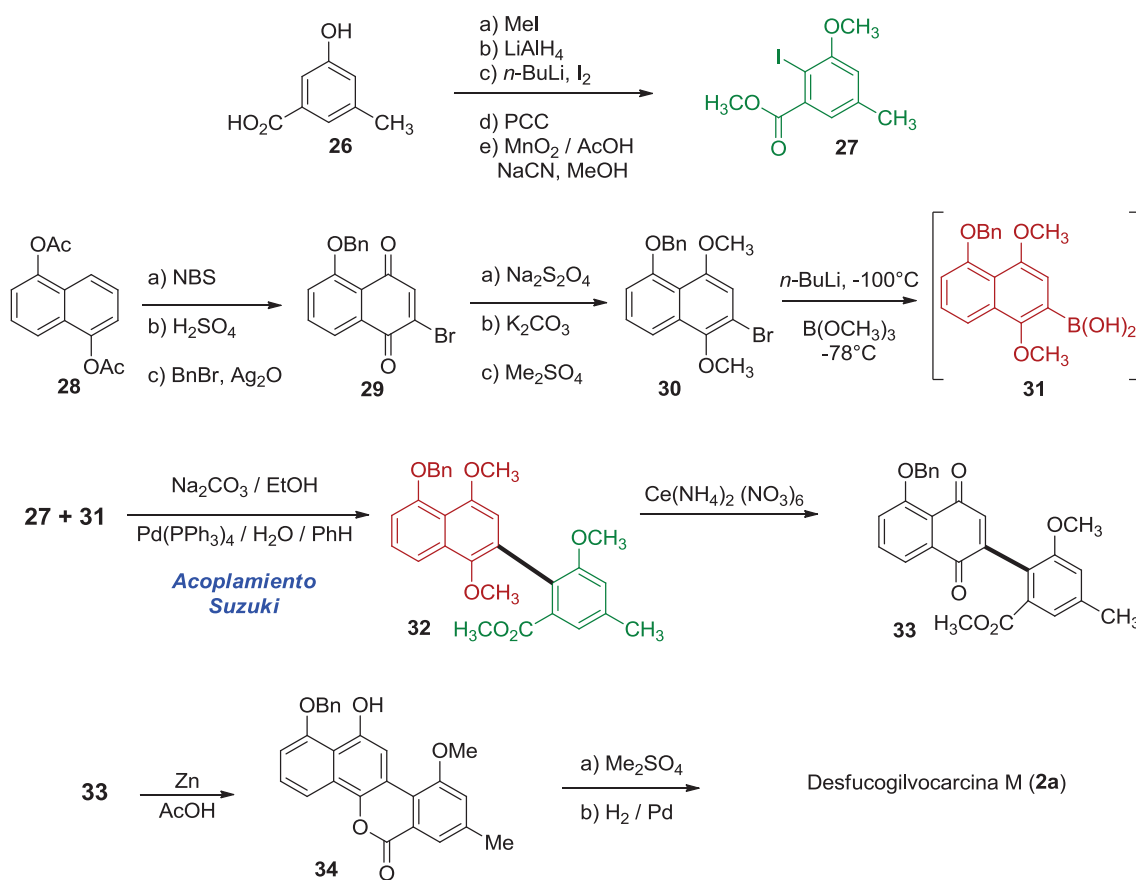
Esquema 2

1.2 Acoplamiento de Suzuki entre dos grupos arilo

Mediante el empleo de esta poderosa herramienta para la formación de enlaces carbono-carbono, el grupo comandado por Jung^{19b} se dió a la tarea de enlazar el yoduro de arilo **27**²¹ con el naftaleno **30**, cuya preparación se había desarrollado en su equipo de trabajo tiempo atrás.²² Esta síntesis se muestra como eficiente y convergente, pese a utilizar diferentes etapas para la adquisición de ambos sustratos involucrados en la reacción de acoplamiento (Esquema 3).

²¹ Turner, F. A.; Gearien, J. E. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1952.

²² Jung, M. E.; Hagenah, J. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5359.



Esquema 3

1.3 Metalación remota dirigida (DreM) catalizada por metales de transición

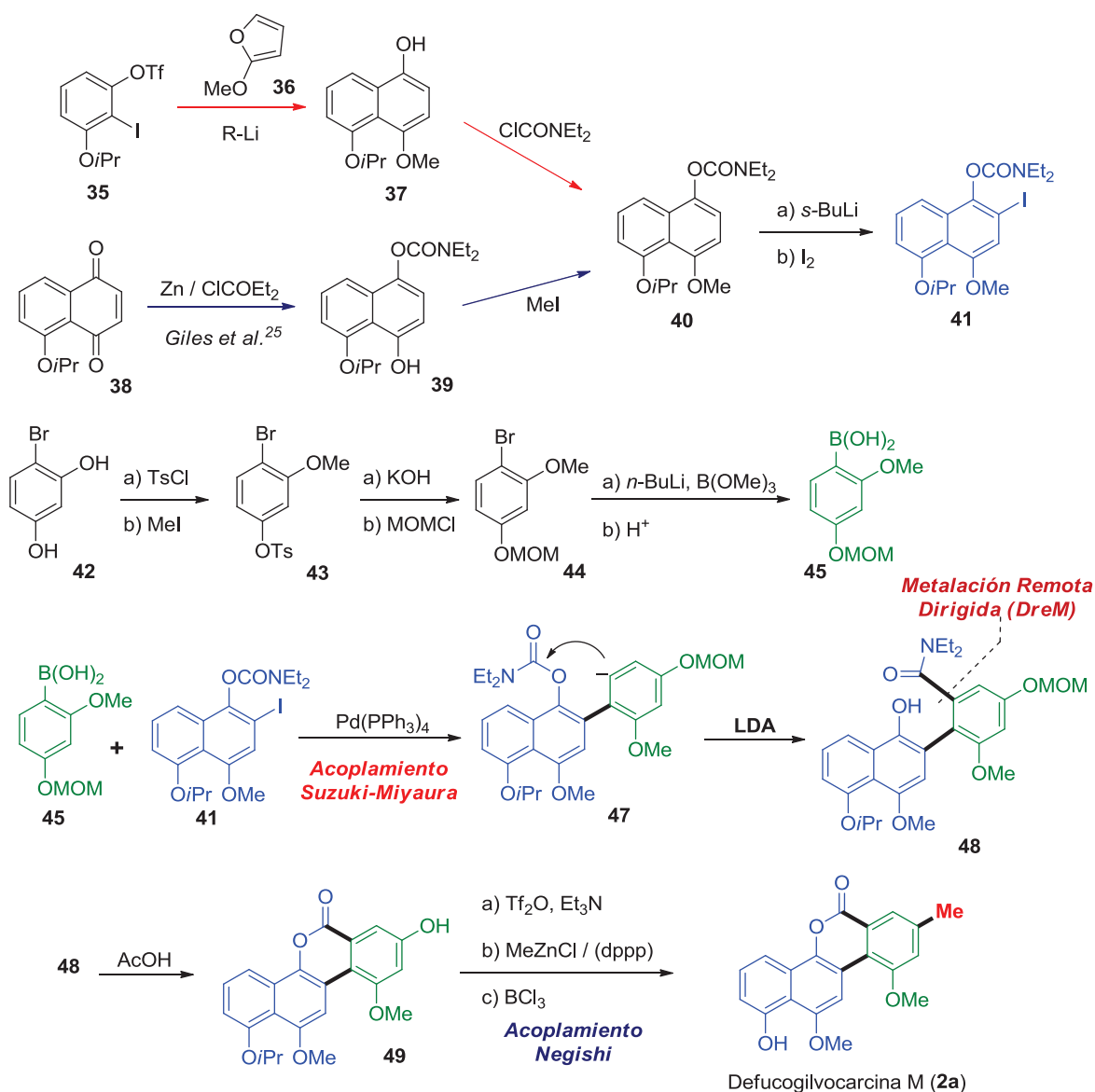
A finales de los años 90's, Snieckus y colaboradores publicaron la síntesis total de los tres aglicones (**2a-c**) procediendo con protocolos de metalación remota *orto* dirigida.^{17c, 17d, 23} Su tarea inicial comenzó con la formación del naftol **37** a partir de la cicloadición del bencino derivado de **35** con 2-metoxifurano **36** (metodología desarrollada por el grupo de Suzuki et al.²⁴). A pesar de ser una ruta eficiente, la preparación del naftaleno **37** resultó ser difícil y costosa, por lo que tuvieron que utilizar y modificar un derivado de la juglona **38** descrita por Giles.²⁵

²³ (a) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879. (b) Wang, W.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 424.

²⁴ Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6735.

²⁵ Chorn, T. A.; Giles, R. G. F.; Green, I. R.; Hugo, V. I.; Mitchell, P. R. K.; Yorke, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1339.

De este modo lograron obtener el naftaleno **41**, uno de los dos fragmentos requeridos para el acoplamiento de tipo Suzuki. El arilboronato **45** lo sintetizaron a partir del 4-bromoresorcinol **42**.²⁶ La última etapa de su ruta sintética se caracterizó por las reacciones de migración de grupo carbamoilo de **47** a **48** con la utilización de LDA y para la introducción del grupo alquilo sobre C-8, el empleo de la reacción de acoplamiento de tipo Negishi (Esquema 4).

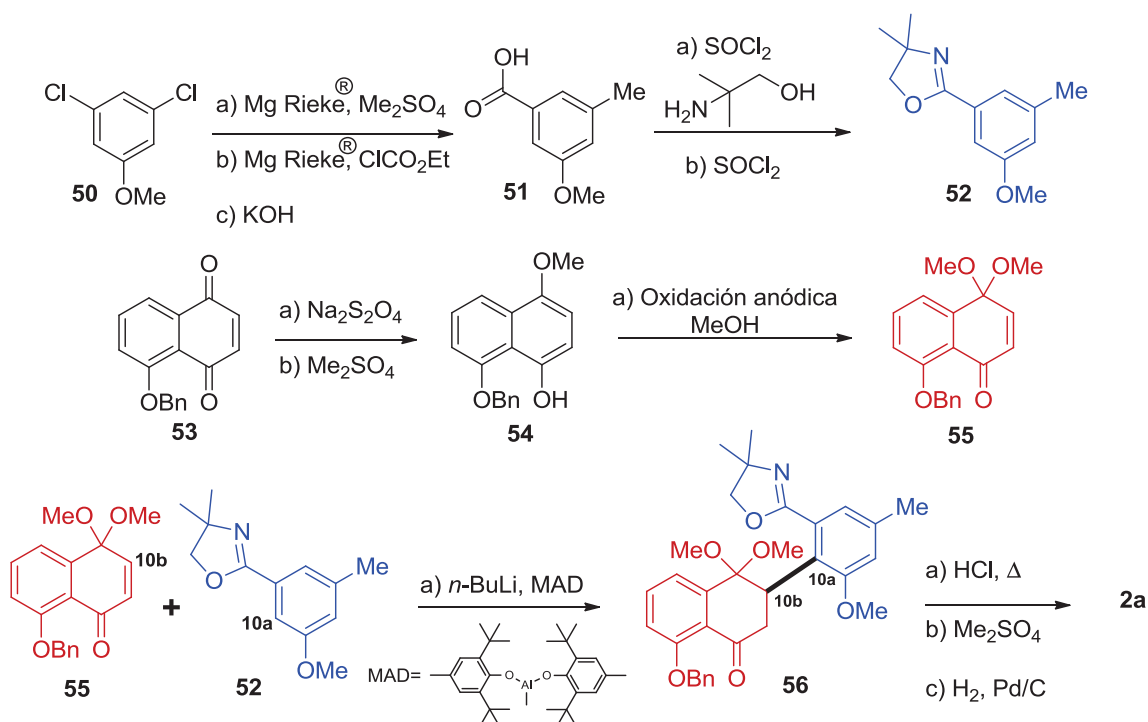


Esquema 4

²⁶ Bos, M. E.; Wulff, W. D.; Miller, R. A.; Chamberlin, S.; Brandvold, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9293.

1.4 Adición conjugada entre una quinona y un arilo mediada por MAD²⁷

El grupo de Hart^{19c} basó su síntesis en una adición conjugada 1,4 de un derivado *orto*-litiado del dihidroxazol **52** sobre la naftoquinona **55** para la construcción del enlace entre C(10a)-C(10b) (Esquema 5). Esta adición se vio favorecida por la coordinación de un ácido de Lewis bastante voluminoso, MAD, sobre el grupo carbonilo de la enona conjugada **55** para impedir estéricamente la adición-1,2. Inicialmente, a partir del 3,5-dicloroanisol **50** comercialmente disponible, Hart y colaboradores sintetizaron **52** en cuatro etapas. Por otro lado, la naftoquinona **55** se preparó a partir de la juglona **53**²⁵ aplicando una serie de reacciones que comprendieron una reducción, una metilación y una oxidación electroquímica.²⁸ A partir del compuesto **56**, la síntesis de la defucogilvocarcina M **2a** se completó mediante la aromatización de la tetralona, la formación de la lactona y el ajuste final de grupos funcionales.



Esquema 5

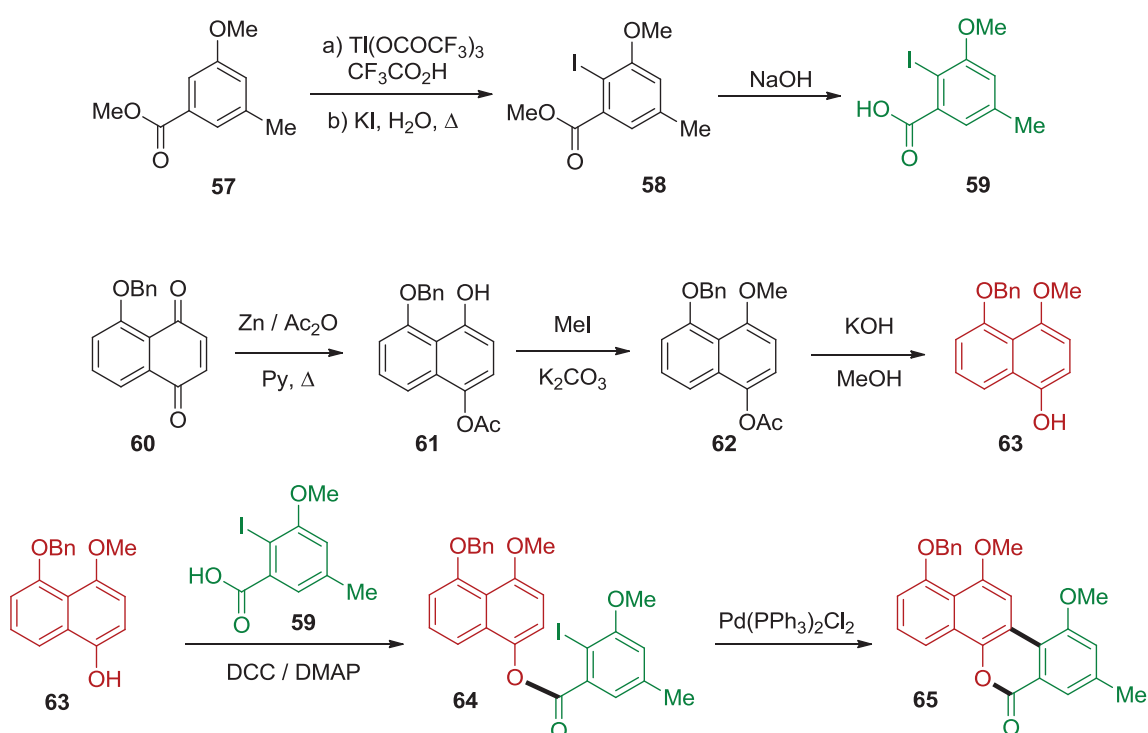
²⁷ Stern, A. J.; Rohde, J. J.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4413.

²⁸ (a) Henton, D. R.; McCreery, R. A.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 369. (b) Henton, D. R.; Anderson, K.; Manning, M. J.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3422.

1.5 Formación de un enlace biarílico catalizada por Pd

La ciclación exitosa mediada por paladio entre *o*-bromonaftoatos de arilo sobre naftil isoquinolinas y, aplicada en su momento, a la síntesis de ciertos alcaloides tetrahidroisoquinolínicos,²⁹ constituyó la base para que Martin^{17b} diseñara una estrategia sobre la elaboración de las desfucogilvocarcinas **2a-b** a través de un acoplamiento intramolecular de arilos. Los precursores requeridos para tal propósito fueron un derivado del ácido benzoico halogenado **59** y el 1,4,5-naftalenotriol **63**, sintetizado con los tres oxígenos diferenciados a partir de la juglona **60** siguiendo el procedimiento descrito por Giles y colaboradores²⁵ (Esquema 6).

En la etapa clave de la síntesis, se esterificó **63** con **59** y el éster obtenido **64** se trató con un catalizador de paladio para llevar a cabo la reacción de acoplamiento tipo Heck y formar el enlace carbono-carbono entre el yoduro de arilo y el naftaleno.

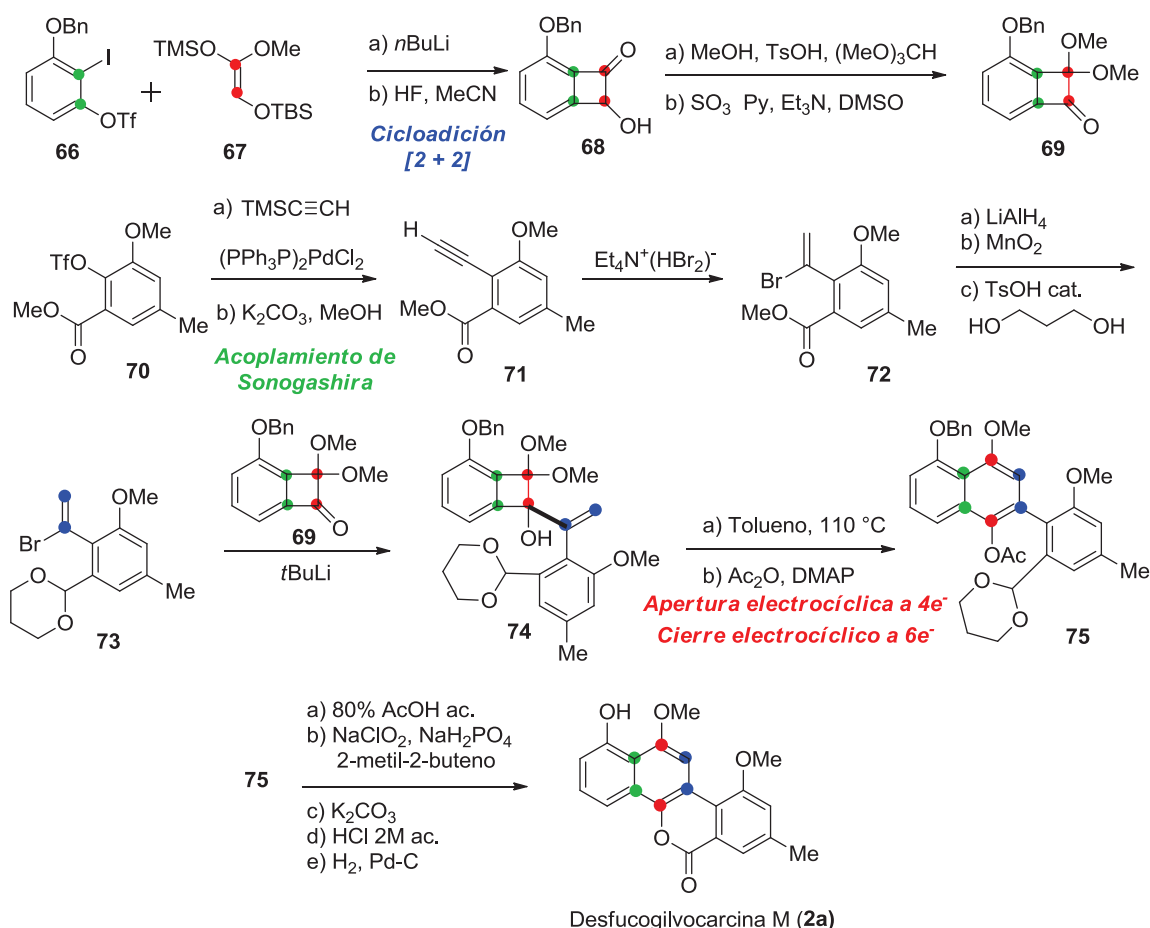


Esquema 6

²⁹ Bringmann, G.; Jansen, J. R.; Rink, H. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 913.

1.6 Utilización de una cicloadición [2+2] formal y una ciclación pericíclica

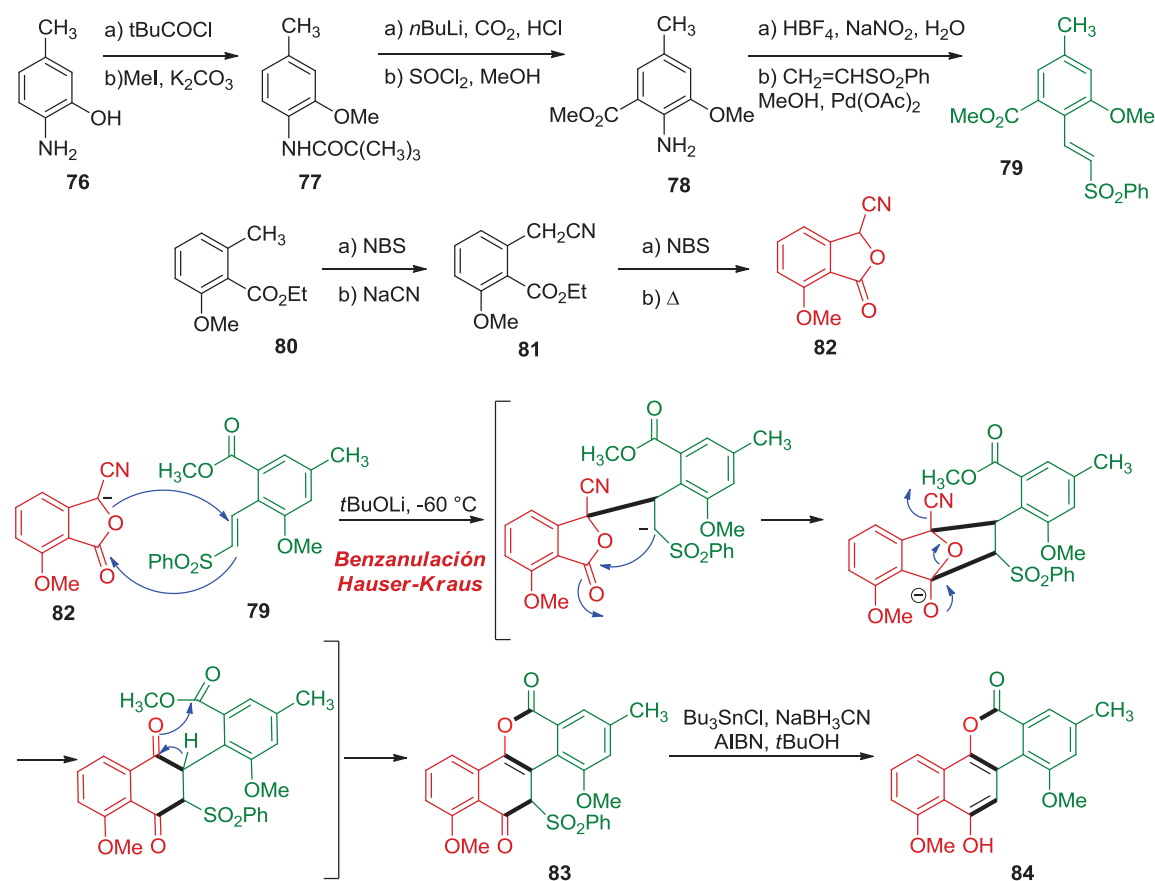
Suzuki reportó una síntesis de la defucogilvocarcina M (**2a**) en tres etapas de manera elegante y eficiente^{19e} (Esquema 7). La primera etapa involucró una cicloadición formal [2+2] del triflato de yodoarilo **66** y la olefina **67** propiciando la formación del benzociclobuteno **68**. La segunda fase radicó en la introducción de los otros dos átomos de carbono necesarios para la secuencia de reacciones electrocíclicas por parte del fragmento del estireno **73** formando **74**, el cual generó el naftaleno **75** mediante la reacción mencionada. Finalmente, la lactona presente en el producto natural **2a**, fue introducida por una oxidación del aldehído liberado al ácido correspondiente, seguido de una lactonización en medio ácido.



Esquema 7

1.7 Benzanelación de Hauser-Kraus³⁰

Mal y su grupo desarrollaron una nueva metodología para la síntesis rápida y regioespecífica de benzonaftopirranonas³¹ que a la postre, se aplicó en la síntesis de la defucogilvocarcina M (**2a**)^{19f} teniendo como paso clave la benzanelación de Hauser-Kraus entre la sulfona **79** y el cianoftálico **82** formándose el esqueleto principal de las defucogilvocarcinas **83** (Esquema 8). Una posterior desulfonación iniciada por radicales, seguido de su aromatización, condujo a la síntesis del producto natural. La estilil sulfona **79** se preparó en seis etapas usando un acoplamiento de Heck con la vinil sulfona.



Esquema 8

³⁰ (a) Mitchell, A. S.; Russell, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5207. (b) Mal, D.; Pahari, P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1892.

³¹ Mal, D.; Patra, A.; Roy, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7895.

1.8 Conclusiones

Durante este breve recuento sobre la persecución de la síntesis total de la defucogilvocarcina M (**2a**), resalta a simple vista la elegancia y creatividad en las rutas seguidas para llegar a la formación de este producto de origen natural. Grupos liderados por Suzuki y Danishefsky^{18b} por nombrar algunos, se apoyaron en reacciones como cicloadiciones tipo Diels-Alder, acoplamientos de Suzuki y de Negishi al dirigir sus esfuerzos para la construcción de la parte aromática.

Sin embargo, en la mayoría de los casos han eludido la formación de un enlace glicosídico presente en una molécula de gran envergadura como lo es la gilvocarcina M.

2. Adiciones radicalarias intramoleculares a través de xantatos

2.1.1 Los xantatos

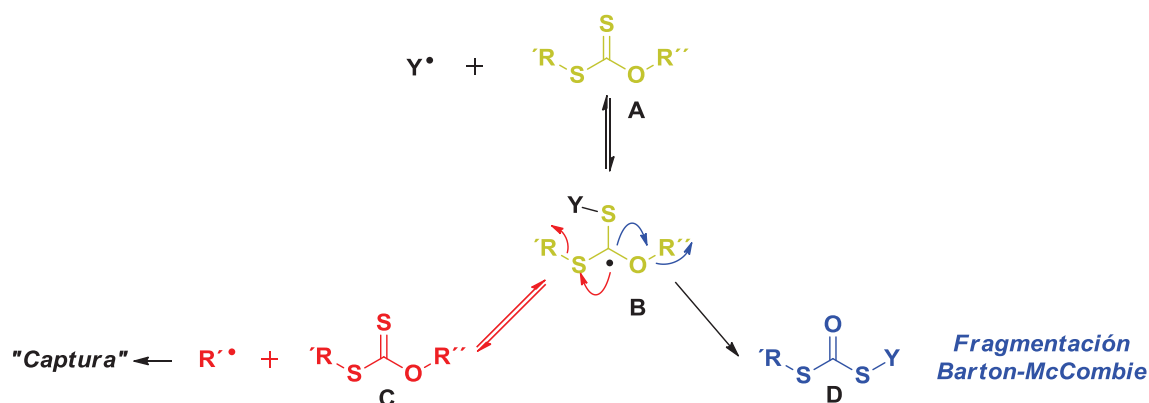
Durante las décadas pasadas, el uso de radicales libres en síntesis orgánica ha tenido un desarrollo extraordinario,³² ofreciendo propiedades deseadas por los químicos orgánicos sintéticos en términos de variedad, condiciones suaves de reacción y una selectividad que a menudo es complementada con la química iónica. A pesar de tener éstas y otras virtudes, las reacciones radicalarias presentan la principal desventaja de interactuar entre ellos mismos (dimerización) con extremada rapidez. Una forma de controlar este inconveniente, es el intercambio de un radical “degenerado” a través de los xantatos (ditiocarbonatos) forzando de cierta manera a que el radical se dirija en la dirección deseada.³³ Los xantatos (**A**) (Esquema 9) son una fuente eficiente de radicales que se pueden obtener a través de la ruptura homolítica (química o fotoquímicamente) del enlace C-O (radical tipo Barton-McCombie (**D**)) o del enlace C-S (**C**).

El elemento clave en la química de los xantatos, es la alta radicofilicidad del grupo tiocarbonilo en **A**, el cual reacciona rápida y reversiblemente con **Y**[•] (radical proveniente del iniciador o de algún propagador, por ejemplo: $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, Et^\bullet , Me^\bullet , etc.) para dar el aducto **B**. Este intermediario es de suma importancia para controlar la concentración de radicales “activos” en el medio, ya que, como se detallará más adelante, su tiempo de vida media es considerablemente alto y como resultado, se hace posible la adición a alquenos simples o no activados.³⁴

³² Para libros recientes sobre radicales en síntesis ver: (a) *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1&2 (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**; b) S. Z. Zard, *Radicals Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, Oxford, **2003**; c) A. F. Parsons, *An Introduction to Free-Radical Chemistry*, Blackwell Science, Oxford, **2000**.

³³ Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 672.

³⁴ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Pure & Appl. Chem.* **2011**, *83*, 519.



Esquema 9

Los xantatos (ditiocarbonatos) hicieron su aparición en la química radicalaria a principios del año de 1970 bajo el trabajo pionero de Barton y McCombie³⁵ y posteriores modificaciones hechas por Zard, las cuales han permitido que este grupo funcional sea un precursor de radicales muy empleado y versátil. En especial, las adiciones intermoleculares sobre olefinas desactivadas abren enormes oportunidades para la síntesis, ya que varios grupos funcionales pueden ser introducidos bajo condiciones suaves y, a su vez, unirse rápidamente con estructuras complejas.

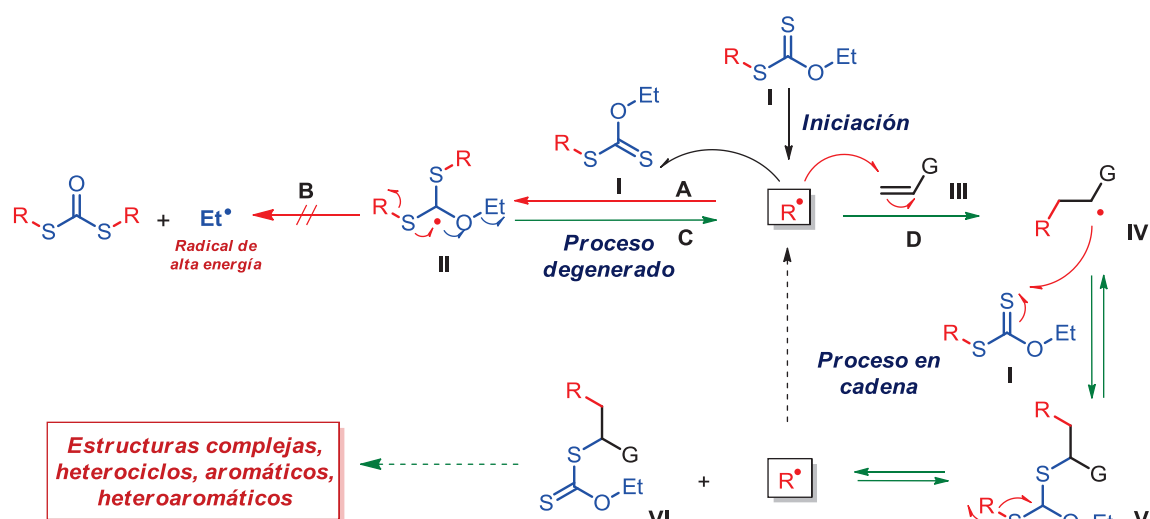
2.1.2 Mecanismo de adición radicalaria de un xantato a un alqueno³⁶

Como se puede apreciar en el Esquema 10, la etapa de iniciación genera una pequeña concentración del radical R^\bullet , el cual rápidamente se agrega al grupo tiocarbonilo del xantato de partida **I** (ruta **A**). Esta adición es rápida dando lugar al radical estabilizado **II** que se puede fragmentar de dos formas distintas: la ruptura del enlace C-O (ruta **B**) o del enlace C-S (ruta **C**). La primera es bastante difícil al involucrar un enlace fuerte y al formar un radical etilo (Et^\bullet) de alta energía. La ruptura más favorable (ruta **C**) conduce simplemente al xantato de partida **I** y al

³⁵ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1975**, 1574.

³⁶ (a) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 201. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6002. (c) Zard, S. Z. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25 953.

mismo radical R^\bullet , de tal manera que la reacción del radical inicial R^\bullet con el xantato es reversible y degenerada. Este punto es crucial para entender las propiedades del sistema, ya que R^\bullet es continuamente regenerado, incrementando su tiempo de vida media y permitiéndole participar en diversos procesos radicalarios. El radical R^\bullet puede entonces adicionarse a una olefina **III** (ruta **D**) para formar un nuevo radical **IV**, el cual reacciona *reversiblemente* con el xantato de partida **I** para producir un radical intermediario **V** que al colapsar reversiblemente, genera finalmente el aducto **VI** así como el radical inicial R^\bullet y al mismo tiempo seguir propagando la reacción en cadena.



Esquema 10 Proceso de formación del enlace *carbono-carbono*

La presencia de un grupo xantato en una molécula es de gran valor pensando en modificaciones posteriores. De especial importancia es el acceso a derivados aromáticos altamente sustituidos. Dentro de las ventajas que se pueden encontrar sobre el uso de los xantatos destacan:

- Estables, de fácil manipulación y comerciales.
- No se utiliza estaño ni otros metales pesados.
- Medio de reacción concentrado.
- El disolvente por elección es 1,2-dicloroetano (DCE), pero otros disolventes se pueden utilizar, incluyendo agua.

- A pesar de emplear preferentemente a los peróxidos como iniciadores (DLP (peróxido de dilauroílo), DBP (peróxido de benzoílo), DCP (peróxido de dicumílo)), la combinación de Et₃B y O₂ se puede también utilizar.
- Amplia tolerancia a grupos funcionales, permitiendo el acceso a una gran diversidad de productos funcionalizados; es decir, el producto final contiene un grupo xantato que se puede emplear en reacciones radicalarias o iónicas posteriores.

2.2 Formación de tetralonas a partir de xantatos

Como se mencionó, una de las principales ventajas de las reacciones con xantatos es la obtención de productos funcionalizados. En este contexto, la adición de un xantato de acetofenona sobre una olefina mediada por el peróxido, conduce a la formación de un compuesto que contiene un precursor radicalario en una posición idónea para realizar una ciclación sobre el anillo aromático dando lugar a una α -tetralona (Figura 6). Para esta última etapa, se requiere de una cantidad estequiométrica de peróxido para que funcione como oxidante, ya que la reacción no es en cadena y además uno de los ciclos se aromatiza. Estas estructuras son compuestos bicíclicos fusionados entre una ciclohexanona y un anillo bencénico. Las tetralonas son una familia trascendental al ser precursores de derivados aromáticos³⁷ como naftalenos, naftoles, naftilaminas y, por consiguiente, son material de partida para la síntesis de compuestos medicinalmente importantes. La secuencia radicalaria mencionada proporciona una ruta muy conveniente para su formación.

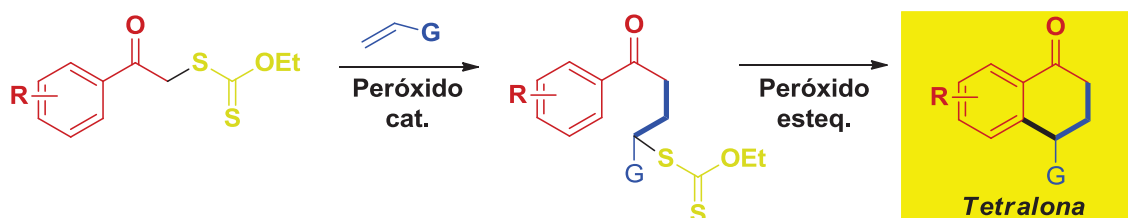


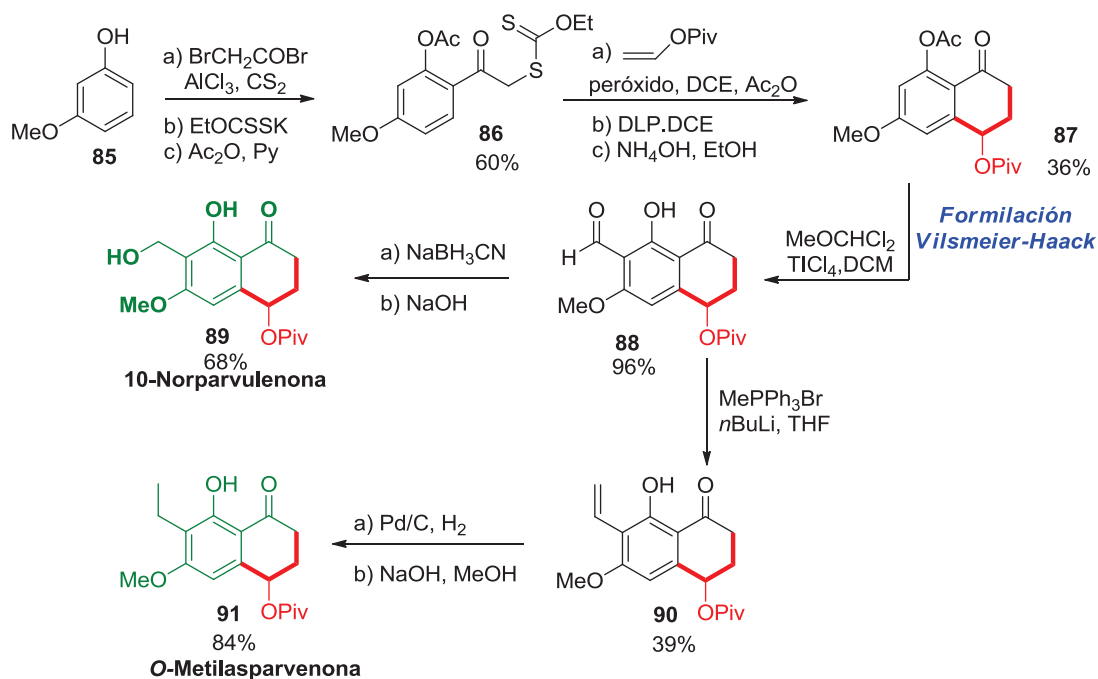
Figura 6 Representación general para la formación de las tetralonas

³⁷ (a) Cordero-Vargas A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7335. (b) Legrand, N.; Quiclet-Sire B., Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815. (c) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759.

2.2.1 Ejemplos representativos sobre la utilidad de las tetralonas

2.2.2 Síntesis total de la (\pm)-10-norparvulenona (**89**) y la (\pm)-*O*-metilasparvenona (**91**)

Estos dos productos naturales con actividad antiviral (**89**) y antidepresiva (**91**), presentan una estructura bicíclica como característica principal, misma que se sintetizó a través de una secuencia de adición-ciclación para la construcción de la tetralona **87**, funcionando esta última como precursor de ambos productos naturales³⁸ (Esquema 11). En tales estructuras, se partió del *m*-metoxifenol **85** comercialmente disponible.



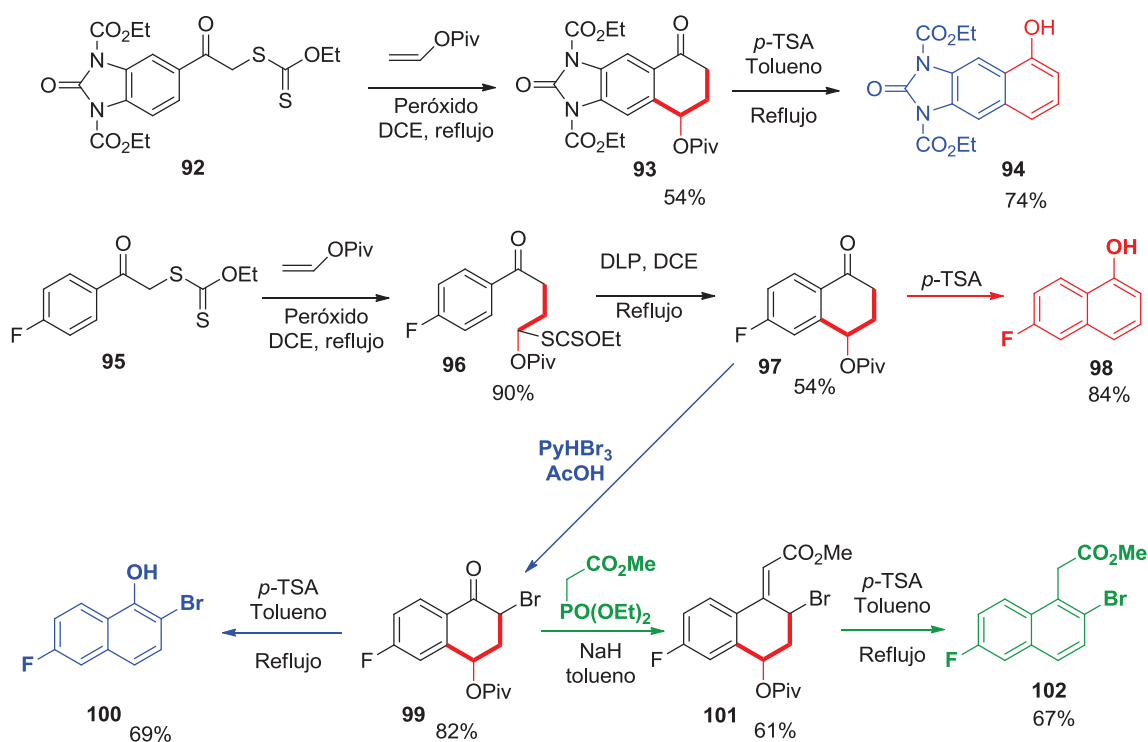
Esquema 11

2.2.3 Formación de naftalenos a partir de tetralonas

Como se ha señalado, las tetralonas son estructuras particularmente útiles y esto se hace patente al emplearlas en la preparación de naftalenos ampliamente

³⁸ Cordero-Vargas, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org Lett.* **2003**, *5*, 3717.

sustituidos mediante la correspondiente aromatización de la tetralona.³⁹ Algunos ejemplos son mostrados en el Esquema 12.



Esquema 12

2.2.4 Preparación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs)

Teniendo como antesala la importancia en el uso de este tipo de compuestos (PAHs) como ligantes en reacciones catalizadas por metales de transición⁴⁰ y como agentes de estudio para la relación estructura-actividad,⁴¹ el grupo de Zard recientemente utilizó la formación de tetralonas como preludeo para la síntesis de ciertos compuestos aromáticos policíclicos.⁴²

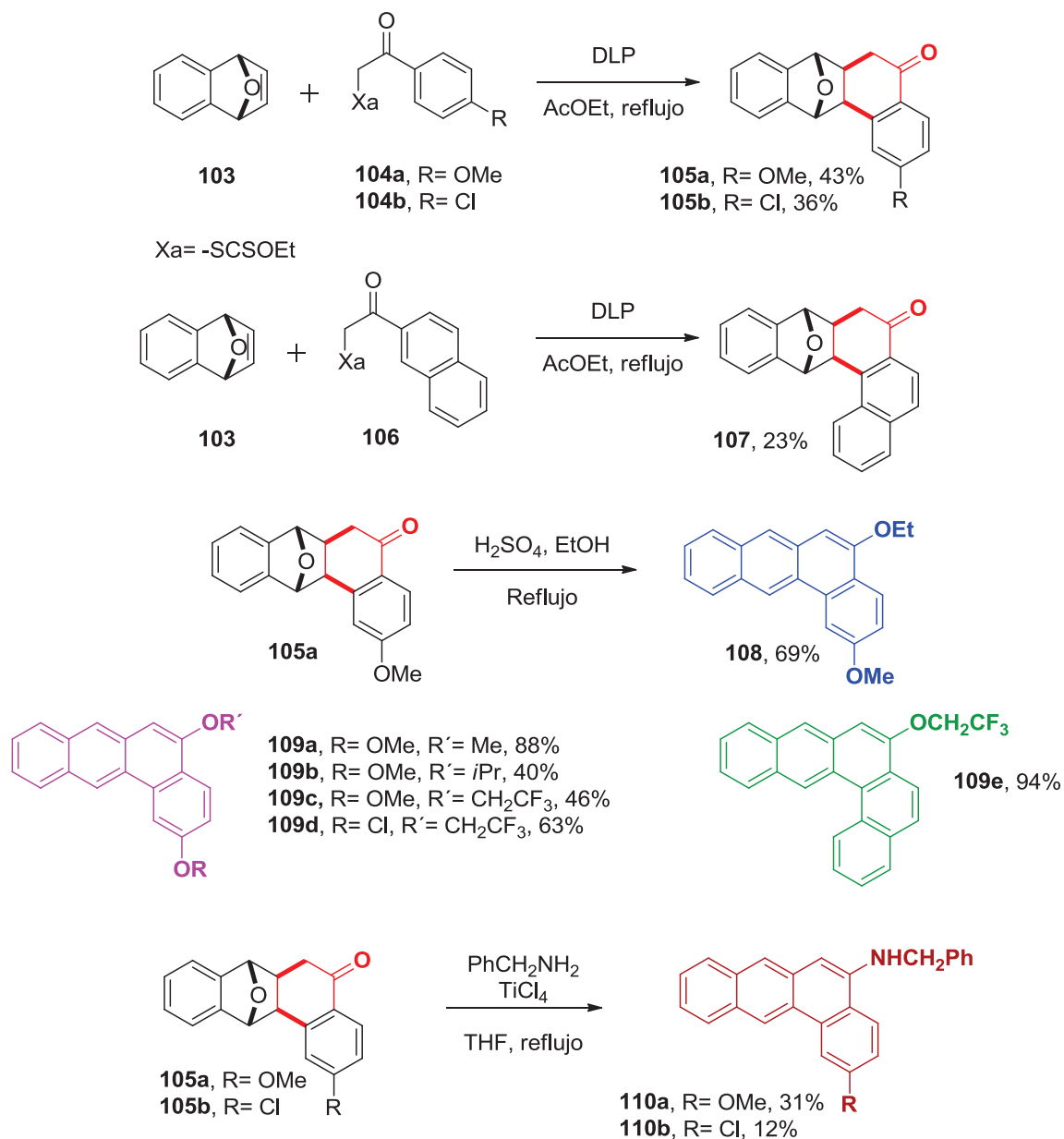
³⁹ Cordero-Vargas, A.; Pérez-Martin, I.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3018.

⁴⁰ Wiznycia, A. V.; Desper, J.; Levy, C. J. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 10034.

⁴¹ R. G. Harvey, *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Chemistry and Carcinogenicity*, Cambridge University Press, Cambridge, **1991**.

⁴² Guignard, R. F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12185.

A pesar de arrojar rendimientos moderados, esta nueva ruta proporciona un acceso atractivo a estructuras difíciles de preparar por métodos tradicionales (Esquema 13).



Esquema 13

2.3 Conclusiones

La transferencia de adición radicalaria de xantatos sobre alquenos permite la construcción rápida de estructuras ricamente funcionalizadas. A partir de que esta transferencia brinda un radical intermediario con un tiempo de vida media relativamente alto, no se necesita recurrir a la técnica de bomba de jeringa ni a altas diluciones.

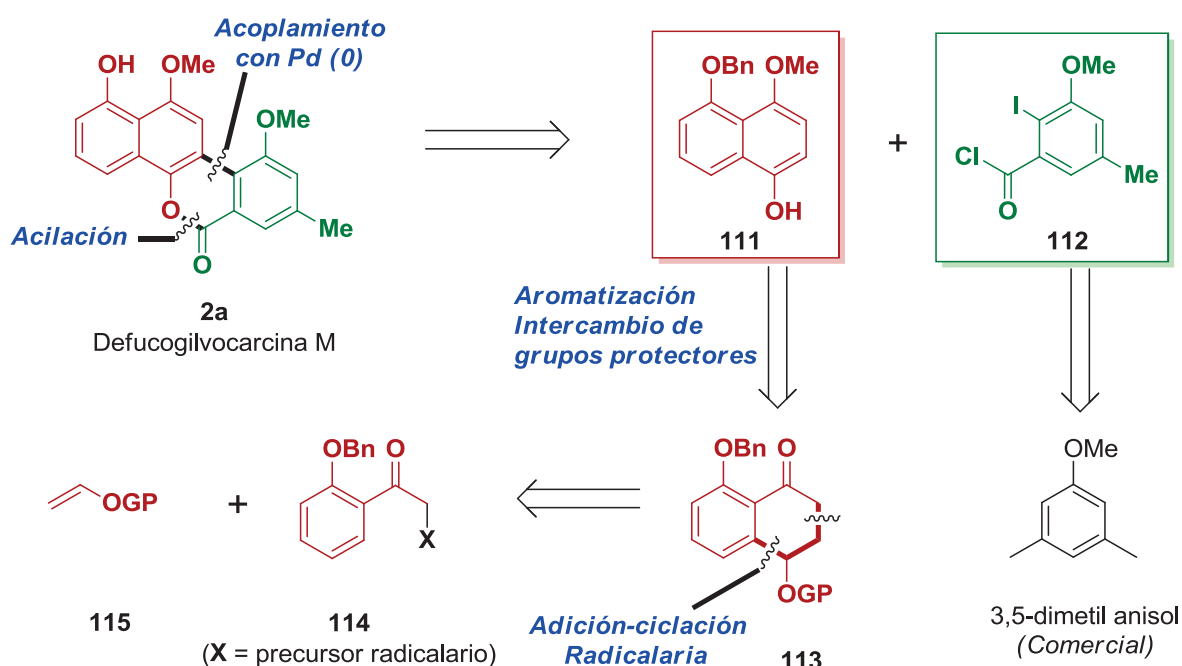
Al paso de los años, los xantatos han tenido un potencial sintético al permitir un ensamble rápido y convergente de estructuras complejas que podrían ser muy tediosas de obtener por otras rutas. Diversas familias de cadena abierta, cíclica y compuestos policíclicos pueden ser también generados. Así mismo, el procedimiento se extiende a la síntesis o modificación de derivados aromáticos y heteroaromáticos al explotar la posibilidad de usar peróxidos tanto como iniciadores de la reacción, como oxidantes en cantidades estequiométricas.

Numerosas aplicaciones a la síntesis total de productos naturales o a la solución específica de una transformación sintética pueden ser contempladas al recurrir a los xantatos.

3. Síntesis total de la defucogilvocarcina M a través de una secuencia radicalaria

3.1 Análisis retrosintético

La estrategia diseñada para la construcción de **2a** se muestra en la retrosíntesis del esquema 14, en donde se plantea que la estructura tetracíclica se podría sintetizar a través de un acoplamiento con Pd (0) y una acilación entre el cloruro de ácido **112** y el naftol **111**. Para éste último, se contempló prepararlo mediante aromatización de la tetralona **113**, la cual se obtendría a través de una secuencia de adición-ciclación radicalaria entre el xantato **114** y una olefina funcionalizada **115** que proporcionaría tanto los dos átomos de carbono necesarios para el sistema bicíclico, como el alcohol protegido y diferenciado del resto. Finalmente, el cloruro de ácido **112** se podría sintetizar a partir del 3,5-dimetilanisol siguiendo los protocolos establecidos para su preparación.⁴³



Esquema 14

⁴³ (a) Srikrishna, A.; Ravikummar, P. C. *Synthesis* **2007**, 65. (b) Liu, W.; Buck, M.; Chen, N.; Shang, M.; Taylor, N. J.; Asoud, J.; Wu, X.; Hasinoff, B. B.; Dmitrenko, G. I. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2915.

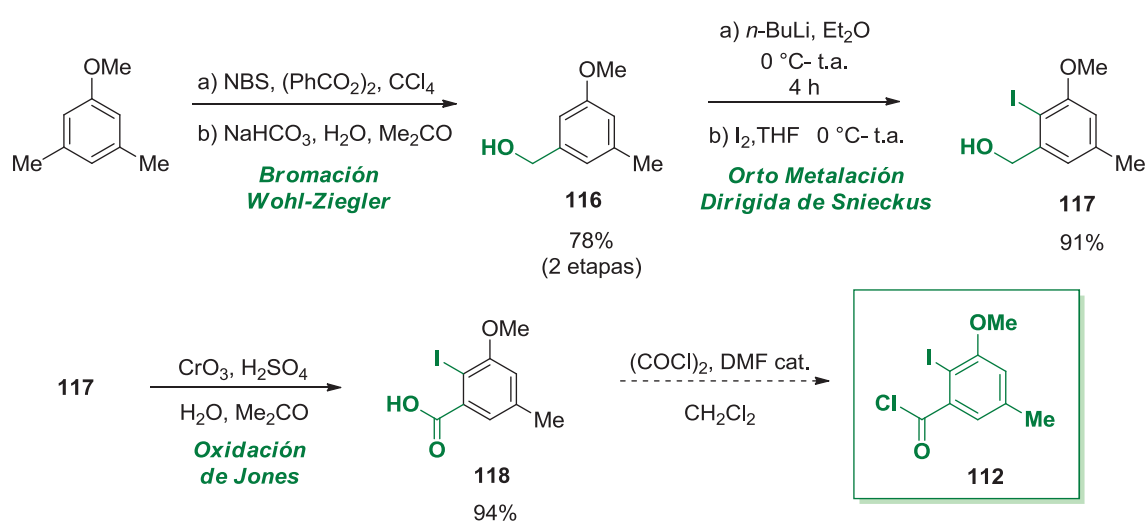
3.2 Síntesis total

3.2.1 Desarrollo y optimización de la preparación del cloruro de ácido (112)

Utilizando como producto de partida el 3,5-dimetilanisol, nuestra síntesis comenzó con la preparación del ácido **118** (Esquema15).

Primeramente, se aplicó una bromación de Wohl-Ziegler,⁴⁴ seguido de la sustitución del átomo de Br por parte del grupo hidroxilo, para generar el alcohol bencílico **116** con un 78% de rendimiento para las dos etapas. Posteriormente, se realizó una *orto metalación dirigida*⁴⁵ para dar lugar al producto yodado **117** en muy buen rendimiento (91%).

Como penúltima etapa, se llevó a cabo la oxidación de Jones,⁴⁶ logrando así obtener el ácido deseado **118**. Debido a la inestabilidad conocida de los cloruros de ácido, se optó por preparar **112** inmediatamente antes de utilizarlo.



Esquema 15

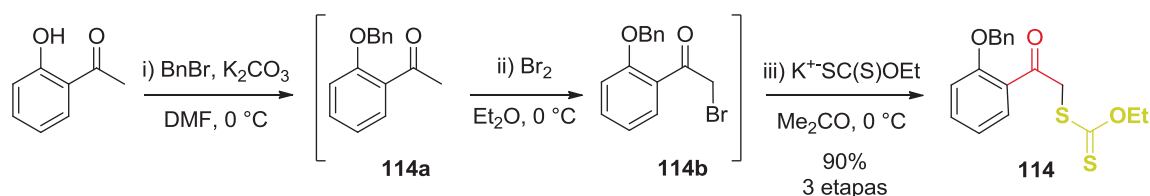
⁴⁴ *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*. 1st ed; Kurti, L., Czako, B., Eds.; Elsevier Academic Press.; USA, **2005**; pp 492-493.

⁴⁵ (a) *Ibid.*, pp 420-421. (b) Stratakis, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3024. (c) Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 2206.

⁴⁶ Sha, C. K.; Chiu, R. T.; Yang, C. F.; Yao, N. T.; Tseng, W. H.; Liao, F. L.; Wang, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4130.

3.2.2 Formación del precursor radicalario

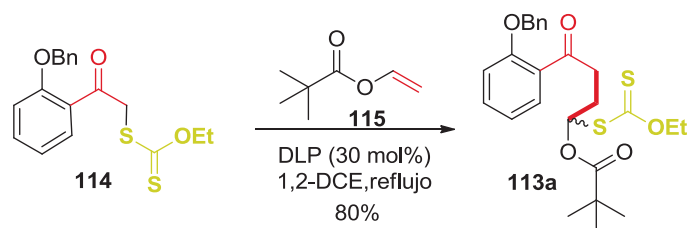
La preparación del compuesto requerido **114** se realizó satisfactoriamente a partir del producto comercial 2-hidroxiacetofenona en tres etapas, haciendo la protección del grupo hidroxilo, seguido de la bromación en posición alfa al carbonilo y finalmente la sustitución por parte de la sal de xantato (Esquema 16). Es importante recalcar que la cetona **114a** no se purificó al estar lo suficientemente pura como crudo de reacción y el bromado **114b** tampoco, ya que este último mostró ser un compuesto inestable al someterlo a la purificación. Por tanto se decidió hacer las tres etapas seguidas y purificar **114** con un excelente rendimiento global (90%).



Esquema 16

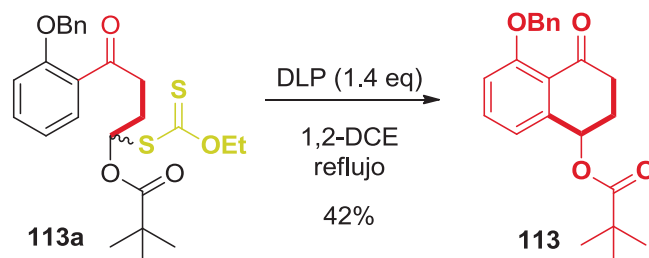
3.2.3 Síntesis de la tetralona

Teniendo disponible el precursor radicalario **114**, procedimos a realizar la primera etapa de adición radicalaria sobre la olefina **115**. Decidimos utilizar el pivalato de vinilo debido a que ha mostrado ser resistente a diversas condiciones de reacción en esta y en posteriores transformaciones.^{37, 38} Además, permitiría también la introducción de otro átomo de oxígeno, diferenciándolo en el grupo protector, como se ilustra en el Esquema 17. El producto de adición se logró obtener en buen rendimiento, cuando una solución de **114** y **115** en 1,2-dicloroetano a reflujo se trató con DLP (30 mol% agregado en pequeñas porciones).



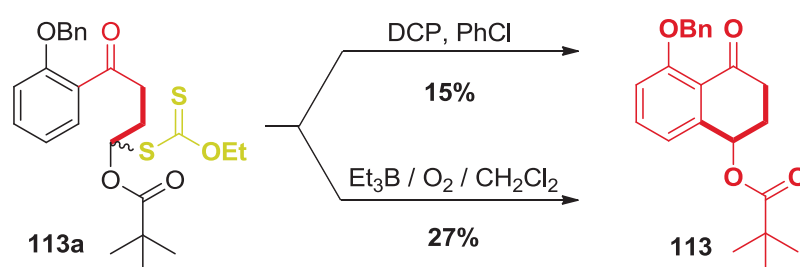
Esquema 17

Una vez obtenido el compuesto **113a**, se hizo reaccionar con 1.4 equivalentes de DLP (Esquema 18) y la ciclación esperada tomó lugar para formar la α -tetralona deseada **113** en un rendimiento del 42%.



Esquema 18

Aunque el rendimiento es moderado, la formación de la tetralona **113** sería bastante difícil de construir por otras rutas. Cabe destacar que la ciclación radicalaria se trató de optimizar usando diferentes condiciones de reacción, por ejemplo con peróxido de dicumilo (DCP) a reflujo de clorobenceno o con $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ a temperatura ambiente.⁴⁷ En ambos casos, el rendimiento obtenido de **113** fue menor (Esquema 19).



Esquema 19

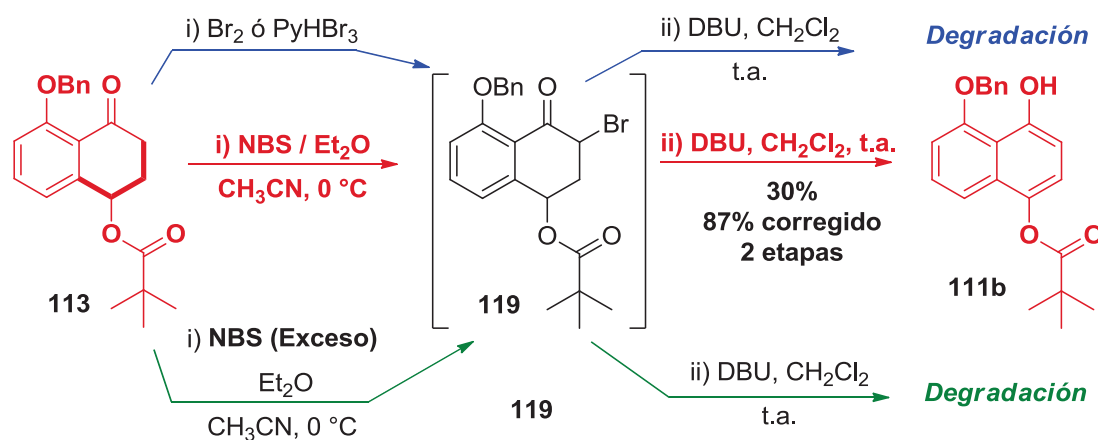
⁴⁷ (a) Yorimitsu, H.; Oshima, K. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2001**; pp 11–27. (b) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415. (c) Darmency, V.; Renaud, P. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 71-106. (d) Charrier, N.; Gravestock, D.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6520.

3.2.4 Preparación del naftaleno

Hasta este momento se había logrado sintetizar la estructura principal bicíclica, así como la diferenciación de todas las funcionalidades hidroxilo de forma protegida (OBn, OPiv y C=O de cetona), de tal manera que se procedió a llevar a cabo la aromatización de la α -tetralona.

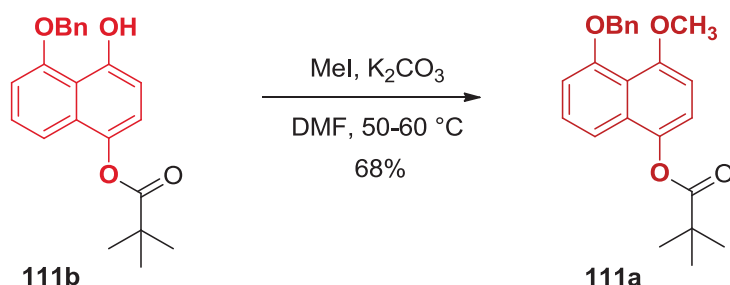
Para llevar a cabo esta tarea, se aplicó el protocolo de aromatización que consiste en una α -bromación seguido de su eliminación reportado por el grupo de Zard et al.³⁸ Sin embargo, la primera etapa usando Br₂ o PyHBr₃ como agente de bromación dio como producto mayoritario una mezcla compleja de productos y, por consiguiente, el compuesto aromático deseado en bajo rendimiento. En contraste, cuando la solución de la tetralona en una mezcla de Et₂O-CH₃CN se trató con 1.1 equivalentes de NBS, seguido de la eliminación del átomo de bromo con DBU, el naftol **111b** se obtuvo en un rendimiento global del 30% aunque sin observar conversión completa de la materia prima.

Con el propósito de incrementar el rendimiento, se forzó la reacción de bromación al adicionar cantidades extras de NBS para completar la reacción. Sin embargo, a pesar de haberse consumido completamente el producto de partida, se percibió la aparición de varios productos de degradación después del tratamiento con DBU, por lo que decidimos mantener la cantidad de 1.1 equivalentes de NBS y reciclar la tetralona sin reaccionar (Esquema 20). De esta forma, se obtuvo un rendimiento de 87% basado en la materia prima recuperada.



Esquema 20

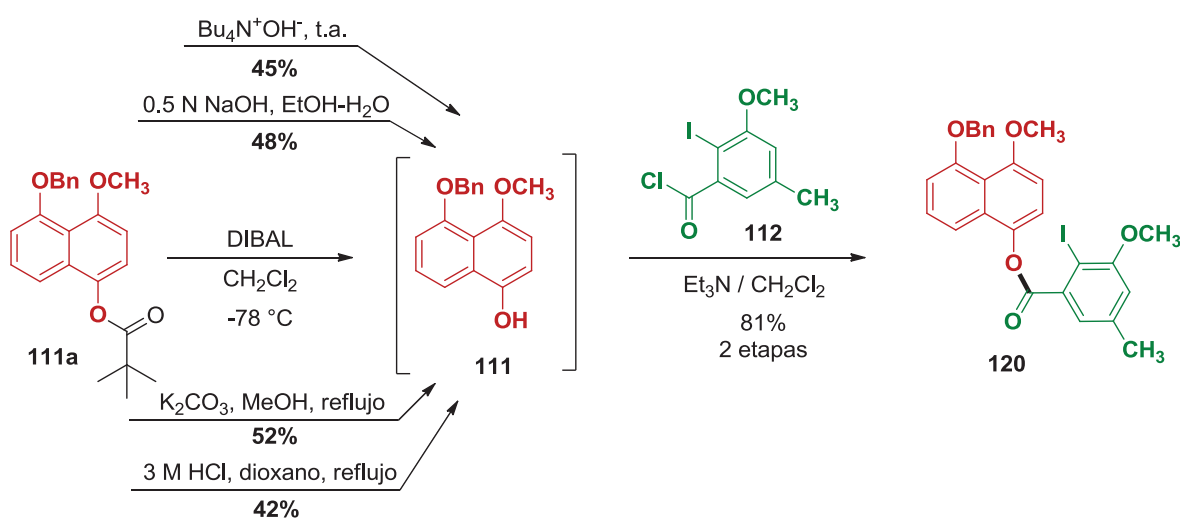
El tratamiento posterior de **111b** con yodometano y carbonato de potasio en DMF, condujo finalmente al naftaleno **111a** (Esquema 21).



Esquema 21

3.2.5 Remoción del grupo protector y esterificación

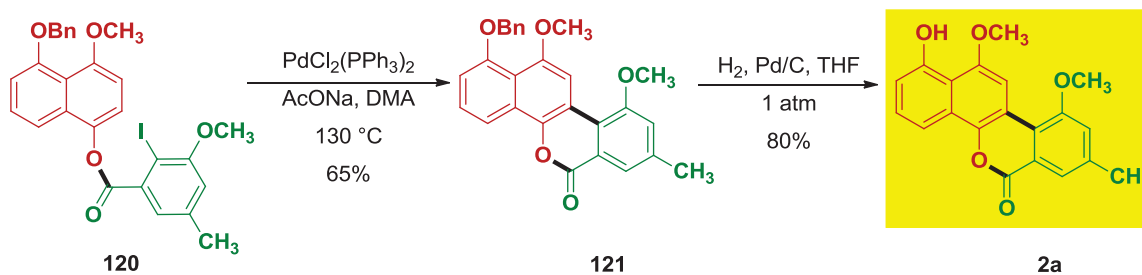
La siguiente meta que se tuvo prevista fue la desprotección del grupo pivaloilo y así obtener el naftol **111**, para realizar su purificación y debida caracterización. Después de probar varios métodos para quitar al grupo Piv, se logró la desprotección exitosamente bajo su reducción con DIBAL, sin embargo, se encontró que el naftol aislado era inestable, por lo que se optó por utilizarlo como crudo de reacción e inmediatamente aplicar la esterificación con el cloruro de ácido **112** (Esquema 22). Después de doce horas de agitación, el producto acilado se logró obtener en buen rendimiento (81% para dos etapas).



Esquema 22

3.2.6 Consumación de la síntesis total de la desfucogilvocarcina M

Con el éster clave **120** y teniendo el átomo de yodo situado apropiadamente, se logró la ciclación catalizada por paladio (Esquema 23). En este contexto, las transformaciones finales descritas por Martin et al.,^{17b} incluyendo la desbencilación, condujo a la desfucogilvocarcina M (**2a**) en buen rendimiento.⁴⁸ Todos los datos físicos y espectroscópicos coincidieron plenamente con los reportados por los grupos de Suzuki^{19e} y Snieckus.^{17d}



Esquema 23

⁴⁸ Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 602.

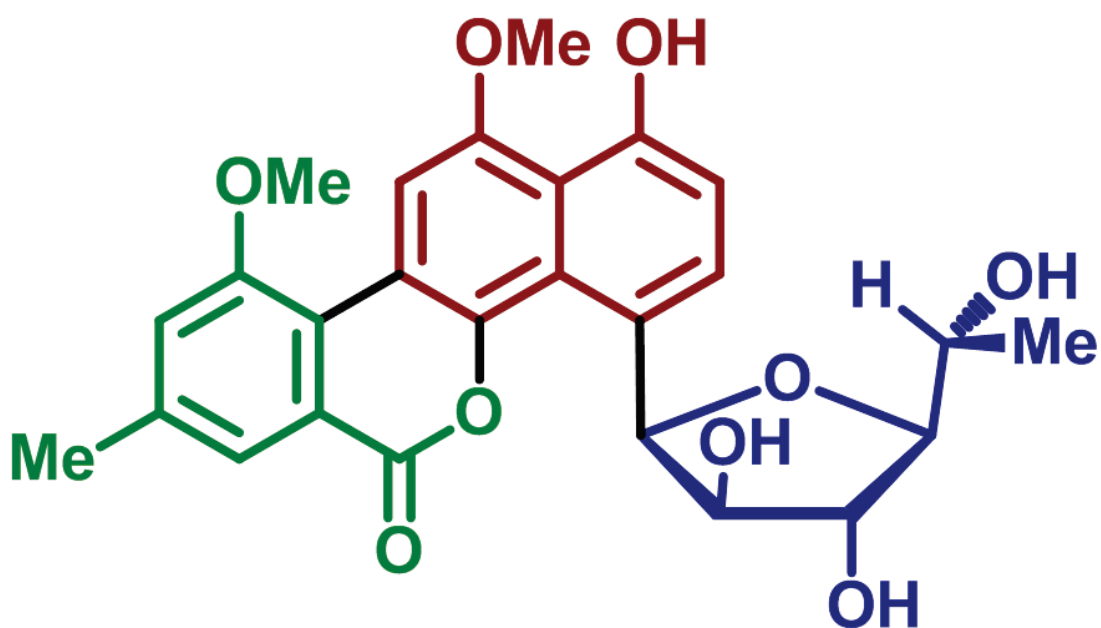
3.3 Conclusiones

Se completó la síntesis total de la desfucogilvocarcina M (**2a**). La ruta descrita se basó en la preparación de una α -tetralona, una estructura de enorme valor sintético al tener presente tres oxígenos con diferentes sustituyentes, a través de una secuencia de adición-ciclación radicalaria, seguida de su aromatización y empleando como precursores radicalarios a los xantatos.

Esta estrategia es convergente y podría ser aplicada para la síntesis de otros aglicones presentes en el grupo de los policétidos.



Capítulo 2



1. Introducción

Los carbohidratos son una de las cuatro principales clases de moléculas biológicamente importantes, junto con los ácidos nucleicos, las proteínas y los lípidos.⁴⁹ Debido a su abundancia en la naturaleza, los carbohidratos son fuente de interés e inspiración al exhibir retos sintéticos presentes en sus estructuras.

La importancia creciente de los carbohidratos en química medicinal,⁵⁰ la aparición en el mercado del primer fármaco oligosacárido totalmente sintético⁵¹ y los problemas de impurezas relacionados con su aislamiento biológico,⁵² son desafíos que se combinan para proporcionar muchas oportunidades para los químicos en el campo de la investigación sintética.

Por otro lado, la reacción central en la que giran todos los proyectos sintéticos radica en la formación del enlace glicosídico, ya que prepararlo de manera estereoselectiva es una dificultad muy particular. Sin embargo, el uso comercial de los carbohidratos como fármacos ha sido significativamente limitado por la labilidad hidrolítica de tal enlace. Con el advenimiento de los C-glicósidos,⁵³ esta limitante promete ser superada al abrir caminos para una nueva generación de productos basados en carbohidratos.

⁴⁹ Marth, J. D. *Nat. Cell Biol.* **2008**, *10*, 1015.

⁵⁰ (a) Galan, M. C.; Benito-Alifonso, D.; Watt, G. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3598. (b) Murrey, H. E.; Hsieh Wilson, L. C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1708.

⁵¹ Petitou, M.; van Boeckel, C. A. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3118.

⁵² Zhang, Z.; Weiwer, M.; Li, B.; Kemp, M. M.; Daman, T. H.; Linhardt, R. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5498.

⁵³ (a) Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* **1994**, *1*. (b) Postema, M. H. D. *C-Glycoside Synthesis*, CRC Press, London, **1995**. (c) Levy D.E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides*, Elsevier, Oxford, **1995**. (d) Hannesian, S. *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **1997**; pp 505-542. (e) Skrydstrup, T.; Vauzeilles, B.; Beau, J. M. en *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinay, P., Eds.; Wiley-VCH, **2000**, Vol. 1, p. 495. (f) Postema, M. H. D.; Calimente, D. en *Glycochemistry. Principles, Synthesis, and Applications*; Wang, P. G.; Bertozzi, C. R., Eds.; Dekker: New York, **2001**; pp 77-131. (g) Meo, P. en *Carbohydrates, Best Synthetic Methods*, 1st ed.; Osborn, H. M. I., Ed.; Elsevier Academic Press., UK, **2003**, pp 337-384. (h) Levy, D. E.; Fügedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, **2006**; pp 285-364. (i) Nishikawa, T.; Adachi, M.; Isobe, M. En *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*; Fraser-Reid, B.; Kuniaki, T.; Thiem, J., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 2 ed., **2008**, Vol. 1, pp 756-811. (j) Stick, R. V., Williams, S. J. *Carbohydrates: the essential molecules of life. 2nd*, Elsevier; UK, **2009**; pp 186-202.

1.1 Definición de los C-glicósidos

Los glicósidos comprenden básicamente cuatro clases de compuestos que se integran por los acetales, hemiaminales, tioacetales y C-glicósidos. Estos últimos ocurren cuando un átomo de carbono reemplaza al átomo de oxígeno exocíclico, propiciando generalmente una cierta estabilidad a la acción ácida. De acuerdo a estas afirmaciones, las definiciones estructurales son ilustradas en la Figura 7.

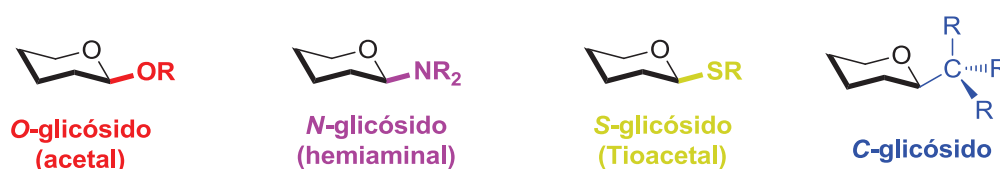


Figura 7

1.1.1 La presencia de los C-glicósidos en la naturaleza

A pesar de que en años recientes los C-glicósidos han atraído la atención, no fueron inventados por los químicos sintéticos, sino por la naturaleza misma. Algunas estructuras representativas son la aquayamicina⁵⁴ con actividad antibiótica y la showdomicina⁵⁵ con propiedades antibacteriales y antitumorales. Otras estructuras basadas en flavonas como la aloina,⁵⁶ la antraquinona⁵⁷ y la anformicina,⁵⁸ también están presentes en metabolitos marinos como la palitoxina y la maitotoxina,⁵⁹ que son dos de las sustancias más tóxicas conocidas, así como la familia de las gilvocarcinas (**1a-c**) con actividad antitumoral y presentadas en el capítulo anterior (Figura 8).

⁵⁴ Sezaki, M.; Kondo, S.; Maeda, K.; Umezawa, H.; Ohno, M. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5171.

⁵⁵ Hanessian, S.; Pernet, A.G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, *33*, 111.

⁵⁶ (a) Gruen, M.; Franz, G. *Pharmazie* **1979**, *34*, 669. (b) Graf, E.; Alexa, M. *Planta Med.* **1980**, *38*, 121.

⁵⁷ (a) Adinolfi, M.; Lanzetta, R.; Marciano, C. E.; Parrilli, M.; Giulio, A. D. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4435. (b) Carte, B. K.; Carr, S.; DeBrosse, C.; Hemling, M. E.; Mackenzie, L.; Offen, P.; Berry, D. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1815.

⁵⁸ Humber, D. C.; Mulholland, K. R.; Stoodley, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 283.

⁵⁹ Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 339.

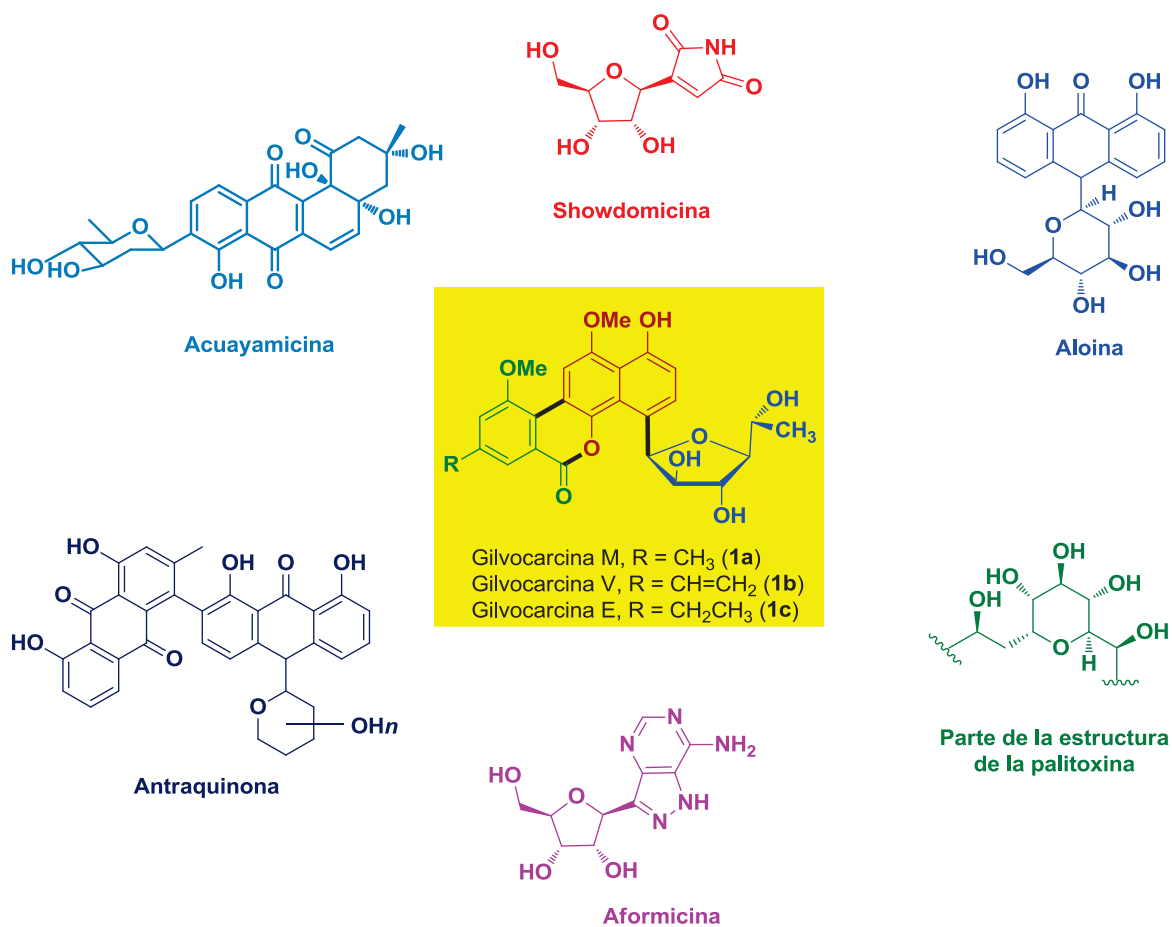


Figura 8

1.2 Los C-arilglucósidos

Se designan así cuando el carbohidrato está unido directamente a una fracción aromática a través de un enlace C-C (Figura 9). Como se mencionó anteriormente, estas moléculas exhiben diversas actividades biológicas y han tenido gran interés sintético en los últimos años.

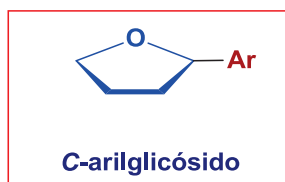


Figura 9

Para llevar a cabo su síntesis, se deben tomar en consideración dos aspectos que atañen a su selectividad:

1. *La regioselectividad de la sustitución aromática*: Sintéticamente, el control regioquímico del enlace glicosídico respecto al grupo hidroxilo fenólico es un desafío. De tal modo que los C-arilglicósidos se pueden clasificar en cuatro grupos que se muestran a continuación en la Figura 10.⁶⁰

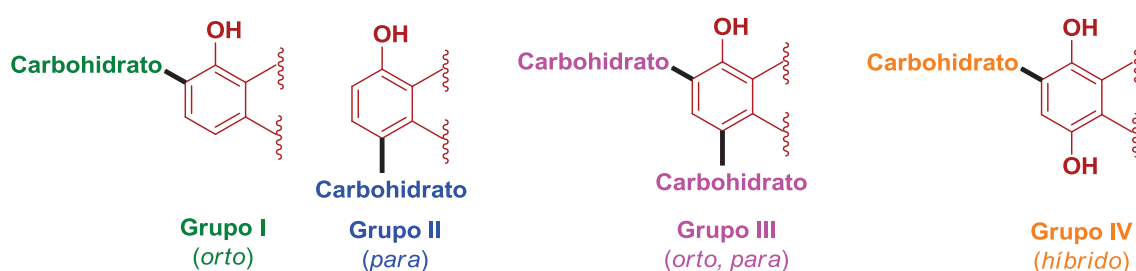


Figura 10

2. *La estereoselectividad del carbono anomérico*: A diferencia de los O-glicósidos, el efecto anomérico⁶¹ no es el factor estereoelectrónico dominante. La selectividad de los anómeros α o β depende del método aplicado y de la estabilidad termodinámica de dichos anómeros.

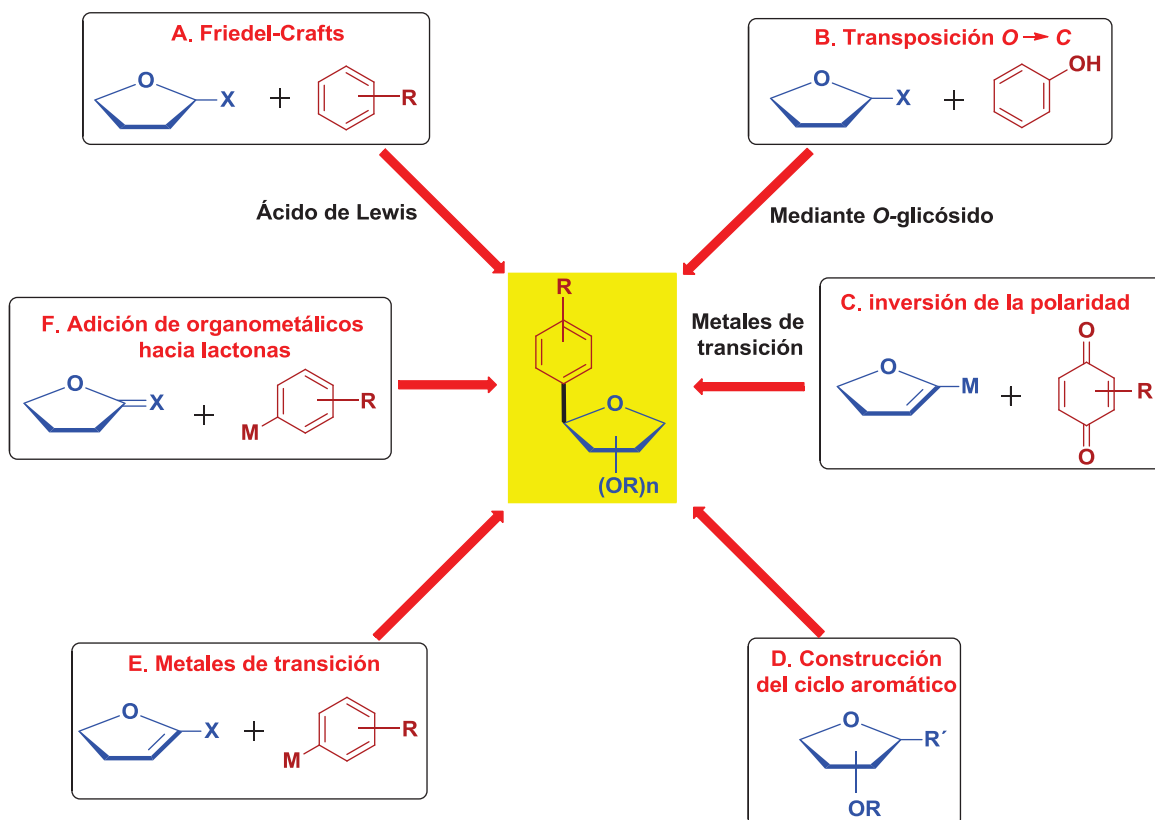
1.2.1 Métodos generales para la síntesis de C-arilglicósidos

Existe una variedad de métodos para la síntesis regio y estereoselectiva de C-arilglicósidos. En su mayoría, las estrategias se basan en la formación directa del enlace entre el carbohidrato y el anillo aromático. Sin embargo, ninguno de estos métodos es general, ya que el éxito de éstos depende muchas veces de los sustituyentes presentes en la parte aromática.

⁶⁰ Parker, K. A. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2135.

⁶¹ (a) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer-Verlag, Berlin, **1983**. (b) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019. (c) Takahashi, O.; Yamasaki, K.; Hohno, Y.; Ohtaki, R.; Ueda, K.; Suezawa, H.; Umezawa, Y.; Nishio, M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1202.

Las diversas estrategias que permiten preparar C-arilglucósidos se pueden clasificar en seis grupos de acuerdo al tipo de reacción empleada para formar el enlace C-C. Dichas vías se muestran en el Esquema 24.



Esquema 24

Método A: es una reacción de acoplamiento tipo Friedel-Crafts basada en la activación de un donador glicosídico a través de un ácido de Lewis, seguido de la captura del ión oxonio por un compuesto aromático rico en electrones.

Método B: similar al anterior con la excepción de que el aceptor glicosídico es el componente aromático como un fenol o naftol.

Método C: basado en el concepto de inversión de la polaridad, se emplean aniones derivados de glicales como donadores del enlace glicosídico y quinonas como aceptores.

En este caso, la rearomatización de la quinona y una funcionalización del doble enlace del glicial son necesarias para la obtención del producto final.

Método D: consiste en emplear un precursor que ya posea en enlace glicosídico C-C con una configuración fija en el carbono anomérico y en funcionalizarlo para construir la parte aromática vía reacciones de cicloadición, condensación con dianiones o por reacción con carbenos de Fisher.

Método E: radica en la arilación de olefinas catalizada por paladio apoyándose principalmente en reacciones de tipo Stille y Tsuji-Trost.

Método F: caracterizado por realizar el acoplamiento entre aromáticos metalados sobre carbohidratos apropiados, como glicosil halogenuros o lactonas.

1.3 Métodos

1.3.1 A Friedel-Crafts

El acoplamiento de un compuesto aromático sobre un donador glicosídico activado es un método clásico para la síntesis de C-arilglicósidos.^{53a-j} La glicosidación tipo Friedel-Crafts^{62a-c} (**A**) se perfiló como la primera estrategia para la preparación de este tipo de compuestos. Debido a las condiciones de reacción drásticas (uso de ácidos de Lewis fuertes), los rendimientos son muchas veces bajos y la selectividad⁶³ es, salvo en algunos casos,⁶⁴ difícil de controlar.

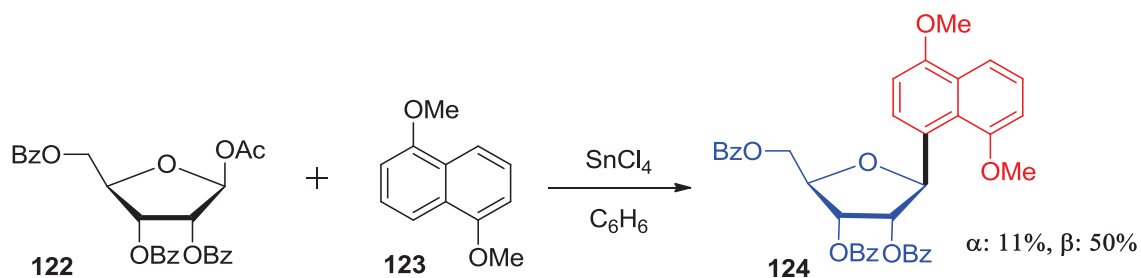
En el Esquema 25 se muestra un ejemplo típico en donde se sintetizó el C-ribofuranósido **124** a partir de la reacción del naftaleno metoxisustituido **123** en presencia de un ácido de Lewis.⁶⁵ Como se observa, bajo estas condiciones, se obtiene una mezcla de anómeros en una proporción de 1:5 (α/β).

⁶² (a) Hurd, C. D.; Bonner, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1664. (b) Kalvoda, L.; Farkaa, J.; Sorm, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2297. (c) Stewart, A. O.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4289.

⁶³ Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 833.

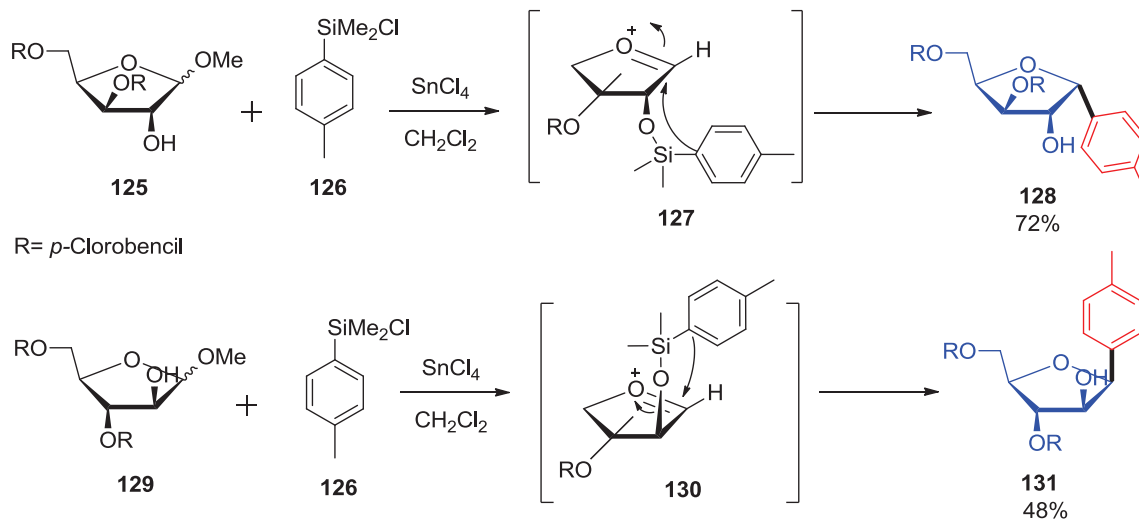
⁶⁴ Martin, O. R.; Rao, S. P.; Kurz, K. G.; El-Shenawy, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8698.

⁶⁵ Hamamichi, N.; Misaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3771.



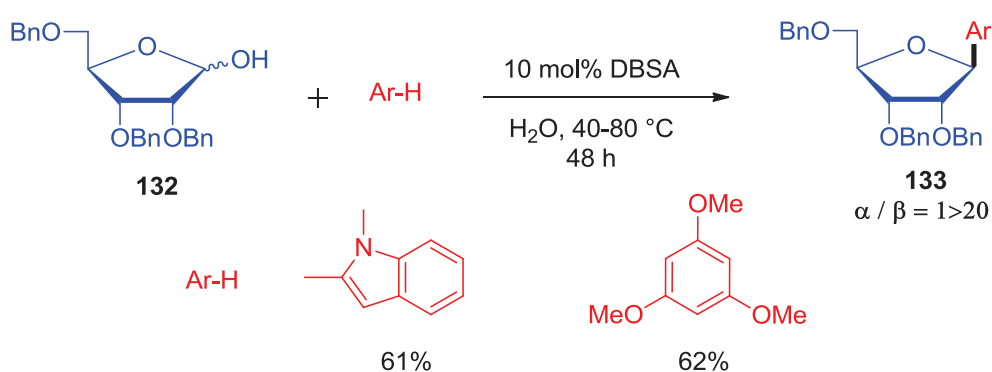
Esquema 25

Un proceso novedoso de C-arilglicosidación intramolecular y estereoselectivo fue el desarrollado por Martin.⁶⁴ En este procedimiento, se logran obtener productos 1,2-*cis* (**128** y **131**) al emplear derivados de la xilofuranosa **125** y arabinofuranosa **129** con un derivado fenildimetilsilano **126**. En la presencia de SnCl₄ se genera un intermediario de tipo oxocarbenio (**127**, **130**) favoreciendo el ataque nucleofílico *ipso* y a su vez la migración correspondiente del anillo aromático (Esquema 26). En este método, el factor que controla la estereoselectividad es la formación de un puente temporal de silicio, que permite que el ataque del nucleófilo se produzca del mismo lado del OH en posición C2, por lo que es indispensable que el alcohol en esta posición se encuentre libre en el glicósido de partida.



Esquema 26

Recientemente, el grupo de Kobayashi reportó la deshidratación de alcoholes bencílicos bajo una sustitución nucleofílica en agua utilizando ácido dodecibencensulfónico (DBSA) como surfactante (Esquema 27). Mediante esta metodología “verde”, se llevó a cabo la formación de una gran variedad de diarilmetanos e indoles sustituidos. Más aún, su metodología se pudo extender a la C-glicosidación de 1-hidroxiazucares **132** y los productos obtenidos **133** se dieron en buenos rendimientos y con una notable relación anomérica.⁶⁶

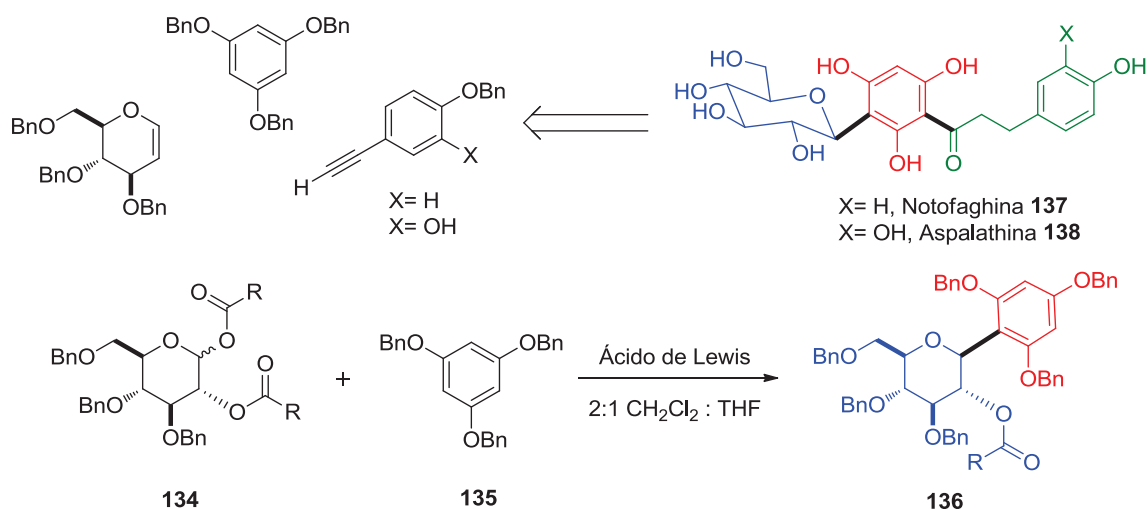


Esquema 27

En algunos casos es necesario realizar un estudio minucioso para decidir qué ácido de Lewis arroja mejores resultados y qué sustituyentes son los apropiados sobre el carbohidrato para lograr la selectividad deseada. Estos detalles fueron observados por Minehan et al.⁶⁷ durante el desarrollo de la síntesis total de la notofaghina **137** y de la aspalathina **138**, productos naturales con actividad antioxidante. Su grupo de investigación basó su estrategia en emplear compuestos aromáticos ricos en electrones como nucleófilos y al utilizar grupos protectores con menor volumen estérico sobre el carbohidrato y que al mismo tiempo involucraran una participación anquimérica sobre la reacción de glicosidación. En el Esquema 28 se muestra también la tabla de resultados obtenida para la optimización del ácido de Lewis, siendo el TMSOTf (ensayo 4) el que mejor rendimiento generó.

⁶⁶ Shirakawa, S.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 311.

⁶⁷ Yepremyan, A.; Salehani, B.; Minehan, T. G. *Org. Lett.* **2011**, *12*, 1580.



Ensayo	Ácido de Lewis (equiv)	R	Rendimiento % 136 (basado en el material de partida recuperado)
1	TMSOTf (10)	(CH ₃) ₃ C	55 (76)
2	TESOTf (10)	(CH ₃) ₃ C	50 (75)
3	BF ₃ •OEt ₂ (10)	(CH ₃) ₃ C	<5
4	TMSOTf (5)	(CH₃)₂CH	65 (86)
5	SnCl ₄ (5)	(CH ₃) ₂ CH	45 (50)
6	InCl ₂	(CH ₃) ₂ CH	<5
7	Et ₂ AlCl (5)	(CH ₃) ₂ CH	<5
8	TMSOTf (12)	C ₆ H ₁₁	30 (54)
9	TMSOTf (5)	CH ₃	43 (66)

Esquema 28

1.3.2 B. Transposición O→C

Este procedimiento utiliza como producto de partida un fenol (o naftol) como componente aromático, lo que otorga ciertas ventajas tanto en la reactividad del nucleófilo⁶⁸ (más activado que un compuesto aromático protegido), como en términos de regio y estereoselectividad.⁶⁹ A pesar de estas ventajas, tanto esta estrategia como la primera (método **A**) no pueden ser aplicadas cuando el sistema aromático posee grupos electroattractores, ya que en este caso el sistema no estaría lo suficientemente activado para realizar el acoplamiento de tipo Friedel-Crafts.

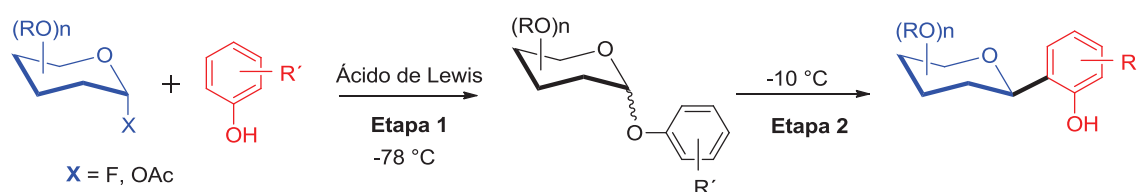
⁶⁸ Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4629.

⁶⁹ (a) Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6935. (b) Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Hona, H.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6185.

Además, el empleo de ácidos de Lewis puede implicar ciertas incompatibilidades con otros grupos funcionales presentes en la molécula.

Considerando la existencia en la naturaleza de C-arilglucósidos con un enlace glicosídico en posición *orto* al fenol, el grupo liderado por Suzuki desarrolló los trabajos pioneros para sentar las bases de esta metodología.^{69a-b}

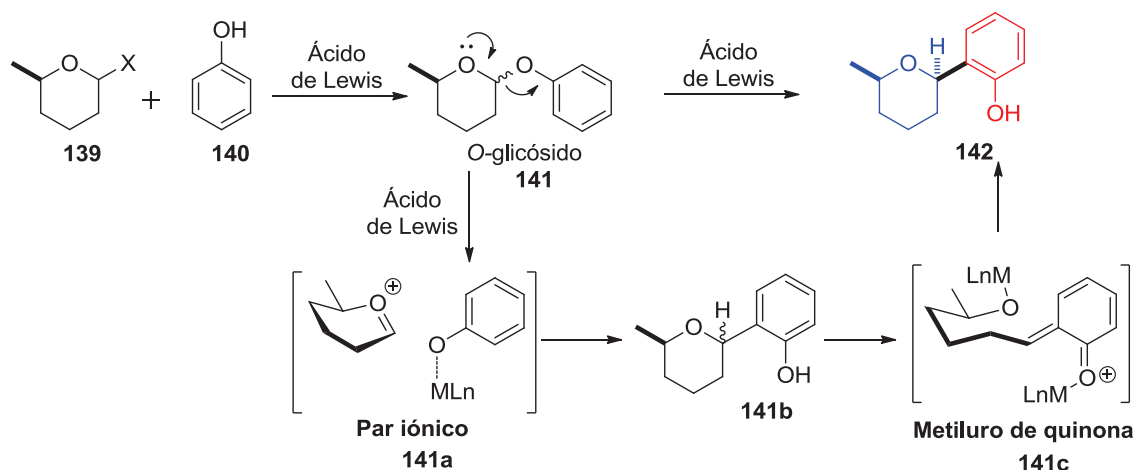
Después de la activación con el ácido de Lewis, el donador glicosídico reacciona rápidamente con el fenol a baja temperatura (-78 °C) para generar el O-glicósido (etapa 1). Conforme se va subiendo la temperatura (entre -15 y -10 °C), el O-glicósido sufre la conversión *in situ* al correspondiente C-glicósido (etapa 2). En el esquema 29 se muestra el mecanismo de transposición.



Esquema 29

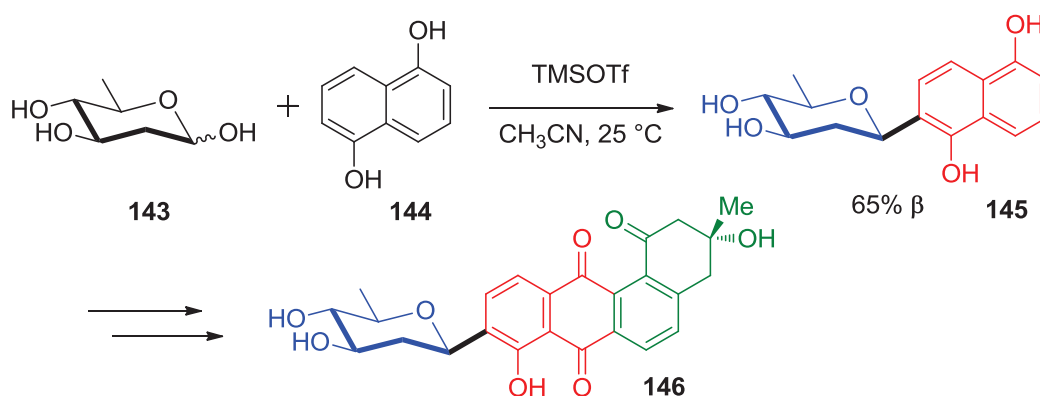
El mecanismo de la transposición no es tan simple como parece (Esquema 30). La reacción procede a través de un par iónico **141a** generado a partir del O-glicósido **141**, seguido de una recombinación para dar el C-glicósido *orto*-sustituido **141b**. Bajo las condiciones del ácido de Lewis, que es el responsable del equilibrio de los anómeros,⁷⁰ se produce la anomerización vía un metiluro de quinona **141c** para dar el producto termodinámicamente más estable **142**.^{53d, 69a}

⁷⁰ Hosoya, T.; Ohashi, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 663.



Esquema 30

La síntesis de productos naturales a través de la transposición de O→C ha mostrado ser un método eficiente,⁷¹ y se ha podido reproducir, bajo una novedosa estrategia de C-glicosidación al emplearla la D-olivosa **143** sin grupos protectores y acoplarla con el naftalenodiol **144**, utilizando TMSOTf como ácido de Lewis para dar como producto exclusivo el anómero β **145**, intermediario en la síntesis de la urdamicinona B **146** (Esquema 31).⁷²

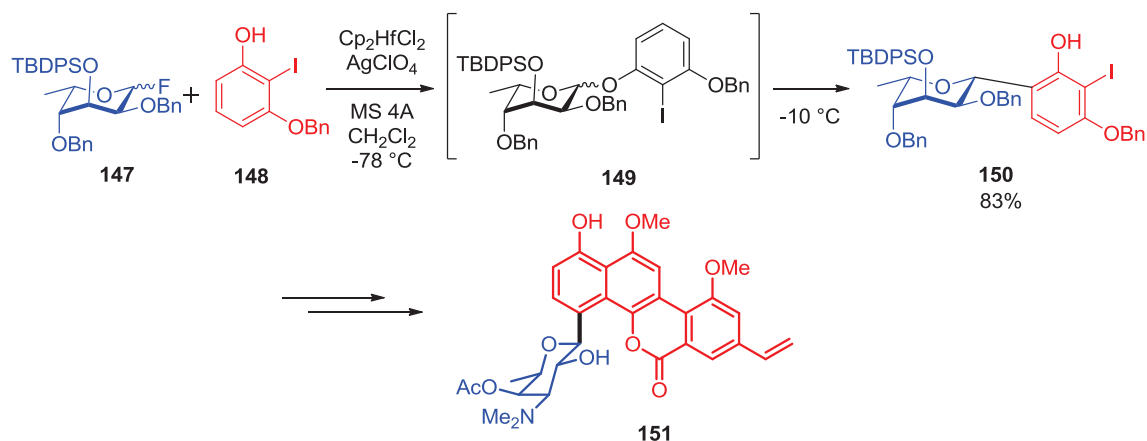


Esquema 31

⁷¹ (a) Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Jona, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6892. (b) Matsumoto, T.; Sohma, T.; Yamaguchi, H.; Kurata, S.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, 263. (c) Matsumoto, T.; Sohma, T.; Yamaguchi, H.; Kurata, S.; Suzuki, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7347. (d) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Suzuki, K. *Synlett* **1996**, 433. (e) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Suzuki, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16533. (f) Matsumoto, T.; Yamaguchi, H.; Tanabe, M.; Kuriyama, Y.; Yasui, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8393

⁷² Matsuo, G.; Miki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S.; Toshima, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7101.

La síntesis total de la ravidomicina **151** demuestra la fortaleza de esta metodología para la preparación de antibióticos estructuralmente complejos⁷³ (Esquema 32). El aducto de O-glicosidación **149** entre el fluoroglicosil **147** y el fenol **148** se preparó por una combinación con Cp_2HfCl_2 y AgClO_4 , mismo que promueve subsecuentemente la transposición para dar el C-arilglicósido **150**.



Esquema 32

Si bien diversos ácidos de Lewis pueden ser utilizados para lograr esta transposición, como $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$,⁷⁴ SnCl_4 ,⁷⁵ TMSOTf ,^{73, 76} y $\text{Cp}_2\text{MCl}_2\text{-AgX}$ ($\text{M} = \text{Zr}, \text{Hf}$),⁷⁷ su elección es determinante para el rendimiento y la estereoselectividad deseada. Mediante un estudio cauteloso, el grupo de Suzuki también reportó el empleo de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ como un catalizador eficiente para la transposición de O a C-glicósidos.⁷⁸

⁷³ Futagami, S.; Ohashi, Y.; Imura, K.; Hosoya, T.; Ohmori, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1063.

⁷⁴ Para el uso de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en la transposición O→C-glicósido: (a) Brimble, M. A.; Davey, R. M.; McLeod, M. D.; Murphy, M. *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 787. (b) Kumazawa, T.; Onda, K.; Okuyama, H.; Matsuba, S.; Sato, S.; Onodera, J. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1007. (c) Andrews, F. L.; Larsen, D. S.; Larsen, L. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 15.

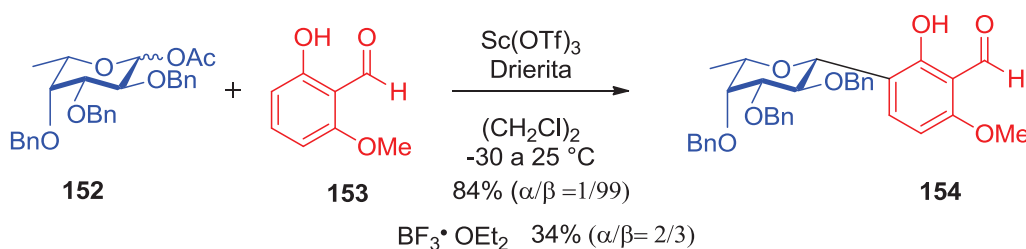
⁷⁵ Para uso de SnCl_4 : Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4629.

⁷⁶ Para uso de TMSOTf : (a) Mahling, J.-A.; Schmidt, R. R. *Synthesis* **1993**, 325. (b) Toshima, K.; Matsuo, G.; Ishizuka, T.; Ushiki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2307.

⁷⁷ Para la combinación de $\text{Cp}_2\text{MCl}_2\text{-AgX}$ ($\text{M} = \text{Zr}, \text{Hf}$), ver (a) Matsumoto, T.; Maeta, H.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3567. (b) Suzuki, K. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2175.

⁷⁸ Ben, A.; Yamauchi, T.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Synlett* **2004**, 225.

Empleando el $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, habilitaron un acoplamiento eficaz (84% de rendimiento y selectividad $\alpha/\beta = 1/99$) entre el glicosil acetato **152** y un derivado fenólico electrónicamente deficiente **153**, lo que conlleva a reducir su carácter nucleofílico (Esquema 33). La misma reacción con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dió 38% de rendimiento con baja selectividad ($\alpha/\beta = 2/3$).



Esquema 33

1.3.3 C. Inversión de la polaridad

No es tan habitual encontrar en la literatura un procedimiento de C-arylglucosidación que implique una reacción entre un carbohidrato nucleófilo y un aromático electrófilo como una estrategia inversa o *umpolung*,⁷⁹ no obstante, dignifican una poderosa herramienta para su construcción.⁸⁰ Con este método a disposición, sólo es necesario encontrar un aceptor electrofílico acorde, que subsecuentemente, podrá ser transformado a un sistema aromático.

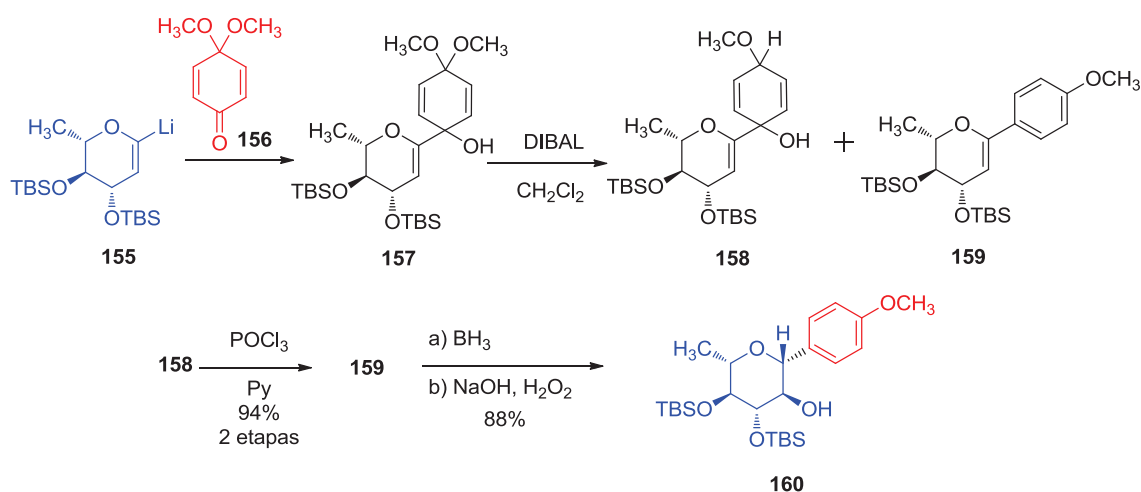
El grupo de Parker ha desarrollado una estrategia *umpolung* cautivadora para la síntesis de C-arylglucósidos que depende de la adición de un glicol litiado a quinonas y sus derivados. Durante sus primeros trabajos, Parker fracasó al intentar utilizar quinonas desprotegidas.^{81a} Sin embargo, los cetales de quinona como **156** funcionaron de manera apropiada, permitiéndole a la postre utilizar quinonas desprotegidas (Esquema 34).^{81c, d}

⁷⁹ Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 239.

⁸⁰ Parker, K. A. en *Glycomimetics: Modern Synthetic Methodologies*; Roy, R.; ACS Symposium Series: Washington, DC, **2005**, Cap. 5, pp 93-105.

⁸¹ (a) Parker, K. A.; Coburn, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8516. (b) Parker, K. A.; Coburn, C. A.; Johnson, P. D.; Aristoff, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5547. (c) Parker, K.A.; Koh, Y.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11149. (d) Parker, K.A.; Coburn, C.A.; Koh, Y.H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2938.

Seguendo este concepto, la adición del glicol litiado **155** al monocetal de la quinona **156** formó el aducto **157** que posteriormente fue reducido. Dicha reducción arrojó una mezcla de C-arilglicósidos, por un lado el producto de aromatización reductiva **159** y por el otro un producto cetal quinol **158** (Esquema 34). El tratamiento de la mezcla **158** y **159** con POCl_3 resultó en la formación exclusiva de **159**. La respectiva olefina en **159** fue hidratada empleando el protocolo hidrobioración/oxidación regio- y estereoselectiva proporcionando **160**.^{81d}



Esquema 34

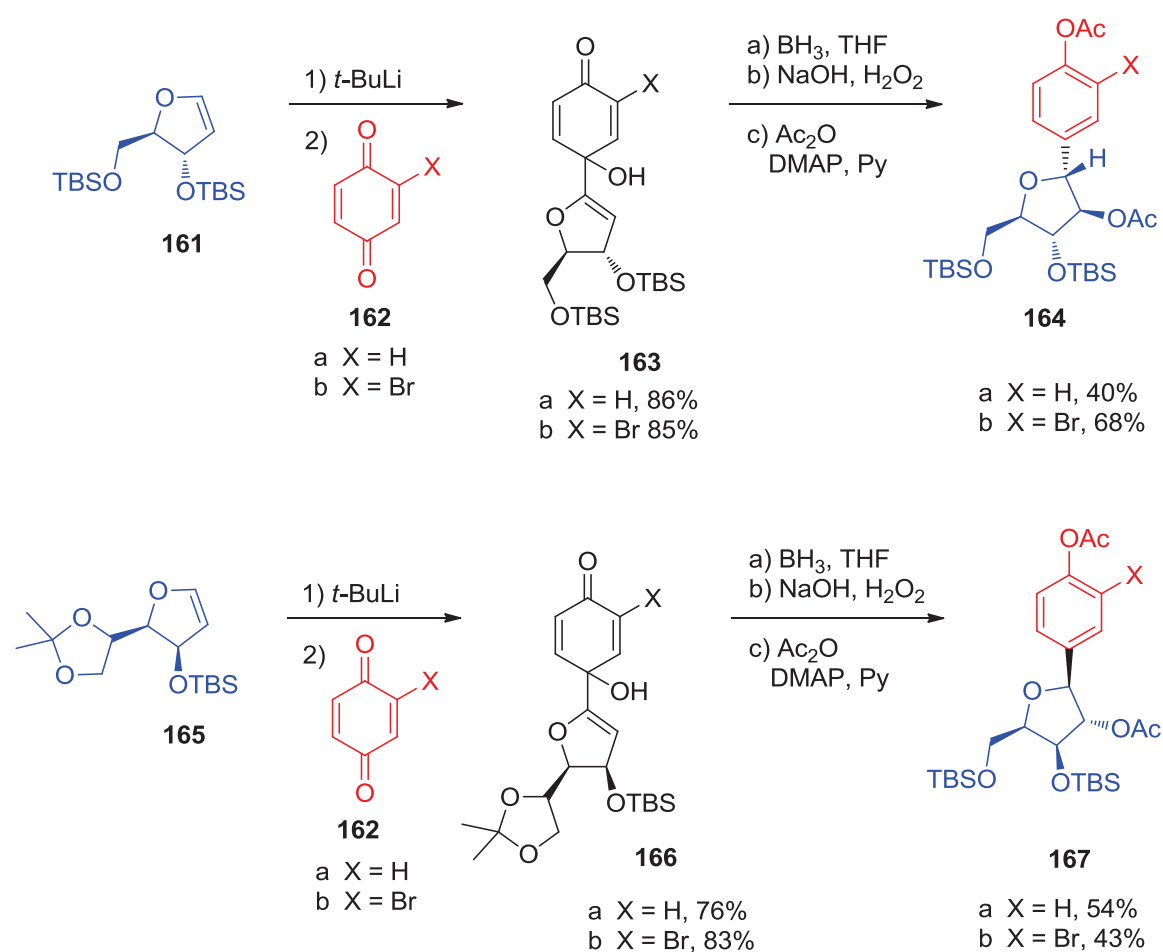
Este método es notable en el sentido de que es uno de los pocos que permite el acceso a los cuatro grupos que integran los C-arilglicósidos (Figura 10).

El grupo de Parker también pudo extender su metodología para la síntesis de C-arilfuranósidos **164** y **167**,⁸² al utilizar el *trans* glicol furanósido **161** preparado a partir de la D-ribosa⁸³ y el *cis* glicol furanósido **165** de la D-manosa.⁸⁴ Estos últimos, previamente litiados, se adicionaron a las quinonas **162a-b** dando a la aromatización reductiva, los productos esperados (Esquema 35).

⁸² Parker, K. A.; Su, D. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2191.

⁸³ (a) Ireland, R. E.; Thaisrivongs, S.; Vanier, N.; Wilcox, C. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 48. (b) Ireland, R. E.; Norbeck, D. W.; Mandel, G. S.; Mandel, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3285.

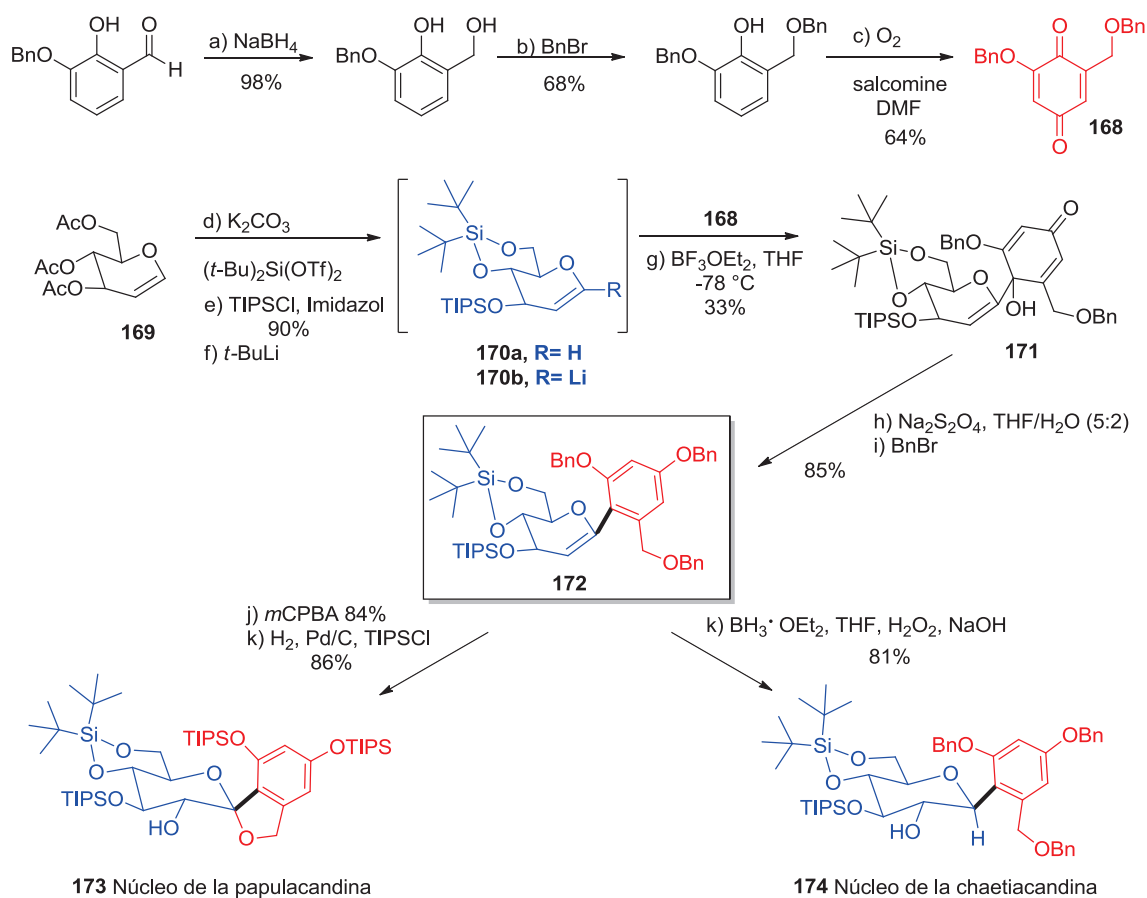
⁸⁴ Ghosh, A. K.; McKee, S. P.; Thompson, W. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6500.



Esquema 35

A través de una secuencia de adición del anión/aromatización reductiva, el grupo de Parker realizó la síntesis del núcleo estructural de la papulacandina (**173**) y la chaetiandina (**174**) (Esquema 36).⁸⁵ Para este caso, la adición del glicol litiado **170b** sobre la quinona **168** procedió con un rendimiento relativamente bajo. Sin embargo, fue posible recuperar 58% de **170a** y reutilizarla en un nuevo ensayo. La aromatización reductiva de **171** seguida de la bencilación del OH fenólico generó **172**, el cual fue un intermediario en la preparación de los productos naturales **173** y **174**.

⁸⁵ Parker, K. A.; Georges, A. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 497.

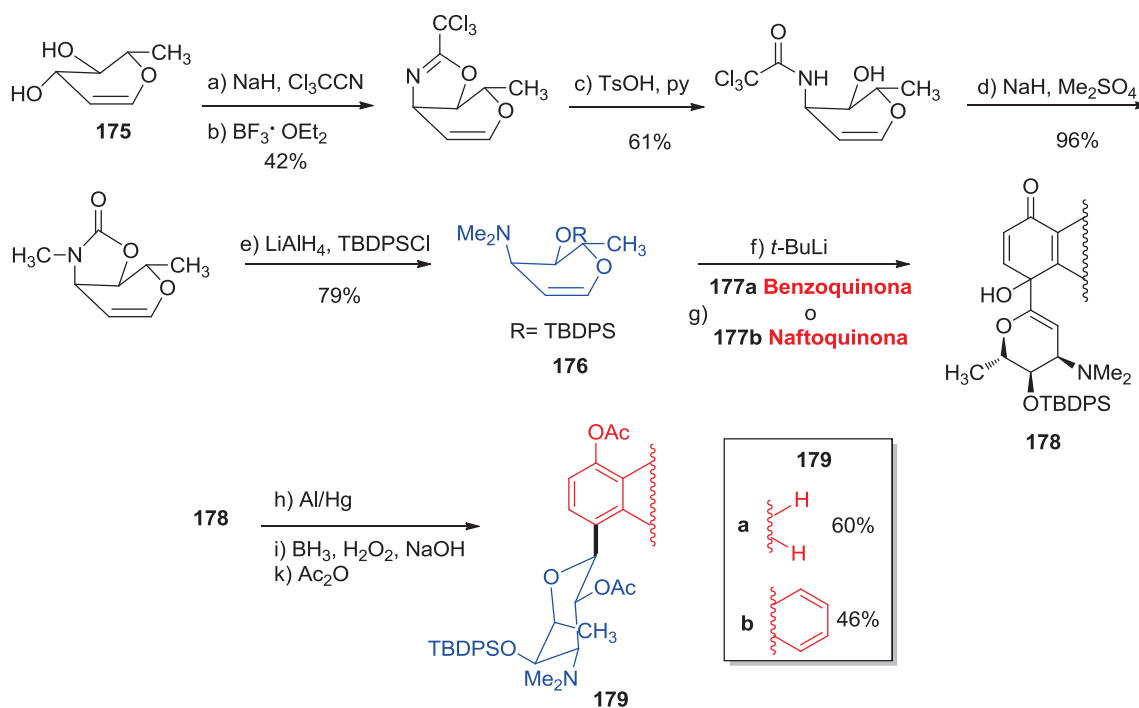


Esquema 36

Recientemente, el mismo grupo publicó dos trabajos dirigidos a las síntesis de la ravidomicina y de las pluramicinas. Para el primer caso (Esquema 37), llevaron a cabo la preparación de un C-arilaminoglicósido **179** a través del aminoglicical **176**, preparado a partir del rhamnol **175**⁸⁶ y una quinona **177a** o **177b**.⁸⁷ Por último, para la aromatización reductiva, los aductos obtenidos **178** se trataron con amalgama de Al/Hg seguido de BH₃·THF a temperatura ambiente.

⁸⁶ (a) Link, J.T.; Raghavan, S.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 552. (b) Link, J.T.; Gallant, M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3782.

⁸⁷ Parker, K. A.; Su, Dai-Shi. *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 187.



Esquema 37

En relación al segundo caso, que son los estudios modelo hacia las pluramicinas,⁸⁸ resalta su metodología que se basa en una transposición de tipo dienol-fenol,⁸⁹ evidenciando que un aminoglicol como sustituyente (**186** y **189**) puede migrar soportando las condiciones de reacción (Esquema 38). Este procedimiento se perfila como un método atractivo para la preparación de aril bis C-aminoglicósidos **190** (grupo 3, Figura 11).

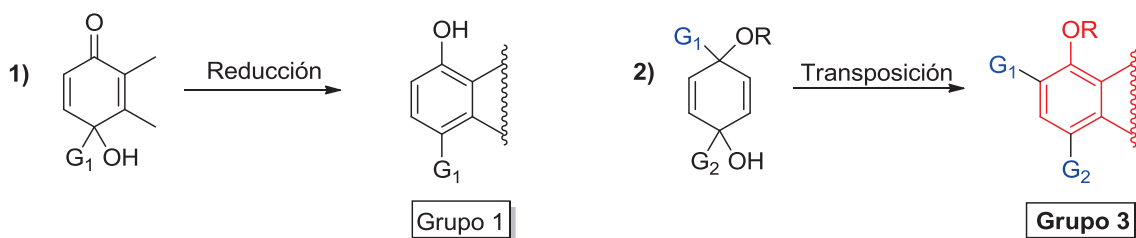
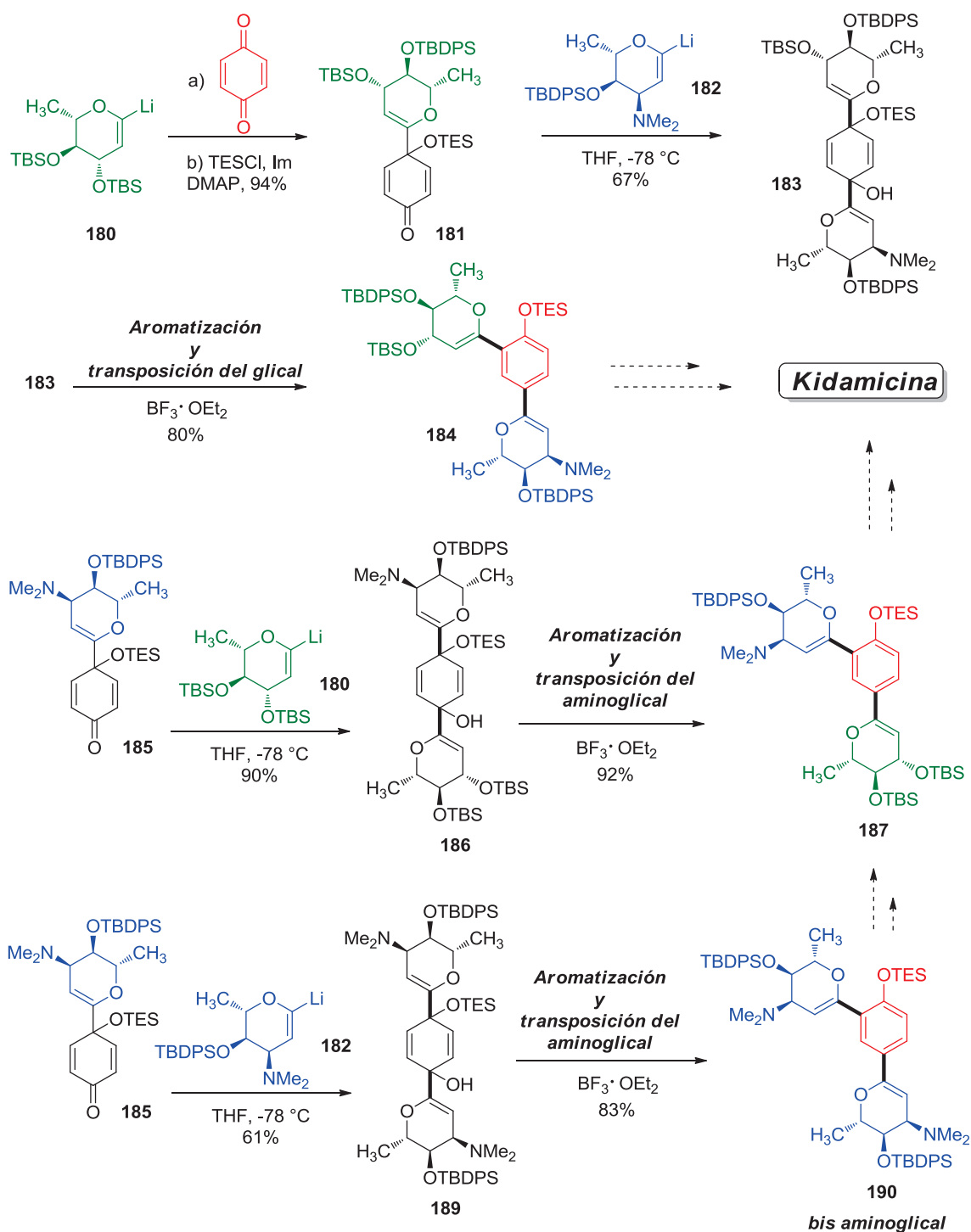


Figura 11

⁸⁸ Parker, K. A.; Su, Dai-Shi. *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 199.

⁸⁹ Parker, K. A.; Koh, Y.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11149;



Esquema 38

1.3.4 D. Construcción del ciclo aromático

Durante los últimos años han aparecido en la literatura algunos ejemplos interesantes que detallan la preparación de C-arilglucósidos a través de un glucósido de configuración fija y al mismo tiempo funcionalizado, que posteriormente será utilizado para la formación de la parte aromática.

Dentro de las estrategias seguidas preponderan las reacciones de cicloisomerización catalizadas por Rh⁹⁰ o Ru⁹¹ o bien por reacción con carbenos de Fischer,⁹² ciclación de ácidos 3-alcoxicarbonil-3,5-hexadienoicos,⁹³ condensaciones con dianiones,⁹⁴ cicloadiciones⁹⁵ y recientemente la secuencia de Metátesis/Diels-Alder.⁹⁶

1.3.4.1 Cicloisomerizaciones

El grupo comandado por McDonald aplicó una reacción de cicloisomerización catalizada por rodio que les permitió el acceso a las C-antracilinas (Esquema 39).⁹⁰ Su trabajo comenzó con la conversión de la lactona **191** al alquinil glicol **192** por métodos estándar. La exposición de **193** o **194** con el dicetodiino **195** en presencia del catalizador de Wilkinson y con un disolvente prótico generó los productos **196** y **197**, respectivamente.

⁹⁰ McDonald, F. E.; Zhu, H. Y. H.; Holmquist, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6605.

⁹¹ (a) Yamamoto, Y.; Saigoku, T.; Ohgai, T.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2004**, 2702. (b) Yamamoto, Y.; Saigoku, T.; Ohgai, T.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1768.

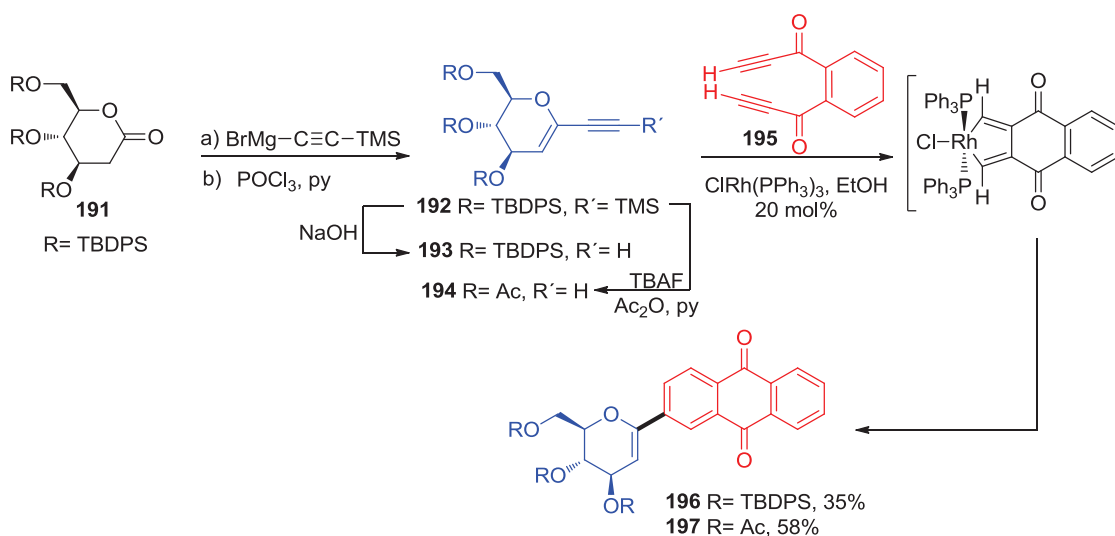
⁹² (a) Pulley, S. R.; Carey, J. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5275. (b) Dötz, K. H.; Ehlenz, R.; Paetsch, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2376. (c) Dötz, K. H.; Paetsch, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 487. (d) Dötz, K. H.; Ehlenz, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1751.

⁹³ Fuganti, C.; Serra, S. *Synlett* **1999**, 1241.

⁹⁴ Yamaguchi, M.; Horiguchi, A.; Ikeura, C.; Minami, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 434.

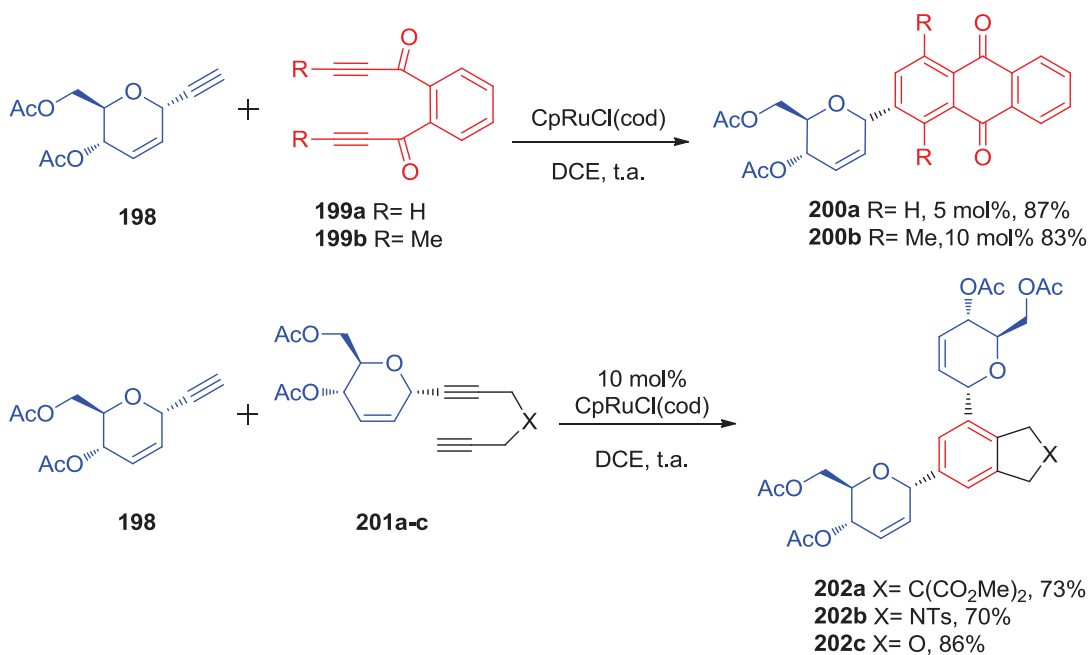
⁹⁵ (a) Kaelin, D. E.; Lopez, O. D.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6937. (b) Kaelin, D. E.; Sparks, S. M.; Plake, H. R.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12994. (c) Apsel, B.; Bender, J. A.; Escobar, M.; Kaelin, D. E.; Lopez, O. D.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1075. (d) Martin, S. F. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 63. (f) O'Keefe, B. M.; Mans, D. M.; Kaelin, D. E.; Martin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15528.

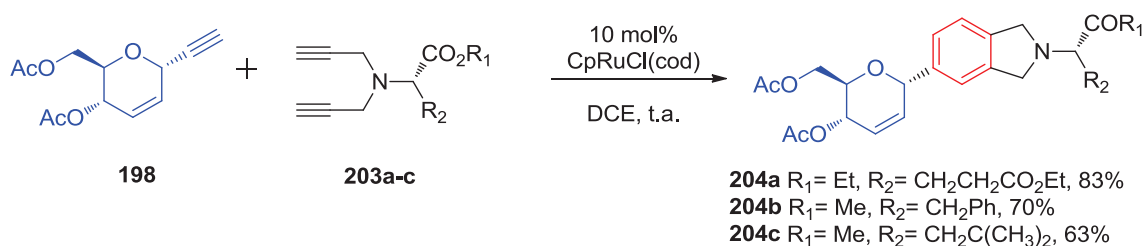
⁹⁶ (a) Subrahmanyam, A. V.; Palanichamy, K.; Kaliappan, K. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8545. (b) Kaliappan, K. P.; Subrahmanyam, A. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1121.



Esquema 39

De forma muy similar, Yamamoto et al. desarrollaron un protocolo general mediante el uso del catalizador CpRuCl(cod)⁹¹ bajo condiciones suaves de reacción y encontrando compatibilidad con una amplia variedad de grupos funcionales, favoreciendo la síntesis de C-arylglucósidos incluyendo las antraquinonas **200a-b**, los bis C-arylglucósidos **202a-c** y los C-arylglucósidos aminoácidos **204a-c** (Esquema 40).

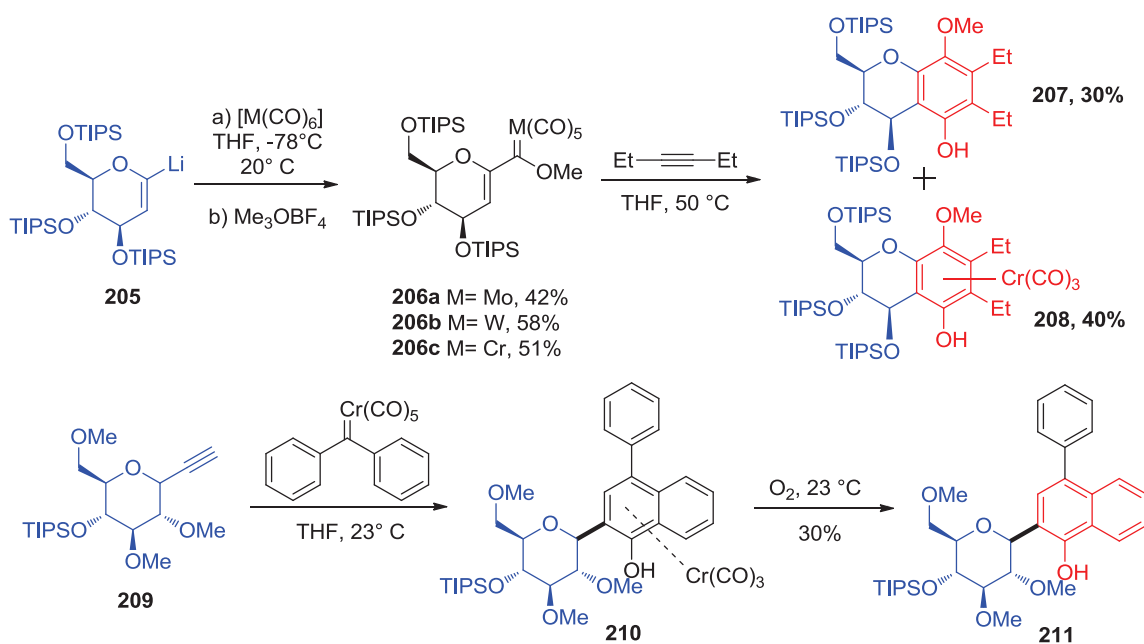




Esquema 40

1.3.4.2 Carbenos de Fisher

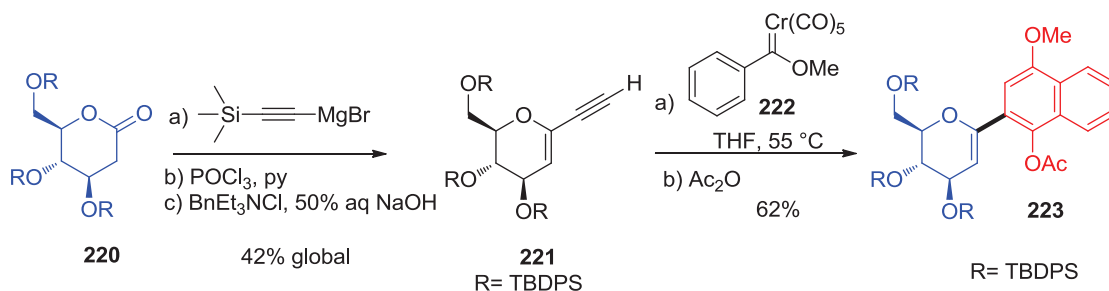
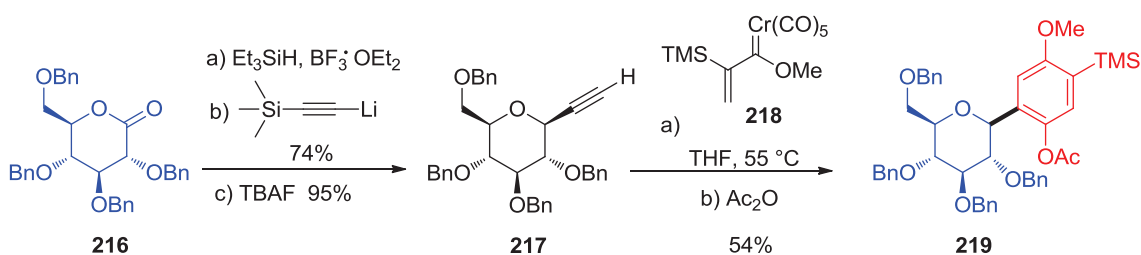
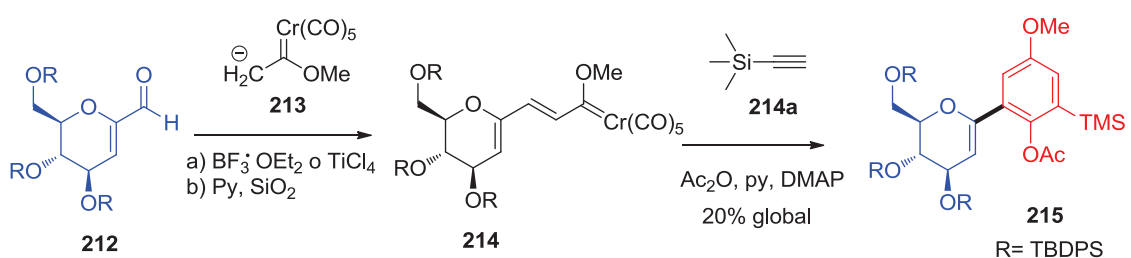
Dötz y colaboradores prepararon diversos y novedosos glicosideno carbenos (**206a-c**) a través del glicial litiado **205** y el carbonilo metálico apropiado (Esquema 41). La utilidad sintética de los carbenos formados se demostró por la reacción con el 3-hexino dando la mezcla del aducto **207** y el complejo **208**.^{92b} El mismo grupo realizó una benzanelación (reacción de Dötz)⁹⁷ para formar un hidroxinaftil C-glicósido **211** mediante un difenil carbeno.^{92c}



Esquema 41

⁹⁷ (a) Dötz, K. H.; Stendel, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227. (b) Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3591. (c) De Meijere, A., Schirmer, H., Duetsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3964. (d) Dötz, K. H., Tomuschat, P. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 187. (e) Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081. (f) Dötz, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 644.

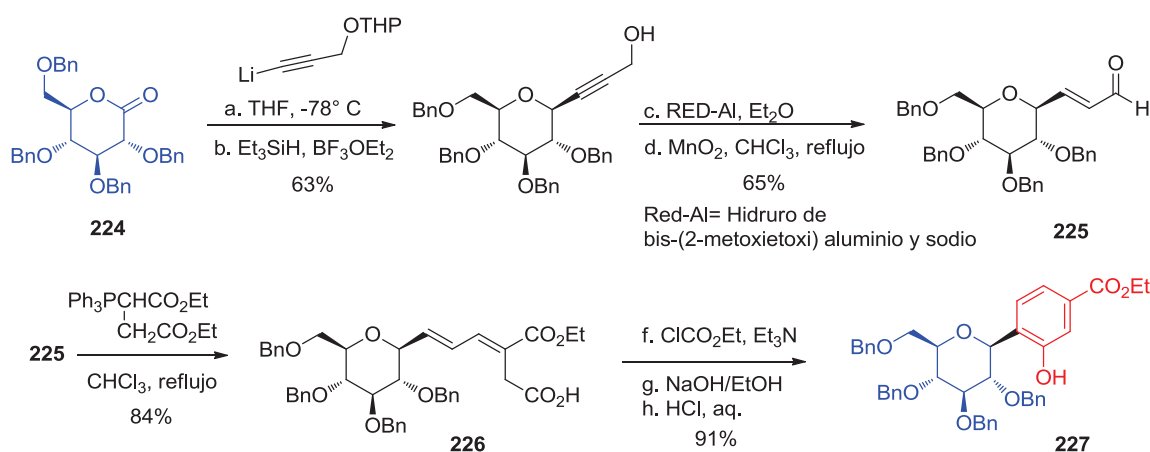
El grupo de Pulley también se apoyó en la reacción de Dötz al emplear un carbeno glicosidado de cromo **214** y un alquino simple sustituido **214a**, o bien entre un carbohidrato C-alquínilsustituido **217** y un carbeno alquenil cromo **218** (Esquema 42). Inspirados en sus resultados iniciales, decidieron probar con otros sustratos con el propósito de llevar a cabo la formación de naftoles, sin embargo, se encontraron con serias dificultades. A pesar de ello, lograron obtener el naftaleno **223** con un rendimiento moderado.^{92a}



Esquema 42

1.3.4.3 Ciclación de ácidos 3-alcoxicarbonil-3,5-hexadienoicos

Serra y Fugati⁹³ desarrollaron un método para la preparación de fenoles sustituidos vía una ciclación 1,6-electrocíclica de ácidos hexadienoicos,⁹⁸ permitiendo la obtención de un intermediario que se utilizó como producto de partida para la síntesis de algunos antibióticos piranonaftoquinonas (Esquema 43).⁹⁹ A partir de la tetrabencilgluconolactona **224**, sintetizaron el aldehído γ -gluconopiranososa- α,β insaturada **225**, seguido de la reacción de Wittig para lograr el ácido hexadienoico **226**, mismo que fue sometido a la ciclación mencionada para la formación del β -C-arilglucósido **227**.



Esquema 43

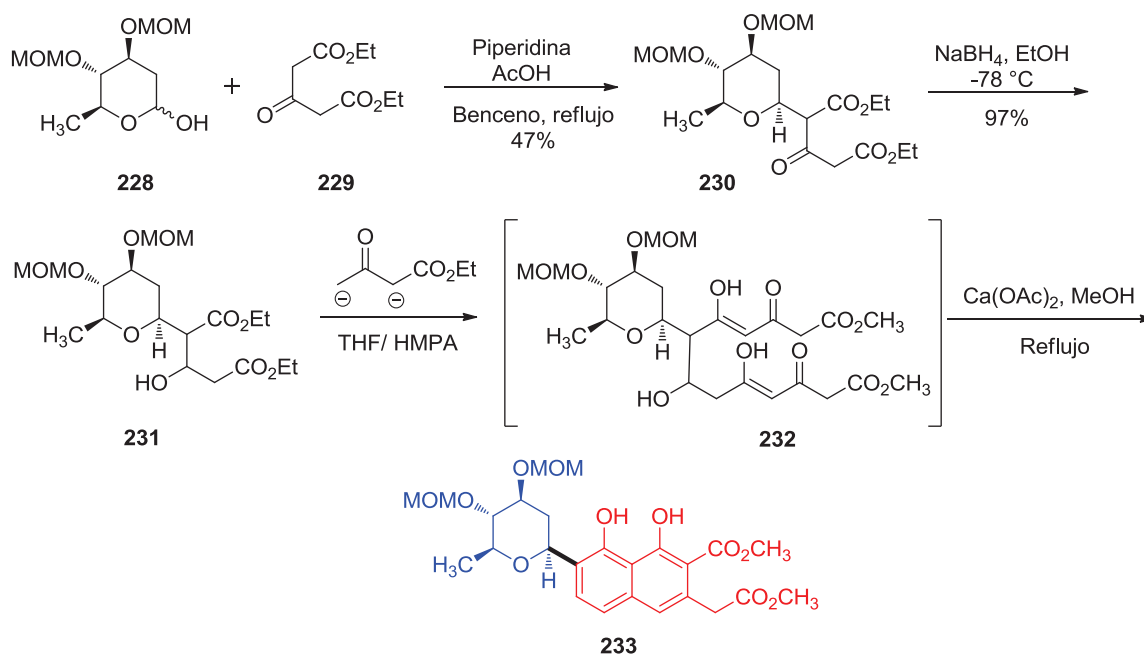
1.3.4.4 Condensaciones con dianiones

Yamaguchi y colaboradores⁹⁴ usaron un procedimiento biomimético llamado “ciclación de policétidos sustituidos por carbohidratos” para la síntesis de C-arilglucósidos. Los detalles de esta síntesis interesante se muestran en el Esquema 44.

⁹⁸ (a) Brenna, E.; Fuganti, C.; Perozzo, V.; Serra, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15029. (b) Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 901.

⁹⁹ Tatsuta, K.; Ozeki, H.; Yamaguchi, M.; Tanaka, M.; Okui, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5495.

La cetona **230** se obtuvo mediante la condensación entre el lactol **228** y el β -oxoglutarato **229** en benceno. Posteriormente, la funcionalidad cetona en **230** se redujo para obtener el alcohol **231** en excelente rendimiento. El tratamiento de **231** con el dianión del acetoacetato de etilo en THF/HMPA presumiblemente da el intermediario **232** que al ser tratado directamente con $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ proporciona el naftilglucósido **233**.



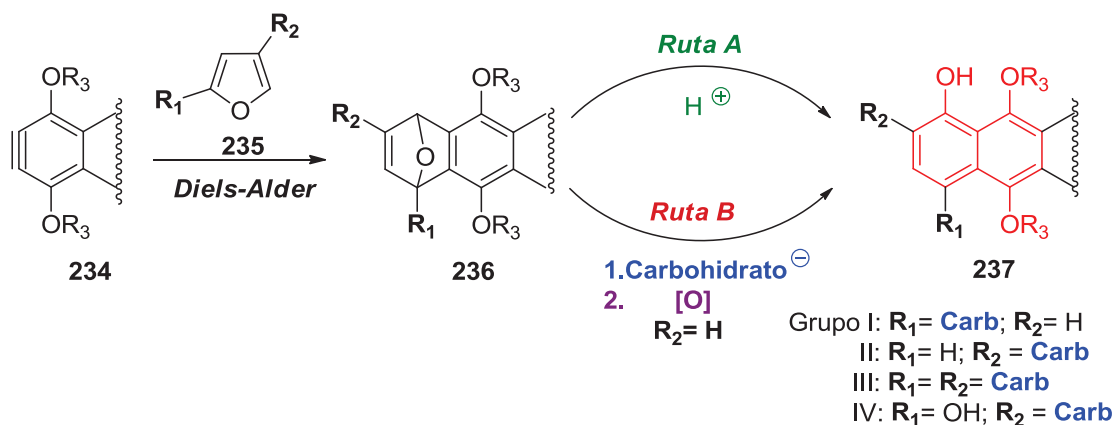
Esquema 44

1.3.4.5 Cicloadiciones

La principal característica dentro de esta estrategia es la utilización de furanil glucósidos **235**, metodología ampliamente estudiada por el grupo de Martin, de la Universidad de Texas, que ha unificado para el desarrollo de los cuatro principales grupos de C-arilglucósidos **237** (Esquema 45).⁹⁵

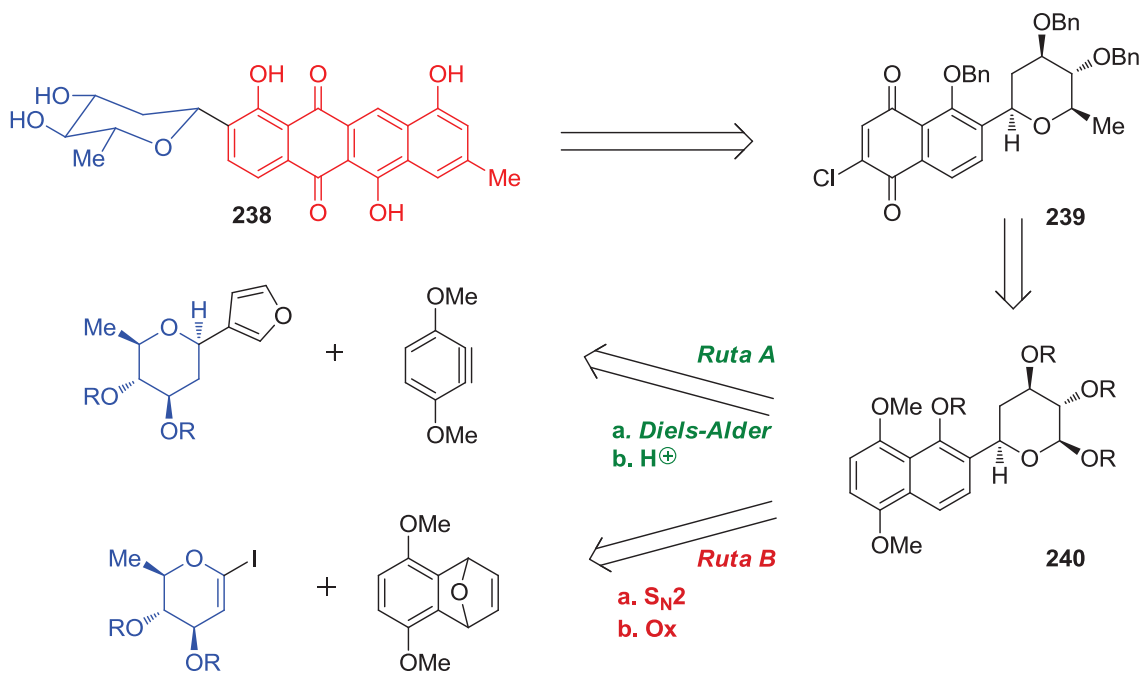
Su estrategia incorpora dos rutas integradas, la primera se caracteriza por una cicloadición [4+2] de un glicosil furano **235** con un bencino sustituido **234** seguido de la apertura catalizada por un ácido (*Ruta A*) del aducto **236** resultante para dar, dependiendo del patrón de sustitución, los miembros de los grupos respectivos de C-arilglucósidos.

La segunda ruta es aplicable para preparar C-arilglucósidos de los grupos II, III y IV, mediante una apertura tipo S_N2 del cicloaducto bencin-furano **236** con carbohidratos nucleófilos, seguido de la oxidación para generar el sistema aromático (**Ruta B**). Estas rutas se muestran en el Esquema 45.



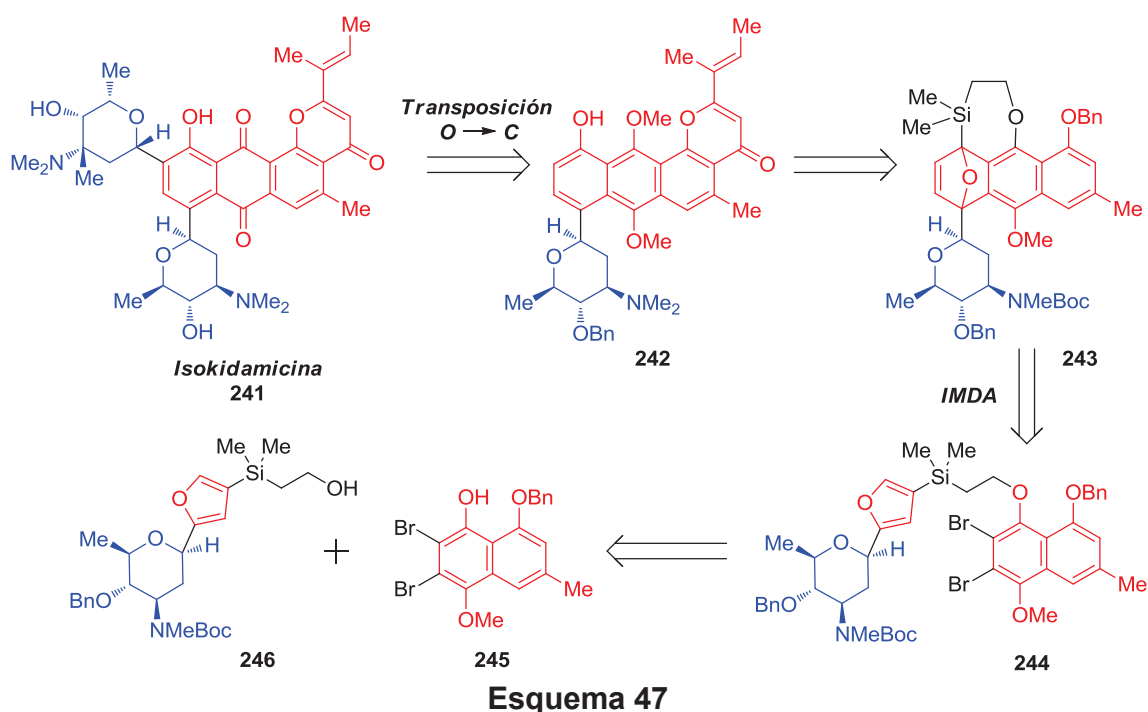
Esquema 45

Bajo esta implementación, Martin reportó la síntesis formal de la galtamicinona **238** (Esquema 46) y, al mismo tiempo, demostró que bajo las dos rutas se puede acceder al naftaleno **240**.^{95d}



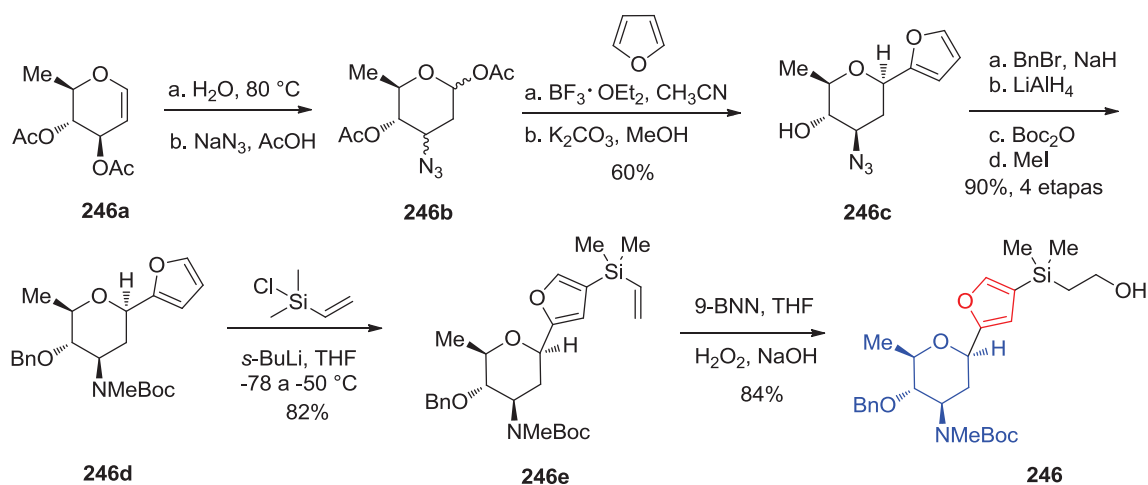
Esquema 46

Una síntesis elegante lo representa el trabajo reciente de Martin et al., en el que divulgó la síntesis de la isokidamicina **241**,^{95f} la cual se ostenta como la primera síntesis de un bis-C-arilglucósido de la familia de la pluramicina. La estrategia se caracteriza por usar una conexión temporal con silicio que proporciona un elemento provisional de regiocontrol sobre la reacción intramolecular Diels-Alder entre el naftino sustituido y un glicosil furano. En esta ruta también destaca una subsecuente transposición O→C para la introducción del segundo carbohidrato. El análisis retrosintético se muestra en el Esquema 47.



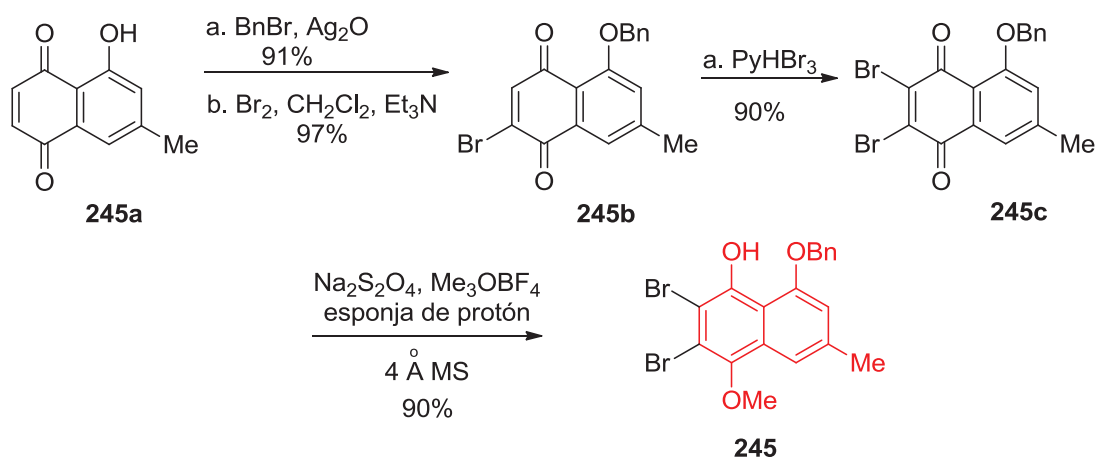
La preparación de **246** comenzó con la alquilación Friedel-Crafts del furano con la mezcla conocida de azidoacetatos **246b**¹⁰⁰ (Esquema 48), la cual fue obtenida a partir del glicol **246a** comercialmente disponible. La glicosidación de **246b** con furano y la posterior saponificación del acetato en C4, generó el alcohol correspondiente **246c**. La conexión de silicio en **246e** se instaló por la reacción del derivado litiado del glicosil furano **246d** y posterior hidrobtoración/oxidación dio el fragmento **246**.

¹⁰⁰ Brimble, M. A.; Davey, R. M.; McLeod, M. D.; Murphy, M. *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*, 787.



Esquema 48

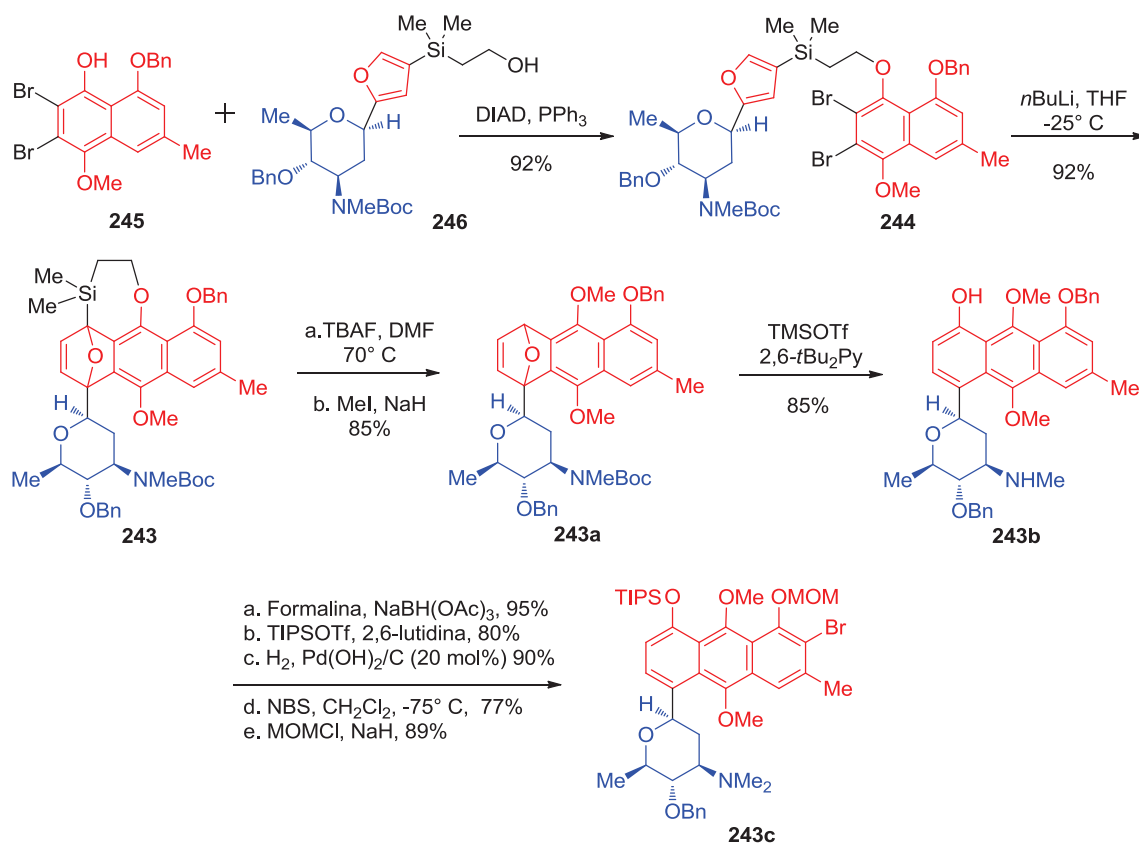
Para la síntesis del naftol sustituido se comenzó con la O-bencilación de la naftoquinona conocida **245a** (Esquema 49).¹⁰¹ Posteriores bromaciones, reducción de la quinona **245c** y la metilación selectiva del grupo hidroxilo menos impedido, dieron lugar al naftol **245**.



Esquema 49

¹⁰¹ Bringmann, G.; Gotz, R.; Keller, P. A.; Walter, R.; Boyd, M. R.; Lang, F.; Garcia, A.; Walsh, J. J.; Tellitu, I.; Bhaskar, V.; Kelly, T. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1090.

La unión entre los fragmentos **245** y **246** se logró a través de una esterificación de Mitsunobu para proporcionar el intermediario **244** (Esquema 50), mismo que fue sometido a la reacción intramolecular de Diels-Alder (IMDA) mediante su tratamiento con *n*BuLi logrando así obtener el oxabicyclo **243**. Posteriores etapas como la apertura del oxabicyclo con TMSOTf, metilación y otros ajustes de grupos funcionales produjeron el intermediario avanzado **243c**.

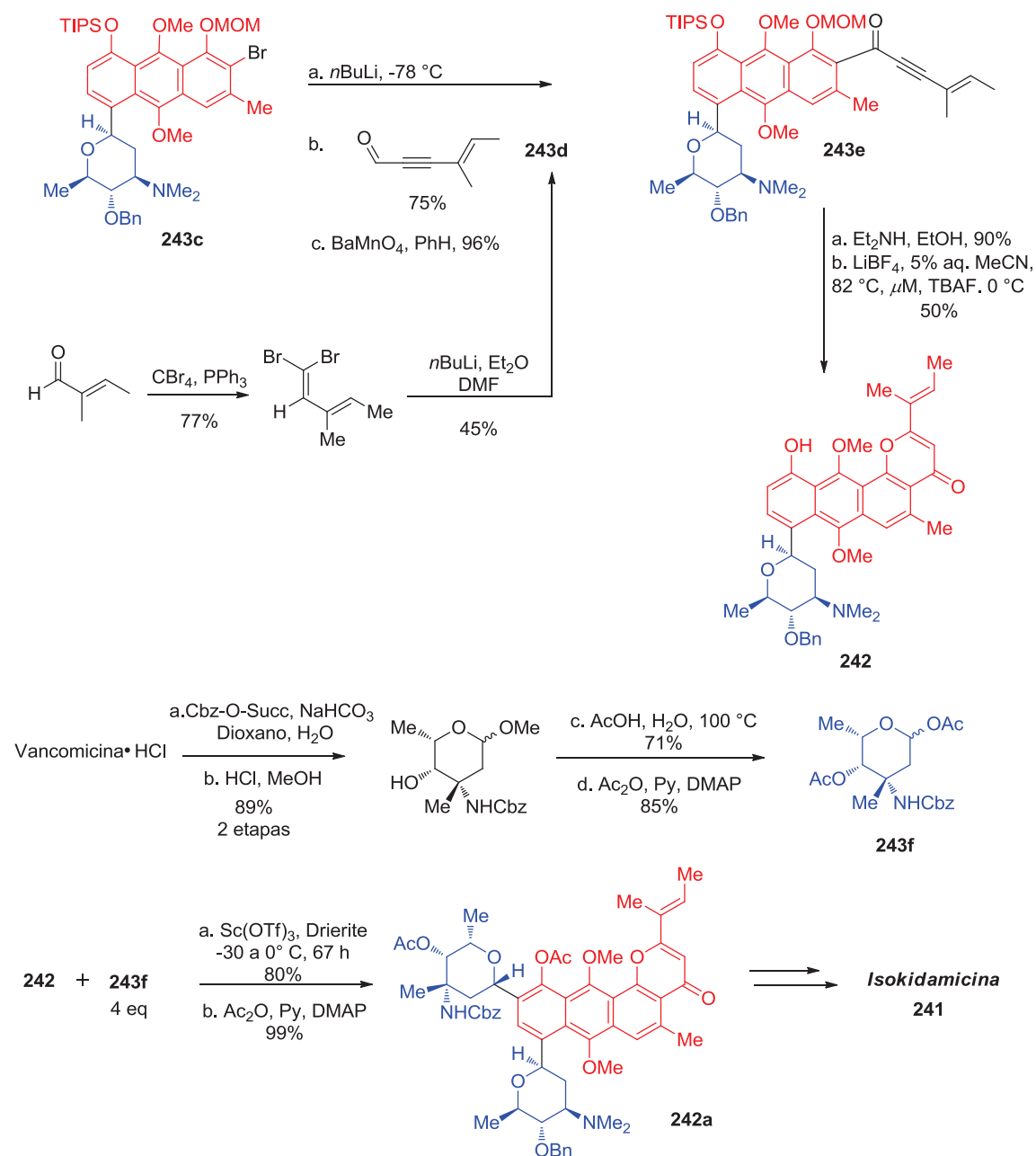


Esquema 50

Las etapas finales consistieron en la formación del anillo de tipo piranona a través del intercambio halógeno-metal en **243c**, seguido de la captura del anión de arilo resultante con el aldehído **243d** y la posterior oxidación, para dar la cetona **243e**. El ciclo de piranona **242** se sintetizó a través de una ciclación promovida por un ácido de Lewis. Respecto a la preparación de donador glicosídico **243f**, se realizó bajo la modificación de un protocolo establecido,¹⁰² que consiste en una

¹⁰² Thompson, C.; Ge, M.; Kahne, D. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1237.

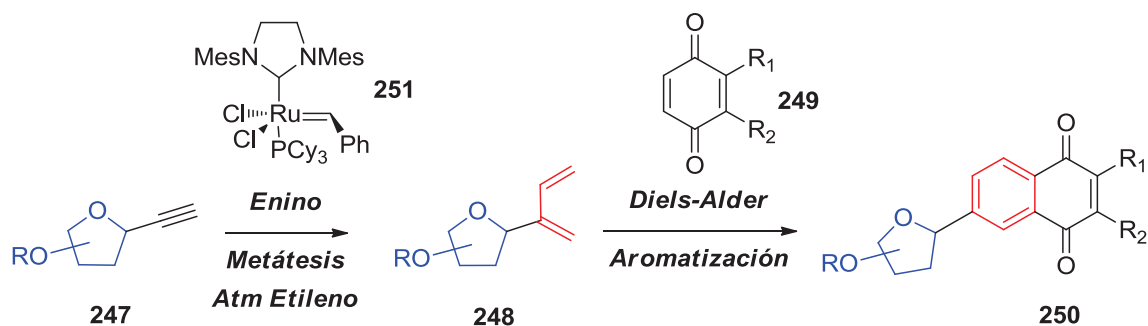
simple degradación de la vancomicina. Después de una extensa optimización y experimentación, Martin logró la formación exitosa del enlace glicosídico en **242a**. Finalmente, las etapas posteriores de remoción de grupos protectores, lo condujo al producto natural isokidamicina **241** (Esquema 51).



Esquema 51

1.3.4.6 Metátesis/Diels-Alder

Una estrategia versátil para la C-arilglicosidación, es la que reportó recientemente el grupo de Kaliappan,⁹⁶ al involucrar una reacción de metátesis cruzada entre un C-alquínil glicósido (alquino) y un alqueno (etileno). El dieno resultante de esta transformación se empleó en una cicloadición de Diels-Alder con una quinona para generar la benzoquinona **250**. La metodología general seguida se muestra en el Esquema 52, en donde la formación de 1,3-dienos **248** se llevó a cabo a partir de la metátesis entre el alquino **247**, en presencia del etileno y el catalizador de Grubbs **251**. Los dienos obtenidos llevaron a cabo una reacción de cicloadición con una gran variedad de quinonas, **249**, seguida del tratamiento inmediato para la aromatización con Et₃N-gel de sílice o MnO₂,¹⁰³ que coadyuvó a la formación de los C-arilglicósidos **250** teniendo presentes subunidades del tipo naftoquinona/antraquinona.

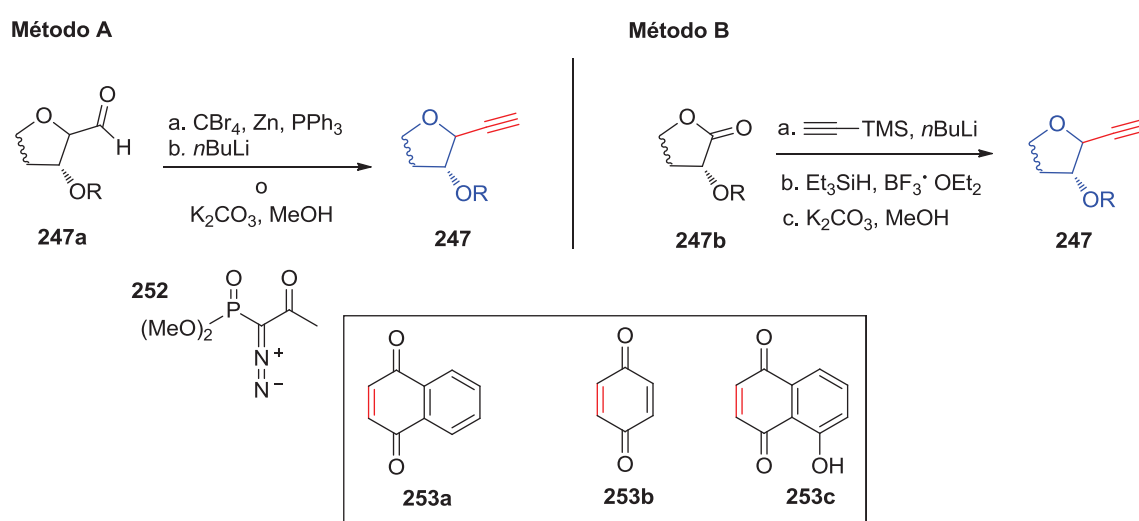


Esquema 52

Para la preparación de los C-alquínilglicósidos, Kaliappan utilizó derivados de la D-manosa, D-ribose y D-galactosa, a través de dos procedimientos distintos para su realización.

¹⁰³ (a) Schmidt, R. R.; Wagner, A. *Synthesis* **1981**, 273. (b) Mashraqui, S.; Keehn, P. *Synth. Commun.* **1982**, 637.

El primer método **A** consistió en la conversión del aldehído **247a** al alquino **247** bajo el protocolo de Corey-Fuchs¹⁰⁴ o con el reactivo de Bestmann-Ohira¹⁰⁵ **252** (1-diazo-2-oxopropil-fosfonato de dimetilo), similar a la homologación Seyferth-Gilbert,¹⁰⁶ mientras que el segundo método **B** se basó en la adición de un acetiluro de litio al carbonilo de la lactona **247b** seguido del tratamiento con trietilsilano en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.¹⁰⁷ En el Esquema 53 se muestran las dos rutas generales, así como los dienófilos utilizados (**253a-c**)



Esquema 53

Una vez sintetizados los alquinos **247** fueron sometidos a la metátesis con 5 mol% del catalizador de Grubbs **251** bajo atmósfera de etileno. Los dienos obtenidos **248a-d** se sometieron a la reacción intermolecular de Diels-Alder e inmediatamente se realizó la aromatización para dar, de esta forma, los aductos correspondientes. En la Tabla 1 se muestran algunos ejemplos que realizaron Kaliappan et al.⁹⁶

¹⁰⁴ (a) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769. (b) *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*. 1st ed; Kurti, L., Czakó, B., Eds.; Elsevier Academic Press.; USA, **2005**, pp 104-105.

¹⁰⁵ (a) Ohira, S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561. (b) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett.* **1996**, 521.

¹⁰⁶ *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*. 1st ed; Kurti, L., Czakó, B., Eds.; Elsevier Academic Press.; USA, **2005**, pp 402-403.

¹⁰⁷ Kraus, G. A.; Molina, M, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 752.

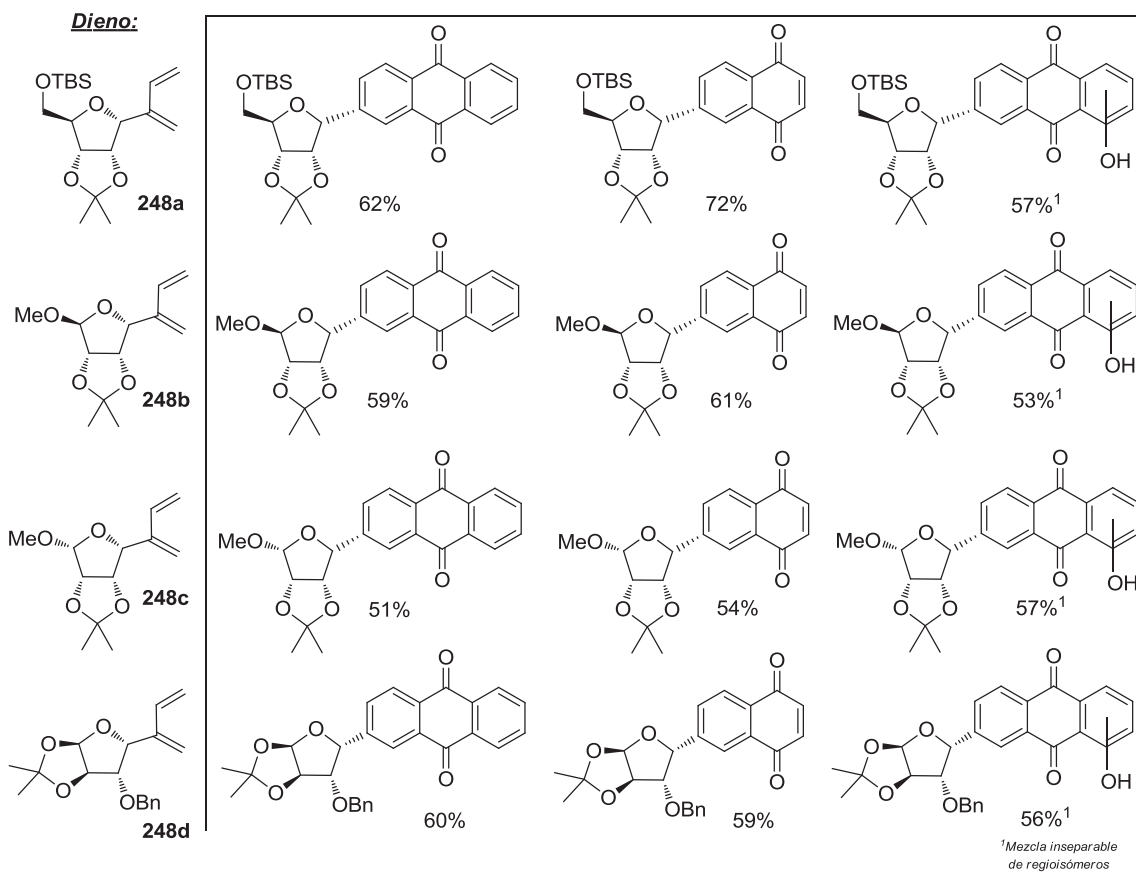
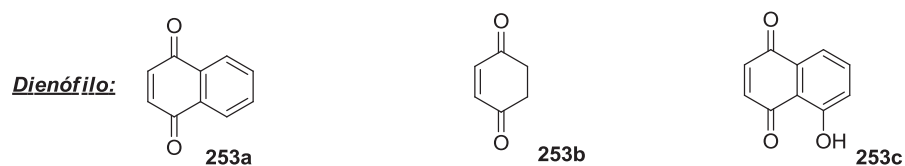
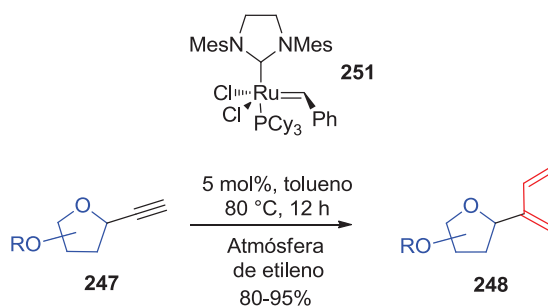
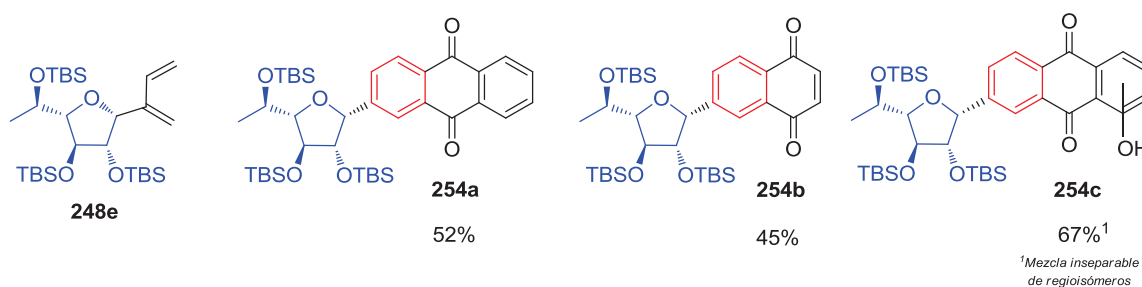


Tabla 1

Inspirados en estos resultados y decididos a la vez en extender su estrategia hacia la síntesis de un producto natural, prepararon compuestos análogos de la gilvocarcina M (Esquema 54). No obstante, en ninguna de sus estructuras sintetizadas existe la funcionalidad hidroxilo sobre el arilo unido directamente con el carbohidrato, sistema cuya presencia destaca en este producto natural.



Esquema 54

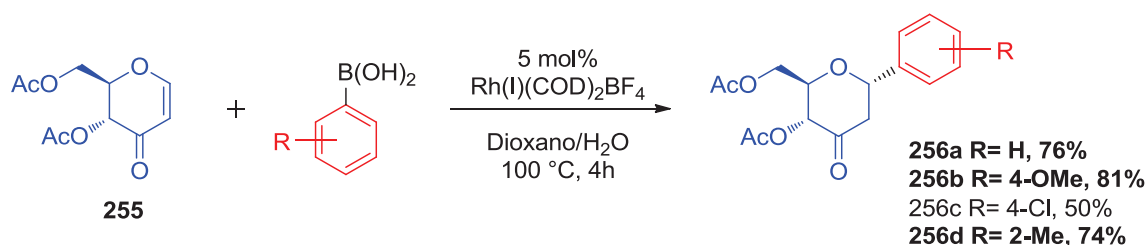
1.3.5 E Metales de transición

Desde la aparición de los metales de transición para catalizar la formación de enlaces C-C, diversas reacciones han sido reportadas para la síntesis de C-glicósidos.¹⁰⁸ A pesar de que hace algunos años la C-arilglicosidación estuvo básicamente limitada al empleo de paladio, recientemente se han incluido otros metales como el rodio, zinc, hierro y cobalto. En la mayoría de los casos, los métodos son efectivos y se emplean condiciones suaves de reacción, además de utilizar cantidades subestequiométricas del metal. No obstante, el principal inconveniente de algunas reacciones es una β -H eliminación o β -eliminación de hidruro en el sustituyente C-2.

¹⁰⁸ Para una excelente revisión sobre la glicosidación con metales de transición ver: McKay, M. J.; Nguyen, H. M. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1563.

1.3.5.1 Rodio (I) Adición 1,4 de ácidos arilborónicos

Maddaford desarrolló un nuevo método para la formación de C-arylglucósidos al utilizar un catalizador de rodio (I) catiónico, mostrando ser una reacción estereoselectiva para el anómero α y altamente dependiente de la naturaleza del catalizador (Esquema 55).¹⁰⁹ Sus estudios comenzaron con el acoplamiento entre ácidos fenilborónicos sobre la piranona **255** en presencia de $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{BF}_4$, logrando obtener buenos rendimientos principalmente con sustituyentes electrodonadores sobre los ácidos borónicos.



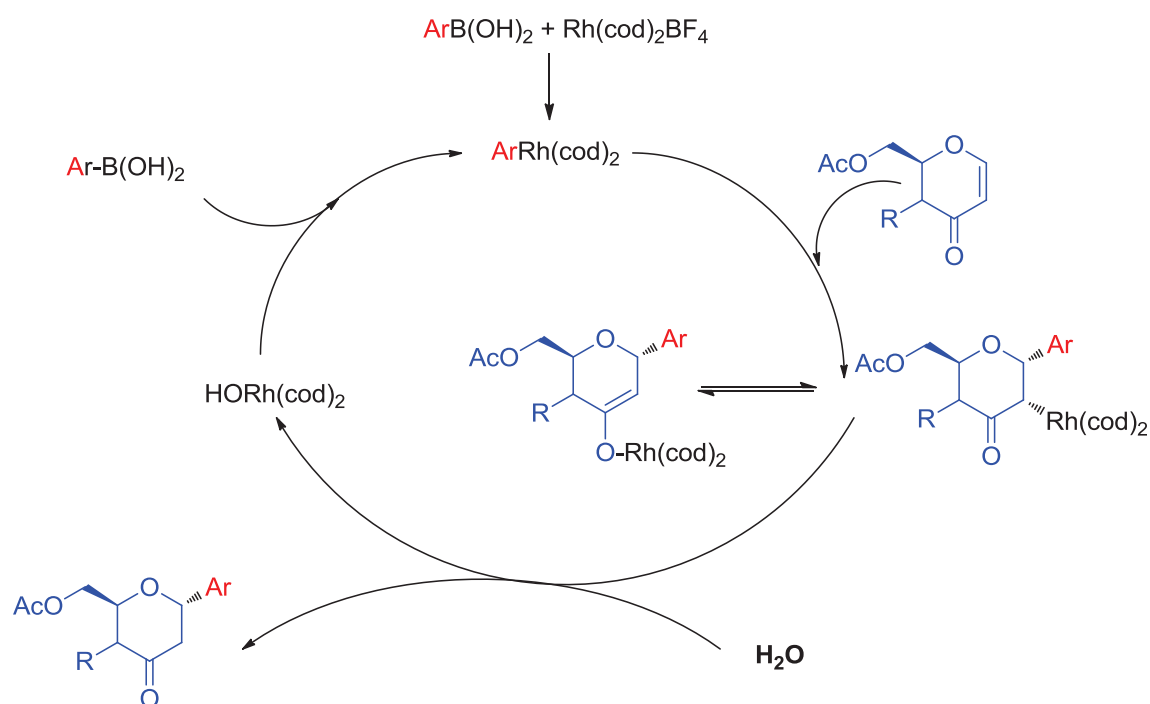
Esquema 55

El ciclo catalítico propuesto es similar al reportado por Miyaura,¹¹⁰ en donde surge una transmetalación inicial del grupo arilo del boro al rodio, la cual es probablemente facilitada por el anión fluoruro.¹¹¹ Posteriormente, la especie organometálica se adiciona estereoselectivamente a la cara α del doble enlace de la enona. Presumiblemente, el agua favorece la ruptura del enlace Rh-O (Esquema 56).

¹⁰⁹ Ramnauth, J.; Poulin, O.; Bratovanov, S. S.; Rakhit, S.; Maddaford, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2571.

¹¹⁰ (a) Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229. (b) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579. (c) Sakuma, S.; Sakai, M.; Itooka, R.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5951.

¹¹¹ Wright, S. W.; Hageman, D. L.; McClure, L. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095.



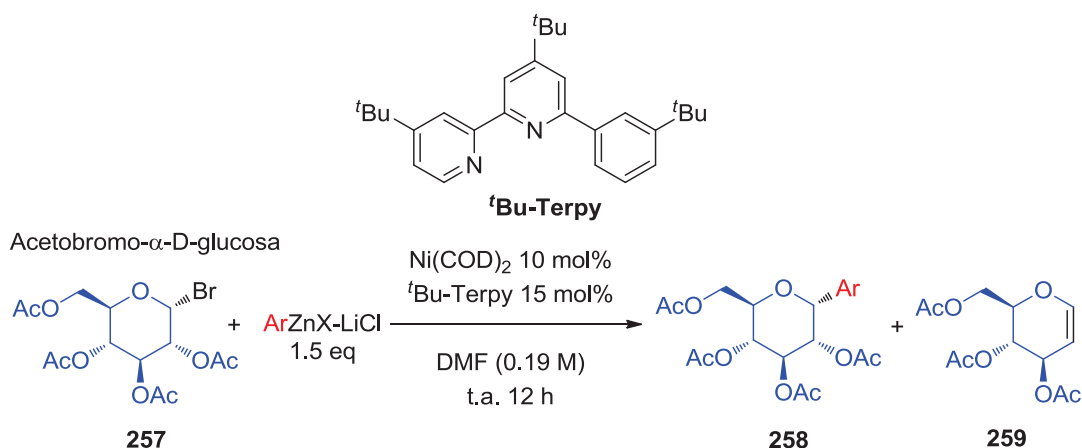
Esquema 56

1.3.5.2 Reacción de acoplamiento tipo Negishi

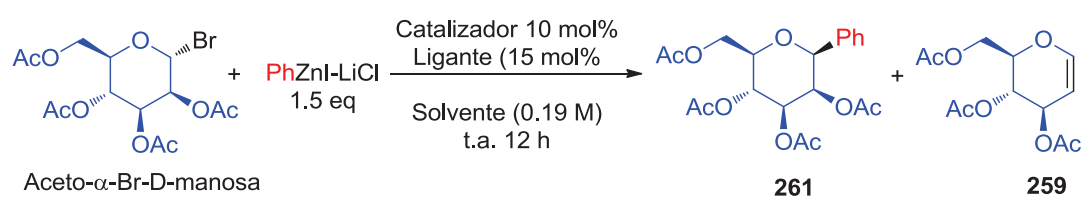
Después de la optimización de las condiciones para la C-alkilación catalizada por níquel,¹¹² el grupo dirigido por Gagné se aventuró a expandir su metodología hacia los C-arilglicósidos utilizando $\text{Ni(COD)}_2/\text{tBu-Terpy}$ en *N,N*-dimetilformamida (DMF) logrando obtener una β -selectividad, mientras que la α -C-arilglicosidación pudo conseguirla con la combinación de $\text{Ni(COD)}_2/\text{PyBox}$ en DMF (Tabla 2).¹¹³ Los estudios recabados sugieren que el control estereoquímico es dependiente tanto del sustrato como del catalizador. Además, se encontró que la reacción es compatible tanto para sustituyentes electrodonadores como electroattractores presentes en los sustratos arilzinc. Los productos de acoplamiento se formaron en buen rendimiento (30-77%) y en la mayoría de los casos, sólo se observaron trazas del producto de eliminación.

¹¹² Gong, H.; Sinisi, R.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1908.

¹¹³ Gong, H.; Gagné, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12177.



Ensayo	Reactivo de zinc	Rendimiento (α : β)	Glicol
1		278a X= H, 71% (1:12)	7%
		278b X= OMe, 64% (1:13)	11%
		278c X= CO ₂ Me, 66% (1:10)	traza
		278d X= I, 77% (1:14)	traza
2		278e X= CO ₂ Me, 72% (1:14)	8%
		278f X= Cl, 75% (1:13)	traza
		278g X= I, 77% (1:14)	traza
3		278h 72% (1:13)	—
4		278i 69% (1:11)	—

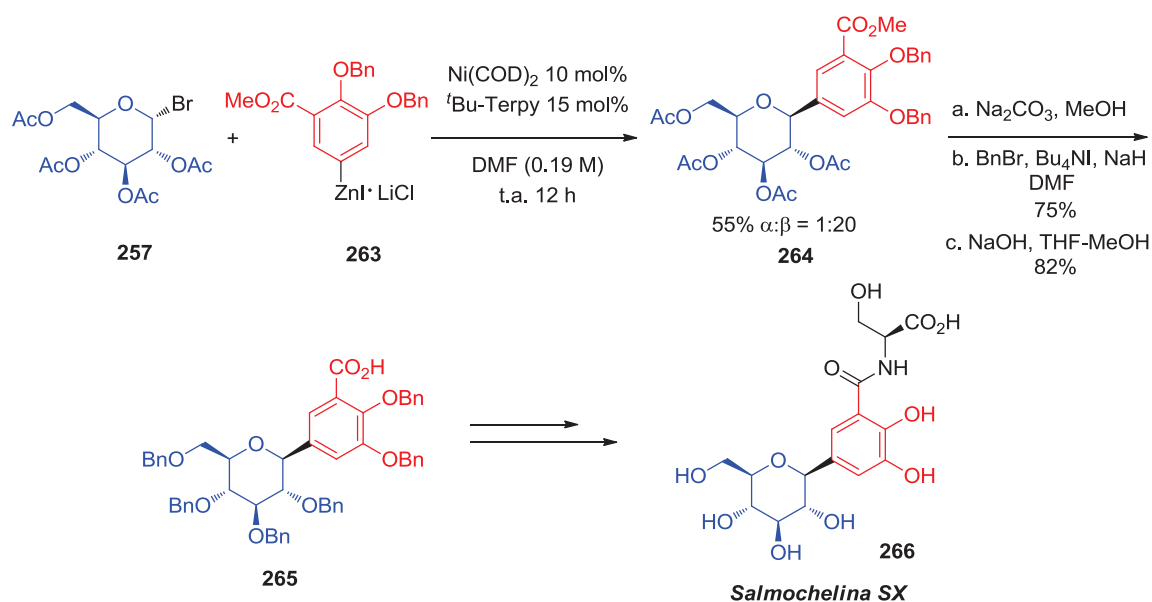


		Rendimiento (α : β)	
 PyBox	1	NiCl ₂ ·glyme, PyBox, DMI	40% (α)
	2	Ni(COD) ₂ , PyBox, DMA	30% (α)
	3	Ni(COD) ₂ , Terpy, DMA	56% (6.6:1)
	4	Ni(COD) ₂ , tBu-Terpy, DMA	65% (1.6:1)
	5	Ni(COD)₂, PyBox, DMF	80% (20:1)
	6	Ni(COD) ₂ , Terpy, DMF	79% (10:1)
	7	Ni(COD) ₂ , tBu-Terpy, DMF	76% (2.9:1)

Tabla 2

Aunque el mecanismo no está bien elucidado, se considera que el sustituyente axial de la manosa en C-2 favorece la arilación axial (estérica y quizás electrónicamente) con alta selectividad α . En contraste, cuando el carbohidrato es derivado de la glucosa, se favorece la arilación ecuatorial, obteniéndose el anómero β .

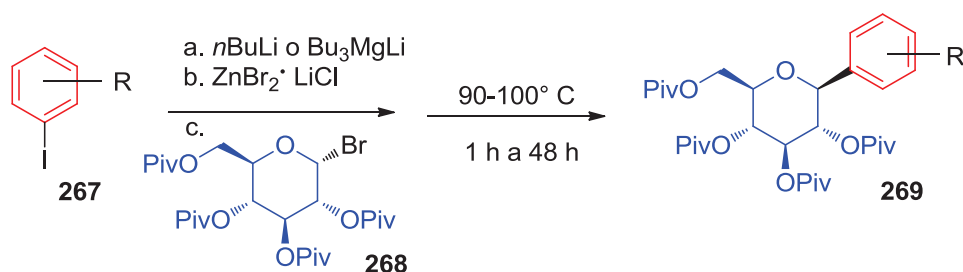
El grupo de Gagné demostró que su metodología tiene una amplia tolerancia hacia grupos funcionales y esto lo hizo patente al aplicarlo en la primera síntesis total del producto natural salmochelina SX **266** (Esquema 57).



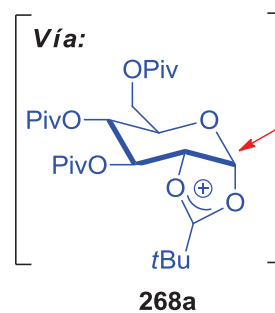
Esquema 57

Si bien el método de Gagné es una reacción estereoselectiva de C-arylglucosidación, la carga tan alta de catalizador (10 mol%) y la gran toxicidad de las sales de níquel dificultan en buena parte su posible aplicación industrial.

Recientemente, Lemaire y Knochel reportaron un acoplamiento altamente estereoselectivo *libre de níquel* entre los glicosil bromuros **268** y varios arilzincatos, generando β -arilglicósidos **269**.¹¹⁴ La estereoselectividad de la reacción es explicada a través de una asistencia anquimérica en el intermediario bicíclico **268a** en el que el ataque del nucleófilo se efectúa casi exclusivamente por la cara β de dicho intermediario (Esquema 58). Finalmente, este método novedoso se aplicó a dos síntesis estereoselectivas y eficientes de la Canagliflozina **271** y de la Dapagliflozina **274** (Esquema 59).

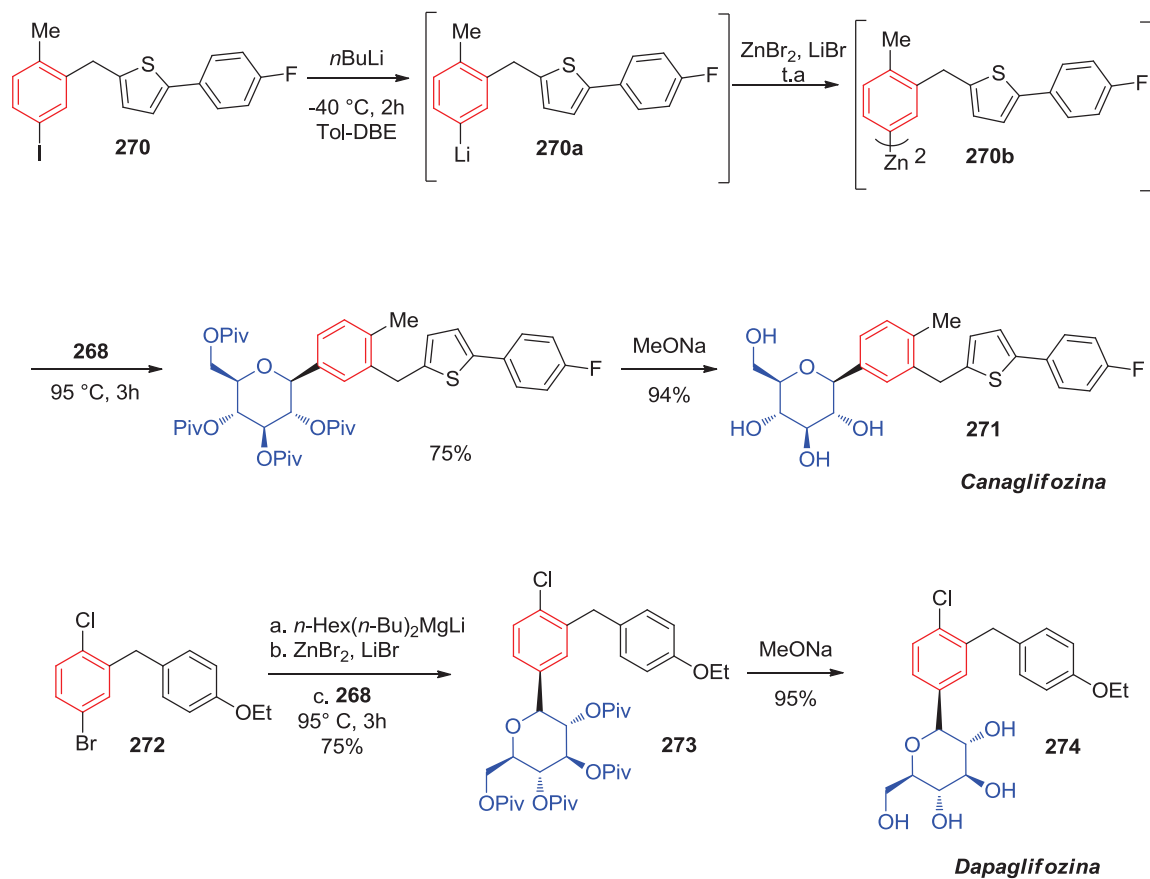


		Rto	(β : α)
1	R= 4-Me	78%	>99:1
2	R= H	70%	>99:1
3	R= 4-OMe	82%	>99:1
4	R= 4-TBDMS	50%	>99:1
5	R= 1,3-OMe	86%	>99:1
6	R= 4-Cl	58%	>99:1
7	R= 4- CF_3	50%	>99:1
8	R= 2-Me	58%	>99:1
9	R= 2-OMe	60%	>99:1



Esquema 58

¹¹⁴ Lemaire, S.B.; Houpis, I. N.; Xiao, T.; Li, J.; Digard, E.; Gozlan, C.; Liu, R.; Gavryushin, A.; Diene, C.; Y. Wang, Y.; Farina, V.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1480.



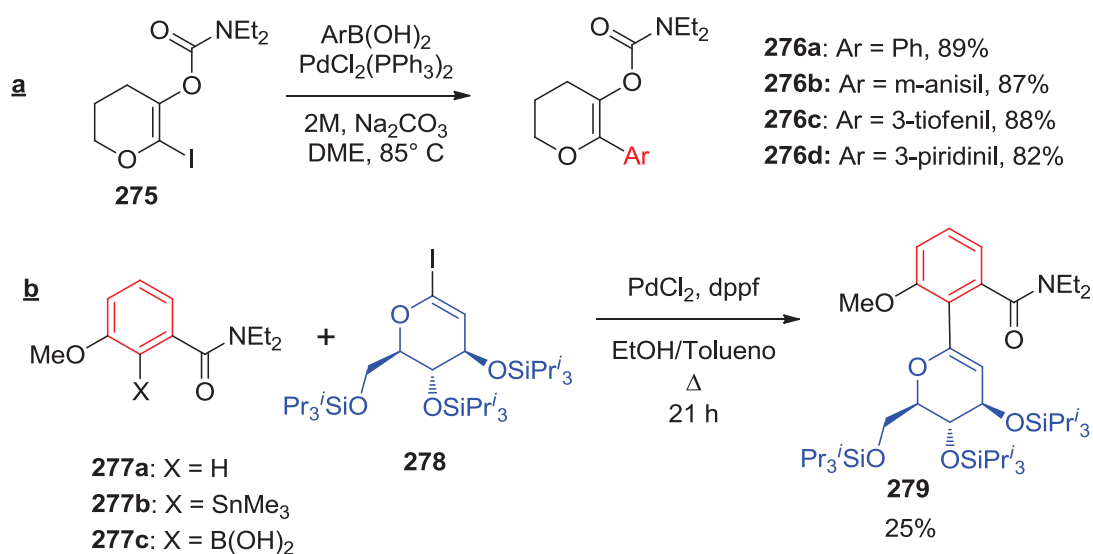
Esquema 59

1.3.5.3 Reacción de acoplamiento con Pd

Dentro de los métodos que se han utilizado con paladio para promover la C-arylglucosidación, destacan los acoplamientos de tipo Suzuki, Stille, Heck y complejos π -alilo (Tsuji-Trost).

1.3.5.3.1 Acoplamientos de tipo Suzuki y Stille

Snieckus y colaboradores utilizaron su metodología de litación remota *orto* dirigida junto con el acoplamiento de tipo Suzuki para producir estructuras similares a los C-glicósidos. El yoduro de vinilo **275** se acopló con una variedad de ácidos arilborónicos para proporcionar los aril derivados correspondientes **276a-d** en excelente rendimiento (Esquema 60a).¹¹⁵ En un reporte dirigido a la síntesis del núcleo de las papulacandinas, Brimble y Chan¹¹⁶ realizaron un acoplamiento de Suzuki entre el ácido borónico **277c** con el yodoglicolal **278**, obteniendo 25% de rendimiento del producto deseado **279**. Cabe mencionar que originalmente llevaron a cabo un acoplamiento tipo Stille con **277b** pero sólo consiguieron 11% de rendimiento de **279** (Esquema 60b).



Esquema 60

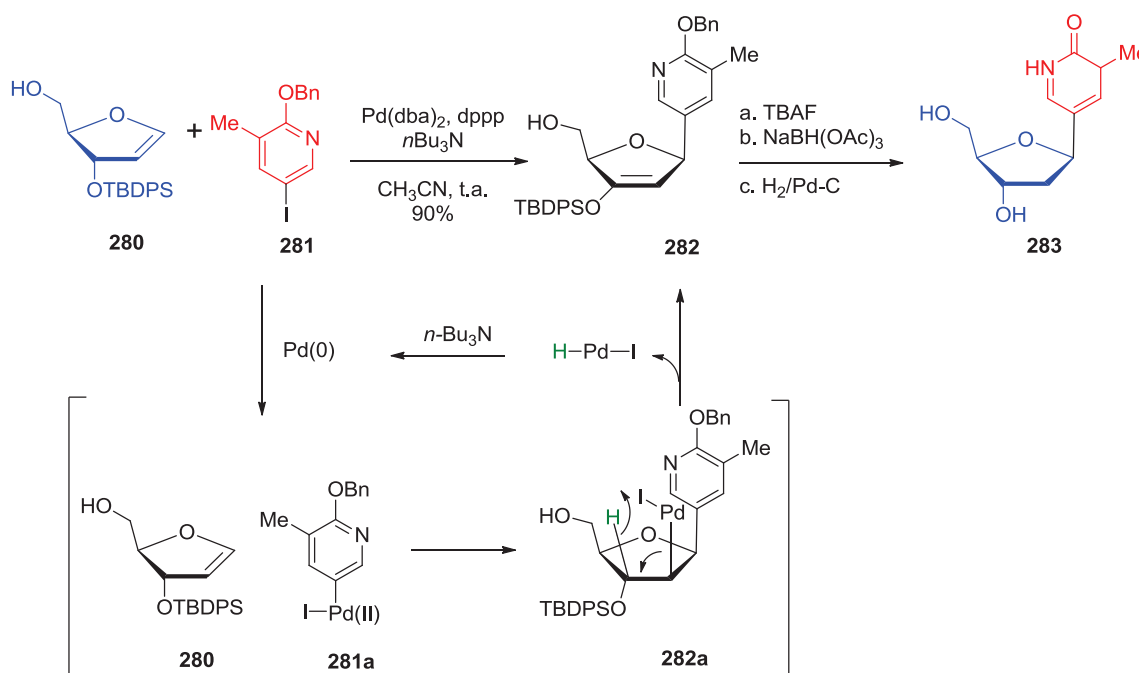
¹¹⁵ Bower, J. F.; Guillaneux, D.; Nguyen, T.; Wong, P. L.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1514.

¹¹⁶ Brimble, M. A.; Chan, S. H. *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 235.

1.3.5.3.2 Acoplamiento tipo Heck¹¹⁷

El ejemplo que se presenta en el Esquema 61, es un clásico de esta reacción, en donde se realizó el acoplamiento de la yodopiridina **281** y el glicial furanosa **280** para la síntesis del C-nucleósido **283**.¹¹⁸ El mecanismo comienza con la adición oxidativa de la yodopiridina **280** al catalizador de Pd(0) y la especie organo-paladio resultante **281a** se inserta al doble enlace del glicial **280** de manera *syn*, seguido de la eliminación del hidruro de paladio también de modo *syn* estereoespecífico en **282a** para generar el β-C-glicósido con migración del doble enlace **282**.

La estereoquímica se explica por la adición preferencial del intermediario organo-paladio a la cara menos impedida del doble enlace **282a**, esto debido a que el grupo siloxi en la posición C-3, presenta mayor volumen estérico.

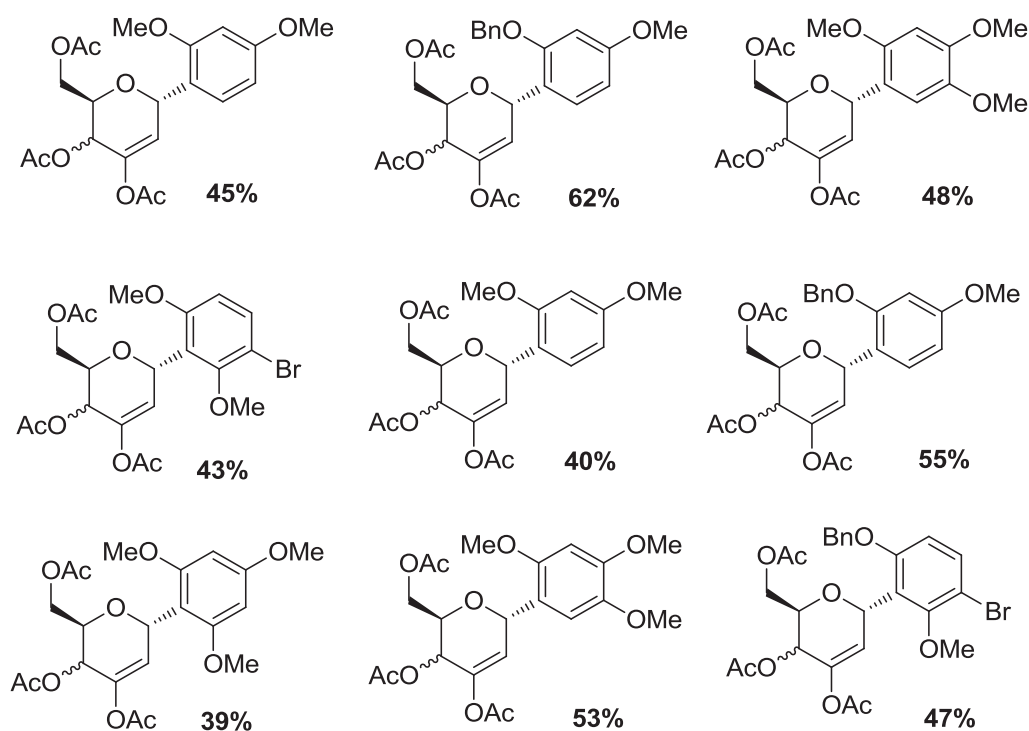
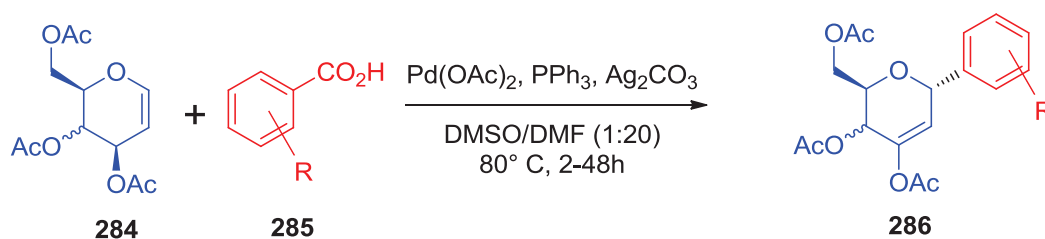


Esquema 61

¹¹⁷ Para una revisión interesante sobre la aplicación de esta reacción ver: Wellington, K. W.; Benner, S. A. *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids* **2006**, *25*, 1309.

¹¹⁸ Hsieh, H. P.; McLaughlin, L. W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5356.

Otro procedimiento sobresaliente dentro de ésta aplicación es la formación del enlace anomérico C-C catalizado por paladio que reportó recientemente el grupo dirigido por Liu.¹¹⁹ El tratamiento del glicál **284** con diferentes ácidos benzoicos **285** en presencia de Pd(OAc)₂/PPh₃ y Ag₂CO₃, genera los C-arylglucósidos descarboxilados **286** con rendimientos de buenos a moderados (Esquema 62).



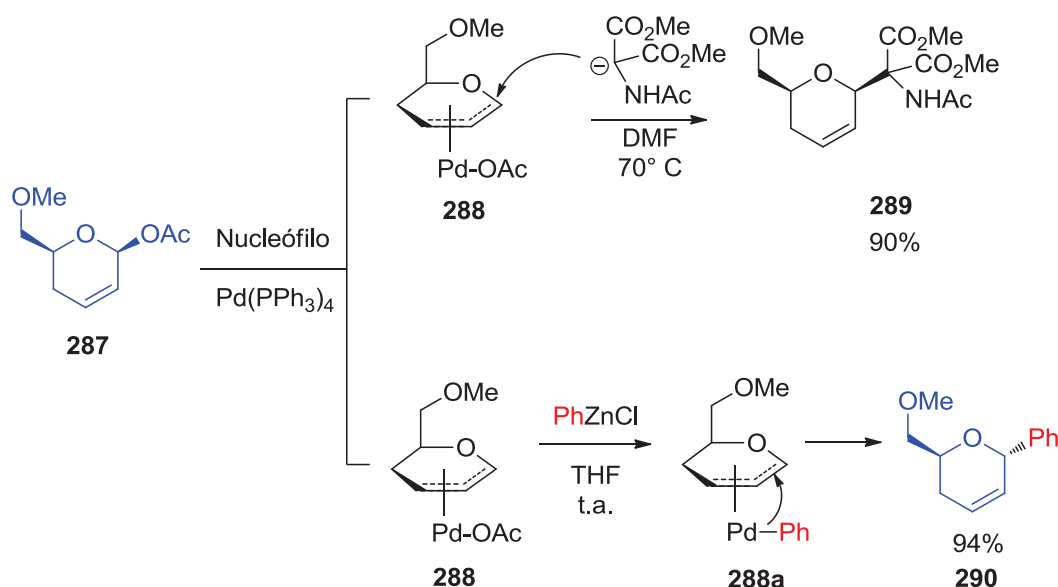
Esquema 62

¹¹⁹ Xiang, S.; Cai, S.; Zeng, J.; Liu, X. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4608.

1.3.5.3.3 La reacción de Tsuji-Trost

La reacción de complejos π -alílicos de paladio se ha aplicado estereoselectivamente para la C-glicosidación de carbohidratos insaturados en donde son tratados con un carbono nucleofílico bajo la presencia de un catalizador de Pd. La estereoquímica de los productos depende principalmente de la naturaleza de los nucleófilos.

El mecanismo de la reacción involucra la formación del complejo electrofílico π -alílico **288** por medio de un ataque nucleofílico del catalizador sobre el Pd(0) del éster alílico. Cuando se emplea un anión estable como un éster malónico, el ataque nucleofílico sobre el carbono anomérico se dará en posición opuesta al complejo de paladio con retención de la configuración **289** (Esquema 63). Por otro lado, si se tiene un nucleófilo no estabilizado como un organozincato, el anión ataca primero al paladio para dar **288a**, el cual a su vez lo transfiere a la posición C-1 dando exclusivamente el producto con inversión de la configuración **290**.¹²⁰



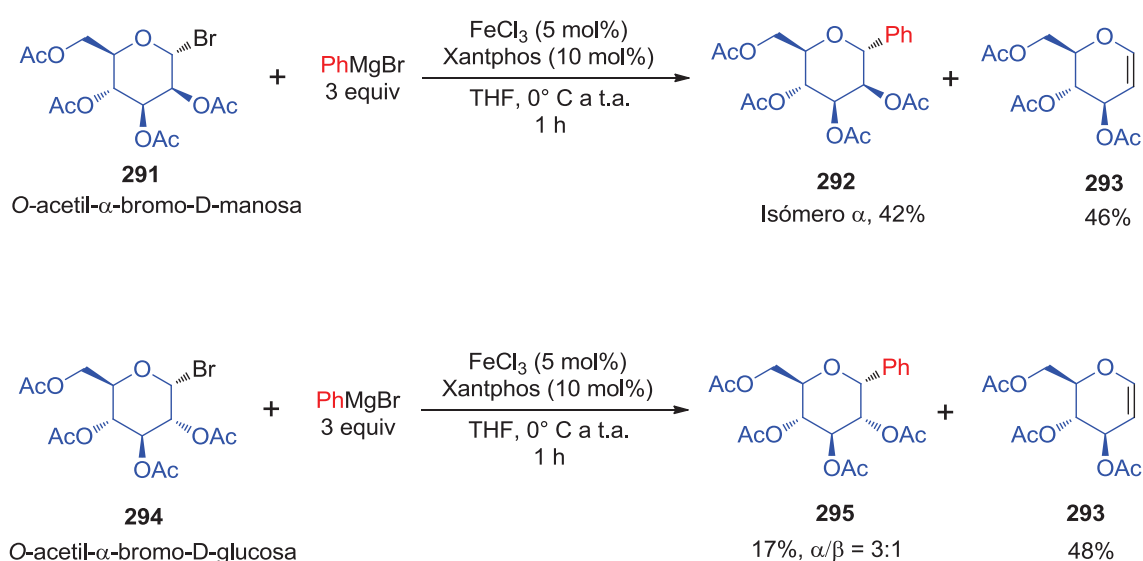
Esquema 63

¹²⁰ (a) Dunkerton, L. V.; Serino, A. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2814. (b) Moineau, C.; Bolitt, V.; Sinou, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 582.

1.3.5.4 Empleo de hierro y cobalto

En un trabajo reciente, Cossy y colaboradores publicaron un acoplamiento diastereoselectivo catalizado por cobalto de 1-bromoglicósidos con reactivos aril Grignard.¹²¹ De acuerdo a los autores, el sistema catalítico es conveniente ya que tanto el catalizador como el ligante son comercialmente disponibles, además de ser de bajo costo y estables al aire.

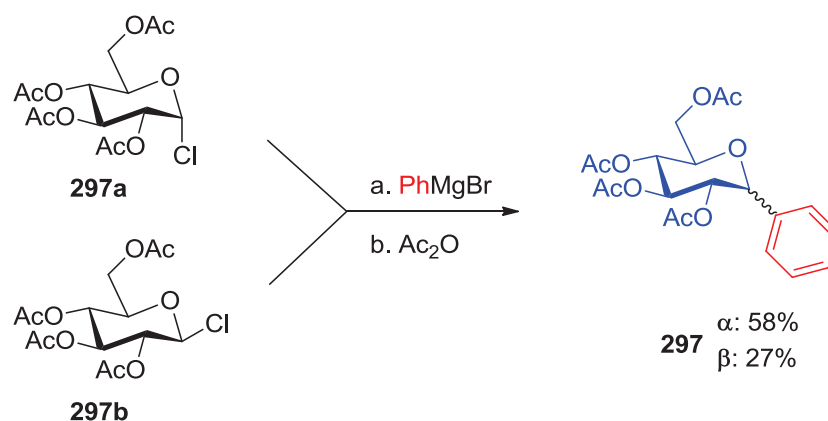
Motivados por sus resultados previos sobre el acoplamiento catalizado por hierro y halogenuros de alquilo,¹²² el grupo de Cossy investigó primeramente la reacción entre *O*-acetil- α -bromo-D-manosa **291** y el PhMgBr. Las condiciones optimizadas de reacción que ofrecieron los mejores rendimientos se muestran en el esquema 64. Bajo las mismas condiciones y empleando *O*-acetil- α -bromo-D-glucosa **294** el rendimiento de **295** disminuyó y el producto mayoritario fue el glicial **293**.



Esquema 64

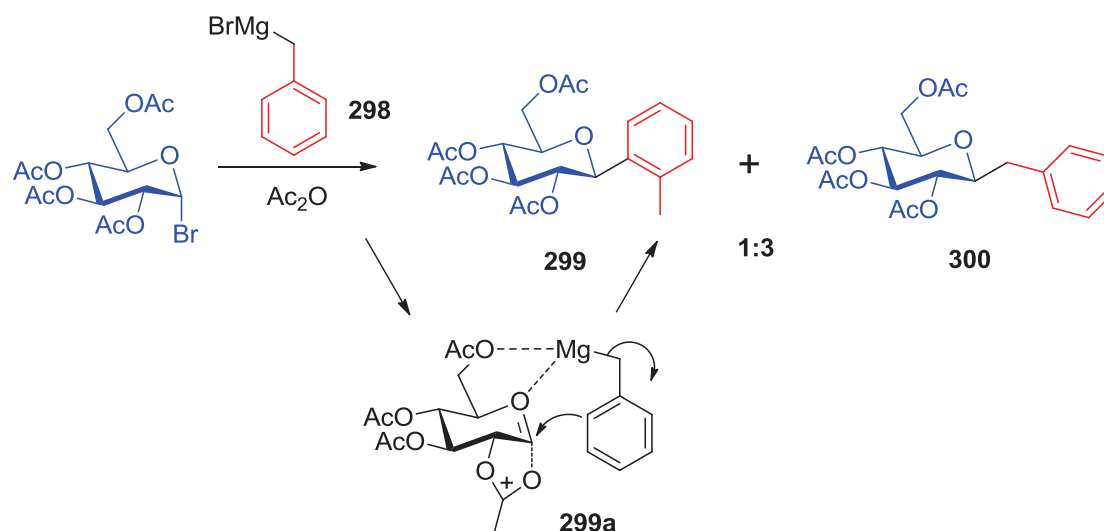
¹²¹ Nicolas, L.; Angibaud, P.; Stansfield, I.; Bonnet, P.; Meerpoel, L.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11101.

¹²² Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521.



Esquema 66

En contraste con este resultado, la reacción del bromuro de tolimagnesio **298** con acetobromoglucosa proporciona una mezcla de los dos productos **299** y **300** en relación 1:3. Sin embargo, el C-arilglucósido **299** se obtiene de manera estereoselectiva, por lo que se propone que la participación del grupo acetilo en C-2 es el responsable de este proceso mediante una quelatación controlada en **299a** (Esquema 67).¹²⁷

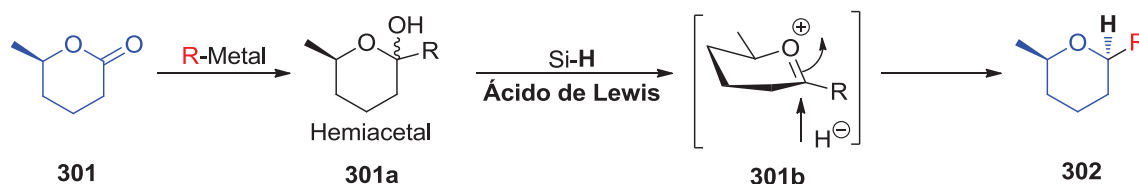


Esquema 67

¹²⁷ Pangiot, M. J.; Curley, Jr., R. W. *J. Carbohydr. Chem.* **1994**, *13*, 293.

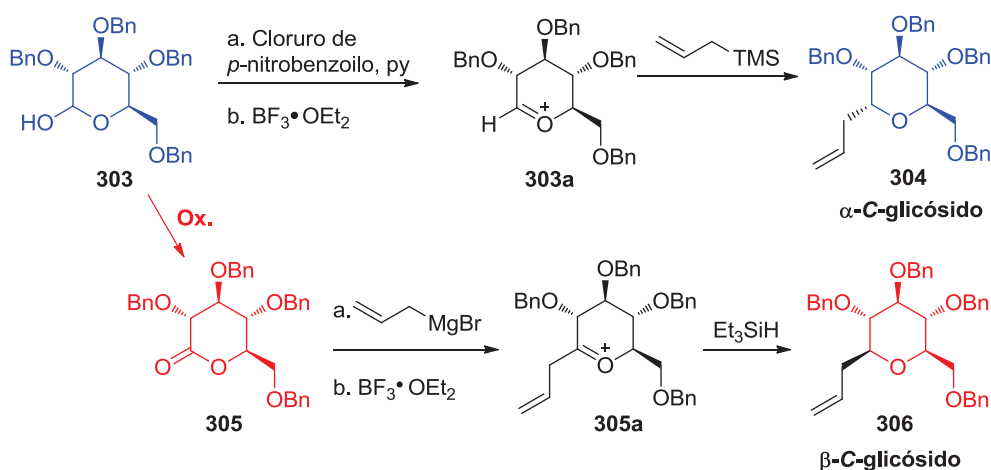
1.3.6.2 Reacción con un reactivo organometálico seguido de su reducción

Kishi y colaboradores,¹²⁸ fueron los primeros en desarrollar esta metodología que se muestra en el esquema 68. La reacción entre la lactona **301** y el nucleófilo forma un lactol **301a** que por reacción con el ácido de Lewis genera el ión oxocarbenio **301b**, el cual es reducido para producir el C-glicósido **302**.



Esquema 68

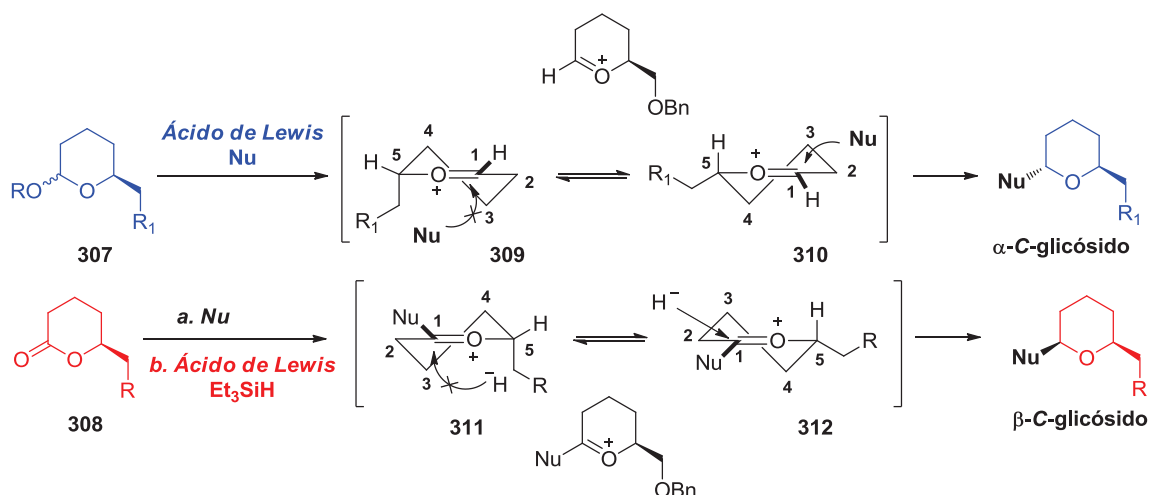
Con relación a sus estudios sintéticos dirigidos hacia una de las moléculas naturales estructuralmente más complejas reportadas a nuestros días, la palitoxina, el grupo de Kishi realizó la preparación de ambos C-glicósidos a través de un lactol en común (Esquema 69). Por tratamiento de aliltrimetilsilano y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sobre la tetrabencilpiranosa **303**, se logró obtener el α -C-glicósido **304**. Por el contrario, cuando la tetrabencilpiranolactona **305** se hizo reaccionar con el bromuro de alilmagnesio, se generó un intermediario hemiacetal **305a**, el cual por reducción proporcionó estereoselectivamente el β -C-glicósido **306**.



Esquema 69

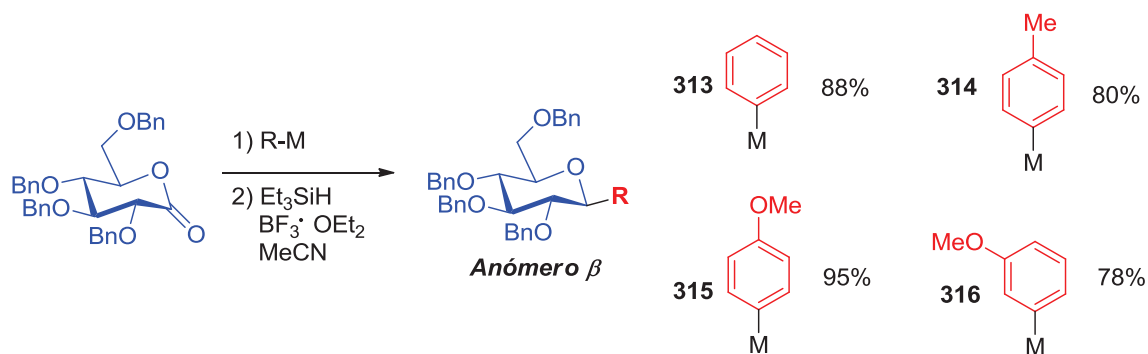
¹²⁸ Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976.

Basado en estos resultados, Kishi propuso que este tipo de reacciones procede a través de un intermediario *oxocarbenio* (**309-312**) tipo media silla (Esquema 70), en donde el ión oxonio acepta preferentemente los nucleófilos en posición axial sobre el conformero termodinámicamente más estable, es decir del lado menos impedido y con la cadena lateral alquilo en C-5 en posición pseudoecuatorial como en **310** y **312** respectivamente.



Esquema 70

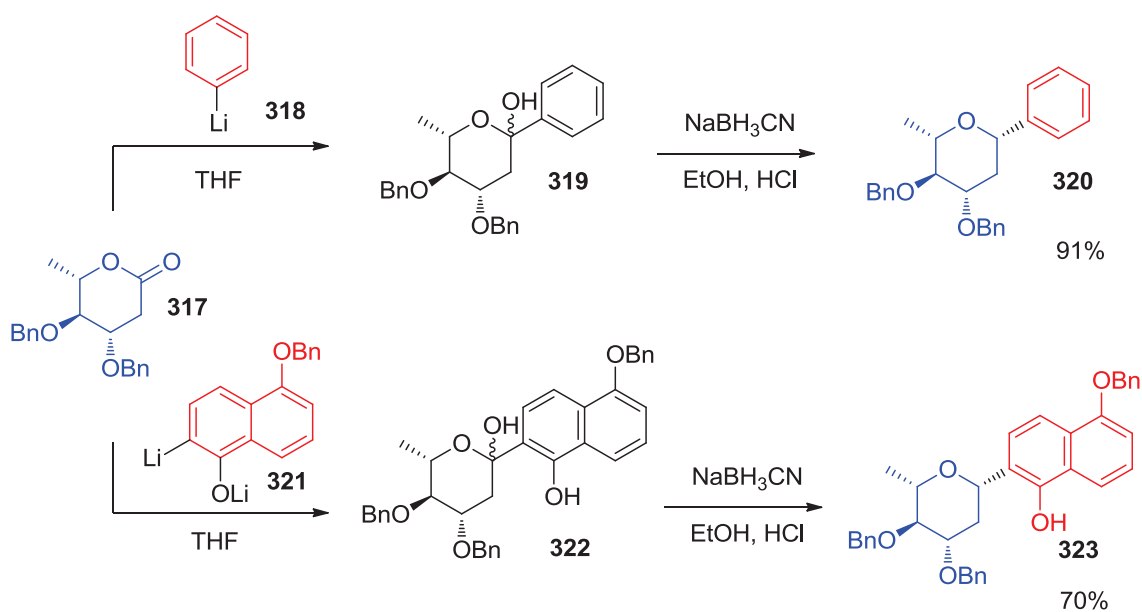
La síntesis de C-arylglucósidos ha sido reportada por la misma metodología. Kraus y Molina¹²⁹ examinaron la misma reacción con diversos aril organometálicos encontrando que la reacción procede de manera eficiente y con β-selectividad (Esquema 71).



Esquema 71

¹²⁹ Kraus, G. A.; Molina, M. T. *J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 752.

Un ejemplo reciente de la formación exclusiva de α -C-arilglicósidos reportado por Sulikowsky¹³⁰ es el mostrado en el esquema 71. La lactona **317** reacciona con el aromático litiado (**318** o **321**) para formar el correspondiente lactol (**319** o **322**) respectivamente, que en una etapa posterior son reducidos con NaBH_3CN en medio ácido acuoso para generar el anómero α (**320** o **323**).



Esquema 72

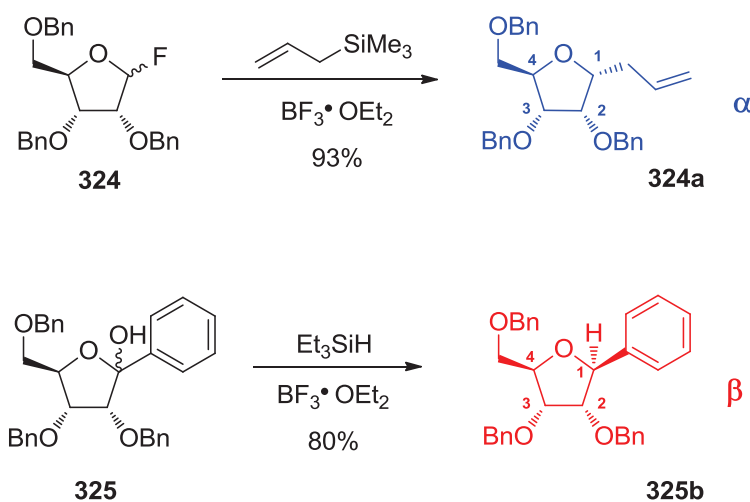
¹³⁰ Boyd, V. A.; Drake, B. E.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3191.

1.4. Conclusiones

Como se puede apreciar a lo largo de esta serie de ejemplos, la construcción estereoselectiva de enlaces glicosídicos ha sido y continua siendo uno de los principales retos en la síntesis de carbohidratos. El control estereoquímico se puede lograr a través de la preferencia conformacional que adoptan los iones oxocarbenio, sin embargo, es de gran conveniencia considerar que los modelos para predecir dicha selectividad operan de forma diferente para piranosas y para furanosas.

2. Estudios de Woerpel sobre la C-glicosidación estereoselectiva de furanosas

En un trabajo elegante, el grupo de Woerpel estableció un modelo estereoelectrónico para explicar la selectividad sobre la adición de nucleófilos a iones oxocarbenio de cinco miembros.¹³¹ En sus estudios preliminares, Woerpel partió del análisis sobre el origen de la selectividad para la C-glicosidación del derivado glicosil fluorado de la ribosa **324** al generar exclusivamente el anómero α -**324a**,¹³² mientras que la sustitución nucleofílica por el hidruro hacia el lactol **325** procedía por la cara α para formar el β -C-arylglucósido **325b**.¹³³ De acuerdo a los autores de estos trabajos, la estereoselectividad se atribuyó a factores estéricos provenientes de los productos de partida **324** y **325**, siendo posteriormente un argumento insuficiente, ya que en otros procedimientos similares se encontró que la selectividad era mermada con el disolvente, el ácido de Lewis, el grupo saliente del carbono anomérico o el nucleófilo empleado (Esquema 73).¹³⁴



Esquema 73

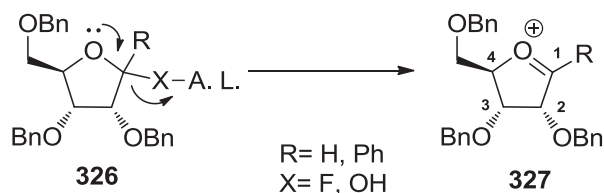
¹³¹ Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208.

¹³² Araki, Y.; Kobayashi, N.; Ishido, Y.; Nagasawa, J. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 125.

¹³³ Czernecki, S.; Ville, G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 610.

¹³⁴ (a) Stewart, A. O.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4289. (b) Bennek, J. A.; Gray, G. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 892. (c) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 81. (d) Mukaiyama, T.; Shimpuku, T.; Takashima, T.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1989**, 145. (e) O'Leary, D. J.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6629. (f) Hachiya, I.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3319.

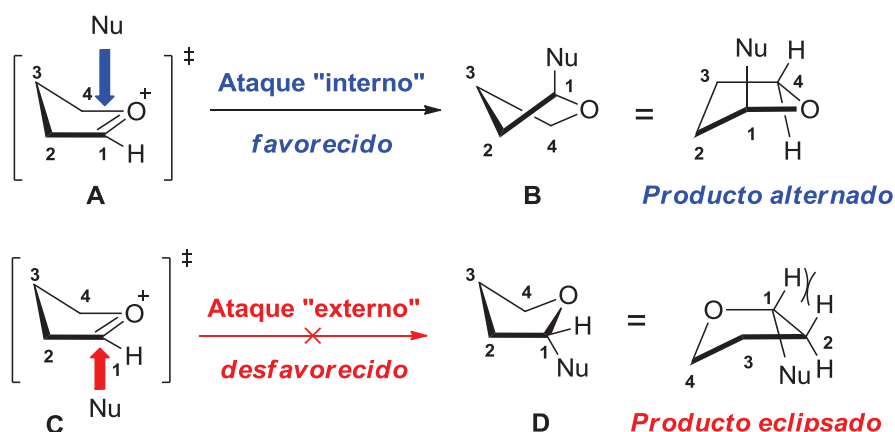
Por otro lado, Woerpel sugirió que la generalidad de esta sustitución selectiva en α es el resultado de una preferencia estereoquímica inherente del ión oxocarbenio sustituido **327** generado por la eliminación del F o del OH y no de variables externas (Esquema 74).



Esquema 74

Para las reacciones estereoselectivas de iones oxocarbenio en anillos de cinco miembros, propuso que éstas se consideran al evaluar la conformación preferida de tipo *sobre A* que adopta, en donde el acercamiento del nucleófilo hacia el catión puede darse por la cara interna o por la externa, de tal modo que ambos ataques conducen al producto tetrahidrofurano con dos conformaciones diferentes **B** y **D**, respectivamente.

Siguiendo este modelo, el ataque “interno” hacia el catión **A** genera un conformero con los sustituyentes alternados **B**. Por el contrario, si el ataque es “externo” da como resultado al conformero con interacciones eclipsadas **D** entre los sustituyentes situados en C-1 y C-2 (Esquema 75). Debido a que el producto alternado **B** sería más bajo en energía que el producto eclipsado **D**, el ataque “interno” de la conformación tipo *sobre*, es el *favorecido*.



Esquema 75

Con la finalidad de entender este tipo de reacciones estereoselectivas, el grupo de Woerpel utilizó un acetal derivado de la ribosa **326** e investigó como podría verse influenciada la selectividad al cambiar los sustituyentes en C-2, C-3 y C-4 del ión oxocarbenio **327**.¹³⁵ Los ensayos se enfocaron sobre la C-glicosidación de acetatos anoméricos con aliltrimetilsilano, debido a que dichas reacciones son rápidas e irreversibles y con rendimientos altos.¹³⁶ Todos los sustratos se prepararon como mezclas anoméricas. El grupo de Woerpel llegó a la conclusión de que el sustituyente en C-3 es el responsable directo de la selectividad por la estabilización que ejerce sobre el ión oxocarbenio **327**. De estar ausente este sustituyente, entonces C-2 es el determinante.

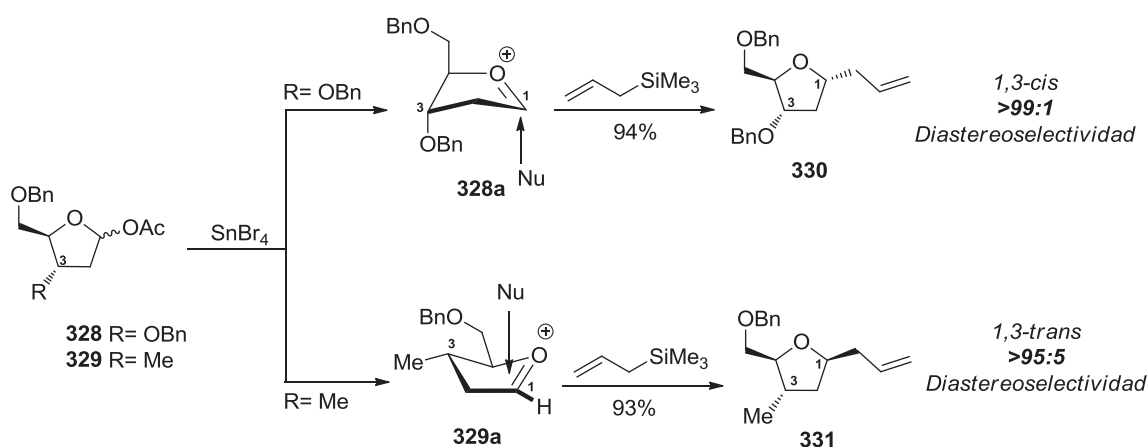
2.1 Influencia entre un grupo alcoxi y un grupo alquilo en C-3 sobre el ión oxocarbenio

Los ensayos realizados por el grupo de Woerpel, confirmaron que la naturaleza del sustituyente en C-3 ejerce un poderoso efecto para la selectividad, al encontrar que cuando se reemplaza el grupo alcoxi **328** por un metilo **329**, el resultado es la formación del producto 1,3-*trans* **331** opuesta a la 1,3-*cis* obtenida en **330** (Esquema 75).

¹³⁵ Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879.

¹³⁶ Hagen, G.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4954.

El grupo alcoxi en C-3 ejerce la mayor influencia sobre la selectividad al adoptar una orientación *pseudoaxial* **328a** colocando la carga parcial negativa del sustituyente benciloxi lo más cerca posible al carbono catiónico del ión oxocarbenio.¹³⁷ De tal manera que el ataque nucleofílico sobre el conformero de menor energía **328a**, estereoelectrónicamente favorecido, se dará “*interno*” y genera el producto *cis* observado **330**. En contraste, si el sustituyente es un grupo alquilo, el ataque del nucleófilo ocurre en **329a** cuando el grupo metilo en C-3 se sitúa en posición *ecuatorial* para formar el producto 1,3 *trans* **331**.

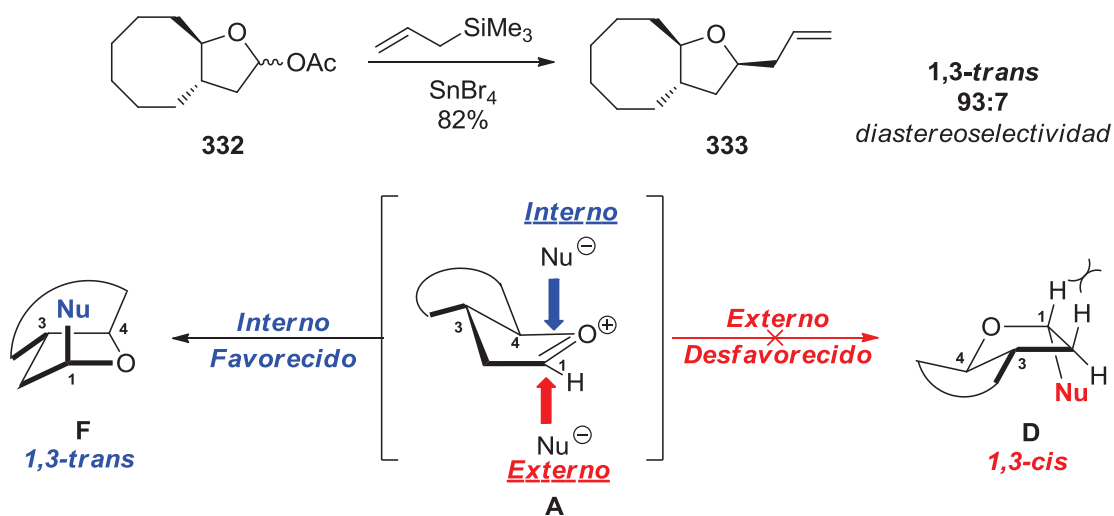


La efectividad de este modelo al tener en C-3 grupos alquilo con posición ecuatorial y por consiguiente productos 1,3 *trans*, se ilustra en el Esquema 76 al analizar la adición estereoselectiva sobre el acetato del lactol bicíclico **332**, mostrándose que adopta la conformación tipo *sobre A* junto con las dos opciones de ataque por parte del nucleófilo.¹³⁸ El ataque *interno* por el nucleófilo proporciona al producto alternado **F** conduciendo al favorecido por ser de menor energía **333**.¹³⁹

¹³⁷ (a) Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 168. (b) Ayala, L.; Lucero, C. G.; Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521. (c) Chamberland, S.; Ziller, J. W.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5322. (d) Woods, R. J.; Andrews, C. W.; Bowen, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 859. (e) Miljkovic, M.; Yeagley, D.; Deslongchamps, P.; Dory, Y. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7597.

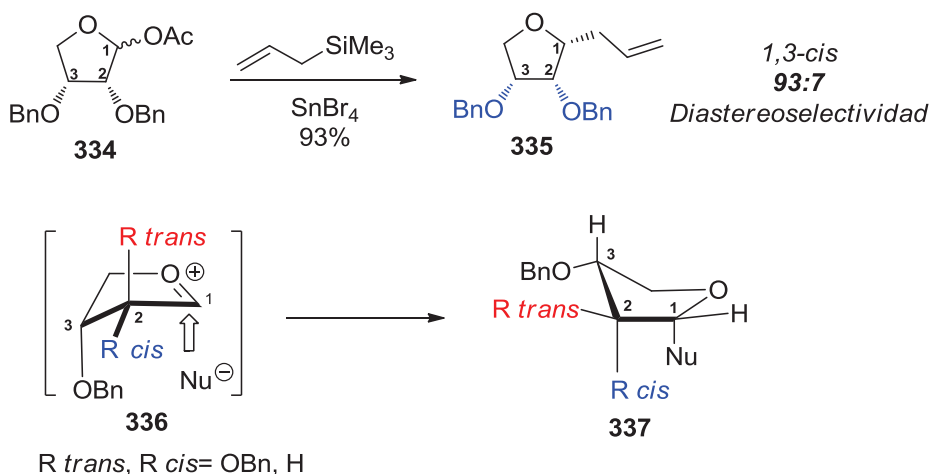
¹³⁸ Smith, D. M.; Tran, M. B.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14149.

¹³⁹ Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 1195.



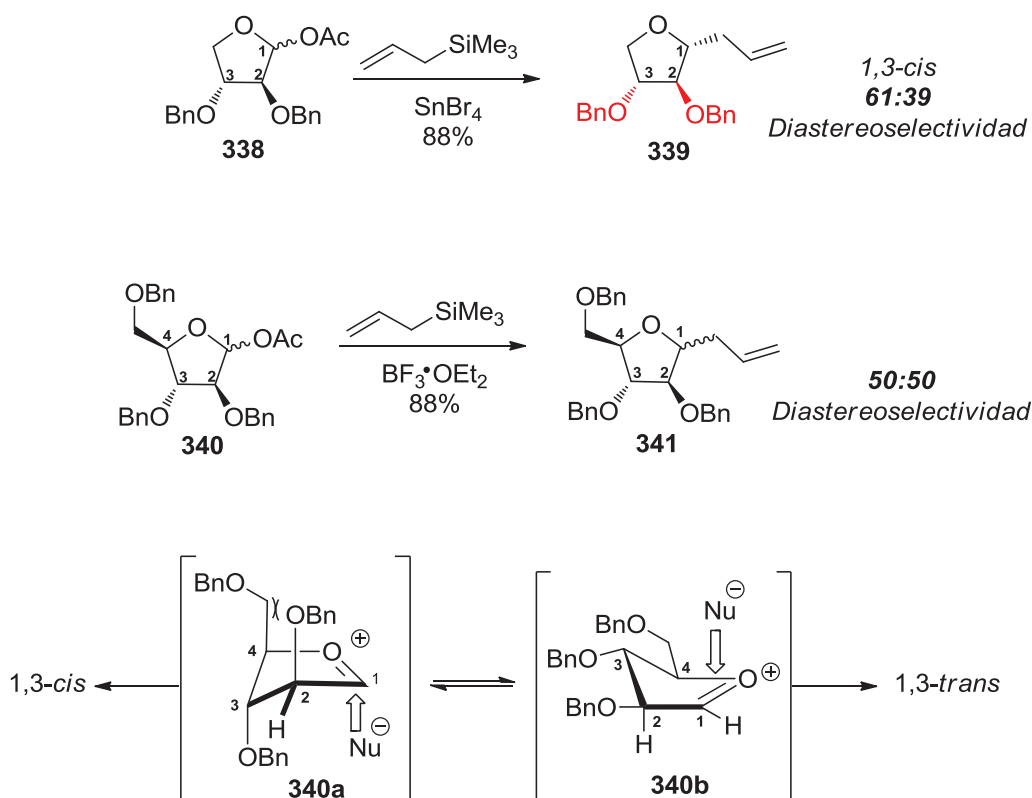
Esquema 76

En un análisis más detallado, Woerpel encontró que la presencia de grupos alcoxi en C-3 y C-2 con posición 2,3-*cis* en **334**, refuerzan la selectividad 1,2-*cis* de **335**, debido a que el ión oxocarbenio adopta el conformero **336**, reteniendo la orientación preferida *pseudoaxial* del sustituyente en C-3 y *pseudoecuatorial* del alcoxi en C-2 (Esquema 77).



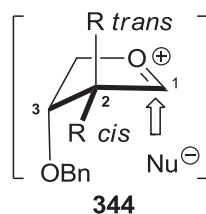
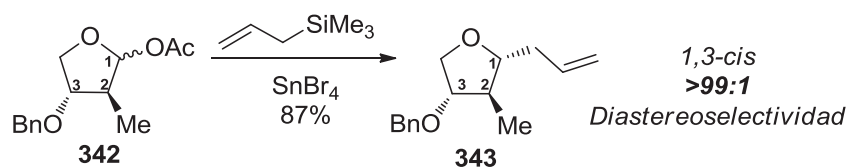
Esquema 77

Por otro lado, si la estereoquímica de C-2 cambia a 2,3-*trans* como en **338**, el ión oxocarbenio disminuye su preferencia al conformero **336** (Esquema 77) en donde la orientación *axial* del sustituyente en C-2 produce baja selectividad en **339** y aún más notorio en **340** al existir repulsión entre C-2 y C-4 al situarse todos los sustituyentes con orientación *pseudoaxial* en **340a** (Esquema 78). Teniendo en cuenta estas interacciones desestabilizadoras, la reacción a través del conformero con todos los sustituyentes ecuatoriales **340b** también sería posible y como resultado se observa una pobre estereoselectividad.

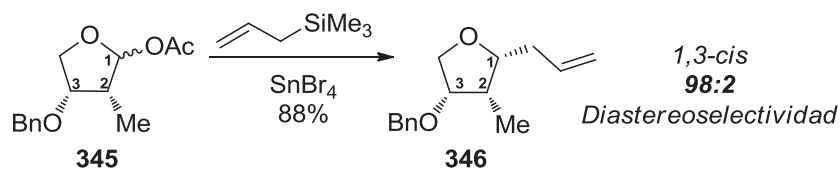


Esquema 78

Finalmente, el grupo de Woerpel encontró que el ión oxocarbenio sustituido en C-3 con un alcoxi y un metilo en C-2 ya sea *trans* **342** o *cis* **345**, ambos adoptan el conformero estabilizado electrostáticamente para el ataque “*interno*” **344** y así generar los productos 1,3-*cis* **343** y **346** (Esquema 79).



R *trans*, R *cis* = Me, H



Esquema 79

2.2 Conclusiones

Los conformeros de los iones oxocarbenio, su estabilidad y su preferencia estereoquímica al reaccionar con nucleófilos, deben ser considerados como factores que contribuyen a las reacciones de glicosidación. Así mismo, los efectos electrostáticos también se pueden utilizar para el control de estructuras y reactivos en compuestos orgánicos. Por último, los trabajos realizados por Woerpel se perfilan como un elemento más para la predicción en reacciones estereoselectivas y abren un campo atractivo para seguirlo explorando.

3. La síntesis total de la gilvocarcina M

Caracterizados por un enlace carbono-carbono entre un tetraciclo aromático y un carbohidrato,¹⁴⁰ la familia de las gilvocarcinas comprende a un número de derivados de policétidos de origen natural con una importante actividad anticancerígena y tenue toxicidad. Desde su aislamiento, diversos grupos de investigación realizaron estudios sintéticos para su preparación, sin embargo, los esfuerzos dirigidos a una síntesis total fueron obstaculizados al encontrarse con las dificultades asociadas en la construcción regio y estereoselectiva del enlace C-glicosídico.

En 1992 Suzuki y colaboradores divulgaron la síntesis total de las gilvocarcinas,¹⁴¹ un trabajo eficiente y elogiado por su brevedad y elegancia.¹⁴² Dicha síntesis es probablemente el máximo logro de un programa exitoso, el cual demostró la utilidad de un promotor para las reacciones de C-arilglicosidación,¹⁴³ consagrándose como un clásico en la síntesis total.¹⁴⁴ Es importante mencionar que hasta ahora, es la única síntesis total concluida de las gilvocarcinas.

3.1 Estrategia y análisis retrosintético

Las características generales de la síntesis total de la gilvocarcina M (**1a**) por Suzuki se muestran en el Esquema 80, en donde destaca la formación de un enlace carbono-carbono entre los anillos **B** y **D** a través de una ciclación catalizada por paladio del yoduro de arilo **347**, generando el ciclo **C**. La escisión del enlace de la esterificación daría lugar a dos precursores de gran potencial sintético como **112** y **348**.

¹⁴⁰ Hacksell, U.; Daves, G.D., Jr. *Prog. Med. Chem.* **1985**, *22*, 1.

¹⁴¹ (a) Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *774*, 3568. (b) Hosoya, T.; Takashiro, E.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *ibid.* **1994**, *776*, 1004.

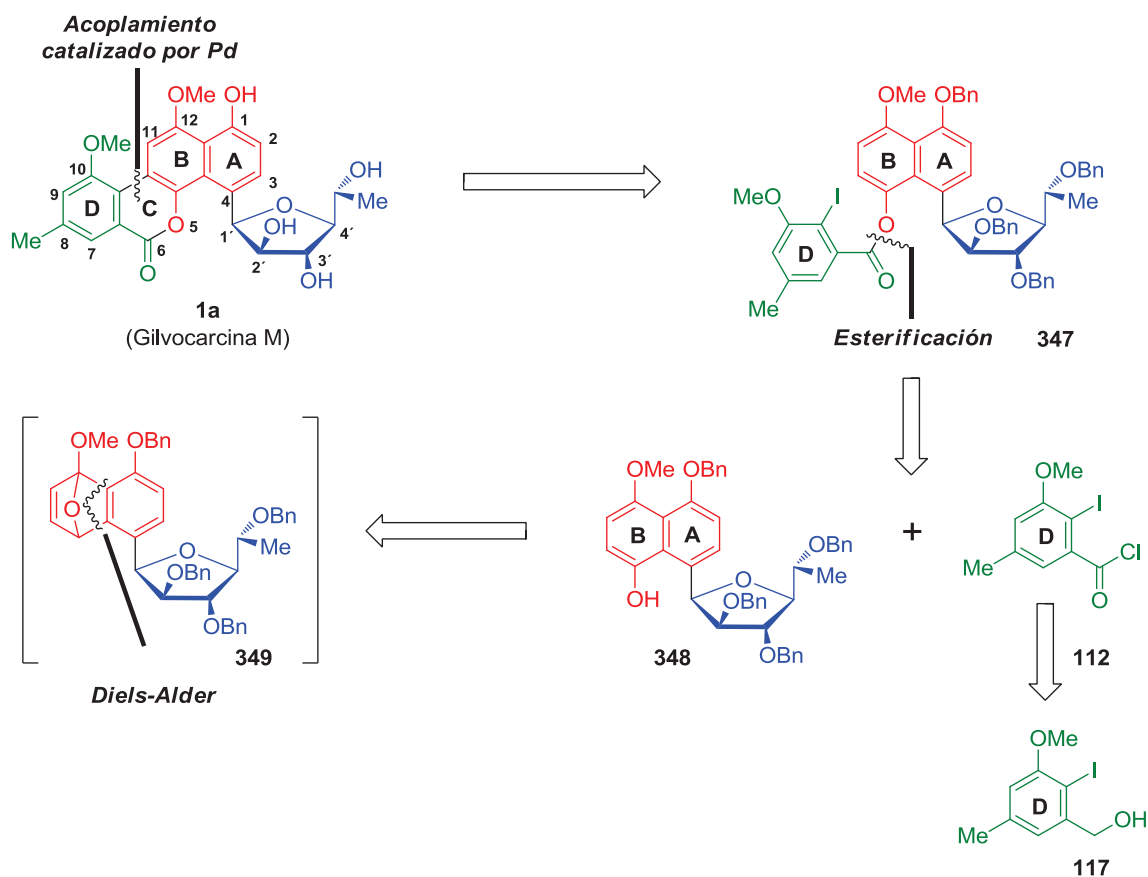
¹⁴² Borman, S. *Chem. Eng. News* **1992**, *70*(19), 56.

¹⁴³ Ver página 43 y las referencias citadas sobre la transposición *O*→*C*.

¹⁴⁴ (a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods* Wiley-VCH Verlag GmbH, **1996**, pp 509-521. (b) Postema, M. H. D. *C-Glycoside Synthesis*, CRC Press, London, **1995**, pp 290-294. (c) Levy, D. E.; Fügedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, **2006**; pp 633-634.

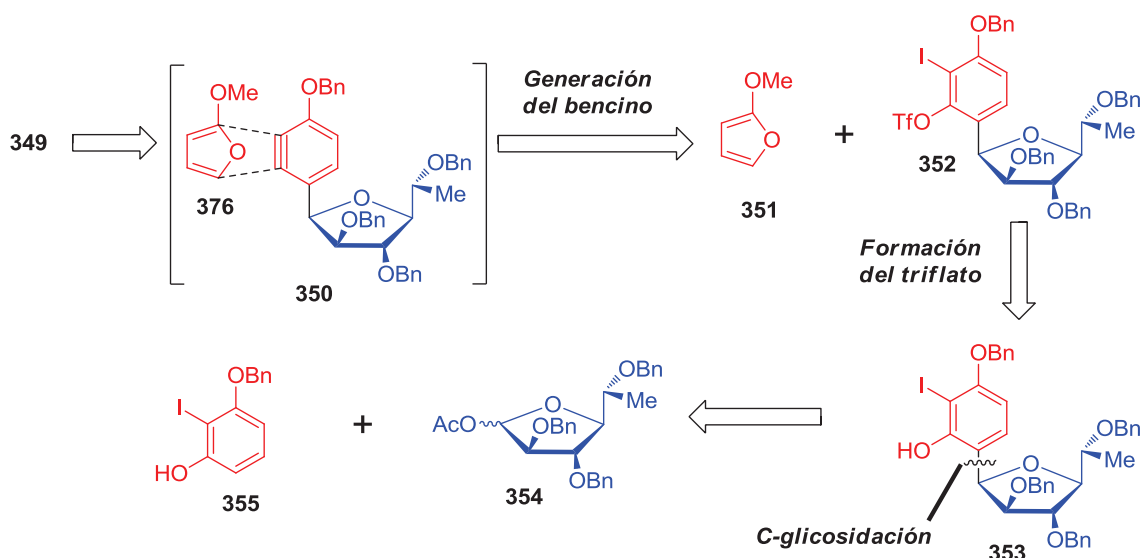
La preparación del cloruro de ácido **112** a partir del alcohol bencílico **117**¹⁴⁵ ya se encuentra descrita en la literatura; mientras que el intermediario **348**, aún más complejo, podría concebirse su síntesis en un solo paso a partir del 2-metoxifurano **351** y el yodotriflato **352**. El siguiente compuesto a preparar sería el bencino **350**, una especie altamente reactiva que podría ser capturada en una reacción intermolecular de Diels-Alder con **351**, generando así **349**.

La ruptura retrosintética del enlace C-arylglucosídico en **353** precursor de **352** brindaría dos fragmentos como productos de partida para la síntesis: el fenol **355** y el derivado de la D-fucosa **354**¹⁴⁶ que podría servir como donante glucosídico en la reacción con **355**.



¹⁴⁵ Jung, M.E.; Jung, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2517.

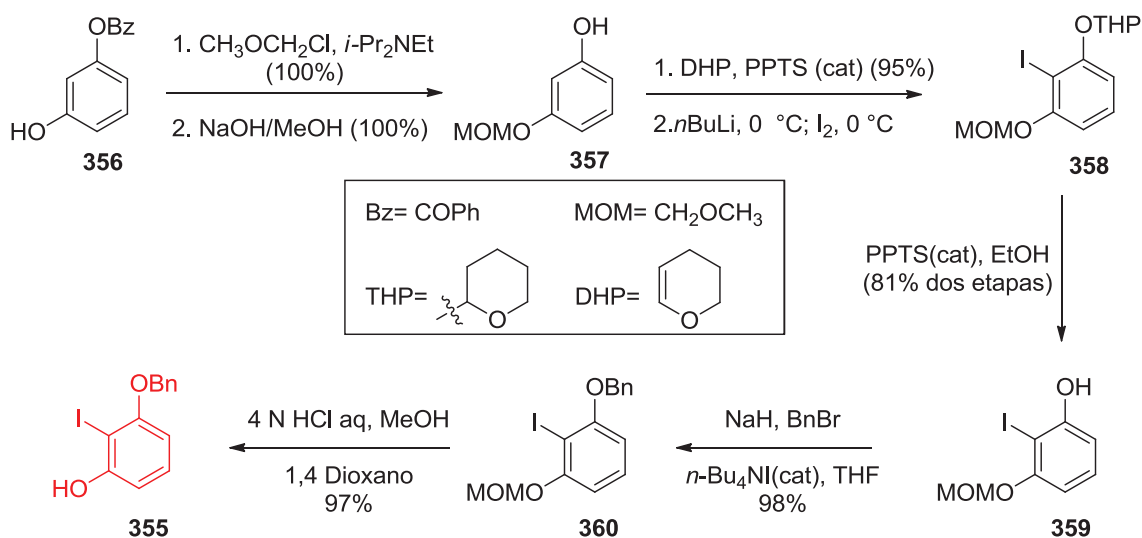
¹⁴⁶ Kinoshita, T.; Miwa, T. *Carbohydr. Res.* **1985**, *143*, 249.



Esquema 80

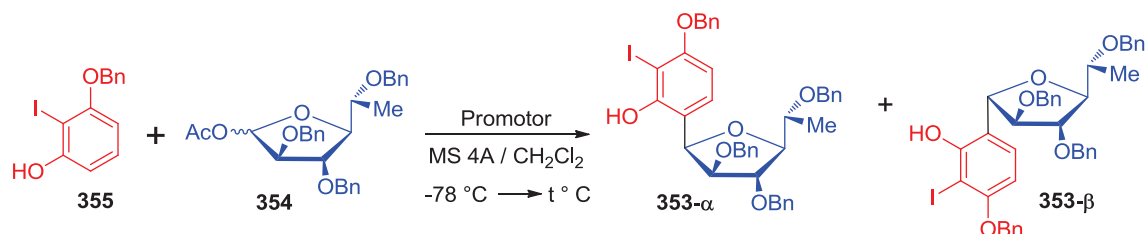
3.2 Síntesis total

Las primeras etapas en la síntesis de Suzuki consistieron en preparar los fragmentos **354** y **355** necesarios para sintetizar el C-arilglicósido **353**. El D-fucofuranosil acetato bencilado **354** fue preparado a través de un protocolo conocido¹⁴⁶ y el yodoresorcinol **355** se sintetizó en siete etapas a partir del monobenzoato de resorcinol **356** comercialmente disponible (Esquema 81).

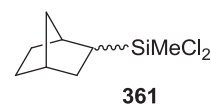


Esquema 81

La primera etapa clave de la síntesis fue la unión de los fragmentos **354** y **355** a través de un enlace glicosídico por medio de una transposición O→C ampliamente estudiada por Suzuki. Los datos seleccionados se muestran en el Esquema 82.



Ensayo	MX _n (-AgY)	t / ° C	Rto %	α / β
1	SnCl ₄	-20	67	2.6:1
2	SnCl ₄	0	75	1:2.5
3	SnCl ₄ -AgClO ₄	-40	60	5.1:1
4	SnCl ₄ -AgClO ₄	-20	69	1:58
5	BF ₃ ·OEt ₂	t.a	42	1:1.8
6	Cp ₂ HfCl ₂ -AgClO ₄	-20	86	8.2:1
7	Cp ₂ HfCl ₂ -AgClO ₄	t.a	88	7:1
8	Cp ₂ HfCl ₂ -AgClO ₄	t.a	41	1:1.6
9	SiCl ₄ -AgClO ₄	-20	77	14:1
10	Me ₃ SiCl-AgClO ₄	-30	90	11:1
11	Ph ₃ SiCl-AgClO ₄	-40	91	17:1
12	361 -AgClO ₄	-10	86	26:1

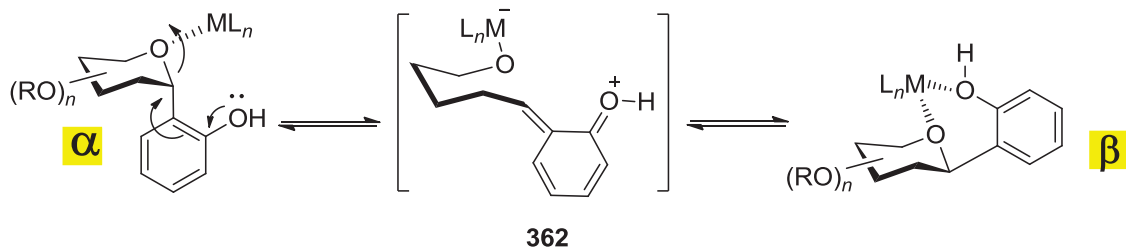


Esquema 82

La dificultad de esta reacción fue la pobre selectividad hacia el anómero deseado (ensayos 1-5), por lo que se consideró la existencia del paso adicional hacia la β→α anomerización, misma que se promovió de forma eficiente al emplear el complejo dicloro hafnoceno. La anomerización procede a través de la generación de una especie tipo quinona como **362** mediada por un ácido de Lewis, lo que orilla a un control termodinámico con la apertura y cierre del ciclo. Esta anomerización se favoreció con la adición de AgClO₄ al convertir al complejo de hafnio en electrodeficiente¹⁴⁷ (ensayo 6).

¹⁴⁷ Suzuki, K. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, 66, 1557.

Por lo tanto, los efectos de coordinación sobre el ácido de Lewis son los responsables de determinar el equilibrio (Esquema 83).



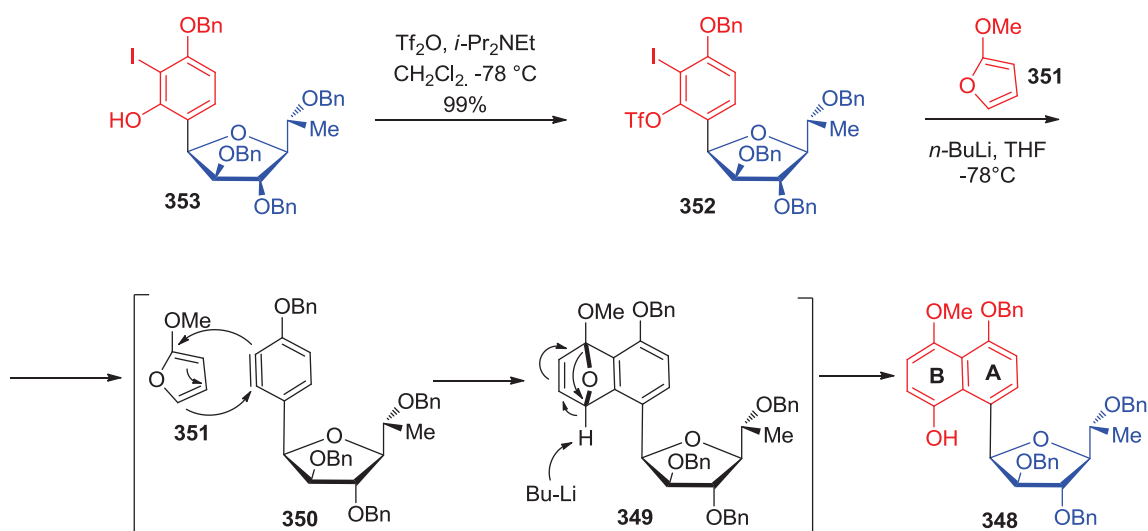
Esquema 83

Interesantemente, la combinación del silano **361** y AgClO_4 promueven un acoplamiento altamente estereoselectivo y completamente regioselectivo (ensayo 12, Esquema 82) al proporcionar una relación anomérica 26:1 en favor del anómero deseado **353 α** (86% rendimiento). La conversión del fenol **353** al correspondiente triflato **352** se realizó bajo el tratamiento con anhídrido trifluoro metansulfónico y la base de Hünig. El proceso de cicloadición del bencino-furano se realizó de forma magistral y regioselectiva¹⁴⁸ para la construcción de la parte aromática **348**, ostentándose como el primer ejemplo aplicado a una síntesis total¹⁴⁹ (Esquema 84).

Existen dos aspectos a resaltar en esta etapa clave: (1) el triflato de arilo **352** funcionó como un excelente precursor para la formación del bencino mediante el tratamiento con $n\text{BuLi}$ a baja temperatura. El rápido intercambio del halógeno por litio y la gran habilidad del triflato como grupo saliente permiten la generación del bencino **350**, y (2) en la cicloadición con el 2-metoxifurano **351**, el sustituyente benciloxi en **350** dirige la regioselectividad a través de un efecto inductivo electrotractor guiando la formación del regioisómero deseado **349** que al abrirse genera el naftol **348** en el que todos los hidroxilos se encuentran completamente diferenciados (Esquema 84).

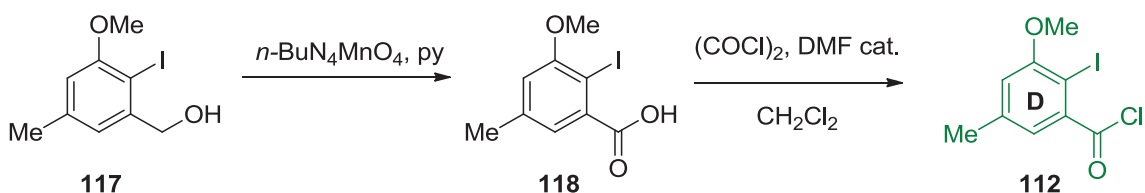
¹⁴⁸ Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6735.

¹⁴⁹ (a) Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550. (b) Gampe, C. H.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3766. (c) Sanz, R. *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 217. (d) Wenk, H. H.; Winkler, M.; Sander, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 502. (e) Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701.



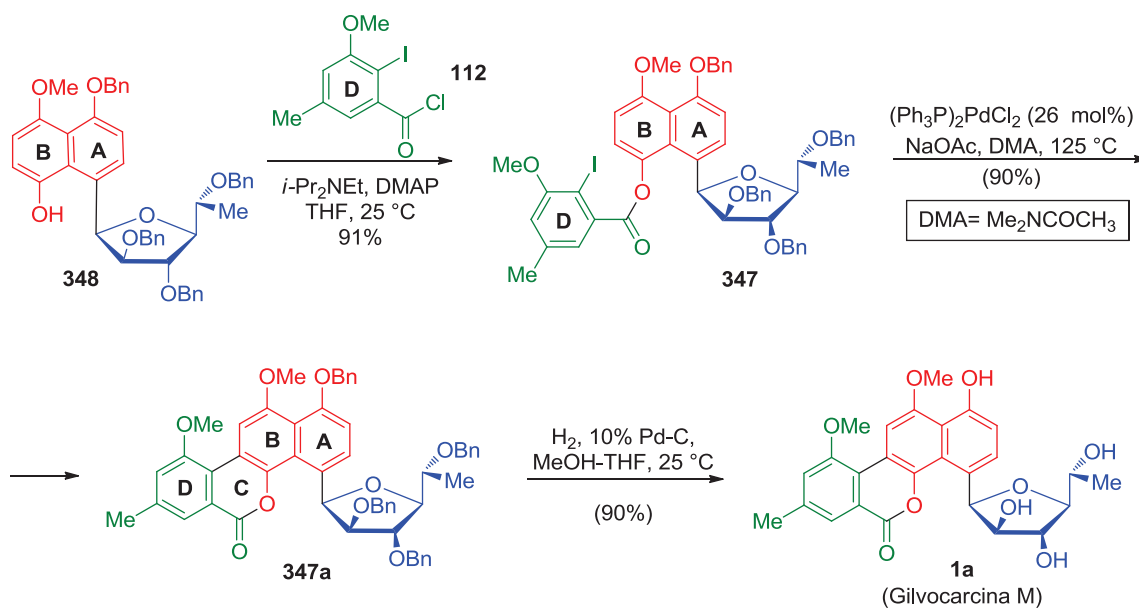
Esquema 84

El cloruro de ácido **112** se preparó a través de dos procedimientos sencillos a partir del alcohol bencílico conocido **117**¹⁴⁵ (Esquema 85).



Esquema 85

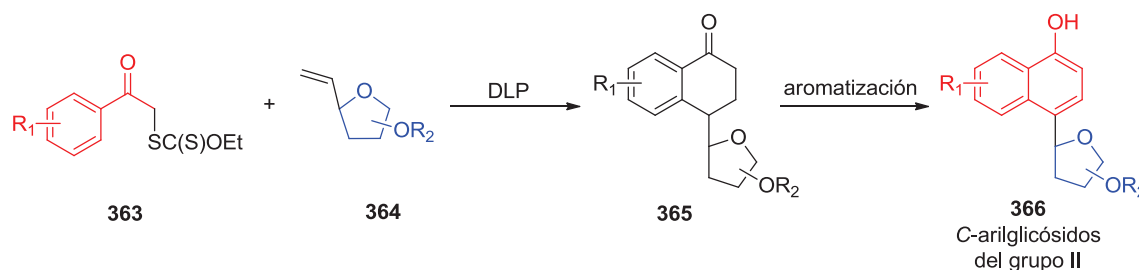
Las etapas que dieron lugar a la síntesis total del producto natural **1a** fueron la esterificación con **112** y el acoplamiento catalizado por paladio (Esquema 86). El cloruro de ácido **112** se hizo reaccionar con el naftol **348** brindando el éster **347**. Con el átomo de yodo colocado en el lugar apropiado, se realizó la ciclación mediada por paladio para producir el tetraciclo **347a**. Finalmente, la remoción de los grupos bencilos mediante hidrogenólisis condujeron a la gilvocarcina M (**1a**).



Esquema 86

3.3. Aproximación a la síntesis total de la gilvocarcina M (1a)

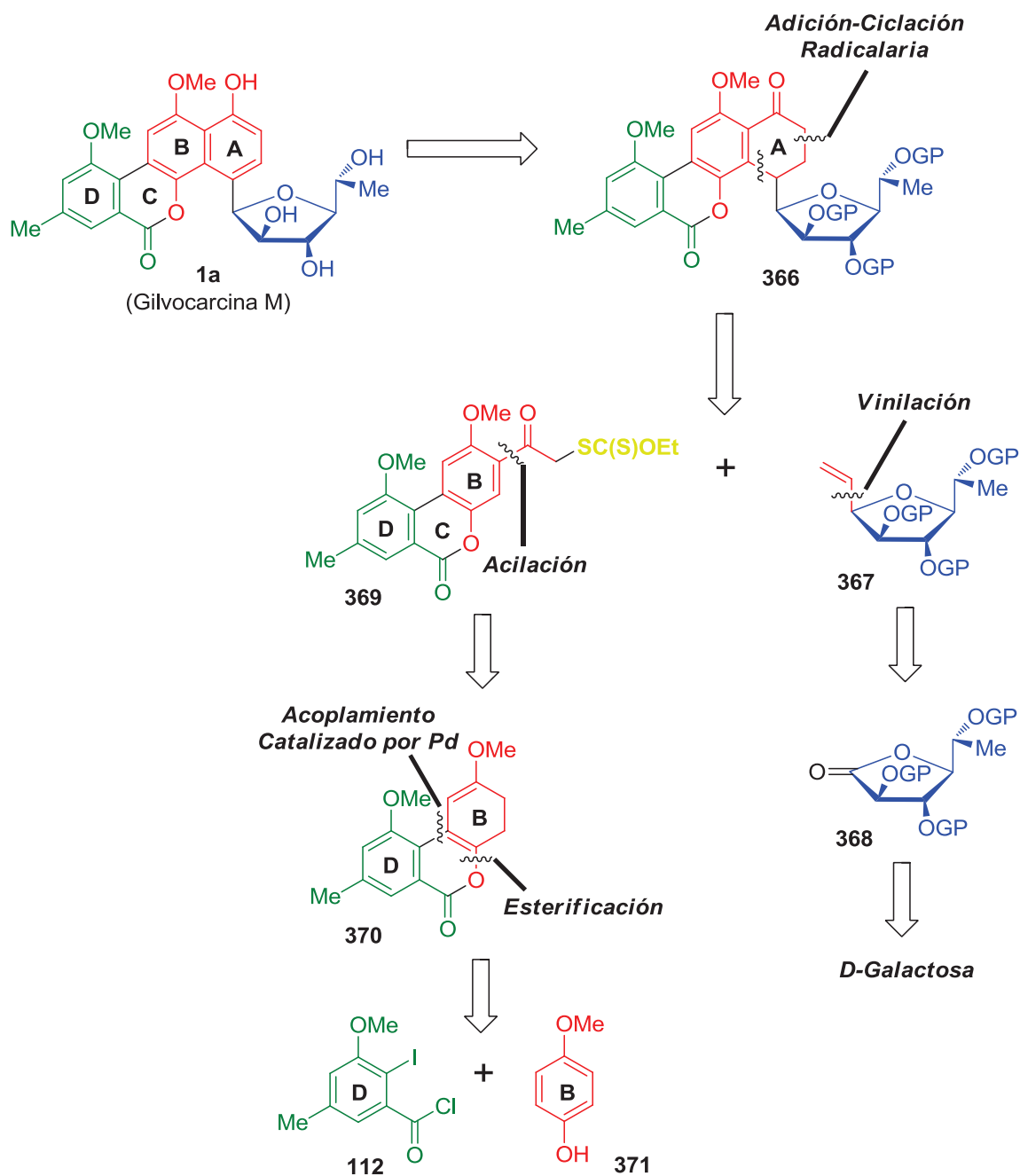
Recientemente Zard y colaboradores describieron un nuevo método para la preparación de C-arilglucósidos del grupo II, basado en la química radicalaria (Esquema 87).¹⁵⁰ Este método emplea un xantato de acetofenona **363** como precursor radicalario y un carbohidrato funcionalizado con un doble enlace **364** como aceptor de radicales libres. Después de una secuencia de adición-ciclación, la tetralona generada **365** se aromatizó para producir finalmente los C-arilglucósidos correspondientes **366**.



Esquema 87

¹⁵⁰ Cordero-Vargas, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *45*, 7335.

Posteriormente, el grupo de Cordero-Vargas realizó un estudio sintético dirigido a la gilvocarcina M¹⁵¹ apoyándose en esta metodología novedosa. La ruta propuesta a seguir se ilustra en el Esquema 88.

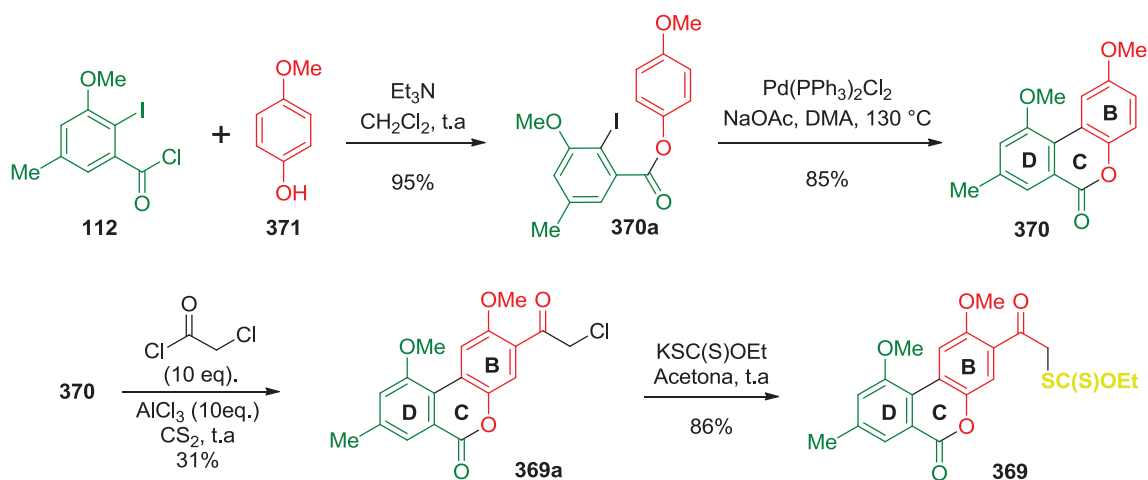


Esquema 88

¹⁵¹ Cordero-Vargas, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4432.

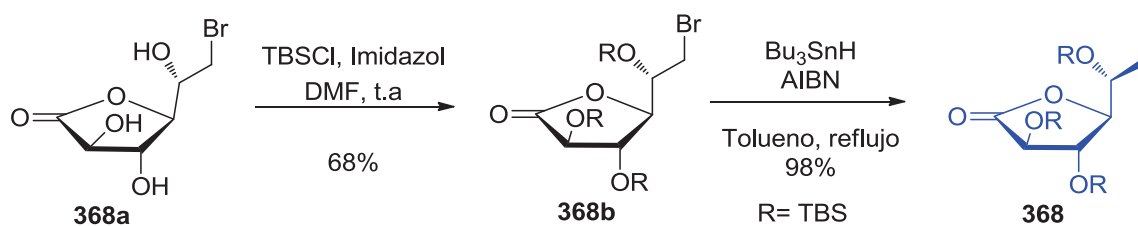
Dentro de las características principales de este estudio destacan la formación del anillo **A** mediante la aromatización de la tetralona en **366**, dicha tetralona podría ser obtenida de una manera convergente a partir del xantato de acetofenona **369** y una olefina sujeta a un carbohidrato **367**. El xantato requerido **369** se prepararía mediante una acilación tipo Friedel-Crafts de la lactona cíclica **370**. Para la elaboración del anillo **C** se propone la formación de un enlace C-C catalizado por paladio entre los anillos **B** y **D** con previa esterificación entre el cloruro de ácido conocido **112** y *p*-metoxifenol **371** comercialmente disponible. De forma paralela, la olefina **367** se podría obtener mediante una reacción de vinilación sobre la lactona **368** derivada de la D-galactosa (Esquema 88).

La síntesis comenzó con la preparación del precursor radicalario **369**, al llevar a cabo la esterificación de **370a** entre el cloruro de ácido **112** y el fenol **371** bajo condiciones estándar (Esquema 89). Con el átomo de yodo colocado apropiadamente en **370a**, se llevó a cabo la ciclación catalizada por paladio y de forma simultánea se creó tanto el enlace entre los anillos **B-D** y la lactona en **C** bajo una simple operación para obtener el sistema tricíclico **370**. Posteriormente se aplicó una acilación Friedel-Crafts que procedió con bajo rendimiento. Finalmente, el producto de acilación obtenido **369a** se hizo reaccionar con la sal de xantato para dar lugar al producto deseado **369**.



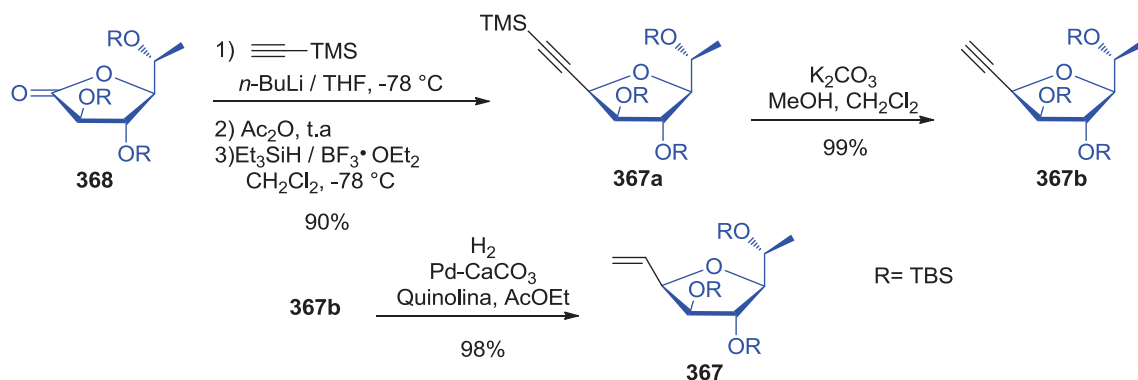
Esquema 89

El siguiente objetivo fue la síntesis de la lactona **368** a partir del bromo derivado **368a**¹⁵² la cual a su vez fue preparada a partir de la D-galactosa comercialmente disponible en una sola etapa (Esquema 90). La protección de los grupos hidroxilo con TBSCl, seguido de la reducción radicalaria del átomo de bromo generó la lactona deseada **368** en tres etapas y con buen rendimiento global.



Esquema 90

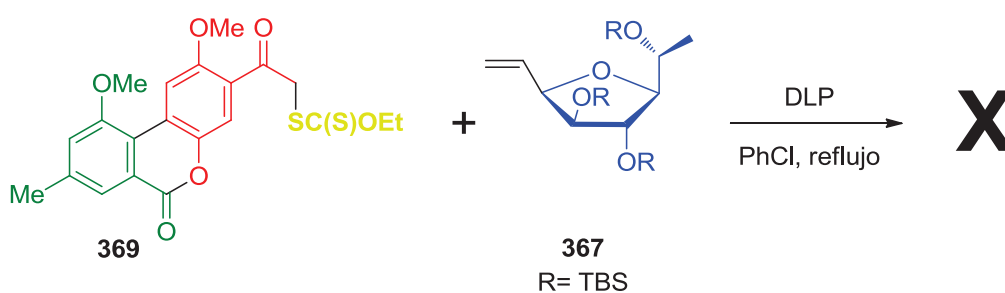
La introducción del sustituyente vinilo en **368** se logró usando TMS-acetiluro de litio, seguido de la reducción con $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ del acetato generado. El producto **367a** se aisló en buen rendimiento y como un único isómero (α) (Esquema 91). Posteriormente, la desprotección del grupo TMS se realizó en medio básico para propiciar el alquino terminal **367b** en un excelente rendimiento. Finalmente, la hidrogenación en presencia del catalizador de Lindlar completó la secuencia obteniéndose la olefina deseada **367**.



Esquema 91

¹⁵² Bock, K.; Lundt, I.; Petersen, C. *Carbohydr. Res.* 1979, **68**, 313.

Con ambos fragmentos requeridos para la etapa radicalaria, se probó la reacción crucial entre el xantato **369** y la olefina **367**. Desafortunadamente la reacción no procedió, recuperándose, en algunos casos, material de partida con productos de degradación que se aislaron de la mezcla de reacción, además de encontrarse con problemas asociados a la solubilidad del compuesto **369**. (Esquema 92).



Esquema 92

3.4 Conclusiones

La síntesis total de la gilvocarcina M **1a** descrita por Suzuki, se caracteriza por aplicar una estrategia elegante y concisa, al construir fragmentos fácilmente disponibles y requiriendo sólo de seis etapas. Las cuatro reacciones determinantes de esta ruta son la formación del enlace C-arilglicósido, la cicloadición bencino-furano, la acilación y el acoplamiento biarílico inducido por paladio.

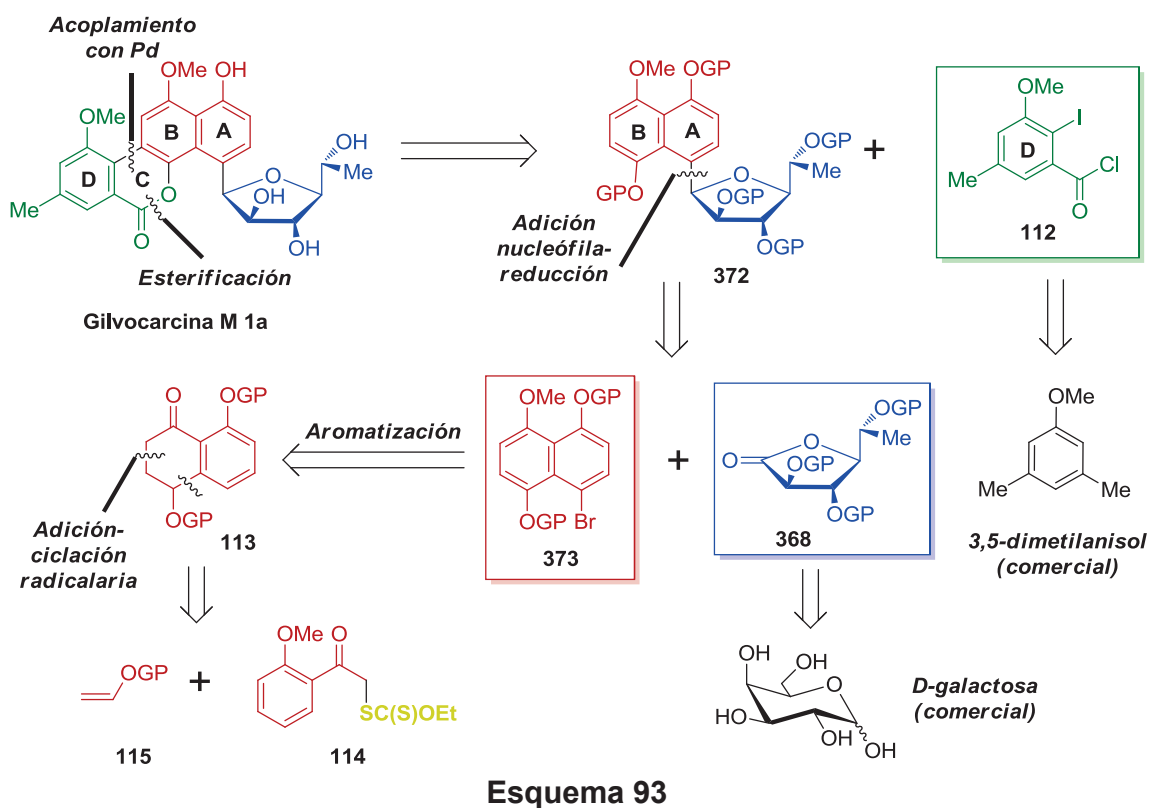
En cuanto a los estudios preliminares de una aproximación a **1a** muestran que el uso de una estrategia apoyada en la química radicalaria, podría ser una buena alternativa para la formación de estructuras cíclicas si los sustituyentes apropiados están presentes en el ciclo aromático.

Debido a que en los estudios previos no se logró hacer la secuencia radicalaria con el carbohidrato como aceptor de radicales y al tener presente los antecedentes sobre la síntesis de naftalenos vía radicales libres y de la C-arilglicosidación utilizando lactonas, se pensó en la posibilidad de realizar una estrategia convergente en la que se construiría un naftaleno a través de una secuencia de adición-ciclación radicalaria y acoplarlo con la correspondiente lactona.

4. Estudio sintético de la gilvocarcina M

4.1 Estrategia basada en la construcción del naftaleno con formación previa de una tetralona

Debido a la gran envergadura de este producto natural tanto a nivel biológico como sintético, nos propusimos llevar a cabo la síntesis total de la gilvocarcina M (**1a**). Se planteó un primer análisis retrosintético destacando la formación del tetraciclo de una manera similar a la estrategia original de Suzuki a través de un acoplamiento con paladio y una esterificación (Esquema 93). Esta desconexión arrojaría dos fragmentos, por un lado el cloruro de ácido **112** (que es conocido y fue utilizado para la síntesis de la desfucogilvocarcina M, descrita en el capítulo 1) y por el otro, un C-arilglucósido **372**, ensamblado de forma estereoselectiva entre la lactona **368** y el naftaleno **373** siguiendo los argumentos establecidos por Woerpel.



La correspondiente lactona **368** se formaría a partir de la D-galactosa comercialmente disponible y para el naftaleno **373** se propuso su preparación a partir de la tetralona **113** y su posterior aromatización y bromación. Una secuencia de adición-ciclación radicalaria daría lugar a la generación de dicha tetralona **113** al utilizar como precursor radicalario a un xantato de acetofenona **114** y una olefina protegida y al mismo tiempo funcionalizada como **115**.

4.2 Desarrollo y optimización de la preparación de la lactona **368**

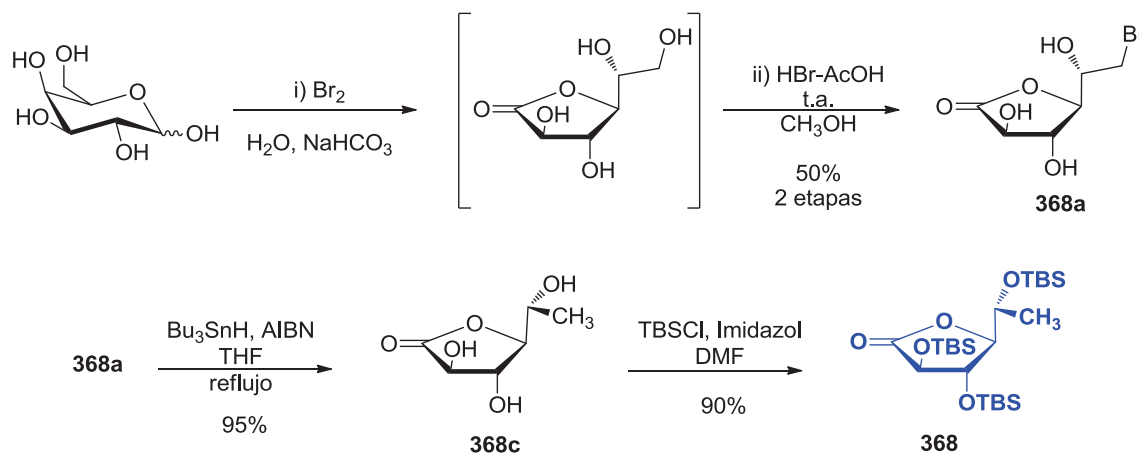
Nuestro trabajo comenzó con la optimización de la síntesis de la lactona previamente sintetizada en nuestro grupo de investigación. En la ruta original,¹⁵¹ los grupos hidroxilo del compuesto bromado **368a** eran protegidos con grupos TBS y el producto obtenido se trataba con Bu₃SnH/AIBN para reducir el átomo de bromo. Bajo esta secuencia, se encontraban ciertos inconvenientes como la tediosa y difícil separación de los subproductos de estaño dentro de la purificación. Con la finalidad de tener el menor contacto posible con este reactivo altamente tóxico,¹⁵³ consideramos prudente que si al aplicar la reducción con Bu₃SnH sobre un sustrato polar, la eliminación de los subproductos de estaño sería más simple al llevar a cabo la purificación.

Inicialmente se realizaron las pruebas bajo las condiciones originales (Bu₃SnH, AIBN, tolueno, reflujo), sin embargo, la reacción no prosperó, debido principalmente a la poca solubilidad que mostró la lactona bromada **368a** con el tolueno. No obstante, con el uso de THF, que no es un disolvente tan habitual para llevar a cabo este tipo reducciones,¹⁵⁴ se logró con éxito la reacción esperada con la ventaja de que al obtenerse un producto sólido y muy polar **368c**, la remoción de los compuestos de estaño se efectuó mediante filtración y lavados con hexano.

¹⁵³ (a) Appel, K. E. *Drug. Metab. Rev.* **2004**, *36*, 763. (b) Boyer, I. J. *Toxicology* **1989**, *55*, 253. (c) Dopp, E.; Hartmann, L. M.; Florea, A. M.; Rettenmeier, A. W.; Hirner, A. V. *Crit. Rev. Toxicol.* **2004**, *34*, 301.

¹⁵⁴ C. Chatgililoglu, *Radicals Reactions in Organic Synthesis*, Vol. 1, Oxford University Press, Oxford, **2003**, pp 32-38.

Finalmente, los tres grupos hidroxilo de la lactona reducida **368c** fueron protegidos como éteres de silicio (TBS), logrando así obtener la lactona protegida **368** con buen rendimiento (Esquema 94).

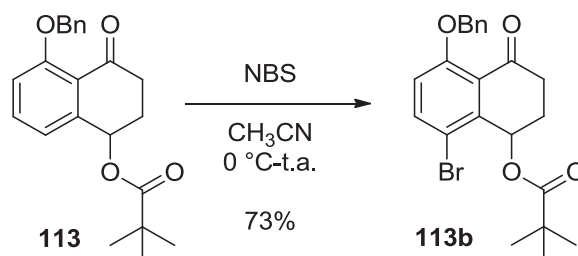


Esquema 94

4.3 Formación del naftaleno 402 a partir de una tetralona

Una etapa determinante para llevar a cabo el acoplamiento entre la lactona **368** y el naftaleno **373** fue la debida funcionalización de cada fragmento involucrado. A partir de la tetralona **113** descrita en el capítulo anterior, se probó la bromación regioselectiva sobre el anillo aromático para generar **113b** (Esquema 95). Inicialmente, la reacción se llevó a cabo utilizando 1 equivalente de NBS como fuente de Br_2 . Después de seguir la reacción por TLC, el producto de partida seguía presente; por lo que fue necesario adicionar un equivalente más de NBS. Sin embargo, aunque bajo estas condiciones la materia prima se consumió totalmente, la presencia de subproductos fue más evidente y la tetralona **113b** se obtuvo con 15% de rendimiento.

Después de varios ensayos para optimizar la reacción, se encontró que con 1.4 equivalentes de NBS agregados en 3 porciones cada 6 horas, la tetralona bromada **113b** se formaba satisfactoriamente con un rendimiento del 73%.

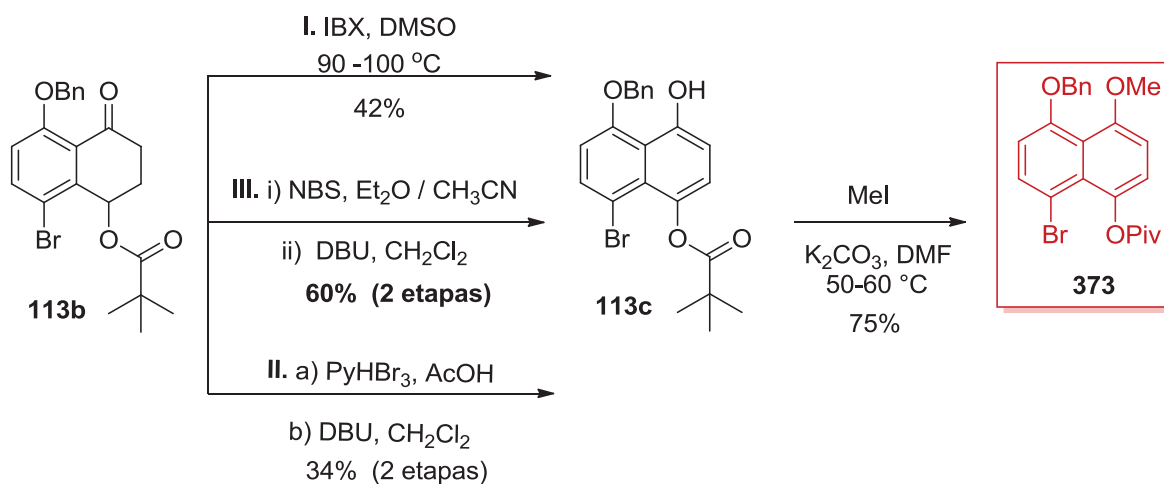


Esquema 95

El siguiente obstáculo a superar fue la determinación de las condiciones apropiadas para la aromatización de la tetralona **113b** y así dar lugar al naftol deseado **113c** (Esquema 96). Decidimos probar tres metodologías descritas en la literatura,¹⁵⁵ la primera que se probó, consistió en utilizar un reactivo de yodo hipervalente como el ácido *o*-yodoxibenzoico (IBX)^{155c} para lograr la aromatización directa. Mediante este primer protocolo (I), el naftol **113c** se logró obtener en un rendimiento no mayor al 42%, con un control estricto en la temperatura y con el disolvente recién destilado, ya que cualquier variación de estos dos factores, hacia disminuir drásticamente el rendimiento.

Otra opción que se probó fue mediante una secuencia de bromación-eliminación,^{155a} utilizando como fuente de Br₂ al tribromuro de piridinio (PyHBr₃) seguido de la eliminación con DBU (II), dando lugar al producto deseado **113c** aunque con bajo rendimiento (34%). Finalmente, se encontró que el empleo de la NBS como agente bromante y la subsecuente eliminación también con DBU (III), proporcionaba el naftol deseado con un mejor rendimiento.^{155b} Posteriormente, el naftol **113c** se metiló bajo las condiciones estándar y de esta forma se sintetizó el naftaleno **373**, el cual posee valiosas características estructurales, ya que se encuentra funcionalizado y con los tres oxígenos diferenciados.

¹⁵⁵ (a) Meyer, W. L.; Sigel, C. W.; Hoff, R. J.; Goodwin, T. E.; Manning, R. A.; Schroeder, P. G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4131. (b) Ver Referencia 39, página 24. (c) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245.



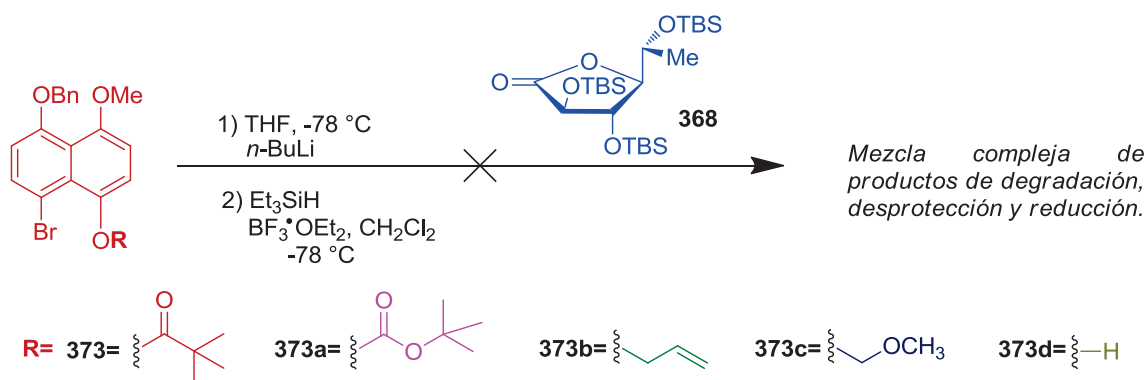
Esquema 96

4.4 Intento de formación del enlace glicosídico entre la lactona 368 y el naftaleno 373

Al tener disponibles el naftaleno **373** y la lactona **368**, llevamos a cabo la reacción de acoplamiento entre ambas estructuras mediante el intercambio halógeno-litio y la posterior reducción sobre el lactol generado (Esquema 97). Después de realizar diferentes ensayos variando la temperatura, el tiempo de reacción y los equivalentes de los reactivos implicados, la reacción no procedió de la manera deseada, observando únicamente productos de degradación y materia prima sin reaccionar.

Una posible causa de estos resultados se atribuyó a factores estéricos, por lo que se probó el acoplamiento con otros grupos protectores sobre el naftaleno (**373a-d**),¹⁵⁶ con el objeto de disminuir el volumen estérico y anular sitios electrofílicos presentes en ellos (**373**, **373a**) para descartar la posible migración del grupo protector. Pese a ello, ningún ensayo arrojó algún resultado alentador, únicamente se encontró una mezcla compleja de productos de degradación, remoción de grupos TBS sobre la lactona y el intercambio de Br/H sobre la fracción aromática (**373**).

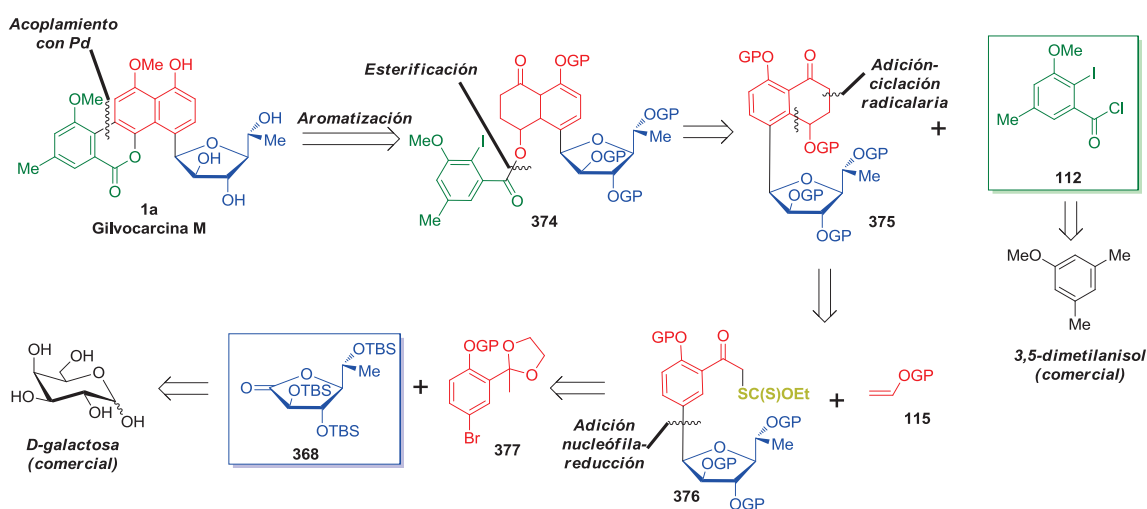
¹⁵⁶ Los compuestos **373a-d**, se prepararon aplicando la misma ruta que para **373**.



Esquema 97

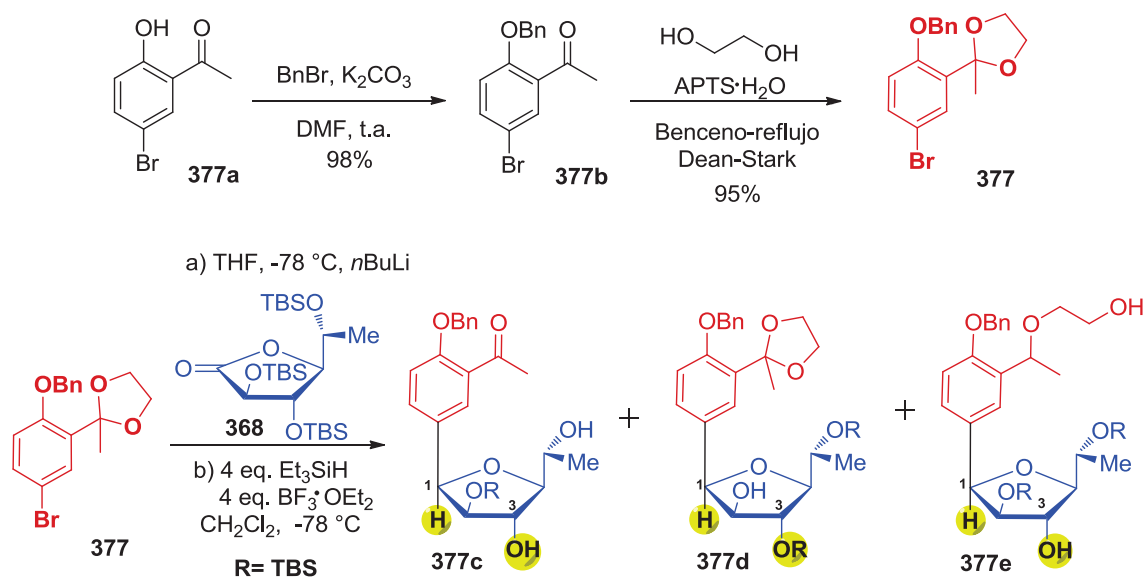
4.5 Glucosidación utilizando un solo anillo aromático

Ante estos inconvenientes, nos vimos en la necesidad de replantear nuestro análisis retrosintético (Esquema 98). Dada la posibilidad de que nuestro problema radicó sobre efectos estéricos, creímos prudente llevar a cabo el enlace glicosídico con una molécula más pequeña, es decir con un solo anillo aromático **377** con **368**, y subsecuentemente realizar la secuencia de adición-ciclación radicalaria para formar la tetralona **375**. La esterificación para generar **374** y la aromatización de la tetralona sintetizada, se realizarían bajo el mismo protocolo establecido.



Esquema 98

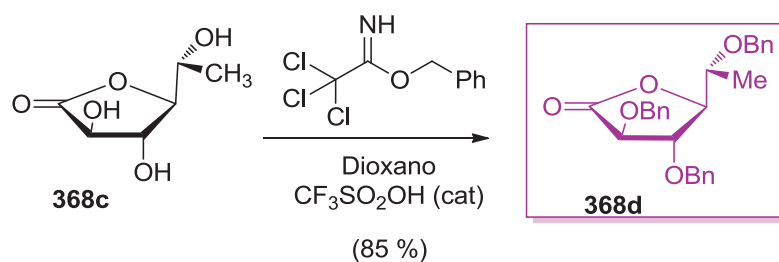
Para llevar a cabo el acoplamiento (Esquema 99) se empleó la bromoacetofenona protegida **377**, por lo que se realizaron con antelación las protecciones tanto para la funcionalidad hidroxilo como para el carbonilo bajo métodos estandarizados,¹⁵⁷ a partir de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (**377a**) comercialmente disponible. Habiendo sintetizado el dioxolano **377**, éste se sometió a las condiciones de formación del enlace glicosídico con la lactona **368**, mediante el intercambio de Br/Li ocasionado por *n*BuLi, se agregó la lactona **368** para propiciar el lactol (no mostrado) que posteriormente bajo el tratamiento con un ácido de Lewis y Et₃SiH, generó una serie de aductos. Después de analizar el crudo de reacción y separar cada fracción, se determinó que la reacción funcionó y con la selectividad deseada (anómero α), aunque bajo estas condiciones ácidas el grupo protector del carbonilo de cetona y algunos grupos TBS sobre el carbohidrato fueron removidos y también se detectó la apertura del dioxolano (**377c-e**). Un aspecto importante a resaltar, es que dicha reacción siguió el modelo descrito por Woerpel para predecir la *estereoselectividad de la adición del nucleófilo* dictada por el sustituyente C-3 alcóxi, al brindar productos 1,3-*cis*.



Esquema 99

¹⁵⁷ (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd ed. 1999, John Wiley & Sons, Inc. (b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups* 3rd ed. 2005, Georg Thieme Verlag.

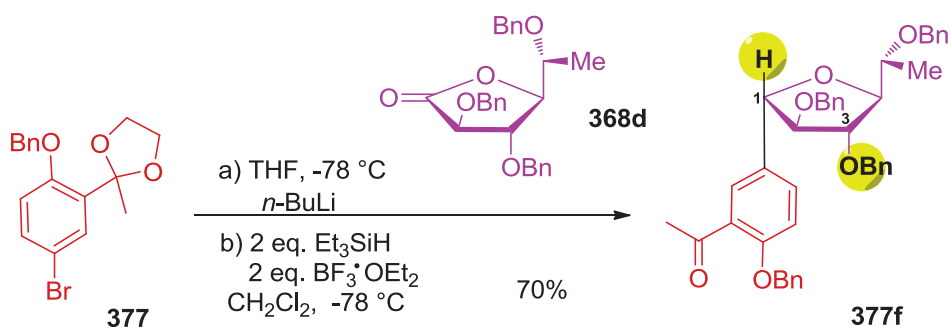
Ante un escenario rodeado de desprotecciones inesperadas, nos vimos obligados a optimizar las condiciones de esta reacción. Como primera alternativa a considerar, reflexionamos en la sustitución de grupos TBS presentes en la parte del carbohidrato por otros grupos mucho más resistentes. En la química de carbohidratos, los éteres bencilicos (OBn) son utilizados frecuentemente como excelentes grupos protectores debido a que son resistentes y estables a un amplio rango de condiciones ácidas, básicas y se pueden remover bajo condiciones específicas y suaves. Por lo tanto, optamos por llevar a cabo la bencilación del triol **368c** (Esquema 100) a través de un procedimiento en condiciones ácidas empleando tricloroacetimidato de bencilo y una cantidad catalítica de ácido trifílico (TfOH).¹⁵⁸ Bajo estas condiciones, se sintetizó la lactona bencilada **368d** en buen rendimiento.



Esquema 100

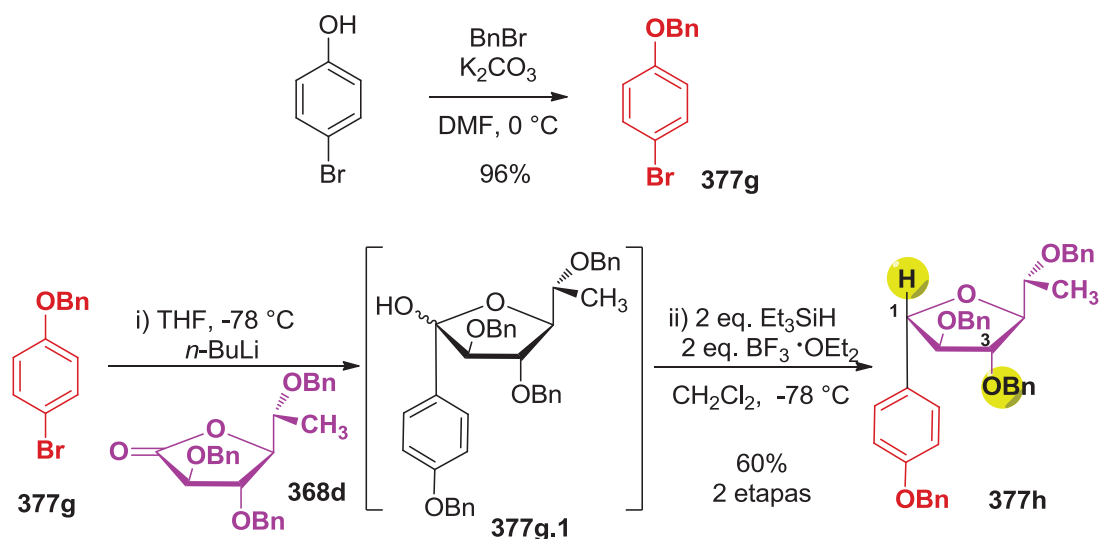
Prescindiendo de cualquier posibilidad de desprotección sobre la lactona y reduciendo el número de equivalentes tanto para el ácido de Lewis como para el Et_3SiH , ambos fragmentos disponibles **377** y **368d** fueron sometidos a la reacción de acoplamiento (Esquema 101). Inesperadamente, el anómero detectado fue el β **377f** y no el α , con una relación de selectividad 8:2 (β/α) determinada en el crudo de reacción. El resultado obtenido es un tanto cautivador y hasta cierto punto refuta el modelo predictivo de Woerpel para este caso, ya que de acuerdo a sus estudios, el producto a obtener sería con *estereoselectividad de la adición del nucleófilo 1,3-cis* y con mucha más razón al utilizar grupos benciloxi, sin embargo el producto mayoritario observado fue 1,3-*trans* **377f**.

¹⁵⁸ (a) Wessel, H. P.; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1985**, 1, 2247. (b) Jensen, H.S.; Limberg, G.; Pedersen, C. *Carbohydr. Res.* **1997**, 302, 109.



Esquema 101

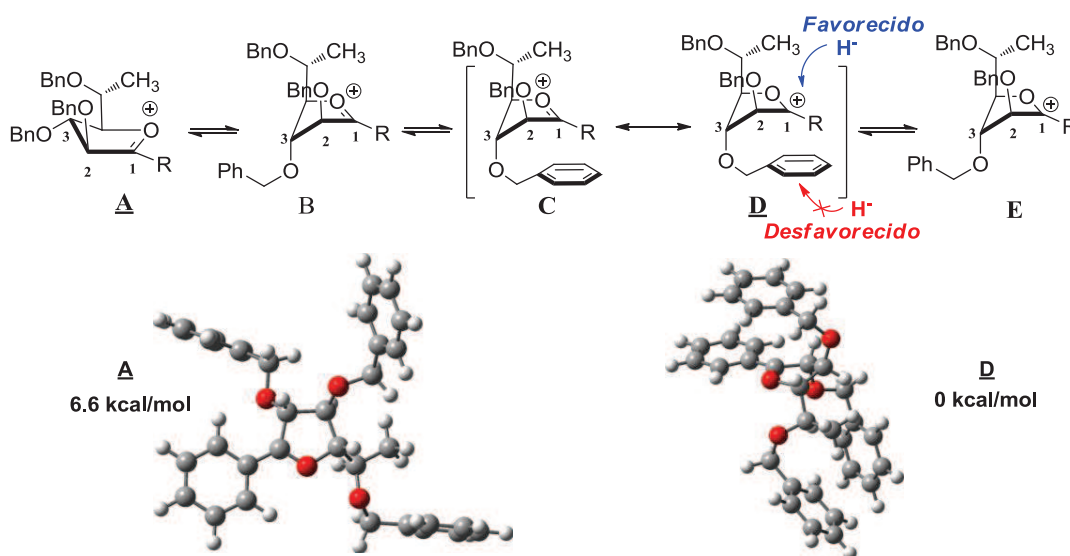
Intrigados en conocer más a fondo este curioso resultado y suponiendo que podría estar relacionado con la presencia de una cetona (o del acetal) en el fragmento aromático **377**, realizamos otro ensayo al emplear el 1-(benziloxi)-4-(bromobenceno) **377g**, que se preparó a partir de la protección del 4-bromo fenol comercialmente disponible. Se aplicó la reacción de glicosidación bajo las condiciones optimizadas y con la lactona benclidada **368d**. De manera sorprendente el resultado siguió siendo el mismo, es decir, se obtuvo una vez más el anómero β **377h** con selectividad $1,3\text{-trans}$ referente a la adición del nucleófilo (Esquema 102) y una relación anomérica de 8:2 (β/α) determinada en el crudo de reacción.



Esquema 102

Con el propósito de dar una posible explicación a esta inesperada selectividad, realizamos un estudio preliminar soportado por cálculos teóricos,¹⁵⁹ sobre el catión que se genera en **377g.1** y se encontró que de toda la población de conformeros posibles que adopta la molécula, mayoritariamente existen cinco de tipo *sobre* de menor energía **A-E** (Esquema 103). Cuando el grupo benciloxi en C-3 ejerce una interacción electrostática sobre los conformeros **C** y **D** entre el anillo aromático sobre el carbono anomérico en C-1 y acorde con el modelo predictivo de Woerpel, se presenta una fuerte interacción catión- π ¹⁶⁰ (conformero **D**), lo que conlleva a que la *adición del nucleófilo* por la parte de abajo sea bloqueada. Por lo tanto, la *adición anti* con respecto a C-3 es la favorecida.

A diferencia de los ejemplos de Woerpel en donde R=H cuya estabilización de **C** se da por una interacción electrostática entre el OBn de C-3 y el O⁺, para nuestro caso cuando R= Ar, suponemos que el conformero predominante es **D** sobre el que existe una interacción catión- π entre el carbocatión en C-1 y el Ph.¹⁶¹



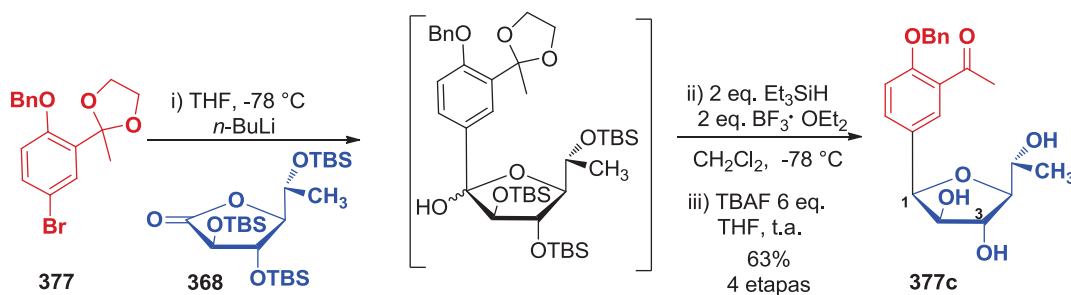
Esquema 103

¹⁵⁹ Los cálculos fueron realizados por el Dr. Fernando Cortés Guzmán del departamento de fisicoquímica del Instituto de Química, UNAM.

¹⁶⁰ (a) Dougherty, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2013**, ASAP. (b) Mahadevi, A. S.; Sastry, G. N. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2100. (c) Salonen, L. M.; Ellermann, M.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4808. (d) Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210. (e) Dougherty, D. A. *Science* **1996**, *271*, 163.

¹⁶¹ Estos estudios se están continuando y optimizando en nuestro grupo de investigación por Camilo Meléndez como parte de su trabajo de tesis de maestría.

Ante el panorama de la formación selectiva del anómero no deseado, es decir del anómero β propiciado por la protección de grupos bencilos sobre la lactona **368d**, tuvimos que regresar a la utilización del carbohidrato con TBS **368** para llevar a cabo el enlace glicosídico. Después de varios ensayos, se optimizaron las condiciones de reacción y se incrementó el rendimiento químico del producto de acoplamiento **377c** (Esquema 104). Los productos de reducción iniciales no se aislaron y se utilizó el crudo de reacción para llevar a cabo la remoción de los grupos protectores tanto para la lactona como para el grupo carbonilo con TBAF, generando el C-arilglicósido **377c** y de forma exclusiva el anómero α con un rendimiento del 63% para cuatro etapas.



Esquema 104

El producto de acoplamiento **377c** se cristalizó y la estereoquímica fue corroborada mediante rayos X (Figura 13).

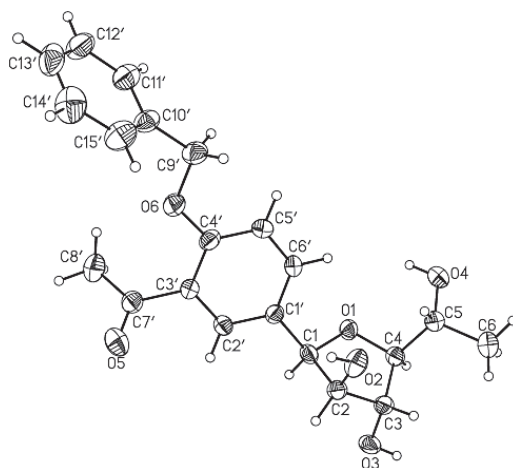
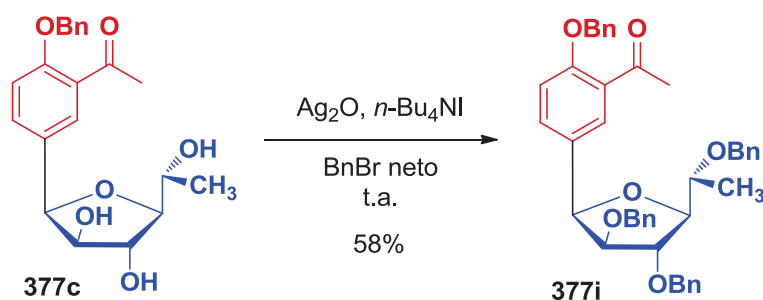


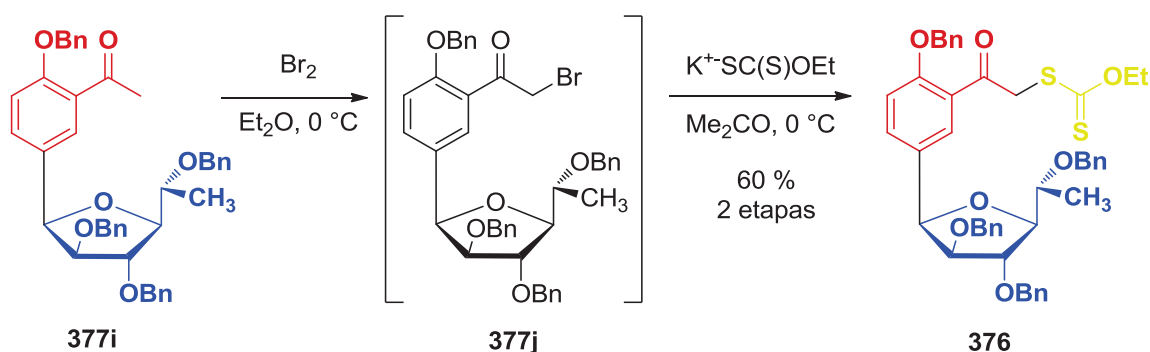
Figura 13

Posteriormente, se continuó con la protección del triol **377c** introduciendo grupos bencilo (Esquema 105). Después de realizar varias pruebas, el mejor resultado que se encontró para optimizar el compuesto **377i**, fue bajo condiciones neutras libre de disolvente al utilizar BnBr, Ag₂O y *n*-Bu₄NI.¹⁶²



Esquema 105

Teniendo en mano el producto bencilado **377i**, procedimos a sintetizar nuestro precursor radicalario **376** mediante la bromación en α con respecto al carbonilo del grupo cetónico. Debido a la inestabilidad de este producto bromado **377j** durante la purificación cromatográfica, fue utilizado como crudo de reacción para la posterior sustitución por parte de la sal de xantato. El xantato **376** se obtuvo así en un rendimiento del 60% en dos etapas. (Esquema 106)



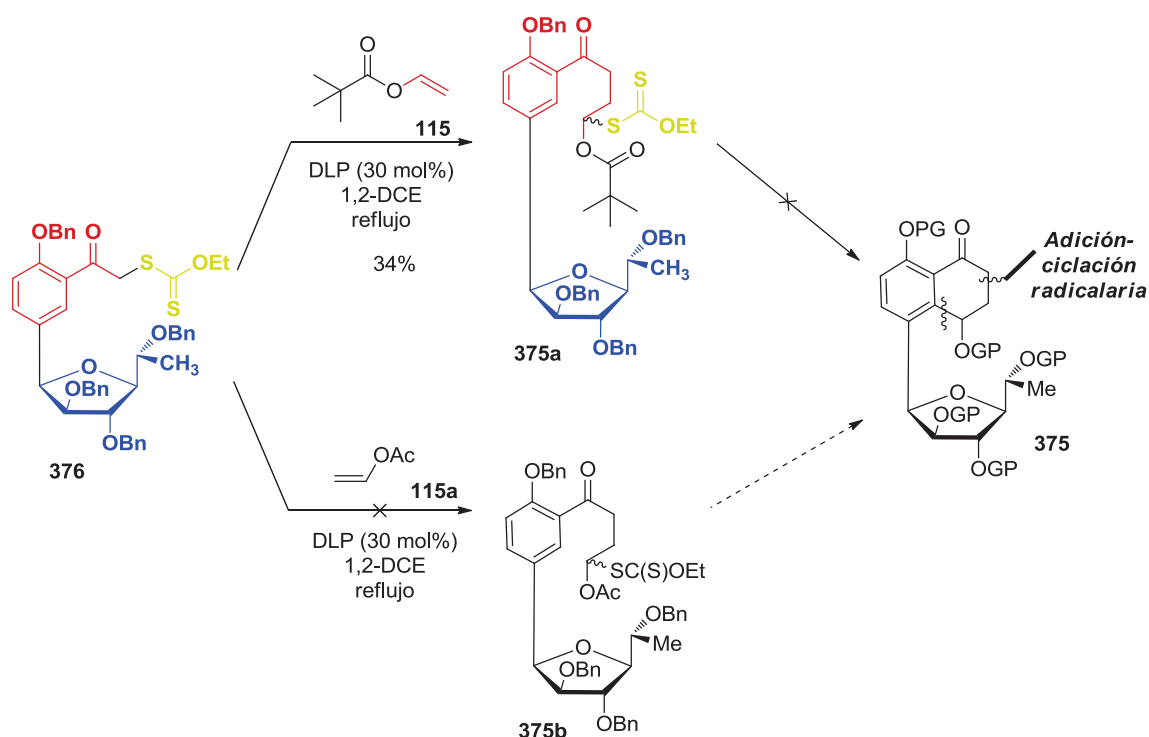
Esquema 106

¹⁶² (a) *Organic Synthesis with Carbohydrates*. 1st ed.; Boons, G. L., Hale, K. J., Eds.; Sheffield Academic Press., England, **2000**. (b) *Carbohydrates*. 1st ed.; Osborn, H. M. I., Ed.; Elsevier Academic Press., UK, **2003**. (c) *Carbohydrates: the essential molecules of life*. 2nd; Stick, R. V., Williams, S. J., Eds. Elsevier; UK, **2009**. (d) Brummond, K. M.; Hong, S. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 907.

Habiendo sintetizado nuestro precursor radicalario **376**, la siguiente reacción determinante fue realizar la secuencia radicalaria, ya que se produciría la tetralona **375** y con subsecuentes etapas tal y como se aplicaron a otros sustratos, estaríamos concluyendo prácticamente la síntesis del producto natural **1a**.

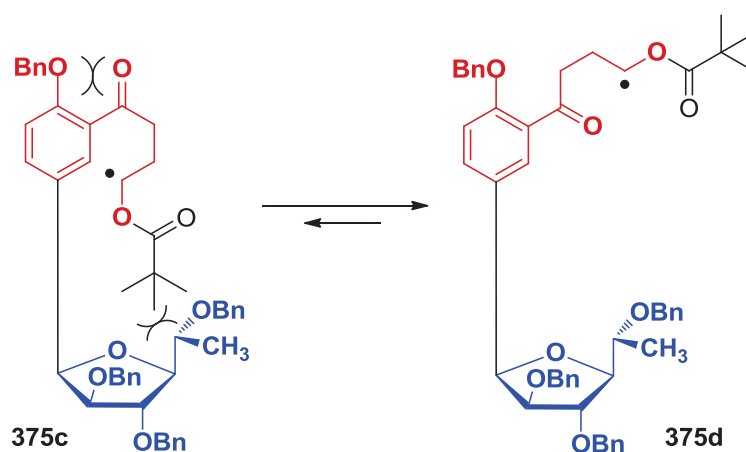
Realizamos nuestra primera etapa radicalaria bajo la utilización de la olefina **115** y como iniciador al DLP y el producto de adición **375a** se obtuvo en un rendimiento no mayor a 35%.

Se probó con otra olefina de menor volumen estérico como lo es el acetato de vinilo **115a** aspirando a acrecentar el rendimiento, sin embargo el resultado fue la no generación de **375b**. A pesar de haberse obtenido un rendimiento moderado conseguido con el pivalato de vinilo **115**, se intentó la etapa de ciclación, misma que no se logró después de varios ensayos, dando como único resultado la degradación de la materia prima.



Esquema 107

Una posible explicación sobre el fracaso de la ciclación, es la repulsión estérica entre el carbonilo y el grupo benciloxi en **375c** forzando a que el radical intermediario adopte una conformación desfavorable **375d** para tal ciclación (Esquema 108). Este tipo de efectos ha sido observado recientemente por Zard et al.¹⁶³ Es posible que el cierre del anillo sea también obstaculizado por el volumen estérico ejercido tanto por el grupo pivaloilo como por los sustituyentes del carbohidrato.



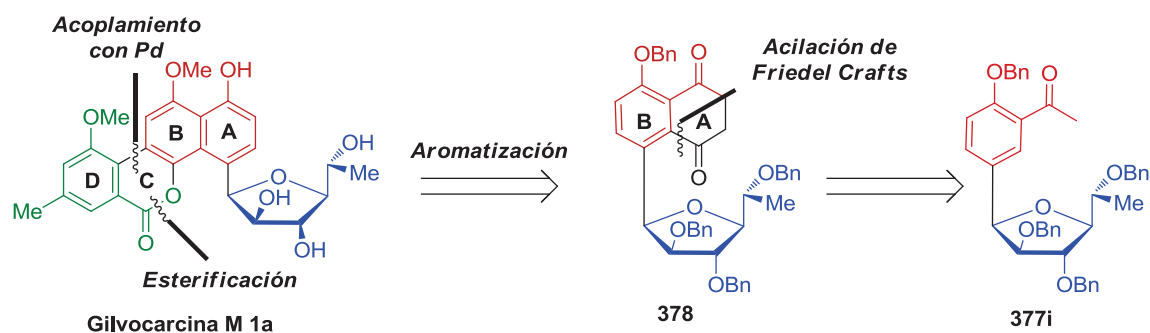
Esquema 108

4.6 Ciclación de Friedel-Crafts como una posible solución hacia la formación de la tetralona

Debido a que todos los esfuerzos fueron vanos para la formación de la tetralona a través de nuestra metodología radicalaria, se pensó en una variación sintética para construir este esqueleto bicíclico ya acoplado al carbohidrato **378** empleando una *acilación de Friedel-Crafts intramolecular*¹⁶⁴ (Esquema 109). Ésta consistiría en aprovechar el compuesto **377i** anteriormente preparado (pág. 116) y alargar la cadena mediante una secuencia de bromación, sustitución, descarboxilación, saponificación y la acilación intramolecular respectiva.

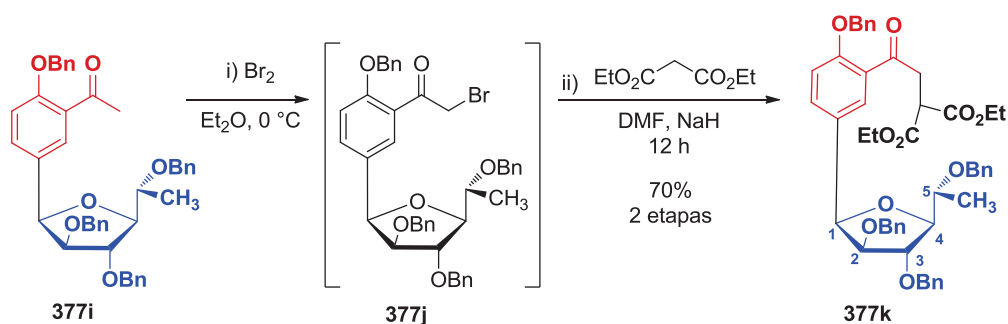
¹⁶³ Petit, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5148.

¹⁶⁴ (a) *Advances in Friedel-Crafts Acylation Reactions: Catalytic and Green Processes*. Sartori, G.; Maggi, R, Eds.; Taylor & Francis Group., **2010**. (b) Overman, L.E., Tomasi, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3429. (c) Boger, D. L., Hong, J., Ishida, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4039. (d) Fürster, A., Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2944. (e) Bourry, A.; Akué-Gédu, R.; Hénichart, J. P., Sanz, G.; Rigo, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2097. (f) Wu, K. L.; Cohen, E. P. M.T.; Huang, Y.; Pettus, T. R. R. Thomas R. R. *Synlett.* **2009**, 8, 1273. (g) Kim, K.; Kim, I. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5314.



Esquema 109

Para esto, se trató el compuesto **377i** con Br_2 en Et_2O , y al crudo de reacción **377j** se le hizo reaccionar con el anión derivado del malonato de dietilo,¹⁶⁵ dando lugar a la formación del compuesto **377k** con un rendimiento de 70% para las dos etapas (Esquema 110).



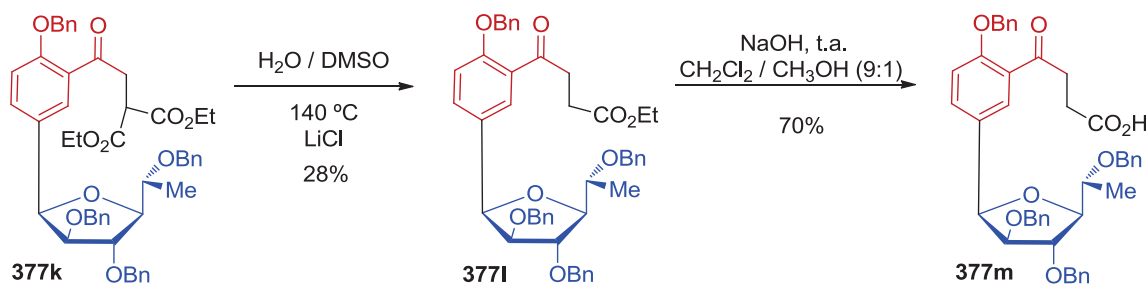
Esquema 110

Subsecuentemente, se realizó la descarbonilación de Krapcho¹⁶⁶ (Esquema 111) dando el compuesto dicarbonílico **377l** en un bajo rendimiento (28%). Decidimos no optimizar esta reacción, ya que el principal propósito era tener una cantidad considerable del ácido **377m** para intentar la ciclación tipo Friedel-Crafts.

¹⁶⁵ Zivkovic, A.; Stark, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3769.

¹⁶⁶ (a) Krapcho, A. P.; Lovey, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 957. (b) Krapcho, A. P.; Gadamasetti, G. J. *Org. Chem.* **1987**, 52, 1880. (c) Molander, G. A., St. Jean, D. J., Jr.; Haas, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1642.

De ser satisfactoria esta etapa, nos veríamos forzados a mejorar las condiciones para la descarbonilación, de tal modo que la saponificación del éster **377i** se llevó a cabo exitosamente a través de una hidrólisis alcalina¹⁶⁷ tal y como se muestra en el Esquema 111.



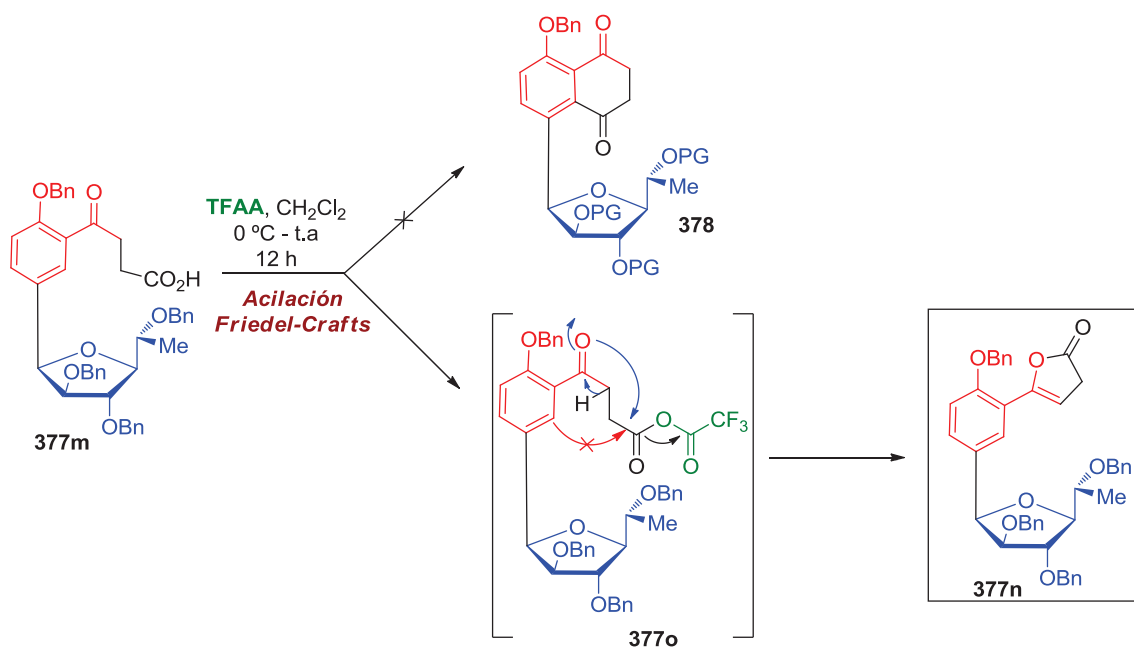
Esquema 111

Debido a la complejidad y a la sensibilidad del C-arilglucósido **377m**, se pensó que dentro de los métodos disponibles para la ciclación tipo Friedel-Crafts, la activación con anhídrido trifluoroacético (TFAA)¹⁶⁸ sería un método suave para llevar a cabo esta transformación.

Se aplicaron entonces las condiciones mostradas en el Esquema 112 y como resultado se obtuvo sorpresivamente la formación indeseada de una lactona insaturada **377n**. Este resultado es indicativo de que, en efecto, se forma el anhídrido mixto **377o**, sin embargo, la enolización del carbonilo cetónico es más rápida propiciándose el ataque nucleofílico intramolecular del enol formando la lactona ya mencionada **377n**.

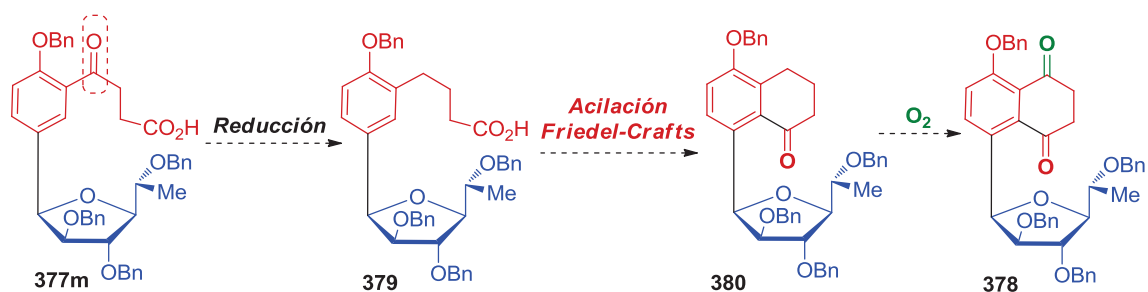
¹⁶⁷ Theodorou, V., Skobridis, K., Tzakos, A. G., Ragoussis, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8230.

¹⁶⁸ Kim, K.; Kim, I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5314



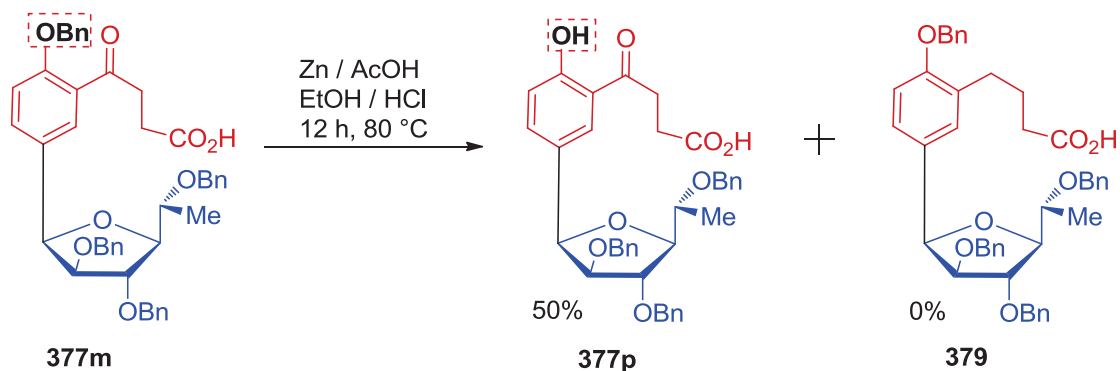
Esquema 112

Una alternativa prudente para suprimir la reactividad del carbonilo cetónico de **377m** sería su eliminación para llegar al ácido **379** (Esquema 113), que después de realizar la acilación intramolecular generaría la cetona cíclica **380** y mediante una oxidación sobre la posición bencílica daría el biciclo **378**.



Esquema 113

Apoyados en esta idea, sometimos el ácido **377m** a la reducción de Clemmensen,¹⁶⁹ pero sorpresivamente se detectó como único producto el compuesto **377p**, originado por la hidrólisis del grupo éter bencílico (Esquema 114).

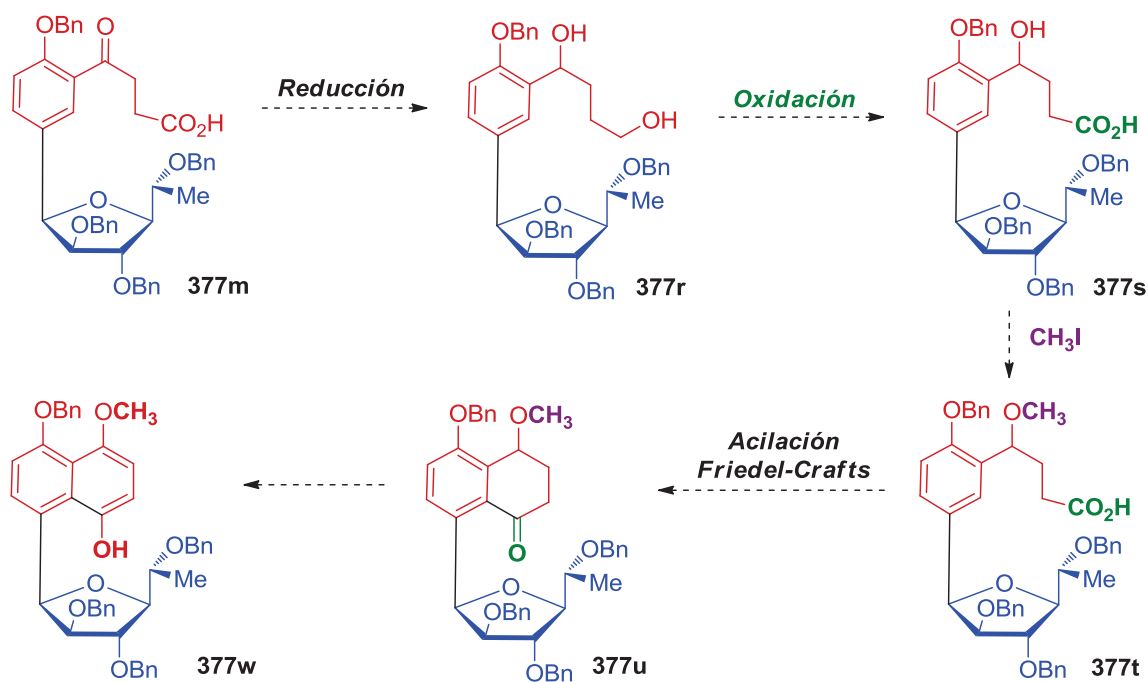


Esquema 114

En virtud de que no fue posible reducir selectivamente el carbonilo de la cetona en **377m**, decidimos intentar la reducción de ambos grupos carbonilo para propiciar la formación del diol **377r** (Esquema 115). Si bien esta sería una ruta con etapas extras, daría una posible solución para alcanzar nuestro objetivo. Mediante este procedimiento, se formaría por un lado un alcohol secundario y por el otro un alcohol primario que después de una oxidación y metilación selectiva en **377s**, generarían el éter metílico y el ácido carboxílico en **377t**, necesarios para construir la cetona **377u**.

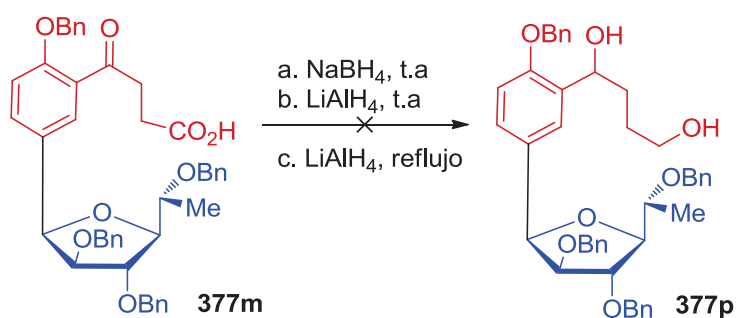
Nos pareció que de esta manera, se evitaría cualquier posibilidad de enolización para formar la lactona de cinco miembros, de manera que la ciclación deseada sobre el anillo aromático nos permitiría llegar al compuesto bicíclico **377u**.

¹⁶⁹ (a) Werner, K. M.; De los Santos, J. M.; Weinreb, S. M.; Shang, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 686. (b) Martins, F. J. C.; Viljoen, A. M.; Venter, H. J.; Wessels, P. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14991.



Esquema 115

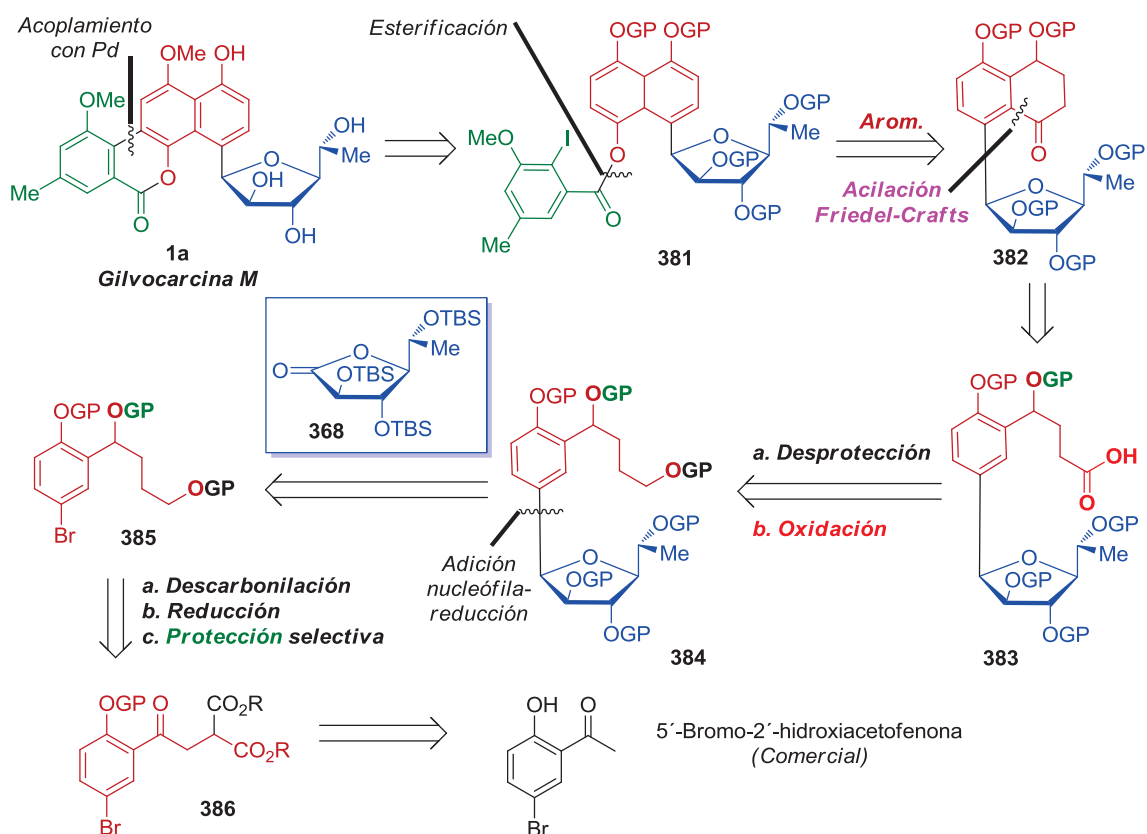
Después de realizar algunos ensayos bajo condiciones suaves a temperatura ambiente y con métodos estandarizados al emplear NaBH₄ e LiAlH₄, el compuesto **377m** se mostró inerte ante estos procedimientos, por lo que nos vimos obligados a aplicar condiciones drásticas como LiAlH₄ a reflujo de THF (Esquema 116). Como resultado de este último experimento lo único que logramos fue la descomposición del producto de partida.



Esquema 116

4.7 Formación de un diol diferenciado por los grupos protectores

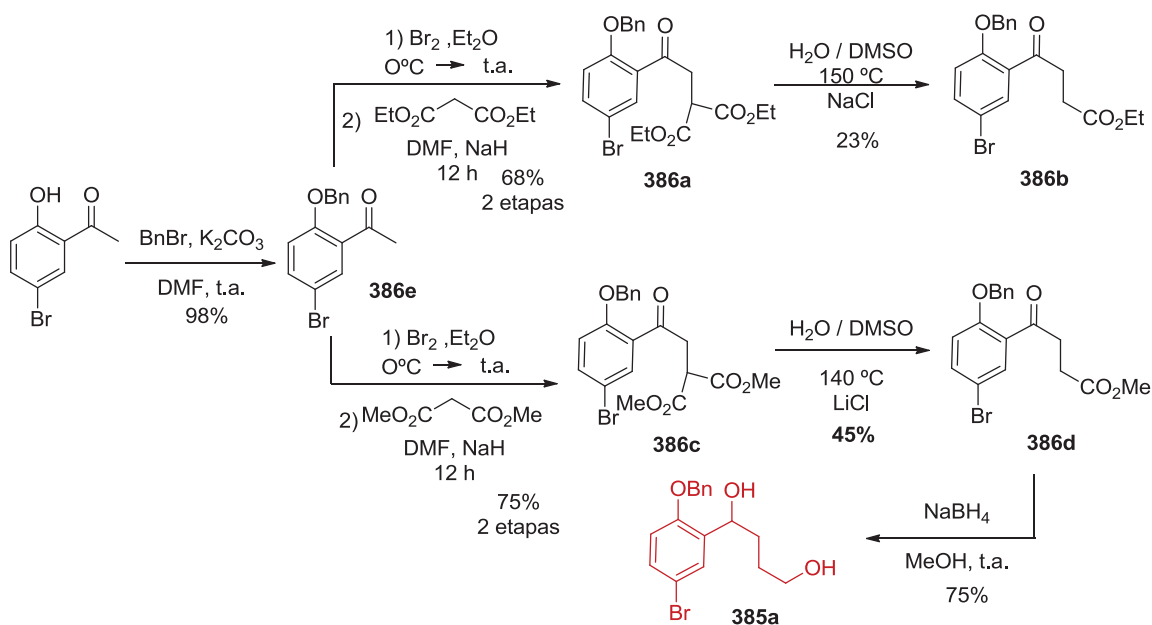
Ante los resultados inesperados de las rutas previamente discutidas y con la obstinación de concretar nuestro proyecto, tuvimos que considerar una nueva estrategia sintética (Esquema 117) en la que resalta la formación del diol **385**, que con las protecciones selectivas se aplicaría nuestra metodología descrita sobre la C-arilglicosidación para formar **384**. Las etapas subsecuentes como la desprotección selectiva del alcohol primario, seguida de la oxidación del mismo, permitirían generar el ácido **383**, indispensable para realizar la reacción clave de tipo Friedel-Crafts para obtener el biciclo **382**. Esta ruta es similar a la contemplada anteriormente, aunque la diferencia estriba en la necesidad de funcionalizar primeramente el fragmento aromático **385** y, a la postre, acoplarlo con la parte del carbohidrato **368**.



Esquema 117

Como se logra apreciar, algunas estructuras clave son comunes a los anteriores estudios por lo que iniciamos esta nueva ruta con un grado de avance importante. Se comenzó con la introducción del grupo bencilo sobre la 5'-bromo-2'-hidroxiacetofenona comercialmente disponible para llegar a la cetona bencilada **386e**, seguida de su bromación y sustitución por parte del anión del malonato de dietilo, reacciones probadas sobre otros sustratos y al ser aplicadas en este caso, se logró satisfactoriamente la preparación del diéster **386a** (Esquema 118). Posteriormente se realizó la descarbonilación de Krapcho logrando obtener al éster etílico **386b** en un rendimiento del 23%.

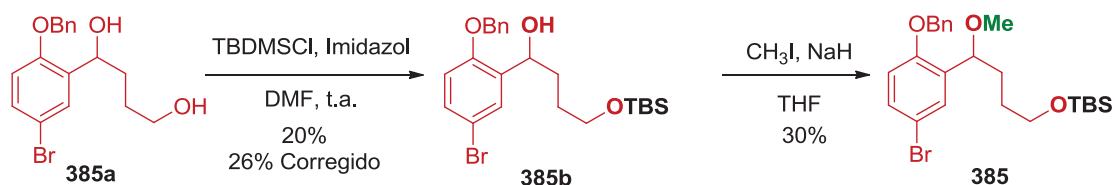
La descarbonilación fue optimizada después de realizar diversas reacciones al evaluar la temperatura, tiempo de reacción, equivalentes de cada reactivo utilizado y el empleo de malonato de dimetilo. Al cuidar meticulosamente la temperatura y el tiempo de reacción, se logró incrementar el rendimiento del éster **386d** hasta en un 45%. Ambos productos **386b** y **386d** resultaron ser inestables en disolución y esto fue detectado al llevar a cabo la caracterización por RMN, por lo que inmediatamente después de su purificación, el éster **386d** fue sometido a la reducción para generar el diol **385a**.



Esquema 118

El siguiente desafío, fue la protección selectiva del alcohol primario en **385a**. Necesariamente, debía de ser introducido un grupo que soportara las condiciones de reacción a las que iba a ser sometido y al mismo tiempo de gran volumen estérico para descartar cualquier posibilidad de protección sobre el alcohol secundario. Basados en los antecedentes observados sobre el grupo TBS, decidimos que este grupo protector era un buen candidato con la ventaja de que al realizar el enlace glicosídico, de manera simultánea se removerían tanto los grupos TBS de la lactona, como el del alcohol primario. Con respecto al alcohol secundario, éste sería sometido a una reacción de metilación proporcionando al mismo tiempo tanto su protección, como la introducción de un sustituyente presente en el producto natural **1a**.

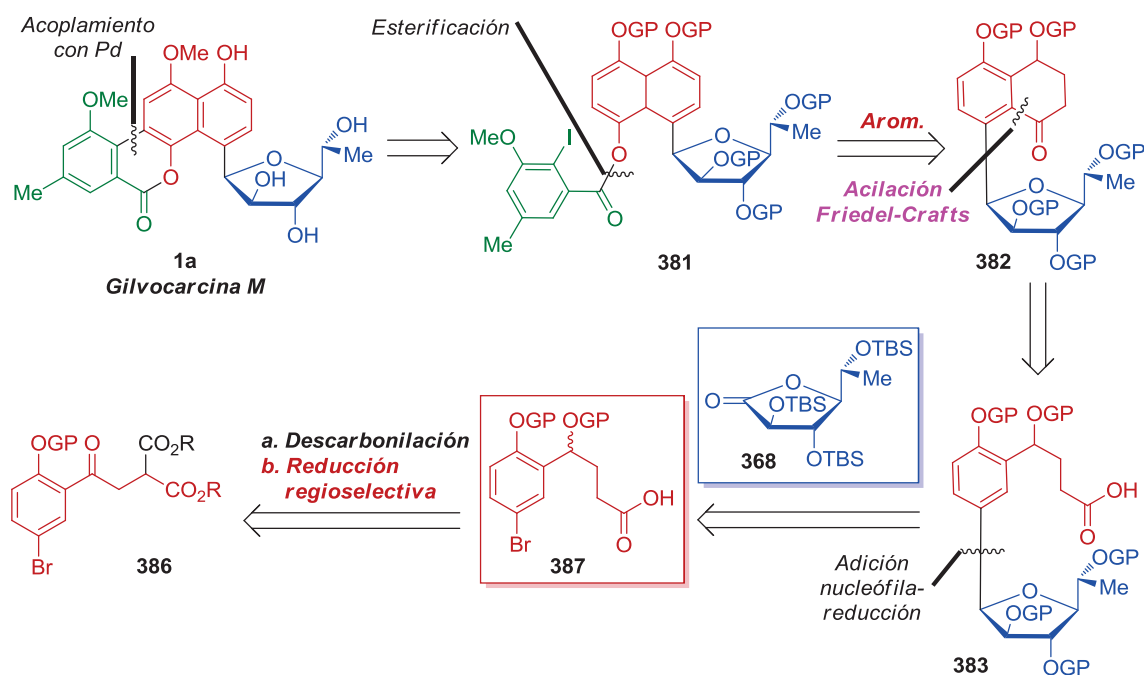
Sometimos al diol **385a** a las condiciones típicas de protección con TBS (Esquema 119) logrando su protección, aunque con un rendimiento máximo del 26% de **385b** y con la desventaja de que no se pudo recuperar el producto de partida. Pese a ello, se llevó a cabo la metilación del alcohol secundario y la decepción surgió cuando el compuesto **385** se obtuvo en un rendimiento muy bajo del 30%.



Esquema 119

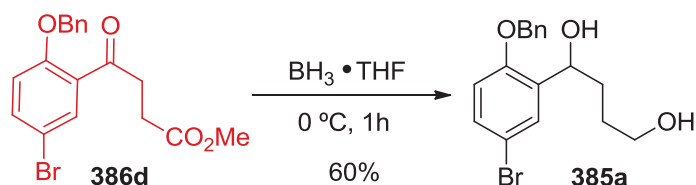
Con estos rendimientos, vimos frustrada esta ruta. Sin embargo, sirvió de gran utilidad ya que durante su desarrollo se pensó en otra ruta más razonable (Esquema 120). Haciendo una ligera modificación que radica en llevar a cabo una reducción regioselectiva sobre el carbonilo de cetona en el producto descarboxilado, se podría lograr la preparación del ácido **387** con la ventaja de presentar las protecciones junto con los sustituyentes apropiados para realizar la reacción de glicosidación con la lactona **368** por nuestra metodología.

La etapa de C-arilglicosidación era riesgosa, ya que normalmente no se puede hacer una reacción con *n*BuLi en presencia de un ácido carboxílico, aunque creímos que el carboxilato de litio generado no debería de interferir en la reacción.



Esquema 120

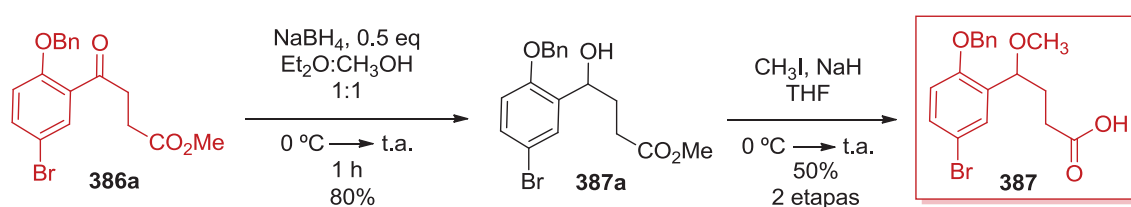
Con el propósito de reducir selectivamente la cetona de **386d**, nos apoyamos en el trabajo de Senanayake.¹⁷⁰ Sometimos el éster **386d** al tratamiento con borano en THF, sorpresivamente, la reacción jamás se pudo controlar para que redujera únicamente el carbonilo de la cetona, siendo como producto principal el diol **385a** (Esquema 121).



Esquema 121

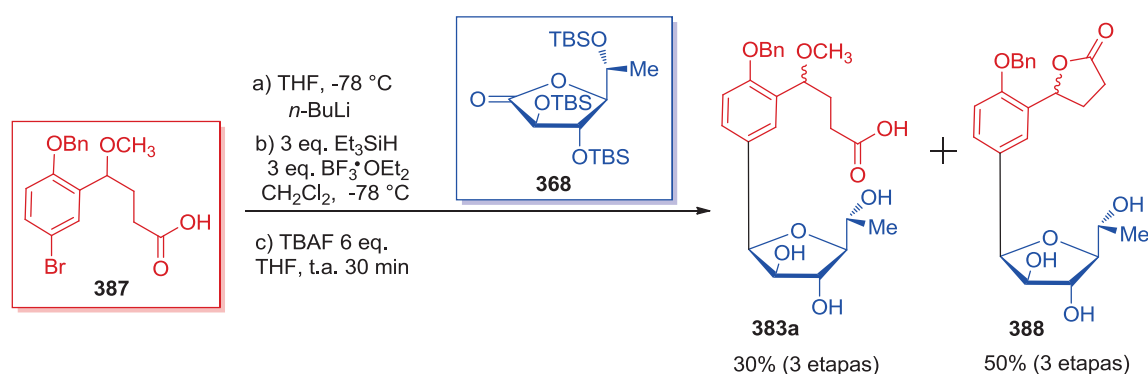
¹⁷⁰ Hilborn, J. W.; Lu, Z. H.; Jurgens, A. R.; Fang, K.; Byers, P.; Walda, S. A. Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8919.

Afortunadamente, la reducción deseada se logró aplicando las condiciones descritas por Gutman,¹⁷¹ con NaBH₄ en una mezcla de Et₂O-CH₃OH (Esquema 122). La reacción se optimizó de manera exitosa y se logró obtener el alcohol **387a** en un rendimiento del 80%. Las siguientes etapas consistieron en realizar la metilación y la saponificación para finalmente tener disponible el primer fragmento para la C-arilglicosidación. Se llevó a cabo la metilación¹⁷² sobre **387a** y al mismo tiempo aunque de modo inesperado y fortuito, la saponificación tuvo lugar para formar el ácido **387** en un rendimiento del 50% para ambas transformaciones.



Esquema 122

Teniendo disponible el ácido **387**, procedimos a llevar el acoplamiento con la lactona **368** bajo nuestras condiciones de C-arilglicosidación, para nuestra sorpresa, se formó como producto mayoritario la lactona **388** (Esquema 123). En ambos productos **383a** y **388**, únicamente se observó el anómero α .

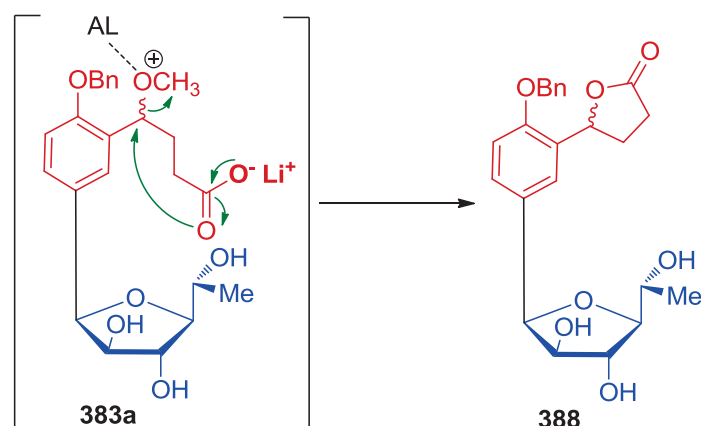


Esquema 123

¹⁷¹ Gutman, A. L.; Zuobi, K.; Bravdo, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3546.

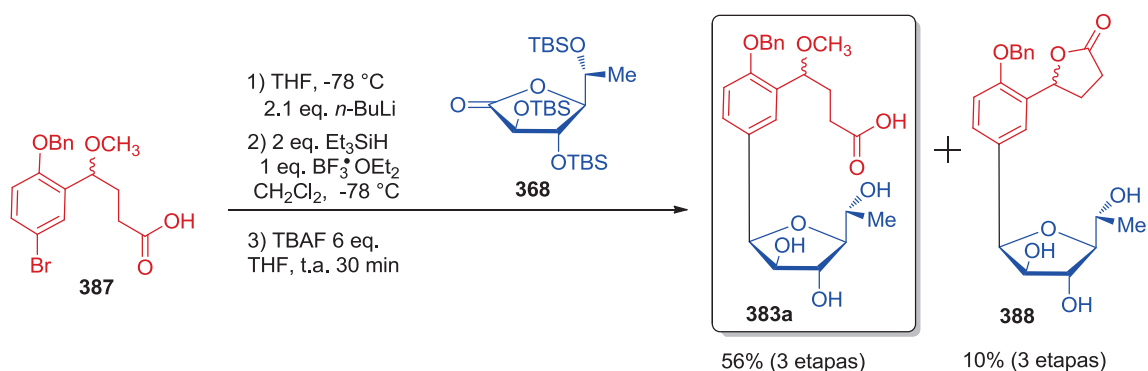
¹⁷² Jones, T. D.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2998.

El resultado obtenido nos hizo suponer a primera instancia de que, en gran parte, la formación de la lactona **388** se favoreció por la presencia del ácido de Lewis (Esquema 124), el cual al coordinarse sobre el grupo metoxilo situado en la posición bencílica de **388a** propicia el ataque nucleofílico por parte del oxígeno del ácido carboxílico dando lugar a la ciclación de cinco miembros.



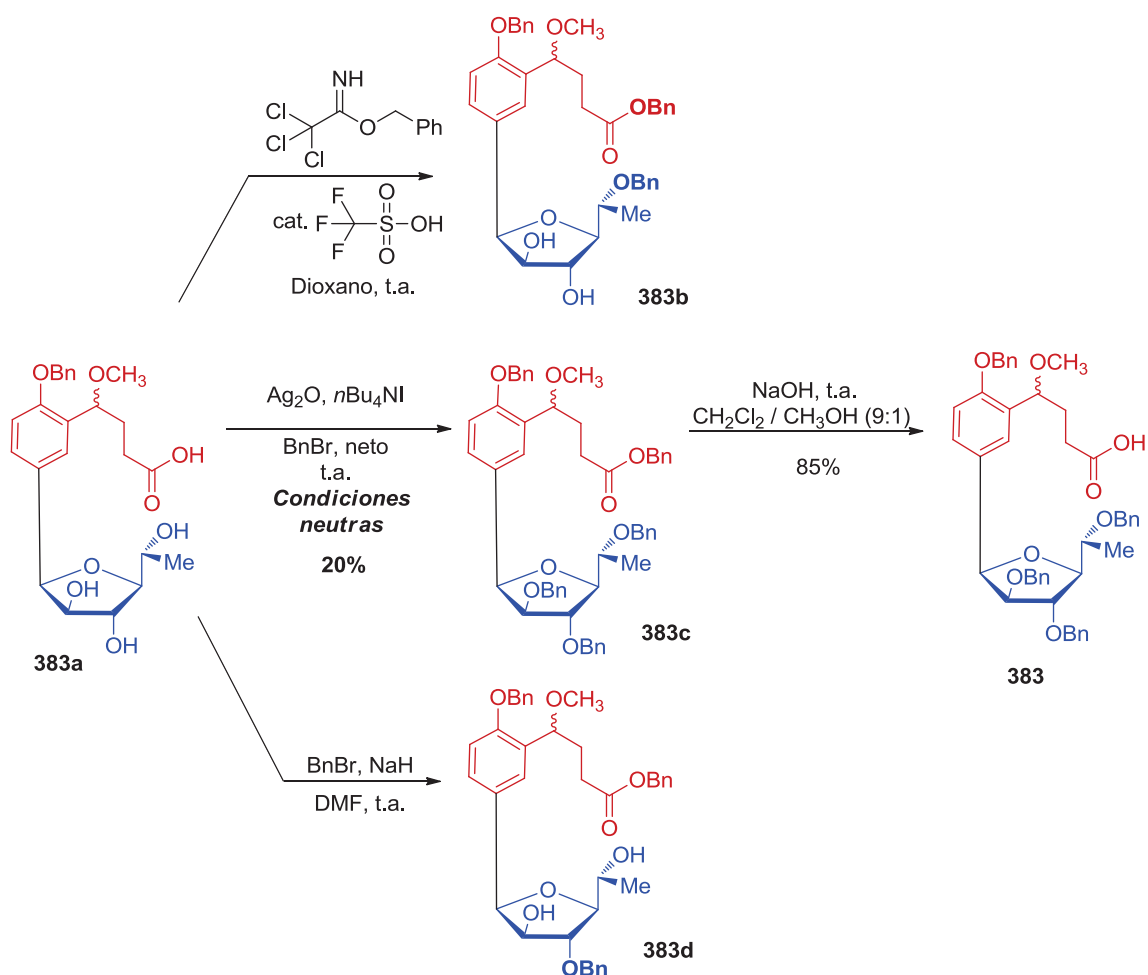
Esquema 124

Afortunadamente se logró incrementar considerablemente el rendimiento del ácido **383a** del 30% al 56% al reducir la cantidad de ácido de Lewis de 3 a 1 equivalentes (Esquema 125).



Esquema 125

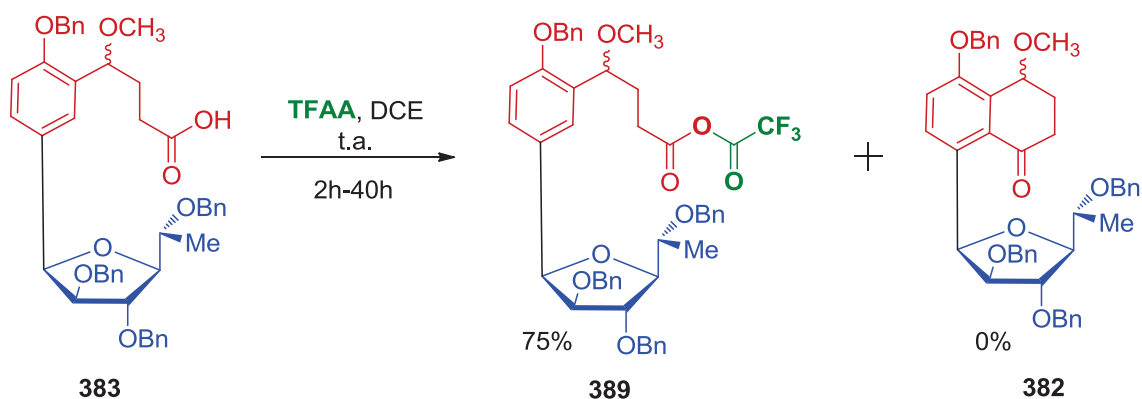
El producto **383a** fue sometido a diversas condiciones de bencilación tanto ácidas como básicas, para la protección de los OH's con grupos bencilos (Esquema 126), sin embargo, ninguna metodología fue del todo eficiente para protegerlo totalmente, ya que se observaban reacciones incompletas (**383b** y **383d**). Después de realizar diversos ensayos se consiguió el producto bencilado **383** mediante el uso de BnBr neto, aunque con un rendimiento muy bajo del 20% y peor aún, sin la posibilidad de recuperar nuestro producto de partida **383a**. La saponificación de **383c** se realizó sin problema para finalmente obtener el ácido **383** con un rendimiento del 85%.



Esquema 126

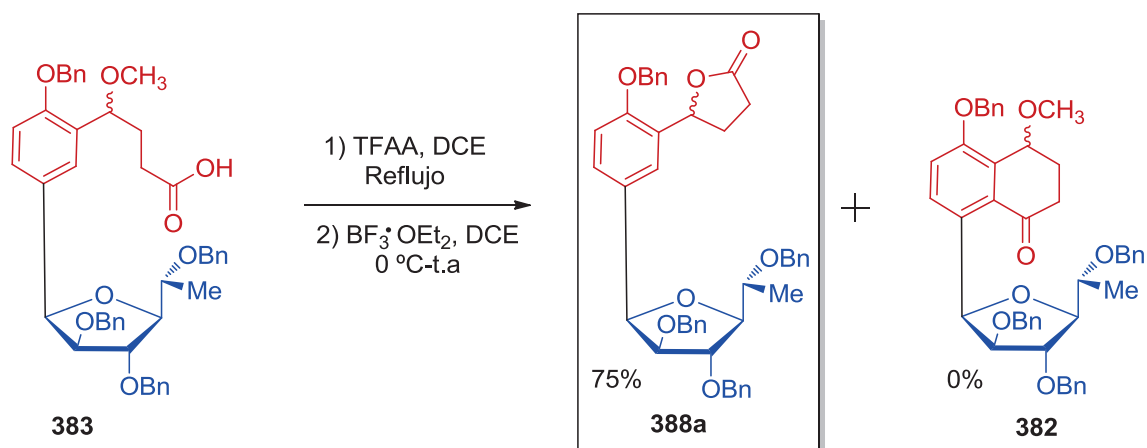
Hasta este punto de nuestra síntesis, se había hecho un logro considerable el haber sintetizado un fragmento sintéticamente importante como el ácido **383**. Siguiendo esta estrategia, sólo restaría la acilación intramolecular para construir el biciclo funcionalizado **382**. La subsecuente aromatización y la esterificación con el cloruro de ácido **112** para generar al compuesto **381**, serían reacciones que no presentarían problemas en su desarrollo.

De modo impetuoso sometimos al ácido **383** para la acilación intramolecular tipo *Friedel-Crafts* (Esquema 127). Inicialmente se trató con TFAA a temperatura ambiente, después de variar el tiempo hasta 40 horas de reacción, el resultado fue el mismo: únicamente la formación del anhídrido mixto **389** sin rastro alguno del producto de ciclación **382**.



Esquema 127

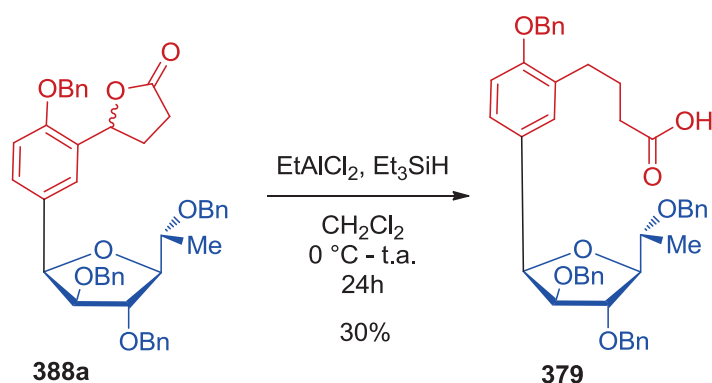
Debido a la inesperada estabilidad que mostró el compuesto **389** y eludiendo su activación mediante un ácido de Lewis¹⁶⁴ por los resultados obtenidos anteriormente, primeramente decidimos calentar a reflujo y seguir la evolución de la reacción (Esquema 128). De modo decepcionante la reacción procedió hacia la formación de la lactona indeseada **388a**. Ante la desesperación, se utilizó un ácido de Lewis a 0° C y como era de esperarse, se propició la ciclación *5-exo-tet*, aislándose la lactona **388a** con un 75% de rendimiento.



Esquema 128

Una alternativa viable para aprovechar la lactona **388a** sería realizar su apertura para posteriormente ciclar sobre el anillo aromático y de esta manera eludir totalmente la formación de la lactona.

Se logró llevar a cabo tal apertura,¹⁷³ a pesar del bajo rendimiento obtenido (Esquema 129), sin embargo, la cantidad tan pequeña con la que se llegó a esta etapa (1 mg) no permitió realizar algún ensayo con el ácido **379** para la ciclación.



Esquema 129

¹⁷³ (a) Fei, Z. B.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3547. (b) Boger, D. L.; Hong, J. H.; Hikota, M.; Ishida, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2471. (c) Taunton, J.; Wood, J. L.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10378.

4.8. Conclusiones

Durante el desarrollo de este proyecto se encontraron diversos factores que influyeron a desviar, cambiar y analizar otras estrategias alternas a la original, cuyo propósito y objetivo siguió siendo el mismo.

La formación de naftalenos altamente funcionalizados a través de la vía radicalaria, representó para nosotros una estrategia conveniente y prometedora hacia la síntesis total de la gilvocarcina M (**1a**), ya que al generar el enlace glicosídico entre el naftaleno y el carbohidrato prácticamente estaba resuelta la formación del producto natural. No obstante, los efectos estéricos fueron determinantes para que no se diera su acoplamiento con una lactona, lo que se hizo patente cuando se realizó tal acoplamiento con un solo anillo aromático, generándose de manera efectiva el C-arilglicósido. Bajo esta ruta, el problema llegó después cuando se intentó la ciclación radicalaria que no prosperó, lo cual es probablemente atribuible a repulsiones que orillaron a una conformación desfavorable sobre el radical intermediario.

Posteriormente, se sintetizaron los sustratos adecuados para apoyarse en una estrategia diseñada para una ciclación *Friedel-Crafts*, surgiendo problemas tales como la enolización del carbonilo cetónico y luego la activación sobre un grupo metoxilo en la posición bencílica, los cuales favorecieron la formación indeseada de una lactona de cinco miembros. Aunque se pudo abrir la lactona, los problemas asociados al tiempo y a la cantidad obtenida del sustrato, no permitieron realizar pruebas para llegar al biciclo, quedando como una perspectiva intrigante para continuar insistiendo en este proyecto.

Se demostró que la formación del enlace glicosídico funciona muy bien partiendo de lactonas, de manera selectiva hacia el anómero α descubriendo también, que esta selectividad puede ser contraria bajo un control conformacional ejercido por los grupos protectores presentes en el carbohidrato.

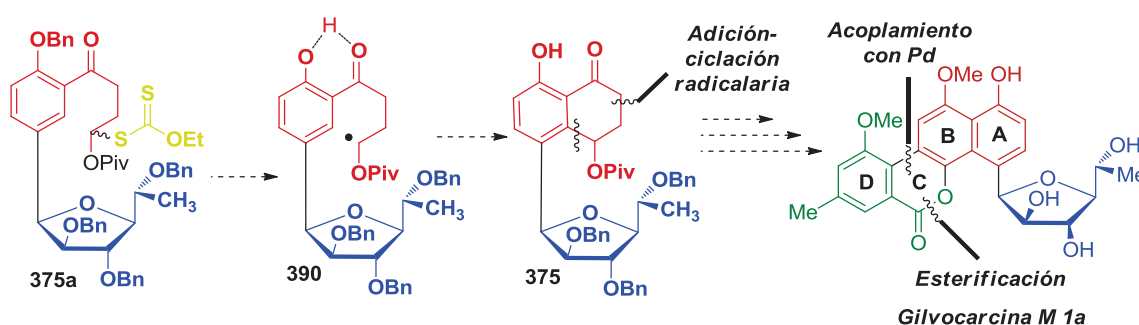
Se evidenció también que esta metodología es general al funcionar con una variedad de grupos funcionales en la parte aromática (incluidos ácidos carboxílicos).



Perspectivas

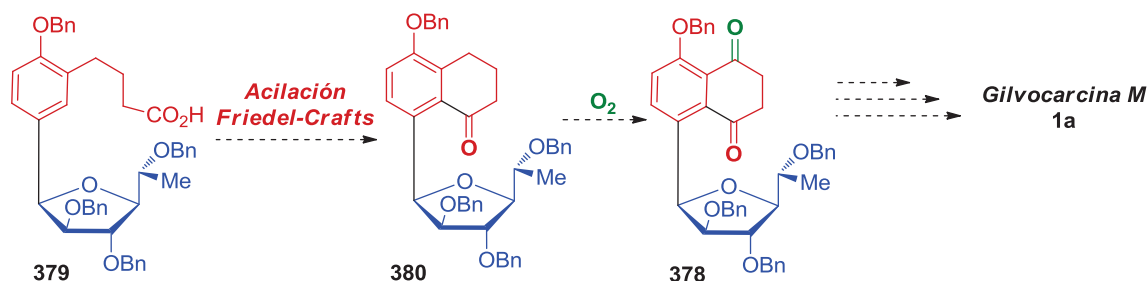
Algunas perspectivas que se tienen contempladas para la culminación de este proyecto sobre la síntesis total de la gilvocarcina M **1a** son las siguientes:

A. La primera propuesta consiste en generar el sustrato **390** a partir del precursor radicalario **375a**, con la característica de tener el grupo OH libre e intentar la ciclación (Esquema 130). De acuerdo al reporte reciente de Zard,¹⁶³ el puente de hidrógeno que se forma entre el fenol y el carbonilo de la cetona, permite al radical adoptar una conformación apropiada para que se lleve a cabo la ciclación.



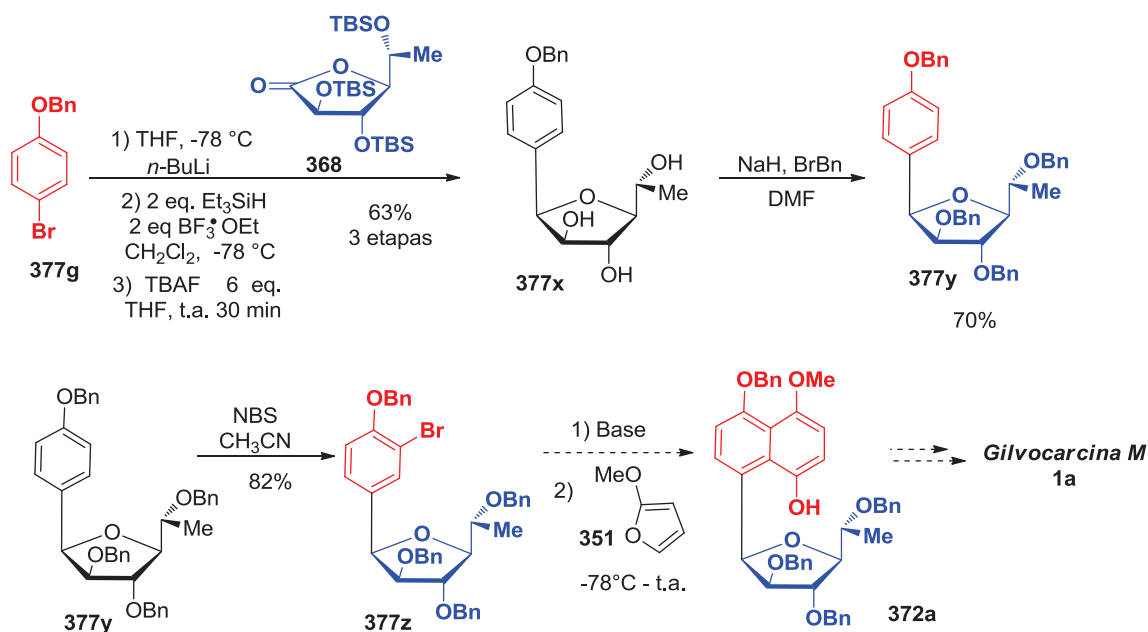
Esquema 130

B. Otra alternativa contemplada, es la optimización de la síntesis del ácido **379** e intentar nuevamente la ciclación tipo Friedel-Crafts (Esquema 131) que ante la falta de tiempo y con la cantidad obtenida de **379** (1mg), no fue posible.



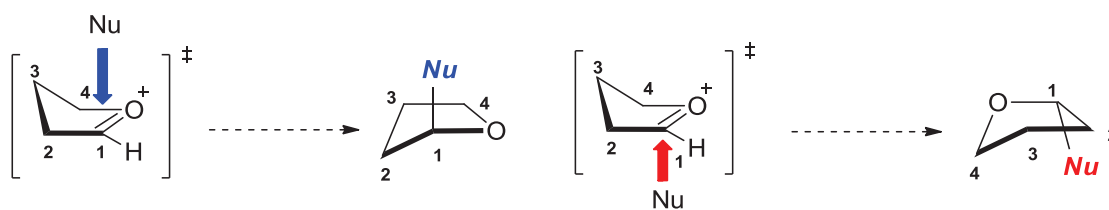
Esquema 131

C. Una tercera opción que pudiera ser efectiva aunque no muy atractiva por ser similar a la estrategia original de Suzuki, es la formación de un bencino mediante el compuesto halogenado **377z** que fue sintetizado en buen rendimiento y hacerlo reaccionar con el furano **351** para dar lugar al naftol **372a** (Esquema 132).



Esquema 132

D. Finalmente, se tiene previsto continuar los estudios sobre la *adición estereoselectiva a iones oxocarbenio*, con el propósito de tener resultados contundentes sobre la C-glicosidación.



Esquema 133



Abreviaturas, Aspectos y Métodos Generales

ABREVIATURAS

Unidades

° C	Grado Celsius.
g, mg	Gramos, miligramos.
MHz	Megahercio.
mL, µL	Militros, microlitros.
Mol, mmol	Mol, milimol.
<i>m/z</i>	Relación masa/carga.
ppm	Partes por millón.

Grupos químicos

Ac	Acetilo.
Bn	Bencilo.
CDCl ₃	Cloroformo deuterado.
CHCl ₃	Cloroformo.
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano.
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno.
DCE	Dicloroetano.
DCM	Diclorometano.
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio.
DLP	Peróxido de dilauroilo.
DMA	<i>N,N'</i> -Dimetilacetamida.
DMAP	4-Dimetilaminopiridina.
DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamida.
DMSO	Dimetilsulfóxido.
Et	Etilo.
Im	Imidazol.
Me	Metilo.
MOM	Metoximetilo.
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida.
<i>n</i> -BuNI	Yoduro de tetrabutilamonio.
NEt ₃	Trietilamina.
Ph	Fenilo.
Py	Piridina.
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butilo.
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilano.
TFA	Ácido trifluoroacético.
TFAA	Anhídrido trifluoroacético.
THF	Tetrahidrofurano.
TMS	Tetrametilsilano.

ASPECTOS GENERALES

A menos de que se indique lo contrario, las reacciones se hicieron en material de vidrio bajo atmósfera de argón o nitrógeno usando disolventes secos y recién destilados. Los reactivos adquiridos comercialmente se utilizaron directamente sin ningún tratamiento. Todas las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas recubiertas de gel de sílice E. Merck 60 F254 (0.25 mm) visualizándose por fluorescencia UV y utilizando reveladores como *p*-anisaldehído, permanganato de potasio y vainillina. La cromatografía flash en columna se realizó con gel de sílice 60 (tamaño de partícula 230-400 ATSM) de Macherey-Nagel GmbH & Co. Los espectros de RMN se realizaron en CDCl₃, CD₃OD y C₂D₆CO con TMS como patrón interno en espectrómetros Varian Gemini-200 MHz, Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz y Varian Unity Inova 500 MHz. Los desplazamientos químicos son expresados en partes por millón (δ /ppm). Los patrones de los picos se indican como sigue: s, singulete; d, doblete; dd, doble de dobles; dq, doble de cuartetos; t, triplete; q, cuarteto; quin, quintuplete; m, multiplete; sa, señal ancha. Las constantes de acoplamiento son reportadas en Hertz (Hz). Los espectros de RMN de ¹³C se realizaron a 50 MHz, 75 MHz, 100 MHz y 125 MHz, en los mismos instrumentos cuya asignación se realizó apoyándose de experimentos DEPT. En algunos casos, la asignación de señales se complementó con experimentos en dos dimensiones (COSY, HSQC, HMBC y NOESY). Los espectros de IR se corrieron en el espectrofotómetro IR Bruker Tensor 27 y son reportados en frecuencia de absorción (cm⁻¹). Los espectros de masas fueron adquiridos con un espectrómetro de masas Jeol JEM-AX5065HA para la ionización de baja resolución con el bombardeo de átomos rápidos (FAB) y para los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se empleó un espectrómetro Jeol JMS-SX-102A. En ciertos casos, se utilizó la fuente multimodo en la ionización por electrospray (ESI) con un espectrómetro de masas Bruker Esquire 6000. Las rotaciones ópticas se midieron utilizando un polarímetro Perkin Elmer 343. Finalmente, los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher-Johns y no se corrigieron.

MÉTODOS GENERALES

A) Síntesis de Xantatos

A una solución de la acetofenona (1 mmol) en Et₂O anhidro (10 mL) a 0 °C bajo atmósfera de argón, se agregó gota a gota 1 mmol de Br₂. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas, el disolvente se evaporó a vacío, la mezcla resultante se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró a vacío y el crudo de reacción se utilizó para la siguiente etapa.

A una solución del derivado halogenado (1 mmol) en acetona (2 mL) a 0 °C bajo atmósfera inerte, se agregaron lentamente 1.1 equivalentes de O-etilxantato de potasio y la mezcla resultante se dejó en agitación a dicha temperatura por 1 hora protegida de la luz. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora más. El disolvente se evaporó a presión reducida, se agregó H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Finalmente, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna.

B) Productos de Adición

Se preparó una solución del xantato (1 mmol) y la olefina (2 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 15 minutos bajo argón. Posteriormente se adicionaron 0.05 equivalentes de peróxido de dilauroílo (DLP) y se continuaron agregando 0.02 equivalentes cada 1.5 horas hasta que el producto de partida desapareció por CCF. Por último, el disolvente se evaporó a vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna.

C) Síntesis de α-Tetralonas

Una solución del producto de adición (1 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL), se calentó a reflujo por 15 minutos bajo argón y después se agregaron 0.2 equivalentes de peróxido de dilauroílo (DLP) cada hora hasta lograr el consumo total del producto de partida. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna.

D) Aromatización

A una solución de la tetralona (1 mmol) en Et₂O anhidro (20 mL) bajo atmósfera inerte y a 0 °C, se agregó NBS, (1.1 mmol), seguida de unas gotas de CH₃CN (0.1 mL) con la finalidad de disolver el producto de partida. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a 0 °C y posteriormente a temperatura ambiente por 2 horas más. El disolvente se evaporó a vacío, el residuo se lavó con solución saturada de NaCl, se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El crudo de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) y se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de argón. Se adicionó lentamente 2 mmol de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. Se agregó una solución saturada de NaCl, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío.

E) Protección del Naftol con CH₃I

Bajo atmósfera inerte, el naftol (1 mmol) se disolvió en DMF anhidra (10 mL) y se agregó a temperatura ambiente 4 mmol de K₂CO₃ recién salido del desecador. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos y después se agregó gota a gota 3 mmol de CH₃I. Se calentó a 50- 60° C por 2 horas, después la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O y se lavó con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida.

F) Protección del Naftol con BnBr

A una solución del fenol o naftol (1 mmol) en DMF anhidra (5 mL) bajo atmósfera inerte se le agregó 2 mmol de K₂CO₃ y se agitó por 15 minutos a temperatura ambiente. Se adicionó gota a gota 1.5 equivalentes de BnBr y se agitó 3 horas a dicha temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a vacío.

G) Protección de OH's con BnBr bajo condiciones neutras

A temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar, el triol (1 mmol) se disolvió en BnBr neto (5 mL) seguido de la adición de 0.1 equivalentes de *n*-Bu₄NI. Después de 20 minutos se agregó 6 equivalentes de Ag₂O y la reacción se agitó por 12 horas. La mezcla se filtró sobre Celite®, se lavó con AcOEt y el disolvente se evaporó a vacío.

H) Protección de OH's con BnBr bajo condiciones básicas

A una solución del triol (1 mmol) en DMF anhidra (10 mL) y bajo atmósfera inerte, se adicionaron 8 equivalentes de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) y la mezcla resultante se agitó por 15 minutos a temperatura ambiente. Se adicionó gota a gota 6 equivalentes de BnBr y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. Por último, se agregó 0.5 mL de CH₃OH, se diluyó con H₂O y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida.

I) Desprotección de grupos TBS

El producto a desproteger (1 mmol) se disuelve en THF (10 mL) a temperatura ambiente, seguido de la adición de 6 equivalentes de TBAF (solución 1M en THF) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora. Se diluyó con AcOEt-H₂O, la fase orgánica se lavó con solución de HCl 1N, solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío.

J) Formación de Malonatos

Se preparó una solución de la cetona (1 mmol) en Et₂O anhidro (10 mL) a 0 °C bajo atmósfera inerte y se agregó gota a gota el Br₂ (1 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas, el disolvente se evaporó a vacío, se adicionó H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto bromado, el cual no se purificó y se utilizó como crudo de reacción para la siguiente etapa.

Por otro lado, en una suspensión de 1.5 equivalentes de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) en DMF anhidra (2 mL) se vertió lentamente 1.1 equivalentes de malonato de dietilo o dimetilo a temperatura ambiente y bajo atmosfera de argón. Después de 1 hora, se le agregó gota a gota una solución del compuesto bromado en DMF anhidra (2 mL) y se agitó por 15 horas. Finalmente se diluyó con H₂O-AcOEt, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío.

K) Descarbonilación de Krapcho

A una solución del diéster (1 mmol) en DMSO (5 mL) se adicionó 1.1 equivalentes de H₂O y 2.1 equivalentes de NaCl o LiCl y se calentó a 140 °C por 1.5 horas. Se diluyó con H₂O-AcOEt, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida.

L) Saponificación

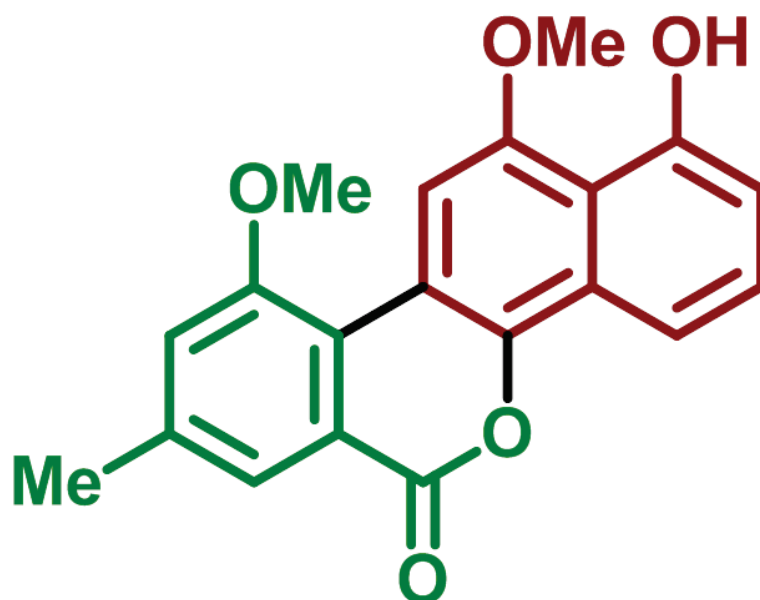
En 10 mL de una mezcla CH₂Cl₂-CH₃OH (9:1) se disolvió el éster o diéster a saponificar (1 mmol) seguido de la adición de 5 mL de NaOH (solución 2N en CH₃OH). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con H₂O para ajustar a pH ácido (4-5) con solución de HCl al 10%. Se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío.



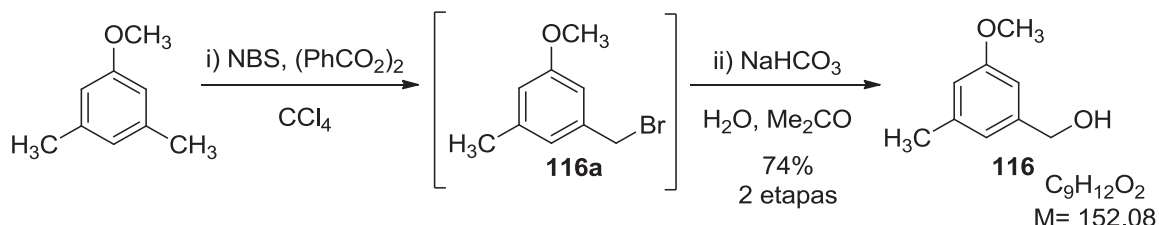
Sección

Experimental

Capítulo 1



Alcohol 3-metil-5-metoxibencílico (116)



Se siguió el procedimiento reportado por Srikrishna y Ravikumar.¹⁷⁴ A una solución del anisol (500 mg, 3.67 mmol) en CCl_4 (40 mL) se agregó NBS (622 mg, 3.5 mmol) y peróxido de benzoílo (10 mg). La mezcla de reacción se burbujeó con N_2 durante 5 minutos vía cánula e inmediatamente se calentó a reflujo por 2 horas bajo atmósfera inerte. Posteriormente la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con solución de HCl 3N, solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para utilizar el crudo en la siguiente reacción. El compuesto bromado obtenido **116a**, se disolvió en acetona (15 mL), se adicionó $NaHCO_3$ (386 mg, 4.6 mmol), H_2O (25 mL) y se calentó a reflujo por 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener **116** en forma de aceite.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

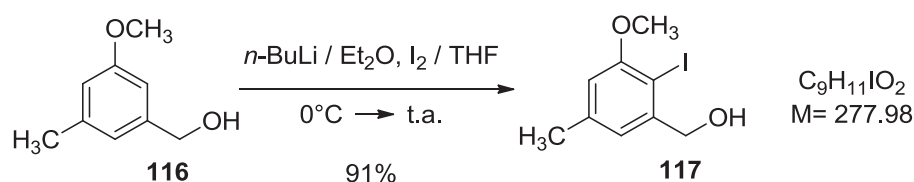
Producto: aceite incoloro que solidifica a vacío, p.f. = 34 °C.

Rendimiento: 74% (413.5 mg).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$):	$\delta = 6.73-6.72$ (m, 1H, CH arom.), 6.70-6.69 (m, 1H, CH arom.), 6.62 (sa, 1H, CH arom.), 4.56 (s, 2H, OCH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.30 (s, 3H, CCH_3), 2.23 (s, 1H, OH).
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$):	$\delta = 159.7$ (C- OCH_3), 142.3 (C- CH_2), 139.5 (C- CH_3), 119.9 (CH arom.), 113.9 (CH arom.), 109.2 (CH arom.), 65.09 (CH_2OH), 55.09 (OCH_3), 21.35 (CH_3).
IR (cm^{-1} , KBr, pastilla):	3299 (OH), 1596 (C-O-H), 1296 (C-O- CH_3).
EM (EI^+) m/z (%) =	152 (M^+ , 100), 137 (25), 123 (53), 109 (34), 91 (38).

¹⁷⁴ Srikrishna, A.; Ravikumar, P. C. *Synthesis* **2007**, 65.

Alcohol 3-metil-5-metoxi-6-yodobencílico (117)



Se procedió de acuerdo al reporte de Dmitrienko et al.¹⁷⁵ A una solución del alcohol bencílico **116** (325 mg, 2.13 mmol) en Et₂O (14 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de N₂, se adicionó *n*-BuLi (4.26 mL, 1.5 M solución en hexano) lentamente y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente por 4 horas. Después de este tiempo, la suspensión nuevamente se llevó a 0 °C y se agregaron 7 mL de THF anhidro. Lentamente se adicionó I₂ (665 mg, 2.62 mmol) disuelto en la mínima cantidad de THF y la mezcla se agitó por 30 minutos a dicha temperatura. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le vertió una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃, la mezcla se lavó con solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida.

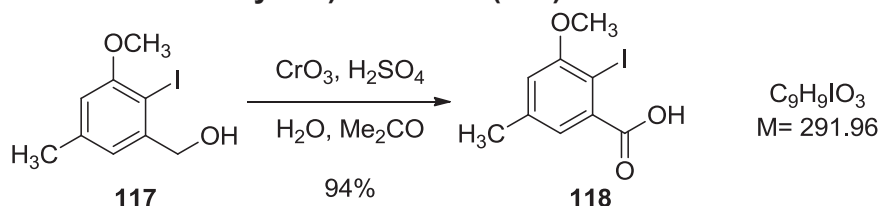
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 8:2 a 5:1).

Producto: sólido blanco que se forma a vacío sin disolvente, p.f. = 98 °C.

Rendimiento: 91% (539 mg).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ = 6.90-6.89 (m, 1H, CH arom.), 6.57 (d, 1H, CH arom., J = 1.5 Hz), 4.65 (s, 2H, OCH ₂), 3.85 (s, 3H, OCH ₃), 2.32 (s, 3H, CCH ₃), 1.92 (sa, 1H, OH).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ = 157.8 (C-OCH ₃), 144.05 (C-CH ₂), 139.7 (C-CH ₃), 121.9 (CH arom.), 111.2 (CH arom.), 85.43 (C-I), 69.61 (CH ₂ OH), 56.51 (OCH ₃), 21.33 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	3266 (OH), 1573 (C-O-H), 1303 (C-O-CH ₃), 642, 606, 577 (C-I).
EM (EI ⁺) m/z (%) =	278 (M ⁺ , 100), 263 (5), 149 (15), 119 (18), 108 (22), 91 (32).

¹⁷⁵ Liu, W.; Buck, M.; Chen, N.; Shang, M.; Taylor, N. J.; Asoud, J.; Wu, X.; Hasinoff, B. B.; Dmitrenko, G. I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2915.

Ácido (3-metil-5-metoxi-6-yodo) benzoico (118)

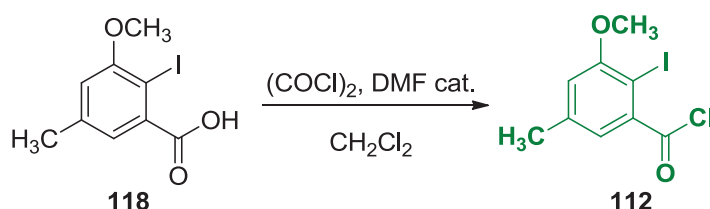
Con base en el procedimiento de Sha et al.¹⁷⁶ Una solución del alcohol **117** (165 mg, 0.593 mmol) en acetona (3 mL), se llevó a 0 °C y se le adicionó gota a gota el reactivo de Jones (preparado a partir de 13.36 g de CrO₃, 11.5 mL de H₂SO₄ concentrado y 25 mL de H₂O) hasta la desaparición completa del producto de partida seguida por CCF. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, se adicionó 0.1 mL de alcohol isopropílico y se diluyó con 1 mL de H₂O. Se filtró y al filtrado se le realizaron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida.

Purificación: cristalización con Et₂O en frío.

Producto: sólido incoloro, p.f. = 188-190 °C.

Rendimiento: 94% (162 mg).

¹ H RMN (300 MHz, acetona d ₆):	δ = 7.08-7.07 (m, 1H, CH arom.), 6.95-6.94 (m, 1H, CH arom.), 3.88 (s, 3H, OCH ₃), 2.33 (s, 3H, CCH ₃).
¹³ C RMN (75 MHz, acetona d ₆):	δ = 168.89 (COOH), 159.55 (C-OCH ₃), 140.84 (C-CH ₃), 140.52 (C-COOH), 123.29 (CH arom.), 114.81 (CH-arom.), 82.27 (C-I), 57.06 (OCH ₃), 21.04 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	2941 (COOH), 2606 (COOH), 1689 (O=COH).
EM (EI ⁺) m/z (%) =	292 (M ⁺ , 100), 275 (15), 150 (15), 149 (10), 105 (6), 77 (11).

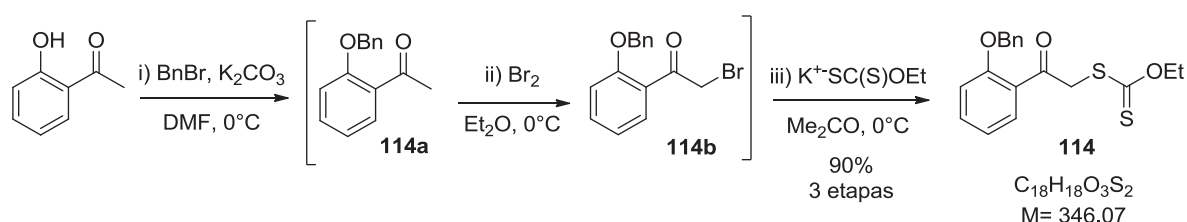
Cloruro de 3-metil-5-metoxi-2-yodobenzoílo (112)

¹⁷⁶ Sha, C. K.; Chiu, R. T.; Yang, C. F.; Yao, N. T.; Tseng, W. H.; Liao, F. L.; Wang, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4130.

De acuerdo al procedimiento descrito por Suzuki et al.¹⁷⁷ A una suspensión del ácido **118** (62 mg, 0.21 mmol) y una gota de DMF en CH₂Cl₂ anhidro (5.3 mL), se agregó lentamente cloruro de oxalilo (0.1 mL, 1.06 mmol) a 0 °C bajo N₂. Inmediatamente el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora protegiendo de la luz.

La solución amarilla resultante se evaporó a presión reducida, obteniendo al crudo de reacción **112** como sólido amarillo cristalino mismo que no se caracterizó y se utilizó inmediatamente para la siguiente reacción.

O-etil carbonodionato de S-2-(2-(benciloxi)fenil)-2-oxoetilo (**114**)



Para llevar a cabo la bencilación se utilizó la metodología general **F**, utilizando la 2-hidroxiacetofenona (20 g, 146.87 mmol) en DMF (734 mL), K₂CO₃ (40.06 g, 293.79 mmol) y BnBr (26.17 mL, 220.34 mmol).

Una vez obtenida, la acetofenona protegida **114a** (146.87 mmol) se aplicó la metodología general **A** para la síntesis de xantatos con previa formación del producto halogenado **114b** empleando Et₂O anhidro (1470 mL), Br₂ (7.5 mL, 146.84 mmol) y teniendo formado **114b** (146.87 mmol) se utilizó acetona (294 mL) y O-etilxantato de potasio (26 g, 162.19 mmol).

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice Hex-AcOEt, 95:5 a 9:1) y recristalizado con una mezcla 6:1 de Hex-CH₂Cl₂.

Producto: sólido blanco, p.f. = 66 °C.

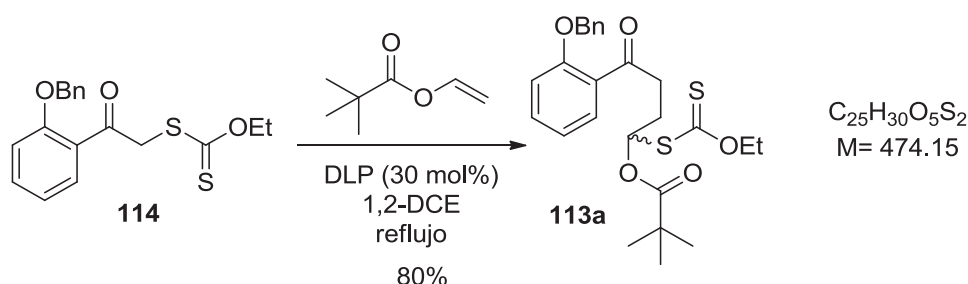
Rendimiento: 90% (46 g, 3 etapas).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.76 (dd, 1H, CH arom., J= 9.9, 2.6 Hz), 7.51-7.33 (m, 6H, CH arom.), 7.04 (d, 1H, CH arom., J= 7.5 Hz), 7.02 (dd, 1H, CH arom., J= 8.4, 1.1 Hz), 5.18 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.55 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃ , J= 7.1 Hz), 4.54 (s, 2H, COCH ₂ S), 1.34 (t, 3H, CH ₃ , J= 7.1 Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 213.5 (CS), 194.2 (CO), 157.7 (C-OBn), 135.6 (C-CH arom.), 134.2 (CH arom.), 131.0 (CH arom.), 128.8 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 127.8 (CH arom.), 126.8 (C-CO), 121.1 (CH arom.), 112.6 (CH arom.), 70.9 (CH ₂ Ph), 70.2 (CH ₂ CH ₃), 47.7 (CH ₂ S), 13.6 (CH ₃).

¹⁷⁷ Hosoya, T.; Takashiro, E.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004.

IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	1660 (C=O), 1238 (C=S).
EM (FAB+) <i>m/z</i> (%) =	347 (M+H ⁺ , 50), 307 (18), 211 (20), 154 (76), 136 (55), 91 (100).
EMAR (FAB+) <i>m/z</i> =	Calculado para C ₁₈ H ₁₉ O ₃ S ₂ (M+H ⁺) 347.0776, encontrado 347.0782

Pivalato de 4-(2-(benciloxi)fenil)-1-(etoxicarbonotioiltio)-4-oxobutilo (113a)



Se aplicó la metodología general **B** empleando al xantato **114** (11.5 g, 33.19 mmol), pivalato de vinilo (9.85 mL, 66.39 mmol) y 33 mL de 1,2-dicloroetano (DCE), iniciando con 0.662 g (5 mol%) de DLP y posteriormente en porciones de (0.265 g, 2 mol%) cada 1.5 horas.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 90:1).

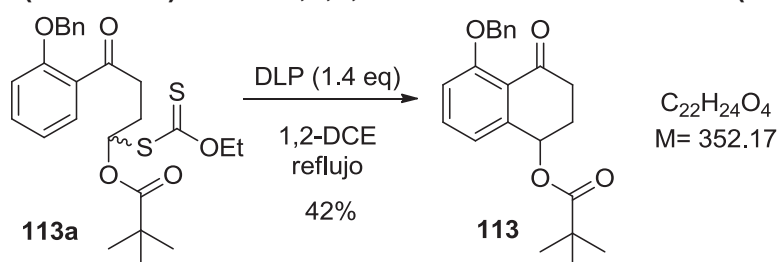
Producto: aceite amarillo oscuro.

Rendimiento: 80% (12.5 g).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.73 (dd, 1H, CH arom., <i>J</i> = 7.9, 2.0 Hz), 7.46-7.31 (m, 6H, CH arom.), 7.03-6.98 (m, 2H, CH arom.), 6.61 (t, 1H, OCHS, <i>J</i> = 6.4 Hz), 5.16 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.67-4.52 (m, 2H, OCH ₂ CH ₃), 3.18-3.12 (m, 2H, COCH ₂), 2.34-2.26 (m, 2H, COCH ₂ CH ₂), 1.39 (t, 3H, CH ₃ , <i>J</i> = 7.13 Hz), 1.13 (s, 9H, (CH ₃) ₃).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 210.3 (CS), 199.99 (CO), 176.54 (COO), 157.79 (C-OBn), 135.9 (C-CH ₂ OPh), 133.6 (CH arom.), 130.5 (CH arom.), 128.7 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 128.1 (C arom.), 127.5 (CH arom.), 120.9 (CH arom.), 112.8 (CH arom.), 80.2 (CHS), 70.7 (PhCH ₂ O), 70.0 (OCH ₂ CH ₃), 39.6 (CH ₂ CH ₃), 38.7 (C(CH ₃) ₃), 28.7 (CH ₂), 26.9 ((CH ₃) ₃), 13.6 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , película):	1738 (O-C=OtBu), 1674 (C=O), 1231 (C=S).

MS (FAB+) m/z (%) =	475 ($M+H^+$, 1), 373 (33), 353 (32), 251 (74), 91 (100), 57 (84).
HRMS (FAB+) m/z =	Calculado para $C_{25}H_{31}O_5S_2$ ($M+H^+$) 475.1613, encontrado 475.1612.

Pivalato de 5-(benciloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (113)



Se basó en la metodología general **C** para la formación de tetralonas, utilizando al aducto **113a** (340 mg, 0.71 mmol), DCE (7.2 mL) y DLP cada 1 hora (60 mg, 20 mol%) hasta 1.4 equivalentes.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 90:1) con una pequeña capa de alúmina básica en la parte superior de la columna para eliminar el ácido láurico generado durante la reacción.

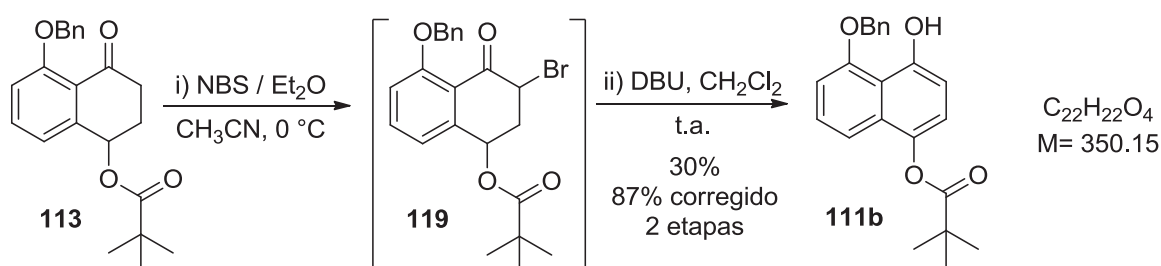
Producto: sólido blanco recristalizado con una mezcla 7:1 de Hex- CH_2Cl_2 , p.f. = 95-97 °C.

Rendimiento: 42% (106 mg).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$):	δ = 7.59-7.55 (m, 2H, CH arom.), 7.61 (d, 1H, CH arom., J = 7.5 Hz), 7.44 (d, 1H, CH arom., J = 7.5 Hz), 7.41-7.26 (m, 2H, CH arom.), 7.04-6.99 (m, 2H, CH arom.), 6.02 (dd, 1H, CHOPiv, J = 6.3, 3.6 Hz), 5.20 (dd, 2H, OCH_2Ph , J = 14.25, 12.45 Hz), 2.88 (ddd, 1H _a , $COCH_2CH_2$, J = 17.4, 9.3, 5.7 Hz), 2.66 (ddd, 1H _b , $COCH_2CH_2$, J = 17.4, 6.2, 5.3 Hz), 2.38-2.19 (m, 2H, $COCH_2CH_2$), 1.20 (s, 9H, $(CH_3)_3$).
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$):	δ = 195.6 (CO), 177.7 (COO), 158.9 (C-OBn), 143.3 (C-CH arom.), 136.5 (C- CH_2OPiv), 134.4 (CH arom.), 128.5 (CH arom.), 127.7 (CH arom.), 126.6 (CH arom.), 120.3 (CH arom.), 114.2 (CH arom.), 70.6 (CH_2Ph), 69.5 (CHOPiv), 38.9 ($C(CH_3)_3$), 35.8 ($COCH_2$), 27.8 ($COCH_2CH_2$), 27.0 ($C(CH_3)_3$).

IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	1720 (O-C=OtBu), 1676 (C=O).
EM (FAB+) <i>m/z</i> (%) =	353 (M+H ⁺ , 15), 251 (45), 250 (32), 161 (23), 91 (94), 57 (23).
EMAR (FAB+) <i>m/z</i> =	Calculado para C ₂₂ H ₂₅ O ₄ 353.1753, encontrado 353.1758.

Pivalato de 5-(benciloxi)-4-hidroxinaftalen-1-ilo (111b)



Basados en la metodología general **D** para la aromatización, se empleó la tetralona **113** (400 mg, 1.13 mmol) en Et₂O anhidro (68.1 mL), *N*-bromosuccinimida (NBS) (220 mg, 1.24 mmol) y CH₃CN (0.11 mL). Al compuesto bromado **119** obtenido, se disolvió en 11.35 mL de CH₂Cl₂ anhidro y se agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0.34 mL, 2.27 mmol).

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 90:1).

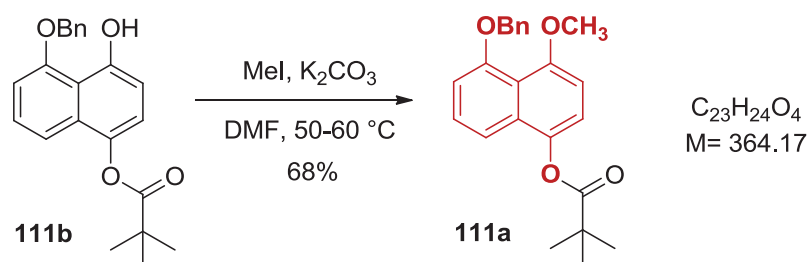
Producto: sólido blanco, p.f. = 103-105 °C.

Rendimiento: 30% (118 mg), 87% (basado en la recuperación del material de partida **113** sin reaccionar).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ = 9.31 (s, 1H, OH), 7.48-7.28 (m, 7H, CH arom.), 7.06 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.87 (dd, 1H, CH arom., <i>J</i> = 7.3, 1.0 Hz), 6.8 (d, CH arom., <i>J</i> = 8.4 Hz), 5.24 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 1.45 (s, 9H, (CH ₃) ₃).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ = 177.3 (COO), 155.4 (C-OH), 152.3 (C-OBn), 138.8 (C-OPiv), 135.0 (C-CH ₂ OAr), 129.5 (C arom.), 129.0 (CH arom.), 128.9 (CH arom.), 127.9 (CH arom.), 126.3 (CH arom.), 119.9 (CH arom.), 115.6 (C arom.), 115.1 (CH arom.), 109.5 (CH arom.), 105.9 (CH arom.), 71.7 (CH ₂ Ph), 39.3 (C(CH ₃) ₃), 27.3 ((CH ₃) ₃).

IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	3371 (OH), 1745 (O-C=OtBu).
EM (EI ⁺) <i>m/z</i> (%) =	350 (M ⁺ , 25), 175 (38), 91 (98), 57 (100), 28 (18), 18 (13).
EMAR (EI ⁺) <i>m/z</i> =	Calculado para C ₂₂ H ₂₂ O ₄ 350.1518, encontrado 350.1512.

Pivalato de 5-(benciloxi)-4-metoxinaftalen-1-ilo (111a)



Se procedió con base en la metodología general **E** usando una solución del naftol **111b** (200 mg, 0.57mmol) en DMF anhidra (5.7 mL), K₂CO₃ (310 mg, 2.28 mmol) y CH₃I (0.107 mL, 1.71 mmol).

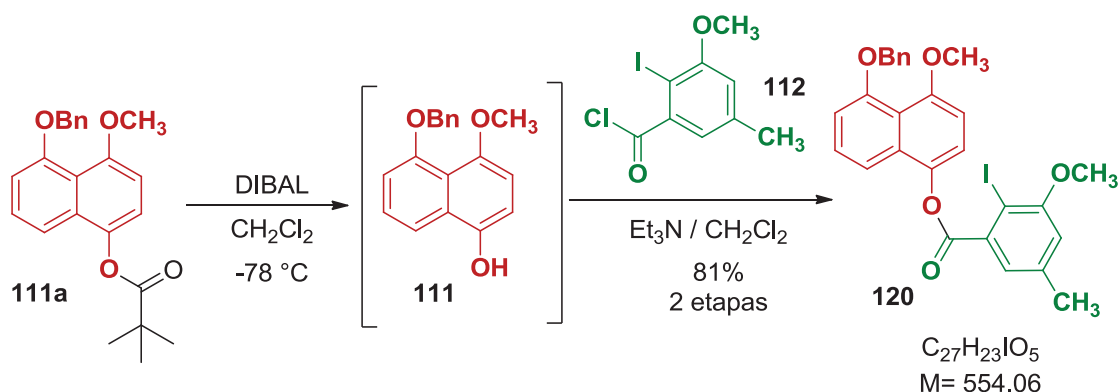
Purificación: cromatografía flash en columna (alúmina neutra, Hex-AcOEt, 95:5 a 90:1).

Producto: sólido blanco, p.f. = 112-114 °C.

Rendimiento: 68% (142 mg).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.59-7.56 (m, 2H, CH arom.), 7.43-7.29 (m, 5H, CH arom.), 7.09 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.94 (dd, 1H, CH arom., <i>J</i> = 6.9, 2.1 Hz), 6.80 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 8.5 Hz), 5.19 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 3.92 (s, 3H, OCH ₃), 1.46 (s, 9H, (CH ₃) ₃).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 177.2 (COO), 156.3 (C-OCH ₃), 155.0 (C-OBn), 140.1 (COpiv), 137.4 (C-CH ₂ OAr), 130.3 (C arom.), 128.3 (CH arom.), 127.5 (CH arom.), 127.0 (CH arom.), 126.9 (CH arom.), 118.8 (C arom.), 118.3 (CH arom.), 114.0 (CH arom.), 109.1 (CH arom.), 105.2 (CH arom.), 71.5 (CH ₂ Ph), 56.5 (OCH ₃), 39.3 (C(CH ₃) ₃), 27.3 ((CH ₃) ₃).
IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	1751 (O-C=OtBu), 1274 (O-CH ₃).
EM (EI ⁺) <i>m/z</i> (%) =	364 (M ⁺ , 47), 200 (43), 189 (31), 91 (100), 57 (70), 18 (23).
EMAR (EI ⁺) <i>m/z</i> =	Calculado C ₂₃ H ₂₄ O ₄ 364.1675, encontrado 364.1683.

2-yodo-3-metoxi-5-metilbenzoato de 5-(benciloxi)-4-metoxinaftalen-1-ilo (120)



A una solución del naftaleno **111a** (50 mg, 0.14 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5.6 mL) bajo atmósfera inerte y a $-78\text{ }^\circ C$, se agregó gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) (0.35 mL, 0.35 mmol, solución en CH_2Cl_2 1 M). Después de 30 minutos, se adicionó MeOH (0.1 mL) y se llevó a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se transfirió a un embudo de separación conteniendo solución saturada de la sal de Rochelle y AcOEt. Después de una agitación vigorosa, se separó la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida para obtener el naftol **111** en forma de sólido café como crudo de reacción. El producto crudo **111** nuevamente se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (5.6 mL) y se llevó a $0\text{ }^\circ C$, al transcurso de 5 minutos se agregó Et_3N (0.06 mL, 0.42 mmol) seguido de la adición lenta del cloruro de ácido **112** (0.06 g, 0.21 mmol) previamente disuelto en CH_2Cl_2 (5.6 mL). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitando por 12 horas. Finalmente a la mezcla de reacción se adicionó solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida.

Purificación: cromatografía flash en columna (alúmina neutra, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

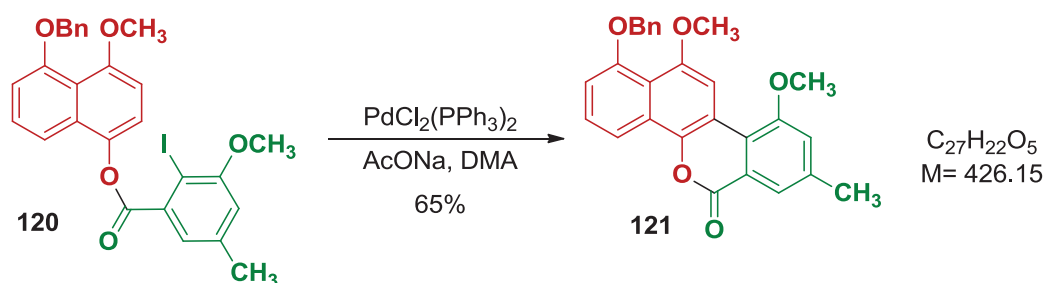
Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 81% (63 mg).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$):	δ = 7.61-7.54 (m, 2H, CH arom.), 7.44-7.32 (m, 7H, CH arom.), 6.98 (dd, 1H, CH arom., J = 7.6, 1.0 Hz), 6.88-6.84 (m, 1H, CH arom.), 6.87 (d, 1H, CH arom., J = 8.4 Hz), 5.22 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3).
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$):	δ = 166.2 (COO), 158.8 (C- OCH_3), 156.3 (C-OBn), 155.5 (C- OCH_3), 140.0 (C arom.), 139.9 (C arom.), 137.4 (C arom.), 130.2 (C-COO), 128.3 (CH arom.), 127.9 (C

	arom.), 127.5 (CH arom.), 127.1 (CH arom.), 126.9 (CH arom.), 123.6 (CH arom.), 118.9 (C arom.), 118.5 (CH arom.), 114.8 (CH arom.), 114.4 (CH arom.), 109.4 (CH arom.), 105.2 (CH arom.), 83.2 (C-I), 71.6 (PhCH ₂ O), 56.8 (OCH ₃), 56.5 (OCH ₃), 21.7 (CH ₃)
IR (cm ⁻¹ , película):	1747 (O-C=O).
EM (EI ⁺) <i>m/z</i> (%) =	554 (M ⁺ , 23), 275 (100), 232 (7), 217 (6), 91 (32), 28 (4).

1-(Benciloxi)-10,12-dimetoxi-8-metil-6H-dibenzo[*c,h*]cromen-6-ona (121)



Basado en el procedimiento de Martin et al.¹⁷⁸ A una mezcla degaseada del benzoato **120** (25 mg, 0.045 mmol) (Ph₃P)₂PdCl₂ (8.4 mg, 0.012 mmol, 26 mol%) y NaOAc (11 mg, 0.135 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (6.5 mL), se calentó a 125-130 °C por 3 horas bajo atmósfera inerte. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la suspensión café oscura resultante se diluyó con Et₂O, se lavó con solución de HCl 2N y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice gel, Hex-AcOEt, 9:1 a 7:3) y recristalizado con Hexano.

Producto: cristales amarillos, p.f. = 202-204 °C.

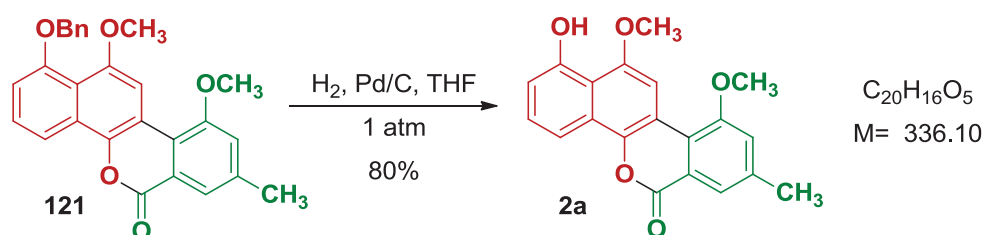
Rendimiento: 65% (12.5 mg).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 8.40 (s, 1H, CH arom.), 8.23 (dd, 1H, CH arom., <i>J</i> = 8.4, 0.9 Hz), 7.95 (dd, 1H, CH arom., <i>J</i> = 1.8, 0.9 Hz), 7.63-7.59 (m, 2H, CH arom.), 7.52-7.31 (m, 4H, CH arom.), 7.14 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 1.5 Hz), 7.05 (dd, 1H, CH arom., <i>J</i> = 8.1, 1.2 Hz), 5.23 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.07 (s, 3H, OCH ₃), 3.99 (s, 3H, OCH ₃), 2.49 (s, 3H, CH ₃).
---	---

¹⁷⁸ Deshpande, P. P.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6313.

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	$\delta = 161.5$ (COO), 157.2 (C-OCH ₃), 155.7 (C-OCH ₃), 152.9 (C-OBn), 140.5 (C arom.), 139.7 (C arom.), 137.4 (C arom.), 128.4 (CH arom.), 127.6 (CH arom.), 127.1 (CH arom.), 127.0 (CH arom.), 126.8 (C arom.), 123.2 (C arom.), 122.8 (CH arom.), 122.0 (C arom.), 118.2 (CH arom.), 118.1 (C arom.), 115.4 (CH arom.), 113.7 (C arom.), 110.3 (CH arom.), 104.5 (CH arom.), 71.6 (PhCH ₂ O), 56.6 (OCH ₃), 56.2 (OCH ₃), 21.6 (CH ₃).
IR (cm^{-1} , KBr, pastilla):	1712 (O-C=O).
EM (EI ⁺) m/z (%) =	426 (M ⁺ , 100), 335 (85), 320 (22), 307 (18), 91 (38), 18 (78).

1-Hidroxi-10,12-dimetoxi-8-metil-6H-dibenzo[c,h]cromen-6-ona (defucogilvocarcina M) (2a)



Se procedió de acuerdo al método de Martin et al.¹⁷⁸ A una suspensión del bencil éter **121**, (90 mg, 0.216 mmol) y una cantidad catalítica al 10% de Pd-C (20 mg) en THF (10 mL), se agitó bajo atmósfera de H₂ (1 atm) a temperatura ambiente hasta que el producto de partida se consumió totalmente. La mezcla de reacción se filtró empleando alúmina neutra, el filtrado resultante se lavó con AcOEt y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los datos espectroscópicos de la defucogilvocarcina M (**2a**) coincidieron totalmente con los descritos en la literatura.^{17d, 19e}

Purificación: cristalización con hexano.

Producto: cristales amarillos, p.f. = 271-273 °C.

Rendimiento: 80% (58 mg).

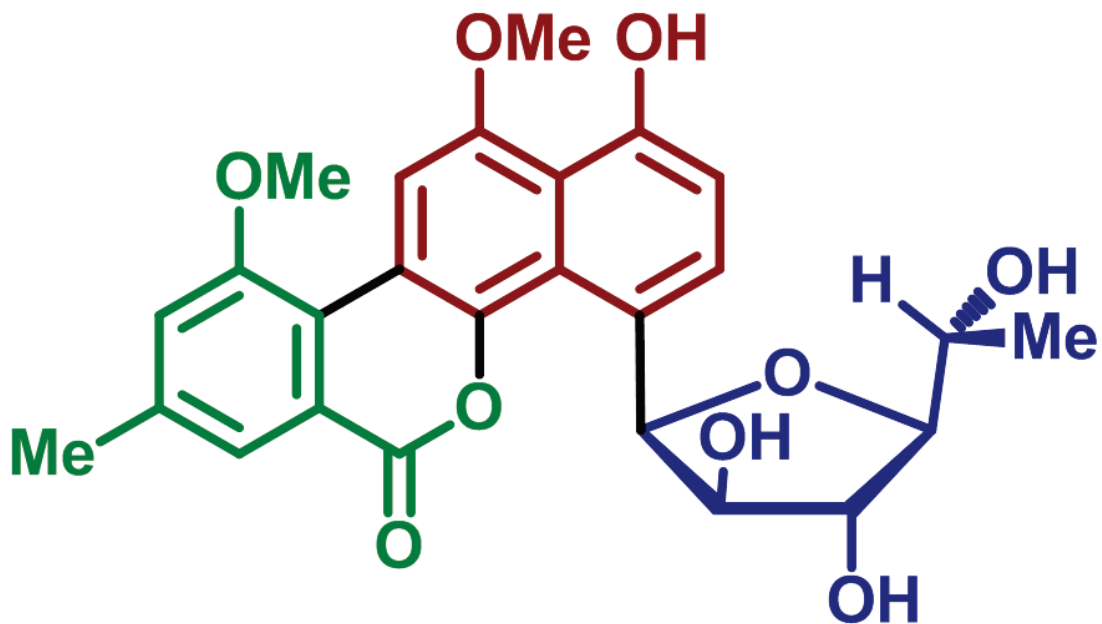
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	$\delta = 9.37$ (s, 1H, OH), 8.28 (s, 1H, CH arom.), 8.05 (dd, 1H, CH arom., $J = 8.4, 1.0$ Hz), 7.91 (s, 1H, CH arom.), 7.48 (t, 1H, CH arom., $J = 7.8$ Hz), 7.10 (s, 1H, CH arom.), 6.99 (dd, 1H, CH arom., $J = 7.7, 1.1$ Hz), 4.10 (s, 3H, OCH ₃), 4.05 (s, 3H, OCH ₃), 2.49 (s, 3H, CH ₃).
---	--



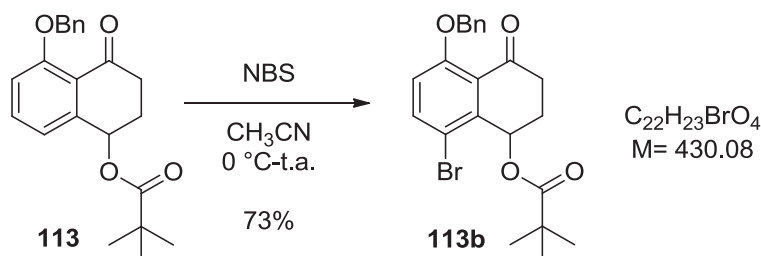
Sección

Experimental

Capítulo 2



Pivalato de 5-(benciloxi)-8-bromo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (113b)



A una solución de la tetralona **113** (970 mg, 2.75 mmol) en CH_3CN (27.5 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ bajo N_2 , se adicionó NBS (616 mg, 3.86 mmol) en tres porciones cada 6 horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitando en total por 30 horas. Posteriormente, el disolvente se retiró a vacío, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O , se secó y se evaporó.

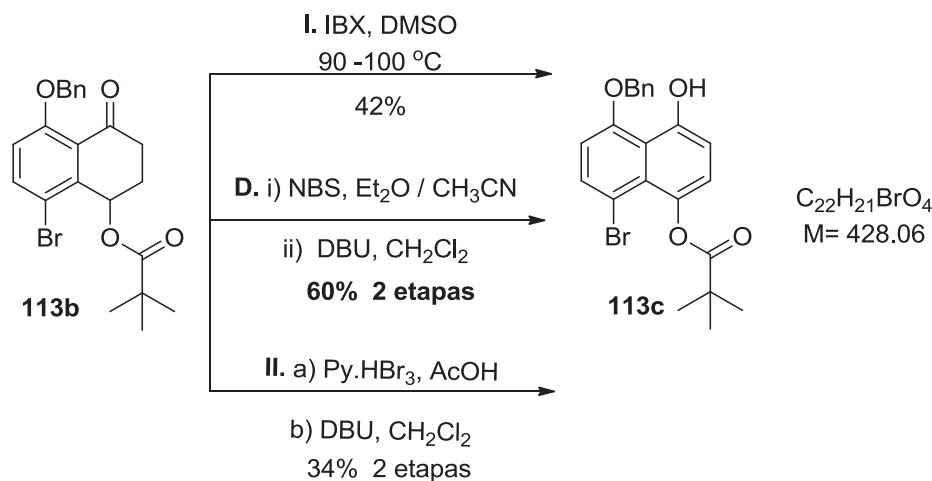
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 9:1).

Producto: aceite que forma un sólido espumoso a vacío, p.f. = $99\text{-}101\text{ }^\circ\text{C}$.

Rendimiento: 73% (863 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	$\delta = 7.67$ (d, 1H, CH arom., $J = 8.98$ Hz), $7.56\text{-}7.52$ (m, 2H, CH arom.), $7.42\text{-}7.28$ (m, 3H, CH arom.), 6.97 (d, 1H, CH arom., $J = 9.0$ Hz), 6.24 (td, 1 H, CHOPiv, $J = 2.8, 0.9$ Hz), 5.19 (s, 2H, OCH_2Ph), 2.86 (ddd, 1H_a , COCH_2CH_2 , $J = 16.8, 14.1, 5.4$ Hz), 2.6 (dddd, 1H_a , COCH_2CH_2 , $J = 16.6, 4.9, 2.4, 0.9$ Hz), $2.47\text{-}2.39$ (m, 1H_b , COCH_2CH_2), 2.25 (dddd, 1H_b , COCH_2CH_2 , $J = 14.7, 14.1, 4.8, 3$ Hz), 1.20 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	$\delta = 195.5$. (CO), 177.0 (COO), 158.1 (C-OBn), 140.5 (C-CH arom.), 138.1 (CH arom.), 136.0 (C arom.-C-CO), 128.6 (CH arom.), 127.8 (CH arom.), 126.6 (CH arom.), 124.5 (C-CH-OPiv), 116.2 (CH arom.), 115.4 (C-Br), 70.9 (CH_2Ph), 69.0 (CHOPiv), 39.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.2 (COCH_2), 27.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.5 (COCH_2CH_2).
IR (cm^{-1} , CHCl_3 , solución):	1726 (O-C=O <i>t</i> Bu), 1688 (C=O).
EM (EI^+) m/z (%) =	431 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1), 330 (16), 328 (14), 250 (6), 91 (100), 57 (12).
EMAR (EI^+) m/z =	Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Br}$ 431.0858 , encontrado 431.0847 .

Pivalato de 5-(benciloxi)-8-bromo-4-hidroxinaftalen-1-ilo (113c)

Método A¹⁷⁹

A una solución de la tetralona **113b** (200 mg, 0.465 mmol) en DMSO (2 mL) recién destilado, se agregó el IBX (195 mg, 0.7 mmol) y se calentó a una temperatura entre 90-100 °C bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se siguió por CCF hasta que se consumió el producto de partida. Posteriormente se enfrió a t.a. y se diluyó con Et₂O, la fase orgánica se lavó con solución al 5% de NaHCO₃, H₂O, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a vacío.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 9:1).

Producto: aceite amarillo que solidifica a vacío y en frío en forma de agujas, p.f. = 103-105 °C.

Rendimiento: 42% (83 mg).

Método B¹⁸⁰

A una solución de la tetralona **113b** (200 mg, 0.465 mmol) en AcOH glacial (4.6 mL), se agregó PyHBr₃ (148 mg, 0.462 mmol) bajo N₂ y se agitó a t.a. por 24 h. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 7 con solución saturada de Na₂CO₃, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (4.6 mL), se adicionó la DBU gota a gota (0.14 mL, 0.93 mmol) y se agitó a t.a. bajo N₂ por 2 h. Finalmente, la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. La purificación se realizó de la misma forma que en el procedimiento anterior.

Rendimiento: 34% (68 mg).

¹⁷⁹ Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245.

¹⁸⁰ Meyer, W. L.; Sigel, C. W.; Hoff, R. J.; Goodwin, T. E.; Manning, R. A.; Schroeder, P. G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4131.

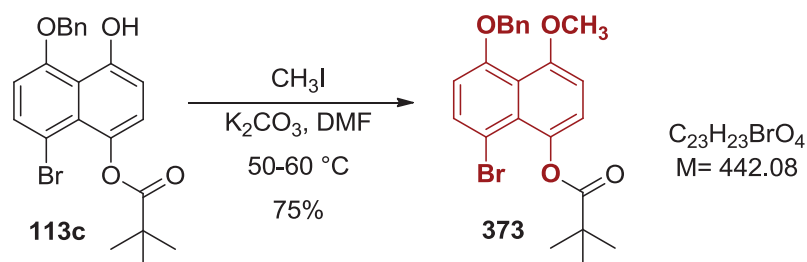
Método D¹⁸¹

Se procedió de acuerdo a la metodología general **D** para la aromatización empleando a la tetralona **113b** (390 mg, 0.9 mmol) en Et₂O anhidro (18 mL), CH₃CN (90 µL) y NBS (177 mg, 1 mmol).

Una vez obtenido el producto bromado, se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (9 mL) y se adicionó la DBU gota a gota (0.27 mL, 1.8 mmol).

Rendimiento: 60% (234 mg).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 9.68 (s, 1H, OH), 7.59 (d, 1H, CH arom., J= 8.1 Hz), 7.46-7.4 (m, 5H, CH arom.), 6.97 (d, 1H, CH arom., J= 8.4 Hz), 6.85 (d, 1H, CH arom., J= 8.4 Hz), 6.68 (d, 1H, CH arom., J= 8.4 Hz), 5.21 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 1.42 (s, 9H, (CH ₃) ₃).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 178.2 (COO), 155.2 (C-OH), 153.1 (C-OBn), 139.1 (C arom.-OPiv), 134.4 (C arom.), 133.2 (CH arom.), 129.1 (CH arom.), 128.0 (CH arom), 127.2 (C arom.), 123.3 (CH arom), 117.3 (C arom.), 111.4 (CH arom.), 108.1 (C arom.-Br), 106.4 (CH arom.), 72.2 (CH ₂ Ph), 39.1 (C(CH ₃) ₃), 27.4 ((CH ₃) ₃).
IR (cm ⁻¹ , CHCl ₃ , solución):	3387 (OH), 1744 (O-C=OtBu).
EM (EI ⁺) m/z (%) =	428 (M ⁺ , 16), 349 (6), 253 (25), 91 (100), 57 (93), 41 (10).
EMAR (EI ⁺) m/z =	Calculado para C ₂₂ H ₂₁ BrO ₄ 428.0623, encontrado 428.0625.

Pivalato de 5-(benciloxi)-8-bromo-4-metoxinaftalen-1-ilo (373)

Basados en la metodología general **E** y en el procedimiento de Kelly et al.,¹⁸² a una solución del naftol **113c** (90 mg, 0.21mmol) en DMF anhidra (5.7 mL) se agregó K₂CO₃ (116 mg, 0.84 mmol) seguido de la adición de CH₃I (40 µL, 0.63 mmol), la solución se calentó a 50-60 °C por 2 horas.

¹⁸¹ Cordero-Vargas, A.; Pérez-Martín, I.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3018.

¹⁸² Scopton, A.; Kelly, T. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3869.

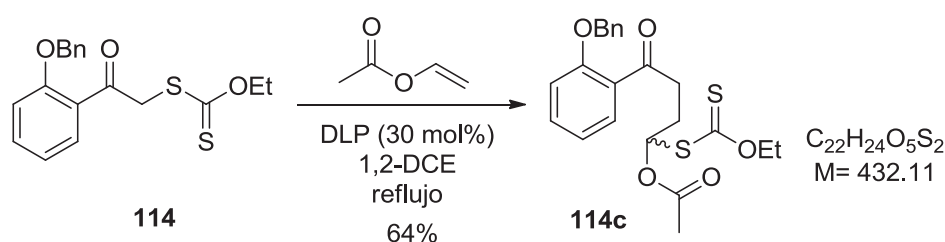
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 9:1).

Producto: aceite amarillo que pasa a ser sólido a vacío y en frío, p.f. = 132-134 °C.

Rendimiento: 75% (70 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	δ = 7.65 (d, 1H, CH arom., J = 8.4 Hz), 7.55-7.52 (m, 2H, CH arom.), 7.42-7.31 (m, 3H, CH arom.), 6.98 (d, 1H, CH arom., J = 8.4 Hz), 6.84 (d, 1H, CH arom., J = 8.7 Hz), 6.75 (d, 1H, CH arom., J = 8.4 Hz), 5.13 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 1.43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	δ = 178.2 (COO), 156.3 (C- OCH_3), 155.8 (C-OBn), 140.4 (COpiv), 137.0 (C- CH_2OAr), 134.2 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 128.0 (CH arom.), 127.7 (CH arom.), 127.0 (CH arom.), 121.7 (CH arom.), 121.1 (C arom.), 109.7 (CH arom.), 106.9 (CH arom.), 106.7 (C arom.-Br), 71.8 (CH_2Ph), 56.7 (OCH_3), 39.2 (C(CH_3) $_3$), 27.4 ((CH_3) $_3$).
IR (cm^{-1} , CHCl_3 , solución):	1743 (O-C=O tBu), 1262 (O- CH_3).
EM (EI^+) m/z (%) =	442 (M^+ , 20), 364 (20), 363 (60), 267 (18), 91 (100), 57 (50), 41 (8).
EMAR (EI^+) m/z =	Calculado $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Br}_1\text{O}_4$ 442.0780, encontrado 442.0780.

Acetato de 4-(2-(benciloxi)fenil)-1-(etoxicarbonotioil)tio)-4-oxobutilo (114c)



Se empleó la metodología general **B**, una solución del xantato **114** (3 g, 8.65 mmol), acetato de vinilo (1.6 mL, 17.42 mmol) en 10 mL de 1,2-dicloroetano (DCE). Posteriormente, se adicionó 175 mg (5 mol%) de peróxido de dilauroilo (DLP) y se continuó agregando en porciones (70 mg, 2 mol%) cada 1.5 horas (30 mol% de DLP).

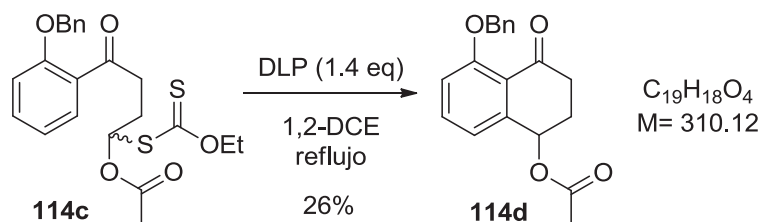
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 90:1).

Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 64% (2.4 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3):	δ = 7.72 (dd, 1H, CH arom., J = 8.0, 1.6 Hz), 7.44-7.31 (m, 6H, CH arom.), 7.02 (d, 2H, CH arom. J = 7.6 Hz), 6.62 (t, 1H, OCHS, J = 6.4 Hz), 5.16 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.65-4.56 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.15 (ddd, 2H, COCH_2 J = 9.0, 7.2, 2.8 Hz), 2.32-2.26 (m, 2H, COCH_2CH_2), 1.98 (s, 3H, COOCH_3), 1.39 (t, 3H, CH_3 , J = 9.5 Hz).
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3):	δ = 210.1 (CS), 200.1 (CO), 169.2 (COO), 157.74 (C-OBn), 135.9 (C- CH_2OPh), 133.6 (CH arom.), 130.5 (CH arom.), 128.7 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 128.1 (C arom.), 127.6 (CH arom.), 120.9 (CH arom.), 112.8 (CH arom.), 80.2 (CHS), 70.7 (PhCH_2O), 70.0 (OCH_2CH_3), 39.6 (COCH_2CH_3), 28.6 (COCH_2CH_2), 20.7 (CO- CH_3), 13.6 (CH_2CH_3).
IR (cm^{-1} , película):	1750 (O-C=O), 1674 (C=O), 1228 (C=S).
EM (FAB+) m/z (%) =	433 (M+H, 2), 373 (12), 311 (15), 251 (16), 121 (14), 91 (100), 77 (12).
EMAR (FAB+) m/z =	Calculado $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}_2$ 433.1143, encontrado 433.1148.

Acetato de 5-(benciloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (114d)



Se aplicó la metodología general para la síntesis de tetralonas **C**, a una solución del aducto **114c** (2.32 g, 5.37 mmol) en DCE (54 mL), se adicionó DLP cada hora (430 mg, 20 mol%) hasta que el producto de partida desapareció por CCF (1.4 eq de DLP).

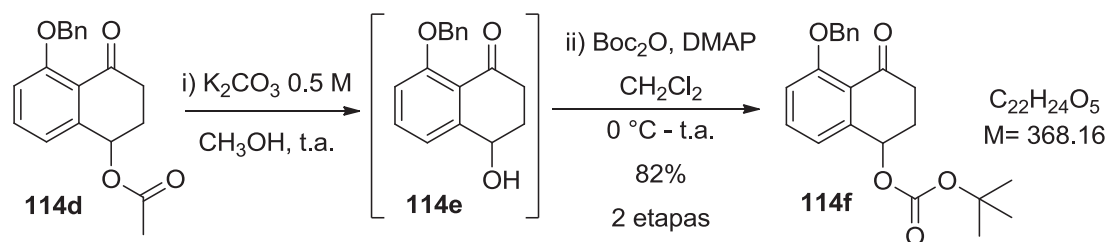
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2) con una pequeña capa de alúmina básica en la parte superior de la columna para eliminar el ácido láurico generado durante la reacción.

Producto: aceite amarillo que forma un sólido blanco a baja temperatura en hexano, p.f. = 78-80 °C.

Rendimiento: 26% (433 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	δ = 7.56 (d, 1H, CH arom., J = 7.2 Hz), 7.48-7.29 (m, 5H, CH arom.), 7.03 (d, 2H, CH arom., J = 8.1 Hz), 6.06 (dd, 1H, CHOAc, J = 5.6, 3.7 Hz), 5.21 (s, 2H, OCH_2Ph), 2.91 (ddd, 1H _a , COCH_2CH_2 , J = 17.4, 9.3, 6 Hz), 2.66 (ddd, 1H _b , COCH_2CH_2 , J = 11.6, 5.8, 5.8 Hz), 2.38-2.23 (m, 2H, COCH_2CH_2), 2.1 (s, 3H, COOCH_3).
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	δ = 195.6 (CO), 170.3 (COO), 158.9 (C-OBn), 143.0 (C-CHOAc.), 136.5 (C- CH_2OPh), 134.4 (CH arom.), 128.5 (CH arom.), 127.7 (CH arom.), 126.7 (CH arom.), 122.0 (C arom.), 120.7 (CH arom.), 114.6 (CH arom.), 70.7 (CH_2Ph), 69.8 (CH-OAc), 35.7 (COCH_2), 27.9 (COCH_2CH_2), 21.2 (COCH_3).
IR (cm^{-1} , película):	1717 (O-C=O CH_3), 1628 (C=O).
EM (FAB+) m/z (%) =	311 (M+H, 15), 251 (25), 154 (73), 136 (65), 91 (100), 89 (26), 77 (25).
EMAR (FAB+) m/z =	Calculado $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4$ 311.1283, encontrado 311.1287.

Tert-butil carbonato de 5-(benciloxi)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (114f)



A una solución de la tetralona acetilada **114d** (204 mg, 0.658 mmol) en MeOH (6.6 mL), se agregaron 6.6 mL de una solución acuosa 0.5 M de K_2CO_3 y se agitó a t.a. por 6 h. El disolvente se evaporó a vacío, se agregó H_2O y se extrajo con AcOEt. El crudo de reacción obtenido **114e** se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (13 mL) y se colocó en un baño de hielo para después agregar el Boc_2O (287 mg, 1.3 mmol) seguido de una cantidad subestequiométrica de DMAP (4 mg, 0.03 mmol).

La mezcla de reacción se dejó agitando a t.a. por 2 h y posteriormente se lavó con una solución HCl 1N. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida.

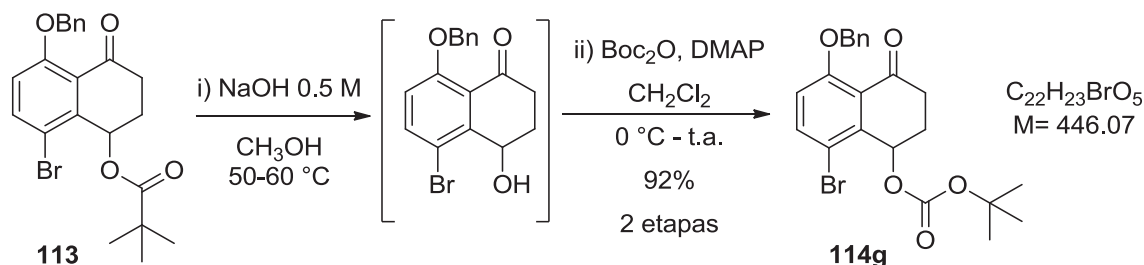
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

Producto: aceite amarillo-café.

Rendimiento: 82% (200 mg).

¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.56 (d, 1H, CH arom., J= 7.3 Hz), 7.48-7.28 (m, 4H, CH arom.), 7.09 (d, 1H, CH arom., J= 7.6 Hz), 7.02 (d, 1H, CH arom., J= 8.4 Hz), 5.85 (t, 1H, CHOBoc., J= 5.0 Hz), 5.20 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 2.95 (ddd, 1H _a , COCH ₂ CH ₂ , J= 17.6, 8.8, 6.4 Hz), 2.64 (ddd, 1H _b , COCH ₂ CH ₂ , J= 12.0, 6.0, 6.0 Hz), 2.37-2.32 (m, 2H, COCH ₂ CH ₂), 1.50 (s, 9H, (CH ₃) ₃).
¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃):	δ= 195.5 (CO), 158.9 (C-OBn), 153.1 (OCOO), 142.7 (C-CHOBoc), 136.5 (C arom.), 134.4 (CH arom.), 128.5 (CH arom.), 127.6 (CH arom.), 126.6 (CH arom.), 121.7 (C arom.), 120.6 (CH arom.), 114.5 (CH arom.), 82.6 (C(CH ₃) ₃), 72.5 (CH-OBoc), 70.6 (CH ₂ Ph), 35.8 (COCH ₂), 28.0 (COCH ₂ CH ₂), 27.7 ((CH ₃) ₃).
IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	1732 (O-C=O), 1680 (C=O).
EM (FAB+) m/z (%) =	369 (M+H ⁺ , 5), 251 (65), 250 (56), 161 (32), 91 (100), 57 (23), 41 (6).
EMAR (FAB+) m/z =	Calculado C ₂₂ H ₂₅ O ₅ 369.1702, encontrado 369.1696.

Tert-butil carbonato de 5-(benciloxi)-8-bromo-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (114g)



A una solución de la tetralona **113** (1.44 g, 3.34 mmol) en MeOH (67 mL), se agregó 33 mL de una solución 0.5 M de NaOH y se agitó a tal temperatura por 16 h. El disolvente se evaporó a vacío, se agregó H₂O y se extrajo con AcOEt.

El crudo de reacción obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (67 mL) y se colocó en un baño de hielo para después agregar el Boc_2O (1.3 g, 6 mmol) seguido de una cantidad subestequiométrica del DMAP (21 mg, 0.17 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a t.a. por 4 h y posteriormente se lavó con una solución HCl 1N. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida.

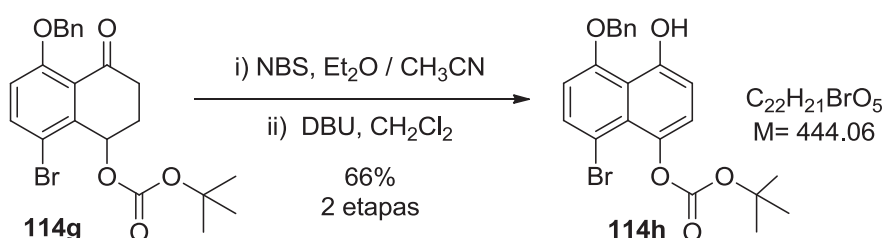
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

Producto: solidifica a vacío en forma de agujas, p.f. = 93-95 °C.

Rendimiento: 92% (1.37 g).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3):	δ = 7.65 (d, 1H, CH arom., J = 9.0 Hz), 7.50 (d, 2H, CH arom., J = 7.5 Hz), 7.38 (t, 2H, CH arom. J = 7.5 Hz), 7.30 (t, 1H, CH arom. J = 7.2 Hz), 6.93 (d, 1H, CH arom., J = 9.5 Hz), 6.08 (t, 1H, CHOBoc., J = 1.8 Hz), 5.19 (d, 2H, OCH_2Ph , J = 2.5 Hz), 3.0 (ddd, 1H _a , COCH_2CH_2 , J = 19.5, 14.5, 5.0 Hz), 2.62-2.49 (m, 2H, COCH_2CH_2), 2.33-2.25 (m, 1H _b , COCH_2CH_2), 1.51 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3):	δ = 195.2 (CO), 158.2 (C-OBn), 152.6 (OCOO), 139.8 (C-CHOBoc), 138.2 (CH arom.), 136.1 (C arom.), 128.6 (CH arom.), 127.9 (CH arom.), 126.8 (CH arom.), 124.7 (C arom.), 116.9 (CH arom.), 115.9 (C arom-Br), 82.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 71.7 (CH-OBoc), 71.1 (CH_2Ph), 34.4 (COCH_2), 27.8 ($(\text{CH}_3)_3$), 26.9 (COCH_2CH_2).
IR (cm^{-1} , KBr, pastilla):	1737 (O-C=O), 1693 (C=O).
EM (FAB+) m/z (%) =	446 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1), 328 (15), 240 (5), 91 (100), 57 (12), 41 (4).
EMAR (FAB+) m/z =	Calculado $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrO}_5$ 447.0807, encontrado 447.0815.

Tert-butil carbonato de 5-(benciloxi)-8-bromo-4-hidroxi-naftalen-1-ilo (114h)



Se aplicó la metodología general **D**, a una solución de la tetralona **114g** (490 mg, 1.1 mmol) en Et₂O anhidro (22 mL), CH₃CN (0.1 mL) se adicionó NBS (300 mg, 1.68 mmol). El crudo de reacción obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (12 mL) y se adicionó la DBU gota a gota (0.35 mL, 2.2 mmol).

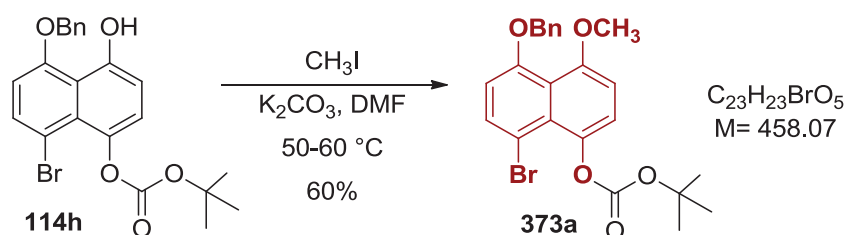
Purificación: cromatografía flash en columna (alúmina neutra, Hex-AcOEt, 9:1).

Producto: sólido blanco, p.f. = 144-146 °C.

Rendimiento: 66% (330 mg).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 9.68 (s, 1H, OH), 7.63 (d, 1H, CH arom., J= 8.4 Hz), 7.45-7.40 (m, 5H, CH arom.), 7.2 (d, 1H, CH arom., J= 8.1 Hz), 6.85 (d, 1H, CH arom., J= 8.7 Hz), 6.70 (d, 1H, CH arom., J= 8.4 Hz), 5.23 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 1.57 (s, 9H, (CH ₃) ₃).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 155.2 (OCOO), 153.3 (C-OBn), 152.6 (C-OH), 138.3 (C arom.-OBoc), 134.4 (C arom.-CH ₂ OPh.), 133.3 (CH arom.), 129.1 (CH arom.), 128.0 (CH arom.), 127.0 (C arom.), 123.7 (CH arom.), 117.3 (C arom.), 111.3 (CH arom.), 108.0 (C arom.-Br), 106.5 (CH arom.), 83.5 (C(CH ₃) ₃), 72.3 (CH ₂ Ph), 27.9 ((CH ₃) ₃).
IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	3329 (OH), 1741 (O-C=O).
EM (EI ⁺) m/z (%) =	444 (M ⁺ , 2), 344 (16), 253 (35), 91 (100), 57 (48), 41 (10).
EMAR (EI ⁺) m/z =	Calculado para C ₂₂ H ₂₁ BrO ₅ 444.0572, encontrado 444.0558.

Tert-butil carbonato de 5-(benciloxi)-8-bromo-4-metoxinaftalen-1-ilo (373a)



Se procedió de acuerdo a la metodología general **E**, una solución del naftol **114h** (130 mg, 0.29 mmol) en DMF anhidra (3 mL), se agregó K₂CO₃ (162 mg, 1.17 mmol), seguido de la adición de CH₃I (55 µL, 0.87 mmol). La solución se calentó a 50-60 °C por 5 horas.

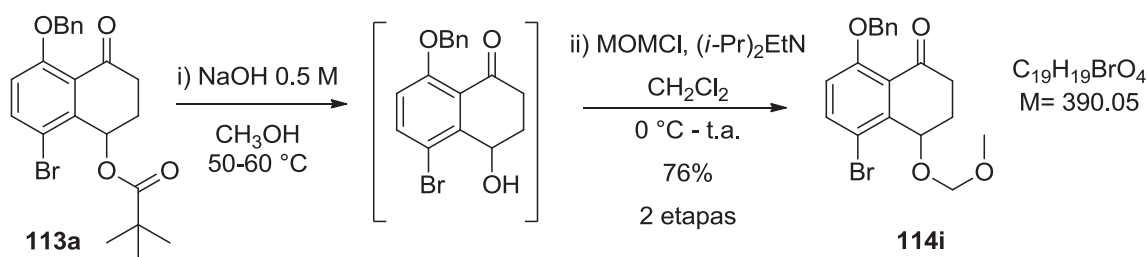
Purificación: cromatografía flash en columna (alúmina neutra, Hex-AcOEt, 9:1).

Producto: sólido blanco-amarillo p.f. = 83-86 °C.

Rendimiento: 60% (80 mg).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.69 (d, 1H, CH arom., J= 8.7 Hz), 7.54 (d, 2H, CH arom., J= 8.7 Hz), 7.42-7.20 (m, 4H, CH arom.), 6.86 (d, 1H, CH arom., J= 8.7 Hz), 6.76 (d, 1H, CH arom., J= 8.7 Hz), 5.15 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 3.89 (s, 3H, OCH ₃), 1.57 (s, 9H, (CH ₃) ₃).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 156.3 (OCOO), 156.0 (C arom.-OCH ₃), 152.5 (C-OBn), 139.5 (C arom.-OBoc), 137.0 (C arom.), 134.3 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 127.8 (C arom.), 127.7 (CH arom.), 127.0 (CH arom.), 122.0 (CH arom.), 121.0 (C arom.), 109.8 (C arom.-Br), 106.6 (CH arom.), 83.5 (C(CH ₃) ₃), 72.0 (CH ₂ Ph), 57.0 (OCH ₃), 27.9 ((CH ₃) ₃).
IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	1749 (O-C=O).
EM (EI ⁺) m/z (%) =	458 (M ⁺ , 5), 360 (50), 267 (18), 91 (100), 57 (54), 41 (8).
EMAR (EI ⁺) m/z =	Calculado para C ₂₃ H ₂₃ BrO ₅ 458.0729, encontrado 458.0728.

8-(Benciloxi)-5-bromo-4-(metoximetoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (114i)



Para la introducción del grupo MOM se siguió la metodología descrita por Nakata et al.¹⁸³ A una solución de la tetralona **113a** (1.57 g, 3.65 mmol) en MeOH (74 mL), se agregaron 37 mL de una solución 0.5 M de NaOH y se agitó a dicha temperatura por 20 h.

El disolvente se evaporó a vacío, se agregó H₂O y se extrajo con AcOEt. El crudo de reacción obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (73 mL) y se colocó en un baño de hielo para después agregar la (*i*-Pr)₂EtN (4.5 mL, 26 mmol) seguido del MOMCl (1.5 mL, 18.5 mmol).

¹⁸³ Watanabe, K.; Iwata, Y.; Adachi, S.; Nishikawa, T.; Yoshida, Y.; Kameda, S.; Ide, M.; Saikawa, Y.; Nakata, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5573.

La mezcla de reacción se dejó agitando a t.a. por 24 h y posteriormente se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , solución saturada de NaCl y se extrajo con CH_2Cl_2 . Finalmente, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida.

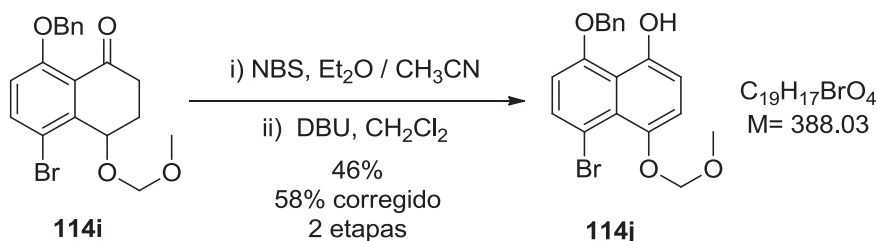
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 85:15).

Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 76% (1.08g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	δ = 7.63 (d, 1H, CH arom., J = 9.0 Hz), 7.51 (d, 2H, CH arom., J = 9.3 Hz), 7.40- 7.26 (m, 3H, CH arom.), 6.92 (d, 1H, CH arom., J = 9.0 Hz), 5.22 (t, 1H, CHOMOM., J = 3.3 Hz), 5.21, 5.14 (ABq, 2H, OCH_2Ph , J = 12.3 Hz), 4.84, 4.73 (ABq, 2H, OCH_2OCH_3 , J = 6.9 Hz), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 2.99 (ddd, 1H _a , COCH_2CH_2 , J = 18.9, 12.9, 6 Hz), 2.62-2.45 (m, 2H, COCH_2CH_2), 2.16-2.04 (m, 1H _b , COCH_2CH_2).
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	δ = 196.0 (CO), 157.9 (C-OBn), 142.9 (C-CHOMOM), 137.6 (CH arom.), 136.2 (C arom.), 128.6 (CH arom.), 127.8 (CH arom.), 126.7 (CH arom.), 124.6 (C arom.), 116.2 (CH arom.), 114.8 (C arom.-Br), 96.0 ($\text{CH}_2\text{-OCH}_3$), 72.2 (CH-OMOM), 71.0 (CH_2Ph), 56.0 (OCH_3), 33.6 (COCH_2), 27.0 (COCH_2CH_2).
IR (cm^{-1} , CHCl_3 , solución):	1686 (C=O).
EM (FAB+) m/z (%) =	392 ($\text{M}+\text{H}^+$, 3), 330 (55), 238 (5), 91 (100), 65 (9), 45 (16).
EMAR (FAB+) m/z =	Calculado $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrO}_4$ 391.0545, encontrado 391.0530.

8-(Benciloxi)-5-bromo-4-(metoximetoxi)naftalen-1-ol (114j)



De acuerdo a la metodología general para la aromatización, se preparó una solución de la tetralona **114i** (338 mg, 0.86 mmol) en Et₂O anhidro (26 mL), CH₃CN (86 µL) y NBS (215 mg, 1.2 mmol) para la respectiva formación del bromado. El crudo de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) y se adicionó la DBU gota a gota (0.39 mL, 2.6 mmol).

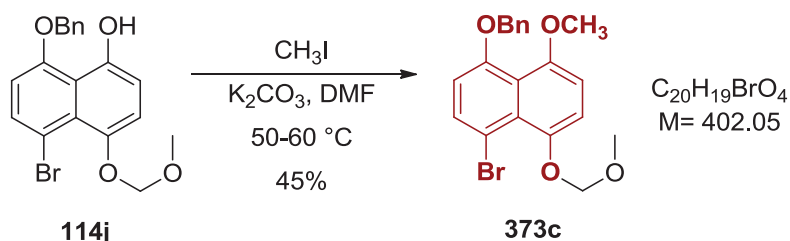
Purificación: cromatografía flash en columna (alúmina neutra, Hex-AcOEt, 9:1).

Producto: sólido amarillo en forma de agujas, p.f. = 76-78 °C.

Rendimiento: 46% (154 mg), 58% (basado en la recuperación del material de partida **114i** sin reaccionar).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 9.42 (s, 1H, OH), 7.63 (d, 1H, CH arom., J= 8.4 Hz), 7.48-7.39 (m, 5H, CH arom.), 7.2 (d, 1H, CH arom., J= 8.4 Hz), 6.81 (d, 1H, CH arom., J= 8.4 Hz), 6.70 (d, 1H, CH arom., J= 8.4 Hz), 5.24 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 5.16 (s, 2H, OCH ₂ OCH ₃), 3.59 (s, 3H, (OCH ₃)).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 155.0 (C-OBn), 150.1 (C arom.-OH), 145.5 (C arom.-OMOM), 134.6 (C arom.-CH ₂ OPh.), 132.7 (CH arom.), 129.1 (CH arom.), 129.0 (CH arom.), 128.0 (CH arom.), 126.0 (C arom.), 117.4 (CH arom.), 111.4 (C arom.), 108.9 (C arom.-Br), 106.4 (CH arom.), 97.2 (CH ₂ OCH ₃), 72.1 (CH ₂ Ph), 56.3 (OCH ₃).
IR (cm ⁻¹ , CHCl ₃ , solución):	3395 (OH).
EM (EI ⁺) m/z (%) =	388 (M ⁺ , 2), 341 (8), 253 (35), 118 (35), 91 (100), 61 (50), 43 (34).
EMAR (EI ⁺) m/z =	Calculado para C ₁₉ H ₁₇ BrO ₄ 388.0310, encontrado 388.0311.

1-(Benciloxi)-4-bromo-8-metoxi-5-(metoximetoxi)naftaleno (373c)



Se siguió el procedimiento general **E**. A una solución del naftol **114j** (103 mg, 0.26 mmol) en DMF anhidra (3 mL), se agregó K₂CO₃ (150 mg, 1.08 mmol), seguido de la adición de CH₃I (50 µL, 0.84 mmol). La solución se calentó a 50-60 °C por 14 horas.

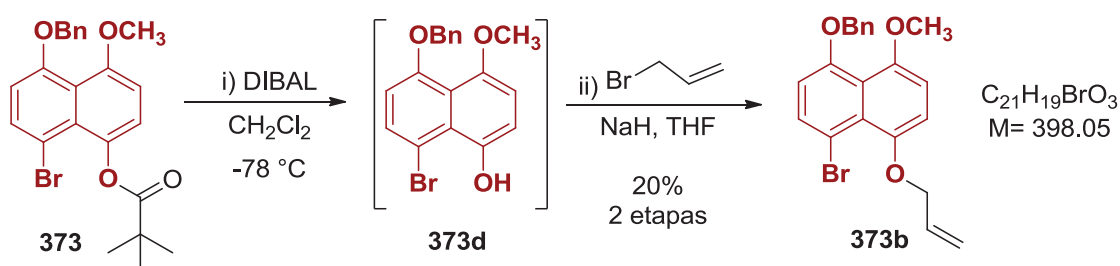
Purificación: cromatografía flash en columna (alúmina neutra, Hex-AcOEt, 9:1).

Producto: sólido blanco-amarillo p.f. = 83-85 °C.

Rendimiento: 45% (48 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	δ = 7.68 (d, 1H, CH arom., J = 8.4 Hz), 7.55 (d, 2H, CH arom., J = 8.4 Hz), 7.43-7.30 (m, 3H, CH arom.), 7.19 (d, 1H, CH arom., J = 8.7 Hz), 6.84 (d, 1H, CH arom., J = 8.7 Hz), 6.76 (d, 1H, CH arom., J = 8.4 Hz), 5.19 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.15 (s, 2H, OCH_2OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (s, 3H, CH_2OCH_3).
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	δ = 155.9 (C arom.-OBn), 152.8 (C arom.- OCH_3), 146.8 (C arom.-OMOM), 137.1 (C arom.), 133.7 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 127.7 (CH arom.), 127.1 (CH arom.), 121.3 (C arom.), 114.8 (CH arom.) 109.8 (CH arom.) 108.2 (CH arom.), 107.6 (C arom.-Br), 96.7 (CH_2OCH_3), 71.9 (CH_2Ph), 57.2 (C arom.- OCH_3), 56.3 (OCH_2CH_3).
IR (cm^{-1} , CHCl_3 , solución):	1265 ($\text{O}-\text{C}-\text{OCH}_3$).
EM (EI^+) m/z (%) =	402 (M^+ , 45), 357 (12), 311 (15), 149 (18), 91 (100), 45 (60), 28 (8).
EMAR (EI^+) m/z =	Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_4$ 402.0467, encontrado 402.0469.

1-(Aliloxi)-5-(benciloxi)-8-bromo-4-metoxinaftaleno (373b)



Basado en la metodología de Martin et al., para la introducción del grupo aliilo.¹⁸⁴ A una solución del naftaleno **373** (50 mg, 0.11 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL) bajo atmósfera inerte y a -78°C , se agregó gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) (0.28 mL, 0.28 mmol, solución 1 M en CH_2Cl_2). Después de 30 minutos, se adicionó MeOH (0.1 mL) y se llevó a temperatura ambiente.

¹⁸⁴ Martin, S. F.; Garrison, P.J. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1513.

Posteriormente, la mezcla se transfirió a un embudo de separación conteniendo solución saturada de la sal de Rochelle y AcOEt. Después de una agitación vigorosa, se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para obtener el naftol **373d** mismo que fue disuelto en THF anhidro (2 mL) a 0 °C.

Después de 5 minutos se agregó el NaH (7 mg, 0.29 mmol, dispersión en aceite mineral al 60%), se dejó agitando durante 30 min y posteriormente se adicionó lentamente el bromuro de alilo (20 µL, 0.22 mmol).

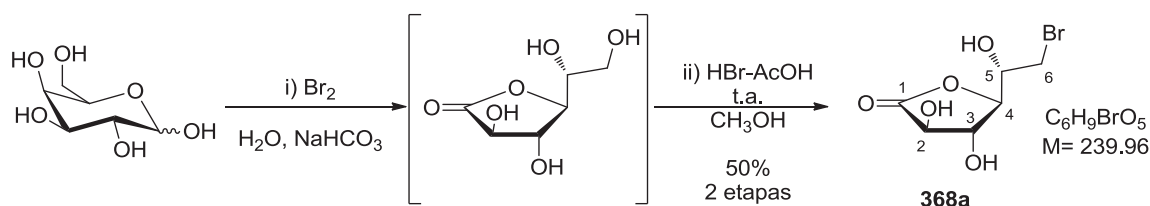
La mezcla de reacción se llevo a t.a. y se dejó agitando por 12 horas. Finalmente se adicionó solución saturada de NaCl y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 9:1).

Producto: sólido blanco-amarillo, p.f. = 112-114 °C.

Rendimiento: 20% (9 mg).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.67 (d, 1H, CH arom., J= 8.4 Hz), 7.55 (d, 2H, CH arom., J= 8.7 Hz), 7.43-7.30 (m, 3H, CH arom.), 6.96 (d, 1H, CH arom., J= 8.7 Hz), 6.83 (d, 1H, CH arom., J= 8.7 Hz), 6.76 (d, 1H, CH arom., J= 8.4 Hz), 6.21 (dddd, 1H, CH ₂ -CH=CH ₂ , J= 17.4, 16.2, 10.8, 5.7 Hz), 5.46 (ddd, 1H, CH ₂ -CH=CH ₂ , J= 17.1, 3.3, 1.5 Hz), 5.29 (ddd, 1H, CH ₂ -CH=CH ₂ , J= 10.5, 2.8, 1.4 Hz), 5.15 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.61 (dt, 2H, CH ₂ -CH=CH ₂ , J= 5.7, 1.5 Hz), 3.84 (s, 3H, OCH ₃).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 155.8 (C arom.-OBn), 151.9 (C arom.-OCH ₃), 148.7 (C arom.-OCH ₂ CHCH ₂), 137.1 (C arom.), 133.8 (C arom.), 133.6 (CH=CH ₂), 130.8 (C arom.), 128.8 (C arom.), 128.4 (CH arom.), 127.7 (CH arom.), 127.1 (CH arom.), 117.5 (CH=CH ₂), 111.9 (CH arom.), 109.9 (CH arom.), 108.4 (CH arom.), 107.9 (C arom.-Br), 72.2 (CH ₂ Ph), 71.9 (OCH ₂ CH=CH ₂), 57.2 (C arom.-OCH ₃).
IR (cm ⁻¹ , CHCl ₃ , solución):	1591 (CH=CH ₂).
EM (EI ⁺) m/z (%) =	398 (M ⁺ , 18), 357 (25), 91 (100), 65 (6), 41 (9).
EMAR (EI ⁺) m/z =	Calculado para C ₂₁ H ₁₉ BrO ₃ 398.0518, encontrado 398.0512.

6-Bromo-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona¹⁸⁵ (368a)

Para realizar la síntesis de la lactona **368a**, se modificó ligeramente la metodología reportada por Beaupere et al. A una solución de la D-galactosa (5 g, 27.7 mmol) y NaHCO₃ (3.5 g, 41.66 mmol) en H₂O destilada (60 mL) a 0 °C, se agregó el Br₂ (3x1 mL, 58.2 mmol) en intervalos de 20 min. La mezcla de reacción se dejó agitando a dicha temperatura por 1h y posteriormente se agitó a t. a. por cuatro días. Finalmente, el exceso de bromo se destruyó agregando tiosulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo como crudo de reacción la D-galactono-1,4-lactona, misma que fue utilizada inmediatamente para la siguiente reacción.

El crudo se disolvió agregando lentamente HBr-AcOH (37.5 mL, solución al 35%) a t.a. y se agitó hasta que se convirtió en una solución homogénea (4 h). Al matraz de reacción se le colocó un refrigerante para adicionar lentamente el MeOH y se agitó a t.a. por 12 h. Posteriormente se evaporó el MeOH, seguido de la coevaporación del AcOH con H₂O. Finalmente, al residuo obtenido **368a** se lavó con H₂O y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 1:4 a 1:9).

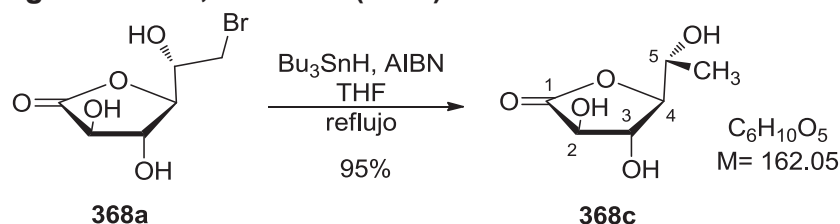
Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 50% (3.33 g).

$[\alpha]_D^{25} = -12^\circ$ (c= 0.25, MeOH).

¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD):	δ= 4.38-4.27 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 3.94 (ddd, 1H, H-5, J= 6.9, 6.9, 2.1 Hz), 3.51 (dd, 2H, H-6, J= 22.0, 10.2, 6.9 Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CD ₃ OD):	δ= 175.8 (COO), 81.2 (CH), 75.6 (CH), 74.7 (CH), 70.0 (CH), 33.3 (CH ₂).
IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	3237 (OH), 1716 (O-C=O).
EM (EI ⁺) m/z (%) =	241 (M ⁺ , 28), 118 (56), 73 (63), 61 (62), 43 (100).

¹⁸⁵(a) Chaveriat, L.; Stasik, I.; Demailly, G.; Beaupere, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60*, 2079. (b) Bock, K.; Lundt, I.; Pedersen, C. *Carbohydrate Res.* **1979**, *68*, 313.

6-Desoxi-D-galactono-1,4-lactona (368c)

A una solución del carbohidrato **368a** (3.3 g, 13.7 mmol) en THF (42 mL) se adicionó Bu_3SnH (5.5 mL, 20.5 mmol) y AIBN (23 mg, 0.14 mmol). La solución resultante se degaseó pasando una corriente de argón por 5 minutos y posteriormente se calentó a reflujo por 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido resultante **368c** se lavó y se filtró con hexano caliente.

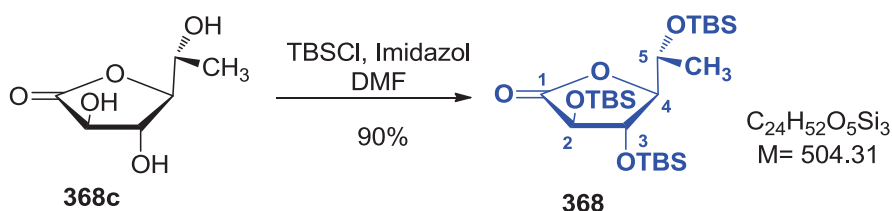
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 1:1 a MeOH).

Producto: sólido blanco, p.f. = 97-99 °C.

Rendimiento: 95% (2.1 g).

$[\alpha]_D^{25} = -65.7^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD):	$\delta = 4.32$ (d, 1H, $H-2$, $J = 8.7$ Hz), 4.16 (dd, 1H, $H-4$, $J = 8.7, 7.8$ Hz), 3.93-3.85 (m, 2H, $H-3, H-5$), 1.29 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.3$ Hz).
^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD):	$\delta = 176.23$ (COO), 85.3 (CH), 75.9 (CH), 75.1 (CH), 66.6 (CH), 19.5 (CH_3).
IR (cm^{-1} , KBr, pastilla):	3298 (OH), 1752 (O-C=O).
EM (EI^+) m/z (%) =	163 (M^+ , 16), 118 (36), 73 (86), 61 (86), 45 (100).

2,3,5-Tri-O-tert-butildimetilsilil-D-fucono-1,4-lactona (368)

A una solución del triol **368c** (3 g, 18.5 mmol) en DMF anhidra (74 mL) t.a. bajo Ar, se adicionó el Imidazol (10.1 g, 148.3 mmol) seguido del TBSCl (16.7 g, 110.8 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando por 36 horas y posteriormente se diluyó con H_2O y se le realizaron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl y se secó con Na_2SO_4 .

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 98:2).

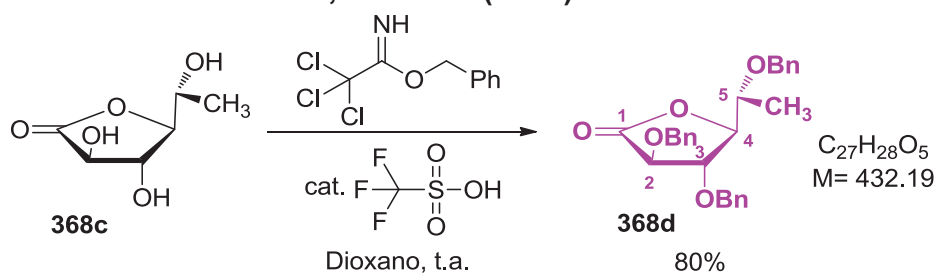
Producto: sólido blanco, p.f. = 38-40 °C.

Rendimiento: 90% (8.3 g).

$[\alpha]_D^{25} = -0.31^\circ$ (c= 1.26, CHCl₃).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 4.28$ (dd, 1H, H-4, J= 11.1, 5.4 Hz), 4.24 (d, 1H, H-2, J= 5.7 Hz), 4.02 (dq, 1H, H-5, J= 6.4, 3.3 Hz), 3.94 (dd, 1H, H-3, J= 4.8, 3.6 Hz), 1.28 (d, 3H, CH ₃ , J= 6.3 Hz), 0.91 (s, 9H, Si-C(CH ₃) ₃), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH ₃) ₃), 0.87 (s, 9H, Si-C(CH ₃) ₃), 0.19 (s, 3H, Si-CH ₃), 0.14 (s, 3H, Si-CH ₃), 0.12 (s, 3H, Si-CH ₃), 0.10 (s, 3H, Si-CH ₃), 0.09 (s, 3H, Si-CH ₃), 0.08 (s, 3H, Si-CH ₃).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 173.66$ (COO), 87.3 (CH), 76.5 (CH), 75.6 (CH), 66.9 (CH), 25.8 (Si-C(CH ₃) ₃), 25.7 (Si-C(CH ₃) ₃), 25.6 (Si-C(CH ₃) ₃), 20.1 (CH ₃), 18.1 (Si-C(CH ₃) ₃), 17.8 (Si-C(CH ₃) ₃), -3.6 (Si-CH ₃), -4.2 (Si-CH ₃), -4.23 (Si-CH ₃), -4.4 (Si-CH ₃), -4.53 (Si-CH ₃), -4.83 (Si-CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , CHCl ₃ , solución):	1788 (O-C=O), 1118 (Si-O-C), 839 (Si-(CH ₃) ₂).
EM (FAB+) m/z (%) =	505 (M+H ⁺ , 3), 447 (6), 375 (9), 315 (25), 131 (75), 115 (40), 73 (100).

2,3,5-Tri-O-bencil-D-fucono-1,4-lactona (368d)



A una solución del triol **368c** (1.96 g, 12.1 mmol) en dioxano anhidro (121 mL) bajo atmósfera inerte, se adicionó el tricloroacetimidato de bencilo¹⁸⁶ (14 mL, 72.6 mmol) seguido de una cantidad catalítica del ácido trifluorometansulfónico (0.1 mL) y se agitó por 24 horas a t.a. El disolvente se evaporó a presión reducida, se diluyó con H₂O/CH₂Cl₂, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y se secó con Na₂SO₄. Finalmente el subproducto formado (tricloroacetamida), se retiró por cristalización en frío utilizando un sistema CH₂Cl₂-Hex (4:1).

¹⁸⁶ (a) Wessel, H.-P., Iversen, T. and Bundle, D.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1985**, *1*, 2247. (b) Jensen, H.S., Limberg, G.; Pedersen, C. *Carbohydr. Res.* **1997**, *302*, 109.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1).

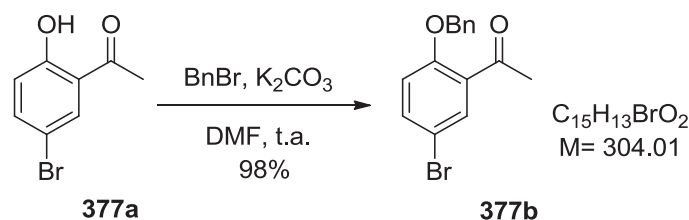
Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 4.1 g (80%).

$[\alpha]_D^{25} = -4.26^\circ$ ($c = 3$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	$\delta = 7.38\text{--}7.16$ (m, 15H, CH arom.), 5.06 (ABd, 1H, OCH_2Ph , $J = 11.7$ Hz), 4.76 (ABd, 1H, OCH_2Ph , $J = 11.4$ Hz), 4.57 (dd, 1H, H-4, $J = 11.5, 9.7$ Hz), 4.55 (d, 1H, 2H, OCH_2Ph , $J = 9.6$ Hz), 4.42-4.26 (m, 3H, OCH_2Ph , H-2), 4.14 (dd, 1H, H-3, $J = 6.7, 3.7$ Hz), 3.66 (dq, 1H, H-5, $J = 6.4, 3.7$ Hz), 1.26 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.6$ Hz).
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	$\delta = 172.54$ (COO), 137.8 (C arom.), 137.0 (C arom.), 136.8 (C arom.), 128.5 (CH arom.), 128.46 (CH arom.), 128.43 (CH arom.), 128.37 (CH arom.), 128.1 (CH arom.), 128.0 (CH arom.), 127.97 (CH arom.), 127.92 (CH arom.), 127.73 (CH arom.), 82.4 (CH), 79.4 (CH), 78.8 (CH), 72.4 (CH_2OPh), 72.3 (CH_2OPh), 72.1 (CH), 71.0 (CH_2OPh), 15.3 (CH_3).
IR (cm^{-1} , CHCl_3 , solución):	1780 (O-C=O).
EM (EI^+) m/z (%) =	431 (M^+ , 4), 341 (23), 181 (25), 91 (100), 65 (10).
EMAR (FAB+) m/z =	Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_5$ 431.1858, encontrado 431.1852.

1-(2-(Benciloxi)-5-bromofenil)etanona (377b)



Con base en la metodología general **F**, a una solución del producto de partida **377a** (5 g, 23.25 mmol) en DMF anhidra (116 mL), se vertió el K_2CO_3 (6.42 g, 46.45 mmol). Posteriormente, se agregó gota a gota el BnBr (4.1 mL, 34.5 mmol).

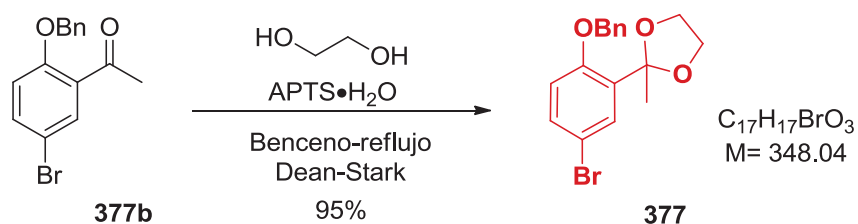
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 9:1).

Producto: sólido blanco, p.f. = 68-70 °C.

Rendimiento: 98% (6.9 g).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.83 (d, 1H, CH arom. J= 2.7 Hz), 7.5 (dd, 1H, CH arom. J= 8.9, 2.5 Hz), 7.42-7.34 (m, 5H, CH arom.), 6.9 (d, 1H, CH arom. J= 9 Hz), 5.13 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 2.57 (s, 3H, CH ₃).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 198.1 (CO), 156.9 (C arom-OBn), 135.9 (CH arom.), 135.6 (C arom.-CH ₂ OPh), 133.02 (CH arom.), 130.1 (C arom.-COCH ₃), 128.7 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 127.5 (CH arom.), 114.81 (CH arom.), 113.4 (C arom.-Br), 71.0 (CH ₂ OPh), 31.8 (CH ₃).

2-(2-(Benciloxi)-5-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (377)



Una mezcla de la acetofenona **377b** (7 g, 23 mmol), etilenglicol (3.84 mL, 69 mmol), APTS (438 mg, 2.3 mmol) en benceno anhidro (230 mL) y provisto de un sistema Dean-Stark, se calentó a reflujo por 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con AcOEt, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, NaCl y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y el producto obtenido se purificó.

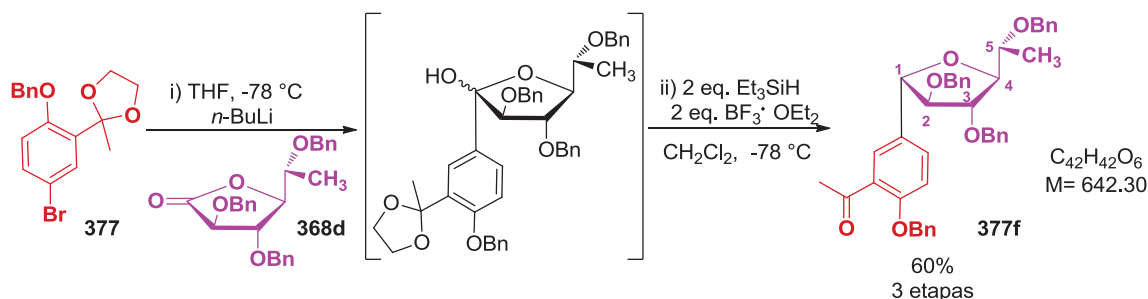
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 9:1).

Producto: sólido blanco.

Rendimiento: 95% (7.6 g).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.6 (d, 1H, CH arom. J= 2.7 Hz), 7.46 (d, 1H, CH arom. J= 7.2 Hz), 7.40-7.29 (m, 5H, CH arom.), 6.80 (d, 1H, CH arom. J= 9 Hz), 5.15 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.1-4.0 (m, 2H, CH ₂ -CH ₂), 3.9-3.8 (m, 2H, CH ₂ -CH ₂), 1.8 (s, 3H, CH ₃).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 155.1 (C arom-OBn), 136.8 (C arom-CH ₂ OPh), 133.2 (C arom-C-CH ₃), 131.8 (CH arom), 129.8 (CH arom), 128.5 (CH arom), 127.7 (CH arom), 126.8 (CH arom), 115.3 (CH arom), 112.9 (C arom-Br), 107.8 (Ph-C-CH ₃), 70.5 (CH ₂ OPh), 64.6 (CH ₂ -CH ₂), 25.3 (CH ₃).

1-(2-(Benciloxi)-5-(2,3,5-tri-O-bencil-β-D-fucofuranosil)fenil) etanona (377f)



A una solución del dioxolano **377** (500 mg, 1.43 mmol) en THF seco recién destilado (14 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera inerte, se adicionó gota a gota el *n*-BuLi (1.84 mL, 2 mmol, solución 1.1 M en hexano). La solución resultante se dejó en agitación por 1 h a dicha temperatura y posteriormente se agregó lentamente la lactona **368d** (743 mg, 1.7 mmol) previamente disuelta en THF anhidro (17 mL). La mezcla de reacción se agitó por 2 h más a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posteriormente se llevó a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ para agregar unas gotas de solución saturada de NH_4Cl . Finalmente, la reacción se diluyó con $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el lactol.

El crudo de reacción se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (29 mL) bajo argón a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó el Et_3SiH (0.46 mL, 2.85 mmol), seguido del $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ gota a gota (0.36 mL, 2.85). La mezcla de reacción se agitó por 2 h, se neutralizó a pH 6-7 con gotas de Et_3N , se llevó a t.a. y se diluyó con $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a vacío.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 9:1).

Producto: aceite amarillo.

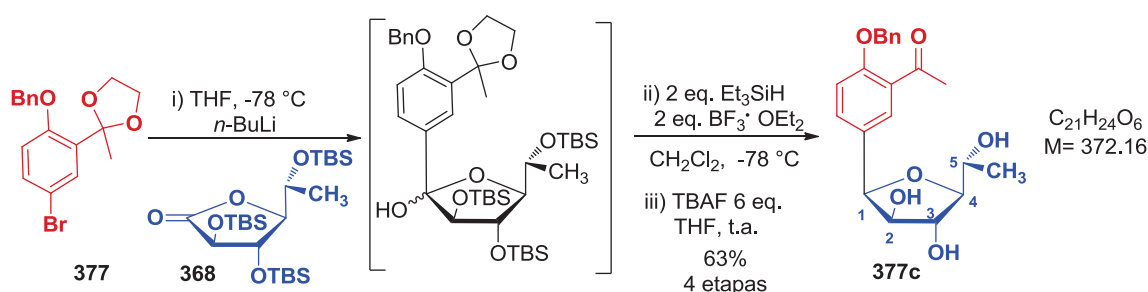
Rendimiento: 60% (550 mg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20.6\text{ }^{\circ}$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3):	$\delta = 7.8$ (d, 1H, CH arom., $J = 2.4$ Hz), 7.5 (dd, 1H, CH arom., $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.44-7.17 (m, 20H, CH arom.), 6.98 (d, 1H, CH arom., $J = 8.4$ Hz), 5.16 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.93 (d, 1H, H-1, $J = 6.8$ Hz), 4.67 (d, 1H, OCH_aPh , $J = 11.6$ Hz), 4.5 (d, 1H, OCH_bPh , $J = 11.4$ Hz), 4.48-4.42 (m, 4H, 2(OCH_2Ph)), 4.23 (t, 1H, H-3, $J = 4.6$ Hz), 4.13-4.1 (m, 2H, H-2, H-4), 3.71-3.64 (m, 1H, H-5), 2.6 (s, 3H, COCH_3), 1.25 (d, 3H, CH- CH_3 , $J = 6.4$ Hz).
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3):	$\delta = 199.5$ (C=O), 157.6 (C arom.-OBn), 138.6 (C arom.), 137.9 (C arom.), 137.7 (C arom.), 136.1 (C arom.), 133.1 (C arom.), 131.8 (CH arom.), 128.6 (CH arom.), 128.3 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 127.8 (CH arom.), 127.7 (CH

	arom.), 127.7 (CH arom.), 127.5 (CH arom.), 112.9 (CH arom.), 90.1 (CH), 85.3 (CH), 84.6 (CH), 82.8 (CH), 74.3 (CH), 72.3 (CH ₂ Ph), 72.0 (CH ₂ Ph), 71.1 (CH ₂ Ph), 70.7 (CH ₂ Ph), 32.0 (COCH ₃), 15.7 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , película):	1675 (O=C-CH ₃).
EM (FAB-) <i>m/z</i> (%) =	641 (M-H ⁺ , 3), 181 (13), 109 (15), 91 (100), 55 (86), 41 (70).
EMAR (FAB-) <i>m/z</i> =	Calculado para C ₄₂ H ₄₁ O ₆ 641.2903, encontrado 641.2897.

1-(2-(Benciloxi)-5-(α -D-fucofuranosil)fenil) etanona (**377c**)



A una solución del dioxolano **377** (500 mg, 1.43 mmol) en THF recién destilado (14 mL) a -78 °C y bajo atmósfera inerte, se adicionó gota a gota el *n*-BuLi (1.3 mL, 2 mmol, solución 1.6 M en hexano). La solución resultante se dejó en agitación por 1 h a dicha temperatura y posteriormente se agregó lentamente la lactona **368** (866 mg, 1.72 mmol) previamente disuelta en THF anhidro (17 mL). La mezcla de reacción se agitó por 2 h más a -78 °C y posteriormente se llevó a -10 °C para agregar unas gotas de solución saturada de NH₄Cl. Finalmente, la reacción se diluyó con H₂O-CH₂Cl₂, la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el lactol.

El crudo de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (29 mL) bajo argón a -78 °C y se adicionó el Et₃SiH (0.46 mL, 2.85 mmol), seguido del BF₃·OEt₂ gota a gota (0.36 mL, 2.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 2 h, se neutralizó a pH 6-7 con gotas de Et₃N, se llevó a t.a. y se diluyó con H₂O-CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío.

Finalmente, el crudo obtenido se disolvió nuevamente en THF (15 mL) a t.a., seguido de la adición del TBAF¹⁸⁷ (8.6 mL, 8.6 mmol, solución 1M en THF), la mezcla de reacción se agitó por 30 min y se diluyó con AcOEt-H₂O. La fase orgánica se lavó con solución HCl 1N, solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida.

¹⁸⁷ Nicolaou, K.C.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; Vourloumis, D.; He, Y.; Vallberg, H.; Finlay, M.V.R.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 1:1 a AcOEt-MeOH 95:5). Cristalización en CHCl₃ y MeOH a t.a.

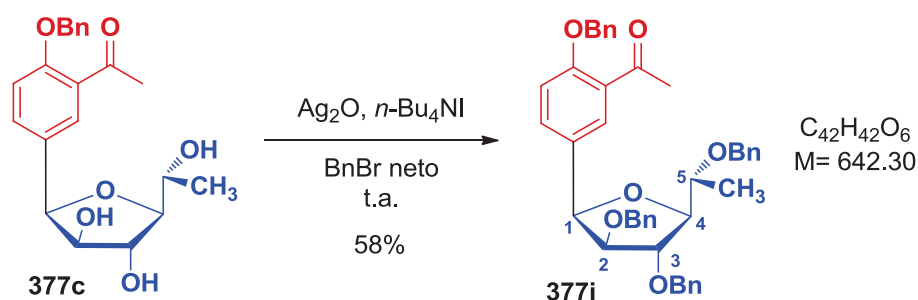
Producto: cristales incoloros, p.f. = 140-142 °C.

Rendimiento: 63% (335 mg).

$[\alpha]_D^{25} = -86.5^\circ$ (c= 1, CH₃OH).

¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD):	$\delta = 7.7$ (d, 1H, CH arom., $J = 2.4$ Hz), 7.58 (dd, 1H, CH arom., $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.47 (m, 2H, CH arom.), $7.40-7.30$ (m, 3H, CH arom.), 7.16 (d, 1H, CH arom., $J = 8.8$ Hz), 5.21 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 5.03 (d, 1H, H-1, $J = 3.2$ Hz), 4.09 (s, 1H, H-3), 3.98 (dq, 1H, H-5, $J = 9.6, 6.4$ Hz), 3.90 (d, 1H, H-2, $J = 3.2$ Hz), 3.69 (dd, 1H, H-4, $J = 4.4, 2.4$ Hz), 2.55 (s, 3H, COCH ₃), 1.31 (d, 3H, CH-CH ₃ , $J = 6.4$ Hz).
¹³ C RMN (100 MHz, CD ₃ OD):	$\delta = 202.3$ (C=O), 158.9 (C arom.-OBn), 138.01 (C arom.), 134.2 (CH arom.), 131.08 (C arom.), 130.04 (CH arom.), 129.6 (CH arom.), 129.2 (CH arom.), 128.9 (CH arom.), 114.02 (CH arom.), 91.02 (C-4), 83.9 (C-1), 81.1 (C-2), 80.2 (C-3), 71.9 (CH ₂ Ph), 69.15 (C-5), 32.15 (COCH ₃), 19.93 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	3344 (OH), 1679 (O=C-CH ₃).
EM (EI ⁺) m/z (%) =	372 (M ⁺ , 3), 267 (9), 149 (8), 91 (100), 65 (6), 43 (7).
EMAR (EI ⁺) m/z =	Calculado para C ₂₁ H ₂₄ O ₆ 372.1573, encontrado 372.1581.

1-(2-(Benciloxi)-5-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-fucofuranosil)fenil) etanona (377i)



Basados en la metodología general **G**, al triol **377c** (1.01 g, 2.7 mmol) previamente disuelto en BnBr neto¹⁸⁸ (22 mL), se adicionó *n*-Bu₄NI (110 mg, 0.3 mmol). Después de 20 min, se agregó el Ag₂O (3.7 g, 16 mmol) y la reacción se agitó por 12 h.

¹⁸⁸ Brummond, K. M.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 907.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

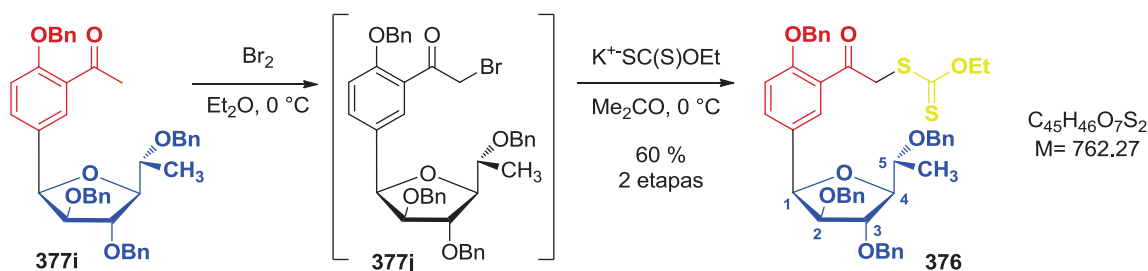
Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 63% (1 g).

$[\alpha]_D^{25} = -38.08^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	$\delta = 7.78$ (d, 1H, CH arom., $J = 2.4$ Hz), 7.58 (dd, 1H, CH arom., $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.45-7.20 (m, 19H, CH arom.), 6.99-6.95 (m, 2H, CH arom.), 5.16 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.0 (d, 1H, H-1, $J = 3.6$ Hz), 4.69 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.48 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.10 (ABq, 2H, OCH_2Ph , $J = 12.3$ Hz), 4.06-3.99 (m, 2H, H-3, H-4), 3.93 (dd, 1H, H-2, $J = 3.8, 0.7$ Hz), 3.89-3.81 (m, 1H, H-5), 2.6 (s, 3H, COCH_3), 1.24 (d, 3H, CH-CH_3 , $J = 6.3$ Hz).
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	$\delta = 199.47$ (C=O), 157.55 (C arom.-OBn), 138.82 (C arom.), 137.70 (C arom.), 137.67 (C arom.), 136.22 (CH arom.), 133.26 (CH arom.), 129.6 (C arom.), 128.63 (CH arom.), 128.38 (CH arom.), 128.23 (CH arom.), 128.16 (CH arom.), 127.77 (CH arom.), 127.75 (CH arom.), 127.47 (CH arom.), 127.4 (CH arom.), 127.36 (CH arom.), 112.54 (CH arom.), 86.3 (CH), 84.3 (CH), 83.9 (CH), 82.2 (CH), 74.4 (CH), 71.6 (CH_2Ph), 71.4 (CH_2Ph), 71.3 (CH_2Ph), 70.7 (CH_2Ph), 32.0 (COCH_3), 15.9 (CH_3).
IR (cm^{-1} , película):	1673 (O=C- CH_3).
EM (FAB-) m/z (%) =	641 (M-H^+ , 10), 181 (36), 154 (11), 91 (100), 77 (8), 57 (7).
EMAR (FAB-) m/z =	Calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{O}_6$ 641.2903, encontrado 641.2910.

O-Etil carbonoditioato de S-(2-(2-(benciloxi)-5-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-fucufuranosil)fenil)-2-oxoetilo) (376)



Se procedió de acuerdo a la metodología general **A** para la preparación de xantatos empleando a la cetona **377i** (220 mg, 0.34 mmol) en Et₂O anhidro (5 mL) Br₂ (17.5 μL, 0.34 mmol), dando en primer lugar a la acetofenona bromada **377j** la cual no se purificó y se utilizó como crudo de reacción para la siguiente etapa.

El producto **377j** se disolvió en acetona (2 mL) y se agregó poco a poco O-etilxantato de potasio (61 mg, 0.38 mmol).

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 85:15).

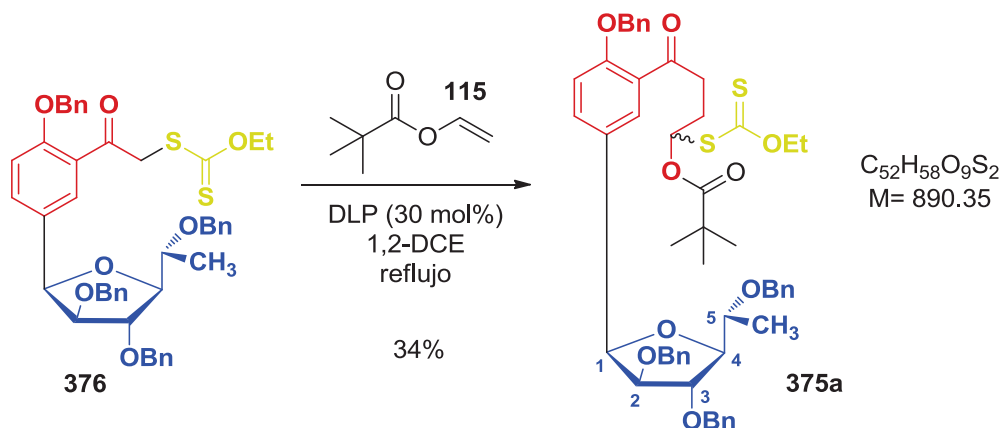
Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 60% (155 mg).

$[\alpha]_D^{25} = -21.1^\circ$ (c= 1, CHCl₃).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 7.79$ (d, 1H, CH arom., $J = 2.4$ Hz), 7.60 (dd, 1H, CH arom., $J = 8.7, 2.4$ Hz), $7.48-7.20$ (m, 18H, CH arom.), $7.02-6.95$ (m, 3H, CH arom.), 5.19 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 5.0 (d, 1H, H-1, $J = 3.9$ Hz), 4.68 (d, 2H, OCH ₂ Ph, $J = 1.2$ Hz), 4.55 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.53 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7.2$ Hz), 4.47 (s, 2H, COCH ₂ S), 4.10 (ABq, 2H, OCH ₂ Ph, $J = 12.3$ Hz), $4.05-3.99$ (m, 2H, H-3, H-4), 3.93 (dd, 1H, H-2, $J = 3.9, 0.6$ Hz), 3.84 (quin, 1H, H-5, $J = 6.3$ Hz), 1.32 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7$ Hz), 1.23 (d, 3H, CH-CH ₃ , $J = 6.3$ Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 213.5$ (CS), 193.8 (C=O), 157.36 (C arom.-OBn), 138.88 (C arom.), 137.71 (CH arom.), 135.80 (C arom.), 134.01 (CH arom.), 130.19 (CH arom.), 129.72 (C arom.), 128.81 (CH arom.), 128.42 (C arom.), 128.24 (CH arom.), 128.21 (CH arom.), 127.85 (CH arom.), 127.80 (CH arom.), 127.73 (CH arom.), 127.53 (CH arom.), 127.46 (CH arom.), 127.44 (CH arom.), 127.39 (CH arom.), 126.08 (C arom.), 112.42 (CH arom.), 86.4 (CH), 84.4 (CH), 84.0 (CH), 82.1 (CH), 74.5 (CH), 71.7 (CH ₂ Ph), 71.6 (CH ₂ Ph), 71.4 (CH ₂ Ph), 71.0 (CH ₂ Ph), 70.1 (OCH ₂ CH ₃), 47.8 (COCH ₂ S), 15.9 (CH ₃), 13.6 (OCH ₂ CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , CHCl ₃ , solución):	1678 (C=O), 1243 (C=S).
EM (ESI) m/z (%) =	$[\text{C}_{45}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{S}_2 + \text{Na}]^+ = 785.3$

Pivalato de 4-(2-(benciloxi)-5-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-fucofuranosil)fenil)-1-((etoxicarbonotioil)tio)-4-oxobutilo (375a)



De acuerdo a la metodología general **B** se preparó una solución del xantato **376** (100 mg, 0.13 mmol), pivalato de vinilo **115** (39 μ L, 0.26 mmol) en 1 mL de 1,2-dicloroetano (DCE). Posteriormente, se adicionó 2.6 mg (5 mol%) de peróxido de dilauroilo (DLP) y se continuó agregando en porciones (1.1 mg, 2 mol%) cada 1.5 horas (30 mol% de DLP en total).

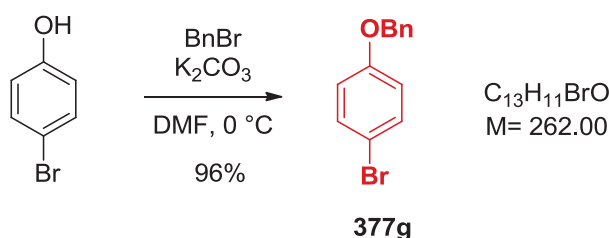
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 90:1).

Producto: aceite amarillo oscuro.

Rendimiento: 34% (40 mg).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3):	$\delta = 7.76$ (d, 1H, CH arom., $J = 2.0$ Hz), 7.42-7.20 (m, 19H, CH arom.), 7.0-6.95 (m, 3H, CH arom.), 6.61 (t, 1H, OCH-S, $J = 6.4$ Hz), 5.18 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.99 (d, 1H, H-1, $J = 3.4$ Hz), 4.68 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.61-4.51 (m, 2H, H-2, H-4), 4.47 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.10 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃ , $J = 11.9$ Hz), 4.04-3.81 (m, 2H, H-3, H-5), 3.15 (dd, 1H, COCH ₂ CH _a , $J = 8.8, 6.4$ Hz), 2.34 (t, 2H, COCH ₂ , $J = 7.4$ Hz), 2.38-2.24 (m, 1H, COCH ₂ CH _b), 1.39 (t, 3H, CH ₃ CH ₂ O, $J = 7.1$ Hz), 1.34 (d, 3H, CH-CH ₃ , $J = 6.8$ Hz), 1.13 (s, 9H, (CH ₃) ₃).
---	--

1-(Benciloxi)-4-(bromobenceno) (377g)



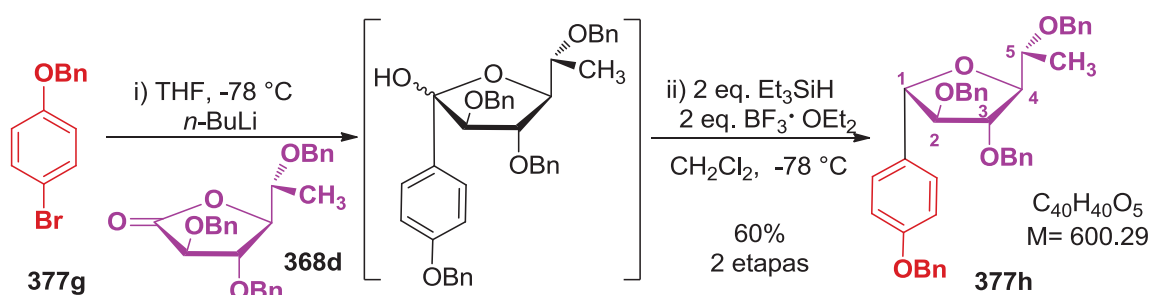
Se siguió el procedimiento general **F**. A una solución de bromofenol (1 g, 5.8 mmol) en DMF (58 mL), se adicionó K_2CO_3 , (1.6 g, 11.6 mmol) y BnBr (0.8 mL, 6.9 mmol).

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 90:1).

Producto: aceite incoloro que solidifica a vacío.

Rendimiento: 96% (1.46 g).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3):	$\delta = 7.42\text{--}7.35$ (m, 7H, CH arom.), 6.85 (d, 2H, CH arom., $J = 9$ Hz), 5.03 (s, 2H, OCH_2Ph).
---	---

1-(Benciloxi)-4-(2,3,5-tri-O-bencil- β -D-fucofuranosil) benceno (377h)

A una solución del bromado **377g** (1 g, 3.8 mmol) en THF seco recién destilado (19 mL) a -78 °C y bajo atmósfera inerte, se adicionó gota a gota el *n*-BuLi (3.32 mL, 5.3 mmol, solución 1.6 M en hexano). La solución resultante se dejó en agitación por 1 h a dicha temperatura y posteriormente se agregó lentamente una solución de la lactona **368d** (1.8 g, 4.2 mmol) en THF anhidro (21 mL). La mezcla de reacción se agitó por 2 h mas a -78 °C y posteriormente se llevó a -10 °C para agregar unas gotas de solución saturada de NH_4Cl . Finalmente, la reacción se diluyó con $\text{H}_2\text{O-CH}_2\text{Cl}_2$, la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el lactol.

El crudo de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (38 mL) bajo argón a -78 °C y se adicionó el Et₃SiH (1.22 mL, 7.6 mmol), seguido del BF₃·OEt₂ gota a gota (0.96 mL, 7.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 2 h, se neutralizó a pH 6-7 con gotas de Et₃N, se llevó a t.a. y se diluyó con H₂O-CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 85:15).

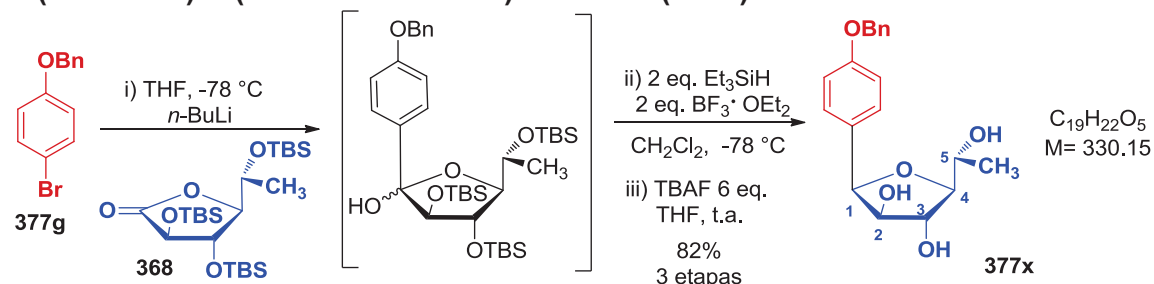
Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 60% (1.37 g, 2 etapas).

$[\alpha]_D^{25} = -21.15^\circ$ (c= 1.3, CHCl₃).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.45-7.15 (m, 22H, CH arom.), 6.95 (d, 2H, CH arom., J= 8.7 Hz), 5.07 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.90 (d, 1H, H-1, J= 6.9 Hz), 4.67 (d, 1H, OCH _a Ph, J= 11.7 Hz), 4.50 (d, 1H, OCH _b Ph, J= 12.3 Hz), 4.50 (d, 2H, OCH ₂ Ph, J= 7.5 Hz), 4.40 (d, 2H, OCH ₂ Ph, J= 6.6 Hz), 4.24 (t, 1H, H-3, J= 4.9 Hz), 4.14-4.05 (m, 2H, H-2, H-4), 3.73-3.65 (m, 1H, H-5), 1.26 (d, 3H, CH-CH ₃ , J= 6.3 Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 158.52 (C arom.-OBn), 138.70 (C arom.), 138.01 (C arom.), 137.86 (C arom.), 137.0 (C arom.), 133.0 (C arom.), 128.9 (C arom.), 128.5 (CH arom.), 128.33 (CH arom.), 128.30 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 128.0 (CH arom.), 127.9 (CH arom.), 127.8 (CH arom.), 127.7 (CH arom.), 127.6 (CH arom.), 127.4 (CH arom.), 114.8 (CH arom.), 90.4 (CH), 85.1 (CH), 84.6 (CH), 83.3 (CH), 74.4 (CH), 72.2 (CH ₂ Ph), 72.1 (CH ₂ Ph), 71.1 (CH ₂ Ph), 70.0 (CH ₂ Ph), 15.9 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , película):	1070 (C-O-C).
EM (FAB-) m/z (%) =	599 (M-H ⁺ , 5), 307 (20), 154 (65), 136 (40), 91 (100), 89 (9).
EMAR (FAB-) m/z =	Calculado para C ₄₀ H ₃₉ O ₅ 599.2797, encontrado 599.2786.

1-(Benciloxi)-4-(α-D-fucofuranosil) benceno (377x)



A una solución de **377g** (1 g, 3.8 mmol) en THF recién destilado (14 mL) a -78 °C y bajo atmósfera inerte, se adicionó gota a gota el *n*-BuLi (3.32 mL, 5.3 mmol, solución 1.6 M en hexano). La solución resultante se dejó en agitación por 1 h a dicha temperatura y posteriormente se agregó lentamente la lactona **368** (2.1 g, 4.18 mmol) previamente disuelta en THF anhidro (21 mL). La mezcla de reacción se agitó por 2 h mas a -78 °C y posteriormente se llevó a -10 °C para agregar unas gotas de solución saturada de NH₄Cl. Finalmente, la reacción se diluyó con H₂O-CH₂Cl₂, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el lactol.

El crudo de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (38 mL) bajo argón a -78 °C y se adicionó el Et₃SiH (1.22 mL, 7.6 mmol), seguido del BF₃·OEt₂ gota a gota (0.96 mL, 7.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 2 h, se neutralizó a pH 6-7 con gotas de Et₃N, se llevó a t.a. y se diluyó con H₂O-CH₂Cl₂. La fase orgánica se seco con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a vacío.

Finalmente, el crudo obtenido se disolvió nuevamente en THF (38 mL) a t.a., seguido de la adición de TBAF (11.4 mL, 11.4 mmol, solución 1M en THF), la mezcla de reacción se agitó por 1 h, se diluyó con AcOEt-H₂O, la fase orgánica se lavó con solución HCl 1N, solución saturada de NaCl, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida.

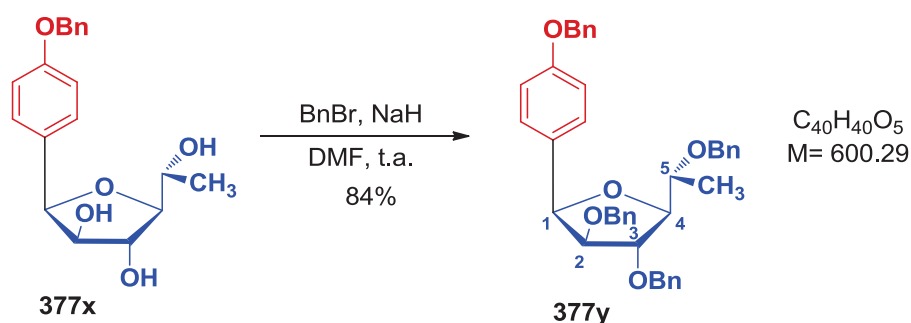
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 1:9).

Producto: sólido blanco, p.f. = 94-96 °C.

Rendimiento: 82% (1.02 g).

$[\alpha]_D^{25} = -71.8^\circ$ (c= 1, CHCl₃).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 7.43-7.29$ (m, 7H, CH arom.), 6.97 (d, 2H, CH arom., $J = 8.7$ Hz), 5.09 (d, 1H, H-1, $J = 3$ Hz), 5.04 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.19 (d, 1H, H-3 $J = 1.2$ Hz), 4.03-3.98 (m, 1H, H-5), 3.91 (d, 1H, H-2 $J = 2.4$ Hz), 3.76 (dd, 1H, H-4, $J = 3.3, 2.4$ Hz), 3.04 (a, 3H, OH), 1.34 (d, 3H, CH-CH ₃ , $J = 6.3$ Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 158.54$ (C arom.-OBn), 136.87 (C arom.), 138.01 (C arom.), 128.5 (CH arom.), 128.15 (CH arom.), 127.97 (C arom.), 127.45 (CH arom.), 114.8 (CH arom.), 89.0 (CH), 82.7 (CH), 79.6 (CH), 79.3 (CH), 70.0 (CH ₂ Ph), 68.2 (CH), 19.8 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	3323 (OH), 1026 (C-O-C).
EM (EI+) m/z (%) =	330 (M ⁺ , 8), 307 (15), 154 (100), 136 (99), 107 (50), 77 (60).
EMAR (EI+) m/z =	Calculado para C ₁₉ H ₂₂ O ₅ 330.1467, encontrado 330.1472.

1-(Benciloxi)-4-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-fucofuranosil) benceno (377y)

Se siguió la metodología general H. A una solución del triol **377x** (760 mg, 2.3 mmol) en DMF anhidra (23 mL), se adicionó el NaH (736 mg, 30.6 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral). Posteriormente, se adicionó gota a gota el BnBr (1.7 mL, 14.2 mmol).

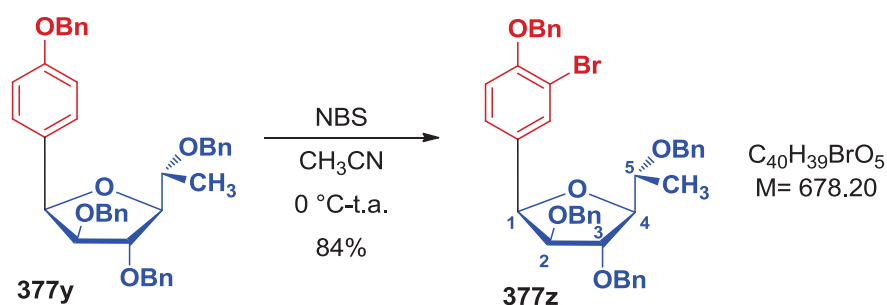
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 95:5 a 9:1).

Producto: sólido blanco recristalizado con hexano, p.f. = 64-66 °C.

Rendimiento: 84% (1.16 g).

$[\alpha]_D^{25} = -21.9^\circ$ (c= 1.08, CHCl₃).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 7.45-7.20$ (m, 20H, CH arom.), 6.98-6.93 (m, 2H, CH arom.), 6.95 (d, 2H, CH arom., $J = 8.7$ Hz), 5.08 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.96 (d, 1H, H-1, $J = 3.6$ Hz), 4.69 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.47 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.07 (ABq, 2H, OCH ₂ Ph, $J = 12.3$ Hz), 4.05-3.99 (m, 2H, H-3, H-4), 3.89 (dd, 1H, H-2, $J = 3.8, 0.7$ Hz), 3.86 (quin, 1H, H-5, $J = 6.3$ Hz), 1.24 (d, 3H, CH-CH ₃ , $J = 6.6$ Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 158.39$ (C arom.-OBn), 138.96 (C arom.), 137.95 (C arom.), 137.84 (C arom.), 137.15 (C arom.), 128.98 (CH arom.), 128.54 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 128.25 (CH arom.), 128.17 (CH arom.), 127.87 (CH arom.), 127.78 (CH arom.), 127.55 (CH arom.), 127.44 (CH arom.), 127.38 (CH arom.), 114.36 (CH arom.), 86.1 (CH), 84.8 (CH), 84.2 (CH), 82.7 (CH), 74.6 (CH), 71.7 (CH ₂ Ph), 71.6 (CH ₂ Ph), 71.4 (CH ₂ Ph), 70.0 (CH ₂ Ph), 15.9 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , KBr, pastilla):	1070 (C-O-C).
EM (FAB-) m/z (%) =	599 (M-H ⁺ , 5), 329 (5), 211 (11), 181 (14), 136 (30) 91 (100), 77 (14).
EMAR (FAB-) m/z =	Calculado para C ₄₀ H ₃₉ O ₅ 599.2797, encontrado 599.2807.

2-Benciloxi-1-bromo-5-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-fucofuranosil) benceno (377z)

A una solución del producto de partida **377y** (1.15 g, 1.92 mmol) en CH₃CN (20 mL) a 0 °C, se adicionó la NBS (370 mg, 2.31 mmol) y se agitó a t.a. bajo argón. Después de 15 h., el disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con H₂O-CH₂Cl₂, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a vacío.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

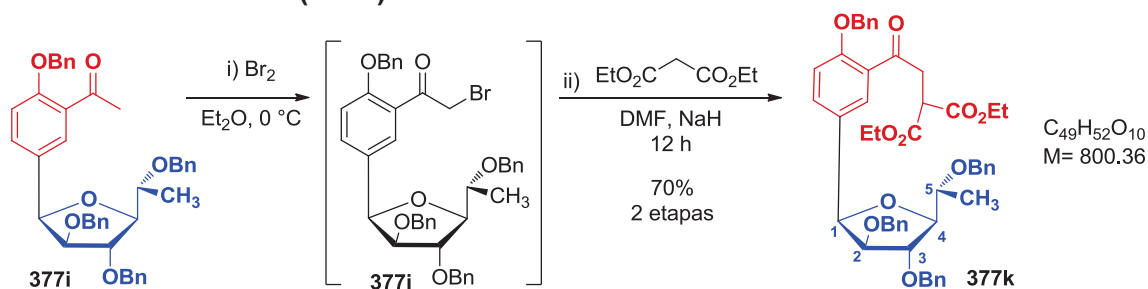
Producto: aceite ámbar.

Rendimiento: 1.09 g (84%).

$[\alpha]_D^{25} = -21.85^\circ$ (c= 0.7, CHCl₃).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 7.6$ (d, 1H, CH arom., $J = 2.1$ Hz), 7.48-7.21 (m, 18H, CH arom.), 6.98-6.95 (m, 2H, CH arom.), 6.88 (d, 2H, CH arom., $J = 8.4$ Hz), 5.17 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.91 (d, 1H, H-1, $J = 3.9$ Hz), 4.68 (d, 2H, OCH ₂ Ph, $J = 2.7$ Hz), 4.48 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.11 (ABq, 2H, OCH ₂ Ph, $J = 12$ Hz), 4.04-3.98 (m, 2H, H-3, H-4), 3.88 (d, 1H, H-2, $J = 3.6$ Hz), 3.84 (quin, 1H, H-5, $J = 6.3$ Hz), 1.22 (d, 3H, CH-CH ₃ , $J = 6.3$ Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 154.46$ (C arom.-OBn), 138.85 (C arom.), 137.72 (C arom.), 137.65 (C arom.), 136.60 (C arom.), 132.85 (CH arom.), 130.78 (C arom.), 128.55 (CH arom.), 128.43 (CH arom.), 128.28 (CH arom.), 127.88 (CH arom.), 127.79 (CH arom.), 127.57 (CH arom.), 127.42 (CH arom.), 127.01 (CH arom.), 113.34 (CH arom.), 112.07 (C arom.-Br), 86.4 (CH), 84.4 (CH), 83.9 (CH), 82.0 (CH), 74.4 (CH), 71.7 (CH ₂ Ph), 71.5 (CH ₂ Ph), 71.3 (CH ₂ Ph), 70.9 (CH ₂ Ph), 15.9 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , película):	1072 (C-O-C), 1025 (C-Br).
EM (FAB+) m/z (%) =	679 (M+H ⁺ , 3), 407 (5), 181 (22), 154 (15), 91 (100), 77 (10).
EMAR (FAB+) m/z =	Calculado para C ₄₀ H ₄₀ BrO ₅ 679.2059, encontrado 679.2054.

2-(2-(2-(Benciloxi)-5-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-fucofuranosil)fenil)-2-oxoetil) malonato de dietilo (377k)



De acuerdo a la metodología general **J** para la formación de malonatos, a una solución de la acetona **377i** (600 mg, 0.93 mmol) en Et_2O anhidro (10 mL) se agregó gota a gota el Br_2 (48 μL , 0.93 mmol) para dar la acetofenona bromada **377j** la cual no se purificó y se utilizó como crudo de reacción para la siguiente etapa.

Por otro lado, en una suspensión del NaH (60 mg, 2.5 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en DMF anhidra (2 mL), se vertió lentamente el malonato de dietilo¹⁸⁹ (0.15 mL, 1.02 mmol). Después de 1 h, a éste se le agregó gota a gota el crudo **377j** previamente disuelto en DMF (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 15 h.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

Producto: aceite ámbar.

Rendimiento: 70% (520 mg).

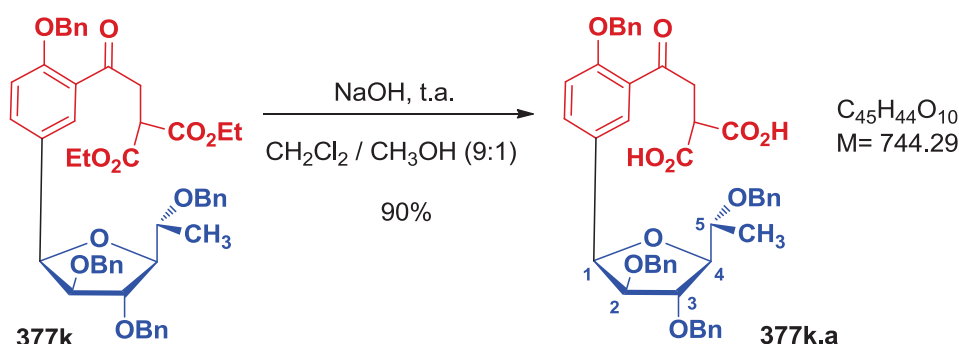
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.33\text{ }^\circ$ ($c = 0.75$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	$\delta = 7.83$ (d, 1H, CH arom., $J = 2.1$ Hz), 7.60 (dd, 1H, CH arom., $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.47-7.20 (m, 18H, CH arom.), 7.01-6.94 (m, 3H, CH arom.), 5.20 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.99 (d, 1H, H-1, $J = 3.9$ Hz), 4.68 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.46 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.21-3.91 (m, 10H, OCH_2Ph , H-2, H-3, H-4, 2(COOCH_2), COO-CH-COO), 3.84 (quin, 1H, H-5, $J = 6.3$ Hz), 3.65 (d, 2H, COCH_2 , $J = 8.1$ Hz), 1.24 (d, 3H, CH- CH_3 , $J = 5.4$ Hz), 1.23 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7.2$ Hz), 1.22 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 6.9$ Hz).
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	$\delta = 197.2$ (CO), 169.2 (COO), 169.1 (COO), 157.86 (C arom.-OBn), 138.8 (C arom.), 137.7 (CH arom.), 136.0 (C arom.), 133.9 (C arom.), 129.8 (C arom.), 129.3 (C arom.), 128.6 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 128.26 (CH arom.), 128.21 (CH arom.), 128.16 (CH arom.), 127.7 (CH arom.), 127.58 (CH arom.), 127.5 (CH arom.), 126.1 (C arom.), 112.7 (CH arom.), 86.3 (CH), 84.4 (CH), 83.9 (CH), 82.2 (CH), 74.5 (CH), 71.7 (CH_2Ph), 71.5 (CH_2Ph), 71.4

¹⁸⁹ Zivkovic, A., Stark, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3769.

	(CH ₂ Ph), 70.8 (CH ₂ Ph), 61.4 (OCH ₂ CH ₃), 61.4 (OCH ₂ CH ₃), 47.6 (COCH ₂ CH), 43.3 (COCH ₂), 15.9 (CH ₃), 14.0 (OCH ₂ CH ₃), 14.0 (OCH ₂ CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , película):	1731 (O=C-O), 1673 (O=C).
EM (FAB+) <i>m/z</i> (%) =	800 (M+H ⁺ , 5), 709 (8), 321 (14), 201 (64), 181 (94), 91 (100), 77 (34).
EMAR (FAB+) <i>m/z</i> =	Calculado para C ₄₉ H ₅₂ O ₁₀ 800.3560, encontrado 800.3548.

Ácido 2-(2-(2-(benciloxi)-5-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-fucofuranosil)fenil)-2-oxoetil) malónico (377k.a)



Seguindo la metodología general **L**, en una mezcla 9:1 de CH₂Cl₂-CH₃OH (6 mL) se disolvió a t.a. el diéster **377k** (450 mg, 0.56 mmol) seguido de la adición de NaOH (3 mL, solución 2N en CH₃OH).¹⁹⁰

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂-CH₃OH, 9:1).

Producto: sólido espumoso, p.f. = 58-60 °C.

Rendimiento: 90% (375 mg).

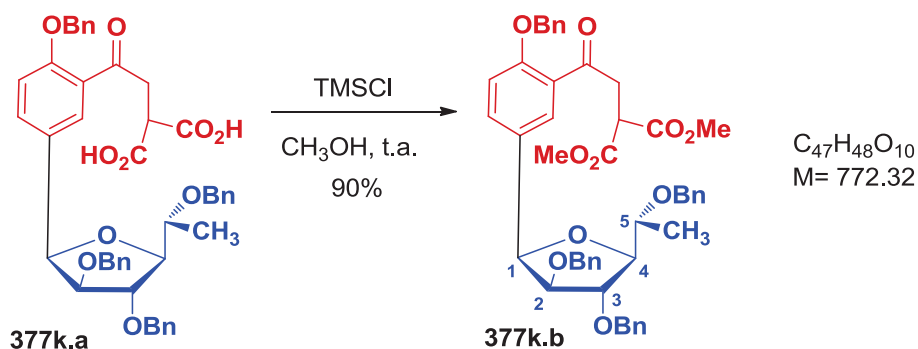
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -100.6^\circ$ (c = 0.6, CHCl₃).

¹ H RMN (500 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 8.44$ (a, 2H, COOH), 7.86 (d, 1H, CH arom., $J = 2.5$ Hz), 7.60 (dd, 1H, CH arom., $J = 8.7, 2.2$ Hz), 7.41 - 7.18 (m, 18H, CH arom.), 6.98 (d, 1H, CH arom., $J = 9.0$ Hz), 6.94 - 6.92 (m, 2H, CH arom.), 5.16 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.97 (d, 1H, H-1, $J = 4.0$ Hz), 4.66 (ABq, 2H, OCH ₂ Ph, $J = 11.7$ Hz), 4.45 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.12 (d, 1H _a , OCH _a Ph, $J = 12.0$ Hz), 4.02 (d, 1H _b , OCH _b Ph, $J = 12.5$ Hz), 4.03 (dd, 1H, H-4, $J = 6.25, 2.2$ Hz), 3.97 (d, 1H, H-2, $J = 4.0$ Hz), 3.91 (d, 1H, H-3, $J = 4.5$ Hz), 3.87 (t, 1H, COCH ₂ CH, $J = 6.5$ Hz), 3.83 (quin, 1H, H-5, $J = 6.3$ Hz), 3.72 (d, 2H, COCH ₂ , $J = 6.5$ Hz), 1.20 (d, 3H, CH-CH ₃ , $J = 6.0$ Hz).
---	---

¹⁹⁰ Theodorou, V., Skobridis, K., Tzakos, A. G., Ragoussis, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8230.

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3):	$\delta = 197.2$ (CO), 173.3 (COOH), 173.1 (COOH), 158.2 (C arom.-OBn), 137.6 (C arom.), 137.2 (CH arom.), 135.8 (C arom.), 130.1 (C arom.), 129.3 (C arom.), 128.7 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 128.27 (CH arom.), 128.22 (CH arom.), 127.8 (CH arom.), 127.6 (CH arom.), 127.4 (CH arom.), 125.4 (CH arom.), 112.8 (CH arom.), 86.3 (CH), 84.3 (CH), 83.9 (CH), 82.2 (CH), 74.5 (CH), 71.7 (CH_2Ph), 71.6 (CH_2Ph), 71.3 (CH_2Ph), 71.0 (CH_2Ph), 46.3 (COCH_2CH), 43.2 (COCH_2), 15.9 (CH_3).
IR (cm^{-1} , CHCl_3 , solución):	2867 (O-H), 1758 (O=C-OH), 1711 (O=C-OH), 1672 (O=C).
EM (ESI-) m/z (%) =	743 (M-H^+ , 100), 699.1 (6), 591.2 (5), 547 (3).
EMAR (FAB+) m/z =	Calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{44}\text{O}_{10}$ 744.2934, encontrado 744.2926.

2-(2-(2-(benciloxi)-5-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-fucofuranosil)fenil)-2-oxoetil) malonato de dimetilo (377k.b)



Método I

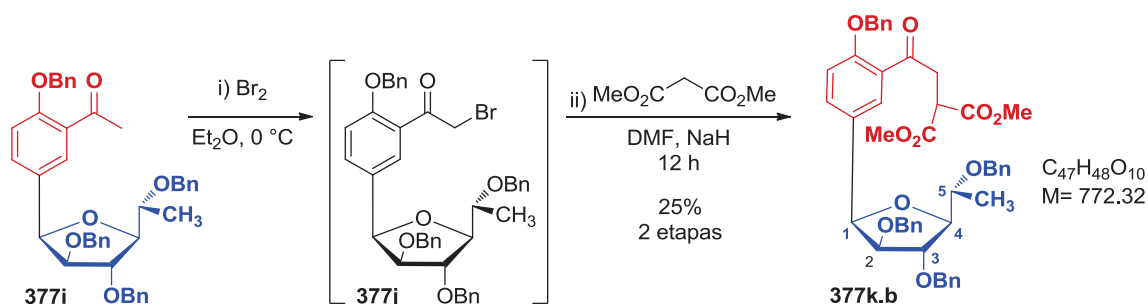
A una solución del diácido **377k.a** (50 mg, 0.06 mmol) en CH_3OH anhidro (1 mL) bajo atmósfera inerte, se agregó el TMSCl^{191} (25 μL , 0.2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación por 14 h. a temperatura ambiente. Finalmente, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el residuo purificado.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

Producto: aceite ámbar.

Rendimiento: 41 mg (90%).

¹⁹¹ Brook, M. A.; Chan, T. A. *Synthesis* **1985**, 3, 201.

**Método J**

Se siguió la metodología general **J**: a una solución de la acetona **377i** (110 mg, 0.17 mmol) en Et_2O anhidro (2 mL) se agregó gota a gota el Br_2 (9 μL , 0.17 mmol), para dar lugar a la acetofenona bromada **377j** después de 3 horas, la cual no se purificó y se utilizó como crudo de reacción para la siguiente etapa.

Por otro lado, en una suspensión del NaH (10 mg, 0.26 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en DMF anhidra (1 mL), se vertió lentamente el malonato de dimetil (22 μL , 0.19 mmol). Después de 1 h, se agregó gota a gota el crudo **377j** disuelto en DMF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 15 h.

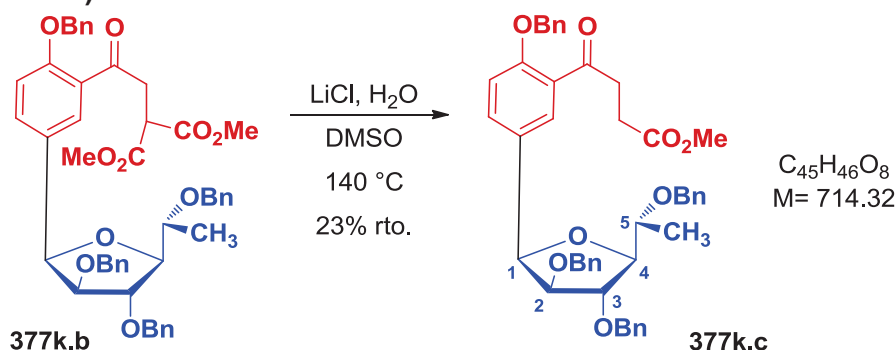
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

Producto: aceite ámbar.

Rendimiento: 33 mg (25%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -23.27\text{ }^\circ$ ($c = 1.16$, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	$\delta = 7.83$ (d, 1H, CH arom, $J = 2.1$ Hz), 7.60 (dd, 1H, CH arom., $J = 8.7, 2.4$ Hz), $7.48\text{-}7.20$ (m, 18H, CH arom.), $7.01\text{-}6.94$ (m, 3H, CH arom.), 5.20 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.99 (d, 1H, $H-1$, $J = 3.6$ Hz), 4.68 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.46 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.18 (s, 2H, OCH_2Ph), $4.12\text{-}3.98$ (m, 3H, $H-3, H-4$, COO-CH-COO), 3.92 (d, 1H, $H-2$, $J = 3.9$ Hz), 3.77 (s, 6H, $2(\text{COOCH}_3)$), 3.7 (d, 2H, COCH_2 , $J = 2.1$ Hz), 3.67 (quin, 1H, $H-5$, $J = 6.6$ Hz), 1.22 (d, 3H, CH-CH_3 , $J = 6.3$ Hz).
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	$\delta = 197.0$ (CO), 169.6 (COO), 167.4 (COO), 157.97 (C arom.-OBn), 138.8 (C arom.), 137.7 (CH arom.), 136.0 (C arom.), 134.0 (C arom.), 129.9 (C arom.), 129.4 (C arom.), 128.6 (CH arom.), 128.5 (CH arom.), 128.27 (CH arom.), 127.6 (CH arom.), 127.4 (CH arom.), 127.3 (CH arom.), 126.9 (C arom.), 125.8 (C arom.), 112.6 (CH arom.), 86.4 (CH), 84.4 (CH), 84.0 (CH), 82.3 (CH), 74.5 (CH), 71.7 (CH_2Ph), 71.5 (CH_2Ph), 71.4 (CH_2Ph), 70.8 (CH_2Ph), 53.14 (COOCH_3), 47.2 (COCH_2CH), 43.4 (COCH_2), 15.9 (CH_3).
IR (cm^{-1} , solución, CHCl_3):	1739 (O=C-O), 1673 (O=C).

4-(2-benciloxi)-5-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-fucofuranosil)fenil-4-oxobutanoato de metilo (377k.c)

Se procedió de acuerdo a la metodología general **K** para la descarbonilación de Krapcho. A una solución del diéster **377k.b** (30 mg, 0.03 mmol) en DMSO (1 mL) se adicionó H₂O (0.7 mL, 0.04 mmol) y LiCl¹⁹² (2.7 mg, 0.06 mmol). La mezcla reacción se calentó a 140 °C por 1 ½ h.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

Producto: aceite ámbar.

Rendimiento: 5 mg (23%).

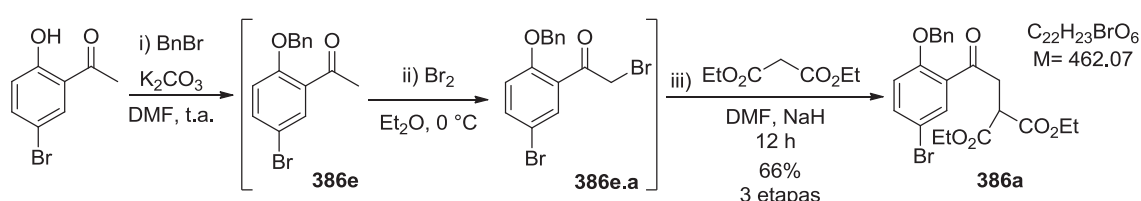
$[\alpha]_D^{25} = -26.31^\circ$ (c= 0.38, CHCl₃).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 7.79$ (d, 1H, CH arom., $J = 2.4$ Hz), 7.57 (dd, 1H, CH arom., $J = 8.7, 2.4$ Hz), 7.46-7.20 (m, 18H, CH arom.), 7.0-6.95 (m, 3H, CH arom.), 5.19 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.99 (d, 1H, H-1, $J = 3.6$ Hz), 4.68 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.47 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.10 (ABq, 2H, OCH ₂ Ph, $J = 12.0$ Hz), 4.05-3.98 (m, 2H, H-2, H-4), 3.92 (d, 1H, H-3, $J = 3.6$ Hz), 3.84 (quin, 1H, H-5, $J = 6.3$ Hz), 3.65 (s, 3H, COOCH ₃), 3.32 (t, 2H, COCH ₂ , $J = 6.7$ Hz), 2.65 (t, 2H, COCH ₂ CH ₂ , $J = 6.7$ Hz), 1.22 (d, 3H, CH-CH ₃ , $J = 6.3$ Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	$\delta = 199.5$ (CO), 173.5 (COO), 157.57 (C arom.-OBn), 138.8 (C arom.), 137.7 (CH arom.), 136.2 (C arom.), 133.4 (C arom.), 129.7 (C arom.), 129.3 (C arom.), 128.7 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 128.28 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 127.8 (CH arom.), 127.5 (CH arom.), 127.47 (CH arom.), 127.4 (C arom), 112.6 (CH arom.), 86.3 (CH), 84.4 (CH), 83.9 (CH), 82.2 (CH), 74.5 (CH), 71.7 (CH ₂ Ph), 71.5 (CH ₂ Ph), 71.4 (CH ₂ Ph), 70.8 (CH ₂ Ph), 51.6 (COOCH ₃), 38.9 (COCH ₂), 28.6 (COCH ₂ CH ₂), 15.9 (CH ₃).

¹⁹² (a) Krapcho, A. P.; Jahngen, E. G. E.; Jr., Lovey, A. J.; Short, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1091. (b) Krapcho, A. P.; Gadamasetti, G. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1880. (c) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Downey, C. W. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3009. (d) Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, D.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14546. (e) Molander, G. A.; Jean, D. J. St; Jr.; Haas, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1642.

IR (cm ⁻¹ , solución, CHCl ₃):	1733 (O=C-O), 1674 (O=C).
EM (ESI ⁺) <i>m/z</i> (%) =	715 (M+H, 1), 307 (20), 289 (10), 154 (92), 91 (100), 89 (20).
EMAR (FAB ⁺) <i>m/z</i> =	Calculado para C ₄₅ H ₄₇ O ₈ 715.3271, encontrado 715.3270.

2-(2-(2-(Benciloxi)-5-bromofenil)-2-oxoetil)malonato de dietilo (386a)



Se utilizó el procedimiento general **F** para la protección de alcoholes con grupos bencilos. A una solución de la hidroxiacetofenona (2 g, 9.34 mmol) en DMF (47 mL) se adicionó K₂CO₃ (2.6 g, 18.7 mmol), seguido del BnBr (1.33 mL, 11.2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 horas obteniendo posteriormente el producto bencilado **386e** en un rendimiento cuantitativo.

Después se aplicó la metodología general **J** para la formación del malonato de dietilo en donde el crudo de reacción **386e** (6.58 mmol) se disolvió en Et₂O anhidro (66 mL) y se agregó gota a gota el Br₂ (0.34 mL, 6.58 mmol) para dar la acetofenona bromada **386e.a**, la cual se utilizó como crudo de reacción para la siguiente etapa.

Por otro lado, en una suspensión del NaH (394 mg, 16.4 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en DMF anhidra (6.6 mL), se vertió lentamente el malonato de dietilo (1.1 mL, 7.3 mmol). Después de 1 h, se agregó gota a gota el crudo **386e.a** disuelto en DMF (6.6 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 15 h.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

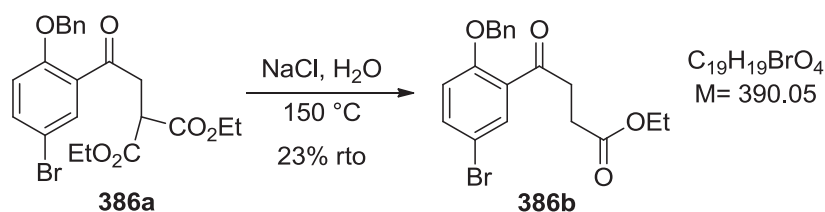
Producto: sólido amarillo, p.f. = 64-66 °C.

Rendimiento: 2 g (66%).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ = 7.89 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 3.0 Hz), 7.53 (dd, 1H, CH arom., <i>J</i> = 9, 3 Hz), 7.42-7.36 (m, 5H, CH arom.), 6.91 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 9 Hz), 5.17 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.26-4.13 (m, 4H, 2(CO ₂ CH ₂ CH ₃)), 3.97 (t, CO ₂ -CH-CO ₂ , <i>J</i> = 7.5 Hz), 3.59 (d, 2H, COCH ₂ , <i>J</i> = 9 Hz), 1.27 (t, 3H, CH ₃ CH ₂ , <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.23 (t, 3H, CH ₃ CH ₂ , <i>J</i> = 7.5 Hz).
---	--

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	δ = 196.4 (CO), 168.9 (2(COO)), 157.16 (C arom.-OBn), 136.4 (CH arom.), 135.4 (C arom.), 133.9 (CH arom.), 128.7 (CH arom.), 128.6 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 127.5 (CH arom.), 114.8 (CH arom.), 113.5 (C arom.), 71.1 (CH_2Ph), 61.5 (CO_2CH_2), 47.5 (CO_2CHCO_2), 43.1 (COCH_2), 13.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).
IR (cm^{-1} , pastilla, KBr):	1729 (O=C-O), 1671 (O=C).
EM (EI^+) m/z (%) =	463 (M^+ , 2), 446 (10), 201 (14), 181 (12), 173 (11), 91 (100), 65 (5).
EMAR (EI^+) m/z =	Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{Br}$ 462.0678, encontrado 462.0670.

4-(2-benciloxi)-5-bromofenil)-4-oxobutanoato de etilo (386b)



De acuerdo al método general **K**, a una solución del diéster **386a** (620 mg, 1.34 mmol) en DMSO (7 mL) se adicionó H_2O (50 μL , 2.7 mmol) y NaCl (86 mg, 1.5 mmol). La mezcla reacción se calentó a 150 °C por 2 h.

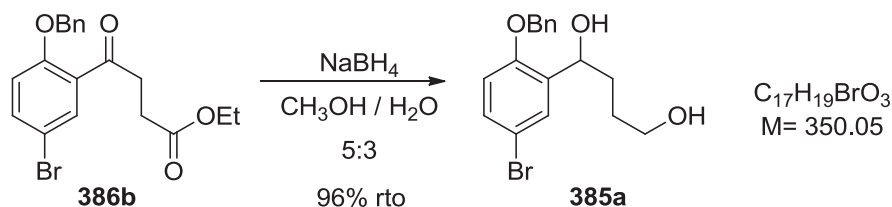
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

Producto: aceite amarillo inestable que pasa a ser café oscuro.

Rendimiento: 120 mg (23%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	δ = 7.85 (d, 1H, CH arom., $J = 3.9$ Hz), 7.53-7.20 (m, 6H, CH arom.), 6.89 (d, 1H, CH arom., $J = 13.2$ Hz), 5.15 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.13 (q, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 10.5$ Hz), 3.27 (t, COCH_2 , $J = 9.9$ Hz), 2.64 (t, 3H, COCH_2CH_2 , $J = 9.9$ Hz), 1.25 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 10.6$ Hz).
---	--

1-(2-(Benciloxi)-5-bromofenil)butano-1,4-diol (385a)



A una solución del éster etílico **386b** (130 mg, 0.33 mmol) en CH_3OH (3.5 mL) a 0 °C, se agregó NaBH_4 (63 mg, 1.66 mmol) y se llevó a t.a. para después adicionar H_2O^{193} (2.1 mL). Después de 7 h en agitación, se evaporó el disolvente, se lavó con solución de HCl al 10%, se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida.

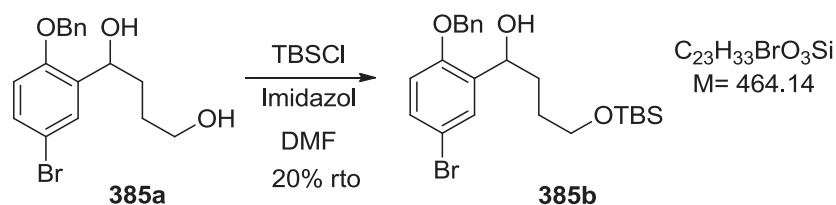
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 8:2 a 7:3).

Producto: agujas incoloras (CH_2Cl_2 -Hexano (1:4)), p.f. = 98-100 °C.

Rendimiento: 110 mg (96%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	$\delta = 7.53$ (d, 1H, CH arom., $J = 3.6$ Hz), 7.39-7.29 (m, 6H, CH arom.), 6.79 (d, 1H, CH arom., $J = 13.2$ Hz), 5.06 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.0 (dd, 1H, CHOH , $J = 10.8, 6.4$ Hz), 3.66 (ddd, 2H, CH_2OH , $J = 9.0, 9.0, 2.7$ Hz), 2.2 (sa, 2H, 2(OH)), 1.95-1.69 (m, 4H, 2(CH_2)).
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	$\delta = 154.3$ (C arom.-OBn), 136.3 (C arom.), 135.4 (C arom.), 130.7 (CH arom.), 129.7 (CH arom.), 128.7 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 127.2 (CH arom.), 113.5 (CH arom.), 70.4 (CH_2Ph), 69.4 (CHOH), 62.8 (CH_2OH), 34.3 (CHCH_2), 29.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).
IR (cm^{-1} , pastilla, KBr):	3311 (O-H).
EM (EI^+) m/z (%) =	350 (M^+ , 2), 242 (15), 91 (100), 65 (4).
EMAR (EI^+) m/z =	Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Br}$ 350.0518, encontrado 350.0511.

¹⁹³ Kim, H.; Lee, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2050.

1-(2-(benciloxi)-5-bromofenil)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)butan-1-ol (**385b**)

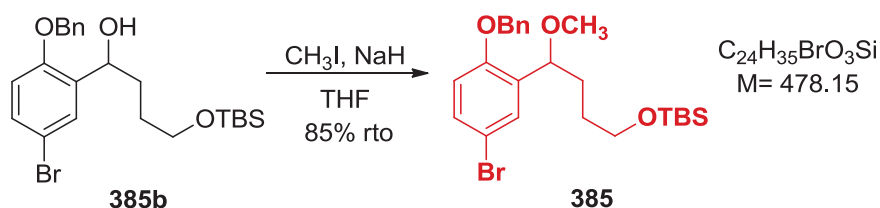
A una solución del diol **385a** (112 mg, 0.32 mmol) en DMF anhidra (5 mL) a t.a. y bajo Ar, se agregó imidazol (24 mg, 0.35 mmol) seguido de la adición del TBSCl²¹ (48 mg, 0.33 mmol). La mezcla se dejó en agitación por 14 h, posteriormente se diluyó con H₂O, se extrajo con Et₂O, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1).

Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 30 mg (20%).

¹ H RMN (200 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.80 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 2.6 Hz), 7.62-7.48 (m, 6H, CH arom.), 6.99 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 8.8 Hz), 5.28 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 5.28-5.22 (M, 1H, CHOH), 3.89 (t, 2H, CH ₂ OTBS, <i>J</i> = 5.7 Hz), 3.80 (sa, 1H, OH), 2.21-1.81 (m, 4H, 2(CH ₂)), 1.13 (s, 9H, C(CH ₃) ₃), 0.29 (s, 6H, Si(CH ₃) ₂).
---	--

(4-(2-(benciloxi)-5-bromofenil)-4-metoxibutoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (**385**)

Siguiendo la metodología de Jones et al,¹⁹⁴ en una solución del alcohol **385b** (30 mg, 0.06 mmol) en THF anhidro (2 mL) a 0 °C y bajo Ar, se agregó NaH (8 mg, 0.33 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) seguido de la adición del CH₃I (24 μL, 0.38 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 48 h a t.a., posteriormente el disolvente se evaporó, se adicionó solución saturada de Na₂SO₃, H₂O y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida.

¹⁹⁴ Jones, T. D.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2998.

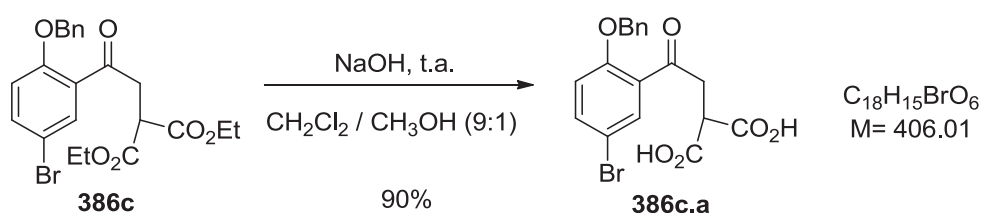
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 24.5 mg (85%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):	δ = 7.48 (d, 1H, CH arom., J = 3.0 Hz), 7.39-7.27 (m, 6H, CH arom.), 6.77 (d, 1H, CH arom., J = 9.0 Hz), 5.05 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.62 (t, 1H, CHOCH_3 , J = 6.0 Hz), 3.57 (ddd, 2H, CH_2OTBS , J = 6.0, 6.0, 3.0 Hz), 3.22 (s, 3H, OCH_3), 1.75-1.44 (m, 4H, $2(\text{CH}_2)$), 0.86 (s, 3H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 6H, $2(\text{Si-CH}_3)$).
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3):	δ = 155.1 (C arom.-OBn), 136.6 (C arom.), 133.6 (C arom.), 130.6 (CH arom.), 129.5 (CH arom.), 128.6 (CH arom.), 128.0 (CH arom.), 127.1 (CH arom.), 113.7 (C arom.), 113.6 (CH arom.), 76.8 (CHOCH_3), 70.3 (CH_2Ph), 63.1 (CH_2OTBS), 57.0 (OCH_3), 33.1 (CHCH_2), 28.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -5.29 ($\text{CH}_3\text{-Si-CH}_3$).
IR (cm^{-1} , película):	1097 (Si-O-C), 834 (Si-(CH_3) $_2$), 1253 (C-O-C).
EM (EI+) m/z (%) =	478 (M^+ , 1), 230 (15), 157 (20), 91 (100), 57 (6).
EMAR (EI+) m/z =	Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{BrSi}$ 477.1461, encontrado 477.1466.

Ácido 2-(2-(2-(benciloxi)-5-bromofenil)-2-oxoetil) malónico (386c.a)



Se procedió de acuerdo al método general L para la hidrólisis alcalina preparándose una solución del diéster **386c** (920 mg, 2 mmol) en 20 mL de la mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ (9:1) y 5 mL de una solución 2N de NaOH en CH_3OH .

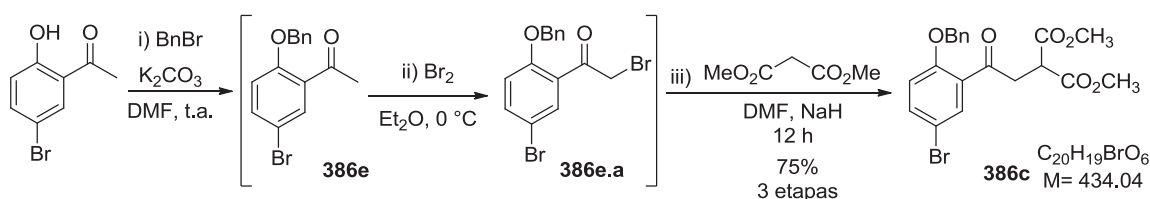
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$, 9:1).

Producto: sólido blanco, p.f. = 153-155 °C.

Rendimiento: 730 mg (90%).

¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD):	δ= 7.76 (d, 1H, CH arom., J= 3.0 Hz), 7.60 (dd, 1H, CH arom., J= 9.0, 3.0 Hz), 7.49-7.31 (m, 5H, CH arom.), 7.15 (d, 1H, CH arom., J= 9.0 Hz), 5.22 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 3.86 (t, 1H, CH, J= 6 Hz), 3.58 (d, 2H, COCH ₂ , J= 6.0 Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CD ₃ OD):	δ= 198.7 (CO), 172.6 (2(COOH)), 158.6 (C arom.-OBn), 137.7 (CH arom.), 137.1 (C arom.), 133.6 (CH arom.), 129.8 (C arom.), 129.7 (CH arom.), 129.3 (CH arom.), 128.9 (CH arom.), 116.8 (CH arom.), 114.1 (C arom.-Br), 72.3 (CH ₂ OPh), 49.2 (CH), 44.4 (CH ₂).
IR (cm ⁻¹ , pastilla, KBr):	2873 (O-H), 1706 (O=C-OH), 1663 (O=C-OH), 1583 (O=C).
EM (EI+) m/z (%) =	406 (M ⁺ , 1), 364 (5), 291 (3), 256 (8), 91 (100), 65 (5).
EMAR (FAB+) m/z =	Calculado para C ₁₈ H ₁₆ O ₆ Br 407.0130, encontrado 407.0137.

2-(2-(2-(Benciloxi)-5-bromofenil)-2-oxoetil)malonato de dimetilo (386c)



Se siguió el método general J para la formación del diéster con previa formación del bromado **386e.a** a partir de 22 mmol de la cetona **386e**.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

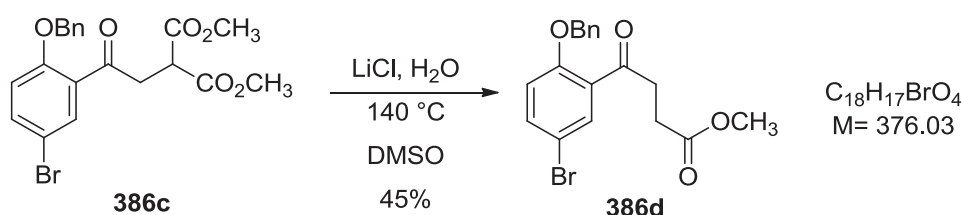
Producto: sólido blanco, p.f. = 93-95 °C.

Rendimiento: 7.16 g (75%).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.91 (d, 1H, CH arom., J= 3.0 Hz), 7.54 (dd, 1H, CH arom., J= 9.0, 3.0 Hz), 7.44-7.35 (m, 5H, CH arom.), 6.92 (d, 1H, CH arom., J= 9.0 Hz), 5.17 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.0 (t, 1H, CO ₂ -CH-CO ₂ , J= 6.0 Hz), 3.71 (s, 6H, (2(CO ₂ CH ₃)), 3.61 (d, 2H, COCH ₂ , J= 6.0 Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 196.2 (CO), 169.3 (2(COO)), 157.2 (C arom.-OBn), 136.6 (CH arom.), 135.4 (C arom.), 133.4 (CH arom.), 128.7 (CH arom.), 128.3 (CH arom.), 127.6 (CH arom.), 114.9 (CH arom.), 113.6 (C arom.-Br), 71.1 (CH ₂ Ph), 52.6 (OCH ₃), 47.1 (CO ₂ CHCO ₂), 43.2 (COCH ₂).

IR (cm ⁻¹ , pastilla, KBr):	1733 (O=C-O), 1672 (O=C).
EM (EI+) <i>m/z</i> (%) =	434 (M ⁺ , 1), 328 (5), 302 (6), 173 (5), 145 (6), 91 (100), 65 (4).
EMAR (FAB+) <i>m/z</i> =	Calculado para C ₂₀ H ₂₀ O ₆ Br 435.0443, encontrado 435.0435.

4-(2-(Benciloxi)-5-bromofenil)-4-oxobutanoato de metilo (386d)



Se aplicó la metodología general **K** para la descarbonilación. A una solución del diéster **386c** (5.36 g, 12.3 mmol) en DMSO (62 mL) se adicionó H₂O (0.25 mL, 13.6 mmol) y LiCl (1.1 g, 26 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C por 1.5 h.

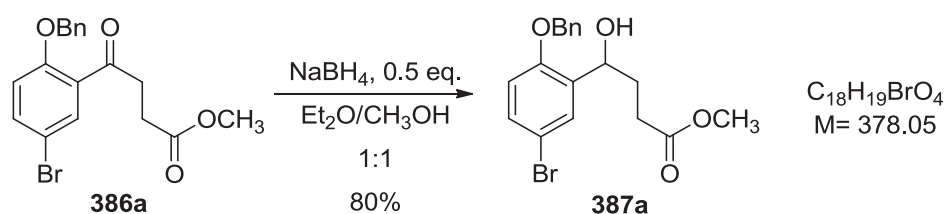
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

Producto: sólido amarillo inestable que pasa a ser café oscuro.

Rendimiento: 2.09 g (45%).

¹ H RMN (200 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.87 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 2.6 Hz), 7.51 (dd, 1H, CH arom., <i>J</i> = 7.3, 2.6 Hz), 7.53-7.20 (m, 5H, CH arom.), 6.9 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 9.0 Hz), 5.16 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 3.66 (s, 3H, CO ₂ CH ₃), 3.28 (t, COCH ₂ , <i>J</i> = 6.6 Hz), 2.65 (t, 3H, COCH ₂ CH ₂ , <i>J</i> = 6.6 Hz).
---	--

4-(2-(Benciloxi)-5-bromofenil)-4-hidroxi-butanoato de metilo (387a)



De acuerdo a la metodología descrita por Gutman et al,¹⁹⁵ en una mezcla 1:1 de Et₂O-CH₃OH (16 mL) se disolvió el éster metílico **386a** (585 mg, 1.55 mmol) a 0 °C y bajo Ar. Se agregó NaBH₄ (30 mg, 0.8 mmol) disuelto en 0.11 mL de H₂O. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 1 h a t.a., posteriormente se adicionaron gotas de una solución saturada de NaHCO₃ y se realizaron extracciones con Et₂O y se lavó con H₂O. Por último, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida.

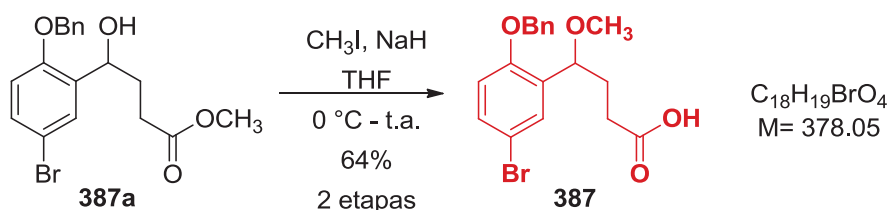
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 8:2).

Producto: sólido amarillo, p.f. = 52-54 °C.

Rendimiento: 468.5 mg (80%).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.52 (d, 1H, CH arom., J= 3.0 Hz), 7.40-7.36 (m, 5H, CH arom.), 7.31 (dd, 1H, CH arom., J= 9.0, 3.0 Hz), 6.79 (d, 1H, CH arom., J= 9.0 Hz), 5.07 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 5.0 (dd, 1H, CHOH, J= 12.0, 6.0 Hz), 3.63 (s, 3H, OCH ₃), 2.44 (ddd, 2H, CHCH ₂ , J= 9.0, 9.0, 3.0 Hz), 2.1 (t, CH ₂ CH ₂ COOCH ₃ , J= 9.0 Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 174.3 (COO), 154.4 (C arom.-OBn), 136.2 (C arom.), 134.6 (C arom.), 130.9 (CH arom.), 129.8 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 127.2 (CH arom.), 113.6 (CH arom.), 70.4 (CH ₂ Ph), 68.9 (CHOH), 51.6 (OCH ₃), 32.0 (CH ₂), 30.5 (CH ₂).
IR (cm ⁻¹ , pastilla, KBr):	3308 (O-H), 1766 (O=C-O), 1725 (O=C).

Ácido 4-(2-(benciloxi)-5-bromofenil)-4-metoxibutanoico (387)



A una solución del alcohol **387a** (300 mg, 0.79 mmol) en THF anhidro (10 mL) a 0 °C y bajo Ar, se agregó NaH (86 mg, 3.54 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) seguido de la adición del CH₃I (0.27 mL, 4.22 mmol).

¹⁹⁵ Gutman, A. L.; Zuobi, K.; Bravdo, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3546.

La mezcla de reacción se dejó en agitación hasta la completa desaparición de la materia prima, posteriormente el disolvente se evaporó, se adicionó solución saturada de Na₂SO₃, H₂O y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida.

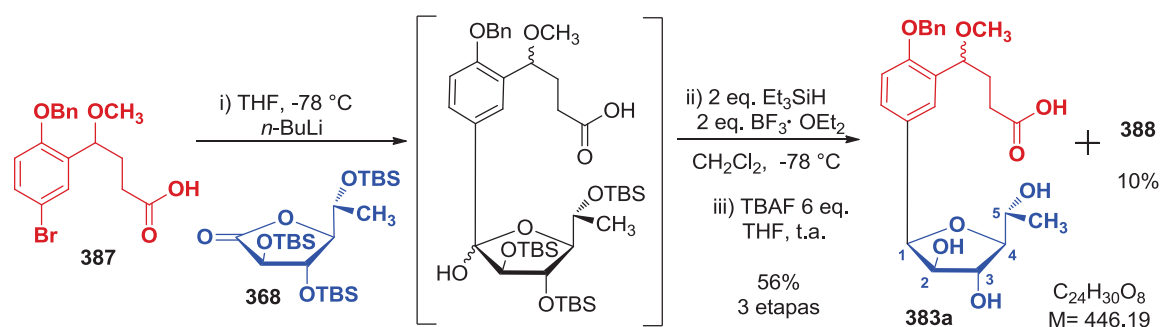
Purificación: extracción ácido-base.

Producto: sólido blanco que se forma en frío y sin disolvente, p.f. = 94-96 °C.

Rendimiento: 191.1 mg (64%).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ=10.6 (sa, 1H, COOH), 7.48 (d, 1H, CH arom., J= 3.0 Hz), 7.37-7.28 (m, 6H, CH arom.), 6.79 (d, 1H, CH arom., J= 9.0 Hz), 5.05 (d, 2H, OCH ₂ Ph, J= 3.0 Hz), 4.67 (dd, 1H, CHOCH ₃ , J= 6.0, 6.0 Hz), 2.43 (t, 2H, CH ₂ COOH, J= 7.5 Hz), 2.1-1.93 (m, 2H, CHCH ₂).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 179.6 (COOH), 154.9 (C arom.-OBn), 136.4 (C arom.), 132.3 (C arom.), 130.9 (CH arom.), 129.3 (CH arom.), 128.6 (CH arom.), 128.0 (CH arom.), 127.0 (CH arom.), 113.7 (CH arom.), 113.6 (CH arom.), 76.1 (CHOCH ₃) 70.4 (CH ₂ Ph), 57.2 (OCH ₃), 31.3 (CH ₂), 30.4 (CH ₂).
IR (cm ⁻¹ , pastilla, KBr):	2942 (COO-H), 1695 (O=C), 1238 (C-O-C).
EM (EI+) m/z (%) =	378 (M ⁺ , 3), 287 (5), 256 (5), 91 (100), 65 (5).
EMAR (FAB+) m/z =	Calculado para C ₁₈ H ₁₉ O ₄ Br 378.0467, encontrado 378.0471.

Ácido 4-(2-benciloxi)-5-(α-D-fucofuranosil)fenil-4-metoxibutanoico (383a)



A una solución de **387** (230 mg, 0.60 mmol) en THF recién destilado (7 mL) a -78 °C y bajo atmósfera inerte, se adicionó gota a gota el *n*-BuLi (0.6 mL, 1.27 mmol, solución 2.18 M en hexano). La solución resultante se dejó en agitación por 1 h a dicha temperatura y posteriormente se agregó lentamente la lactona **368** (306 mg, 0.60 mmol) previamente disuelta en THF anhidro (7 mL).

La mezcla de reacción se agitó por 2 h más a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posteriormente se llevó a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ para ajustar el pH a ácido (3-4) con solución de HCl al 10%. Finalmente la reacción se diluyó con $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el lactol.

El crudo de reacción se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (12 mL) bajo argón a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó el Et_3SiH (0.19 mL, 1.21 mmol), seguido del $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ gota a gota (77 μL , 1.21 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 2 h, se ajustó a pH ácido (3-4) con solución de HCl al 10%, se llevó a t.a. y se diluyó con $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$. La fase orgánica se seco con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a vacío.

Finalmente el crudo obtenido se disolvió nuevamente en THF (12 mL) a t.a., seguido de la adición de TBAF (3.63 mL, 3.63 mmol, solución 1M en THF). La mezcla de reacción se agitó por 1 h, se diluyó con $\text{AcOEt}-\text{H}_2\text{O}$, la fase orgánica se lavó con solución HCl 1N, solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida.

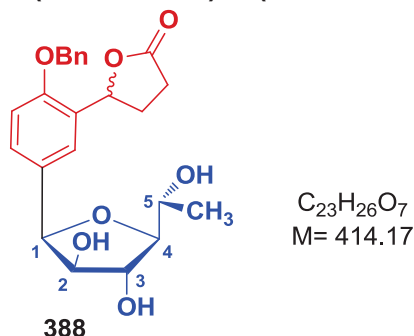
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 1:9 a $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{CH}_3\text{OH}$, 9:1).

Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 56% (150 mg).

Para el diastereómero mayoritario:

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD):	$\delta = 7.45$ (d, 1H, CH arom., $J = 7.2$ Hz), 7.41-7.27 (m, 6H, CH arom.), 7.02 (d, 1H, CH arom., $J = 8.4$ Hz), 5.13 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.03 (d, 1H, H-1, $J = 3.2$ Hz), 4.74 (t, 1H, CH-OCH ₃ , $J = 6.2$ Hz), 4.11 (d, 1H, H-3, $J = 2.4$ Hz), 4.0 (dq, 1H, H-5, $J = 6.6, 4.4$ Hz), 3.90 (dd, 1H, H-2, $J = 4.0, 0.8$ Hz), 3.70 (dd, 1H, H-4, $J = 4.4, 2.4$ Hz), 3.23 (sa, 3H, 3(OH)), 3.21 (s, 3H, OCH_3), 2.39-2.26 (m, 2H, CH_2COOH), 2.04-1.97 (m, 2H, CHCH_2). 1.32 (d, 3H, CH-CH_3 , $J = 6.4$ Hz).
^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD):	$\delta = 178.0$ (COOH), 157.0 (C arom.-OBn), 138.79 (C arom.), 130.86 (C arom.), 130.44 (C arom.), 129.5 (CH arom.), 128.8 (CH arom.), 128.7 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 126.9 (CH arom.), 126.8 (CH arom.), 112.9 (CH arom.), 90.9 (C-4), 84.5 (C-1), 81.1 (CH-OCH ₃), 80.2 (C-3), 78.0 (C-2), 71.2 (CH_2Ph), 69.2 (C-5), 57.1 (OCH_3), 33.1 (CH_2), 31.8 (CH_2), 19.95 (CH_3).
IR (cm^{-1} , película):	3332 (OH), 2964 (COO-H), 1718 (HO-C=O).

5-(2-Benciloxi)-5-(α -D-fucofuranosil)fenildihidrofuran-2(3H)-ona (388)

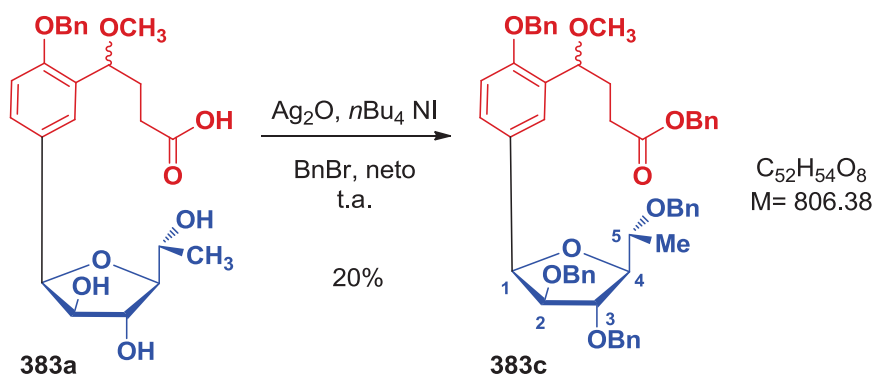
Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 1:9 a CH_2Cl_2 - CH_3OH , 9:1).

Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 10% (25 mg).

Para el diastereómero mayoritario:

1H RMN (300 MHz, CD_3OD):	δ = 7.45-7.30 (m, 7H, CH arom.), 7.07 (d, 1H, CH arom., J = 9.0 Hz), 5.78 (t, 1H, CH-OCO, J = 6.9 Hz), 5.13 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.03 (d, 1H, H-1, J = 3.0 Hz), 4.12-3.70 (m, 3H, H-2, H-3, H-5), 3.49 (dd, 1H, H-4, J = 3.75, 2.7 Hz), 3.14-3.09 (m, 2H, CH_2), 2.72-2.48 (m, 2H, CH_2), 1.32 (d, 3H, CH- CH_3 , J = 6.3 Hz).
^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$):	δ = 178.6 (COO), 155.0 (C arom.-OBn), 136.6 (C arom.), 129.3 (C arom.), 128.8 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 127.6 (CH arom.), 124.7 (C arom.), 111.8 (CH arom.), 89.1 (C-4), 82.6 (C-1), 80.5 (CH-COO), 79.1 (C-3), 78.0 (C-2), 70.4 (CH_2Ph), 68.3 (C-5), 29.1 (CH_2), 28.0 (CH_2), 20.0 (CH_3).

4-(2-(Benciloxi)-5-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-fucofuranosil)fenil)-4-metoxibutanoato de bencilo (383c)

Se siguió la metodología general **G**. Al triol **383a** (80 mg, 0.18 mmol) previamente disuelto en BnBr neto (1.5 mL), se adicionó *n*-Bu₄NI (7.3 mg, 0.019 mmol) a t.a. Después de 20 min, se agregó el Ag₂O (250 mg, 1.08 mmol) y la reacción se agitó por 12 h.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 85:15).

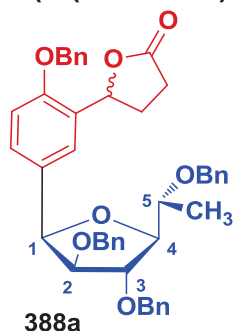
Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 20% (29 mg).

Para el diastereómero mayoritario:

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.46-7.17 (m, 25H, CH arom.), 6.97-6.93 (m, 2H, CH arom.), 6.90 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 9.0 Hz), 5.08 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 5.04-4.96 (m, 3H, COOCH ₂ Ph, <i>H</i> -1), 4.73-4.69 (m, 3H, OCH ₂ Ph, CHOCH ₃), 4.46 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.08-3.97 (m, 2H, <i>H</i> -3, <i>H</i> -4), 4.07 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 3.92 (d, 1H, <i>H</i> -2, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.85 (dddd, 1H, <i>H</i> -5, <i>J</i> = 6.0, 3.0, 3.0, 3.0 Hz), 3.13 (s, 3H, OCH ₃), 2.46-2.39 (m, 2H, CH ₂ COOBn), 2.09-2.01 (m, 2H, CHCH ₂ CH ₂), 1.24 (d, 3H, CH-CH ₃ , <i>J</i> = 6.0 Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 173.4 (COO), 155.6 (C arom.-OBn), 138.9 (C arom.), 137.9 (C arom.), 137.7 (C arom.), 137.1 (C arom.), 136.1 (C arom.), 129.3 (C arom.), 129.1 (C arom.), 128.5 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 128.3 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 128.16 (CH arom.), 128.10 (CH arom.), 128.0 (CH arom.), 127.8 (CH arom.), 127.78 (CH arom.), 127.76 (CH arom.), 127.4 (CH arom.), 127.3 (CH arom.), 127.1 (CH arom.), 126.1 (CH arom.), 125.8 (CH arom.), 111.5 (CH arom.), 86.4 (C-4), 84.7 (C-1), 84.2 (C-2), 82.9 (C-3), 76.4 (CHOCH ₃), 74.7 (C-5), 71.7 (CH ₂ Ph), 71.6 (CH ₂ Ph), 71.5 (CH ₂ Ph), 70.2 (CH ₂ Ph), 66.1 (CH ₂ Ph), 31.9 (CH ₂), 30.7 (CH ₂), 15.9 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , película):	1732 (O=C-O).

5-(2-(Benciloxi)-5-(α-D-fucofuranosil)fenil)dihidrofuran-2(3H)-ona (388a)



C₄₄H₄₄O₇
M= 684.31

Se aplicó también el método descrito **G** para la protección bajo condiciones neutras, al emplear **388** (92 mg, 0.21 mmol), BnBr neto (2 mL), *n*-Bu₄NI (9 mg, 0.024 mmol) y Ag₂O (412 mg, 1.68 mmol).

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 9:1 a 7:3).

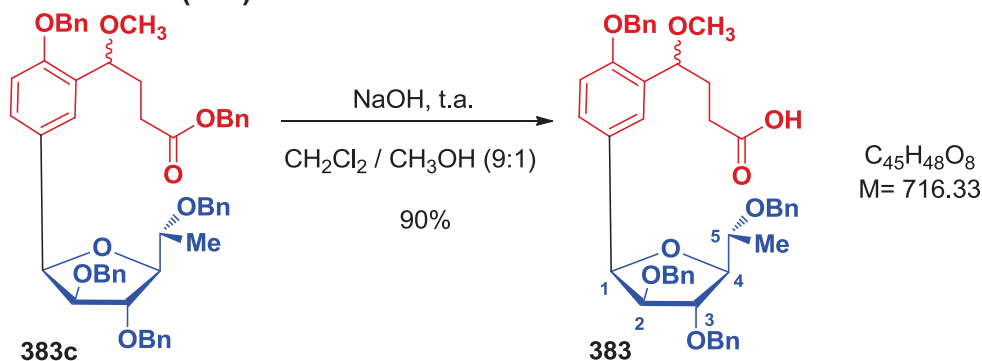
Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 31% (44 mg).

Para el diastereómero mayoritario:

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.41-7.20 (m, 20H, CH arom.), 6.98-6.96 (m, 2H, CH arom.), 6.93 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 9.0 Hz), 5.75 (m, 1H, CH-COO), 5.13 (ABd, 1H, OCH _a Ph, <i>J</i> = 12.0 Hz), 5.08 (ABd, 1H, OCH _b Ph, <i>J</i> = 12.0 Hz), 4.99 (t, 1H, <i>H</i> -1, <i>J</i> = 3.0 Hz), 4.70 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.50 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.18 (ABd, 1H, OCH _a Ph, <i>J</i> = 12.0 Hz), 4.07 (ABd, 1H, OCH _b Ph, <i>J</i> = 12.0 Hz), 4.17-3.99 (m, 2H, <i>H</i> -3, <i>H</i> -4), 3.92 (d, 1H, <i>H</i> -2, <i>J</i> = 3.0 Hz), 3.86 (dddd, 1H, <i>H</i> -5, <i>J</i> = 15.0, 9.0, 6.0, 6.0 Hz), 2.67-2.37 (m, 3H, CHCH ₂ CH _a COO), 2.16-1.97 (m, 1H, CHCH ₂ CH _b COO), 1.25 (d, 3H, CH-CH ₃ , <i>J</i> = 2.4 Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 177.4 (COO), 154.8 (C arom.-OBn), 138.9 (C arom.), 137.8 (C arom.), 137.7 (C arom.), 136.5 (C arom.), 129.2 (C arom.), 129.1 (C arom.), 128.8 (CH arom.), 128.6 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 127.7 (CH arom.), 127.46 (CH arom.), 127.40 (CH arom.), 127.3 (CH arom.), 125.5 (CH arom.), 125.4 (CH arom.), 111.3 (CH arom.), 86.3 (C-4), 84.3 (C-1), 84.0 (C-2), 82.4 (C-3), 77.8 (CHOCO), 74.6 (C-5), 71.6 (CH ₂ Ph), 71.49 (CH ₂ Ph), 71.40 (CH ₂ Ph), 70.2 (CH ₂ Ph), 29.0 (CH ₂), 28.6 (CH ₂), 15.9 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , película):	1777 (O=C-O).

Ácido 4-(2-(benciloxi)-5-(2,3,5-tri-O-bencil-α-D-fucofuranosil)fenil)-4-metoxibutanoico (383)



Se procedió de acuerdo al método general L para la hidrólisis alcalina empleando una solución del éster bencilico **383c** (20 mg, 0.02 mmol) en 0.5 mL de la mezcla CH₂Cl₂-CH₃OH (9:1) y 0.5 mL de una solución 2N de NaOH en CH₃OH.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 8:2, 1:1, 3:7).

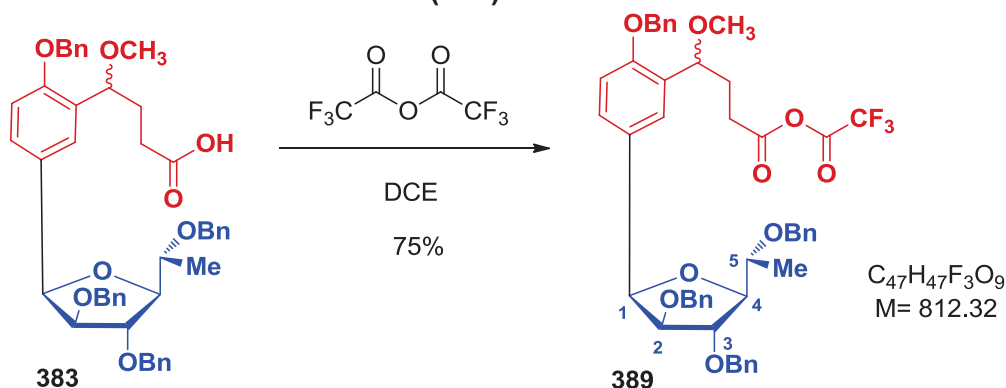
Producto: aceite amarillo.

Rendimiento: 16 mg (90%).

Para el diastereómero mayoritario:

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.47-7.18 (m, 20H, CH arom.), 6.97-6.90 (m, 3H, CH arom.), 5.1 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 5.01 (d, 1H, H-1, J= 3.6 Hz), 4.77-4.71 (m, 1H, CHOCH ₃), 4.71 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.48 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.13 (ABd, 1H, OCH _a Ph, J= 12.0 Hz), 4.06 (ABd, 1H, OCH _b Ph, J= 12.0 Hz), 4.14-3.98 (m, 2H, H-3, H-4), 3.92 (d, 1H, H-2, J= 3.0 Hz), 3.87 (dddd, 1H, H-5, J= 6.0, 3.0, 3.0, 3.0 Hz), 3.16 (s, 3H, OCH ₃), 2.48-2.39 (m, 2H, CH ₂), 2.05-1.93 (m, 2H, CH ₂), 1.24 (d, 3H, CH-CH ₃ , J= 2.7 Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 177.0 (COOH), 155.5 (C arom.-OBn), 138.9 (C arom.), 137.9 (C arom.), 137.7 (C arom.), 137.0 (C arom.), 129.2 (C arom.), 128.8 (C arom.), 128.5 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 128.1 (CH arom.), 127.9 (CH arom.), 127.8 (CH arom.), 127.7 (CH arom.), 127.4 (CH arom.), 127.39 (CH arom.), 127.35 (CH arom.), 127.32 (CH arom.), 127.1 (CH arom.), 126.1 (CH arom.), 125.8 (CH arom.), 111.6 (CH arom.), 86.2 (C-4), 84.5 (C-1), 84.1 (C-2), 82.8 (C-3), 76.8 (CHOCH ₃), 74.6 (C-5), 71.7 (CH ₂ Ph), 71.6 (CH ₂ Ph), 71.5 (CH ₂ Ph), 70.2 (CH ₂ Ph), 56.9 (OCH ₃), 31.5 (CH ₂), 30.8 (CH ₂), 16.0 (CH ₃).

Anhídrido 4-(2-(benciloxi)-5-(2,3,5-tri-O-bencil-α-D-fucofuranosil)fenil)-4-metoxibutanoico-trifluoroacético (389)



Se siguió la metodología descrita por Kim et al.¹⁹⁶ El ácido **383** (6 mg, 8.3×10^{-3} mmol), se disolvió en DCE (0.5 mL) y se enfrió a 0 °C. Posteriormente se agregó lentamente TFAA (5 μ L, 0.04 mmol) y la mezcla se agitó por 2 h a temperatura ambiente. Por último, el disolvente se evaporó a presión reducida.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 4:1 a 3:1).

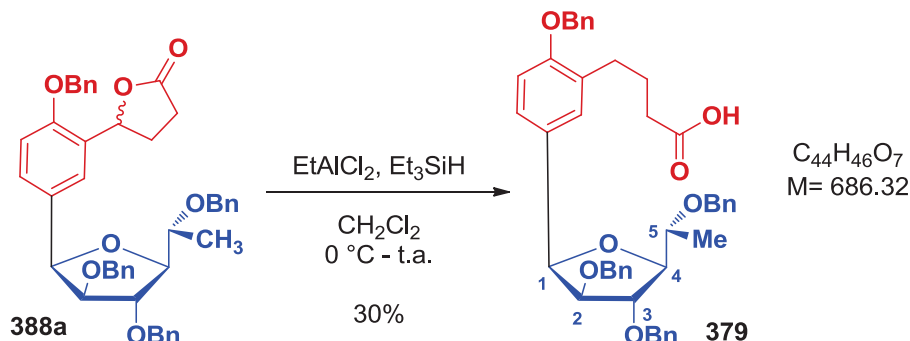
Producto: aceite incoloro.

Rendimiento: 5 mg (75%).

Para el diastereómero mayoritario:

¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃):	δ = 7.44-7.17 (m, 20H, CH arom.), 6.94-6.87 (m, 3H, CH arom.), 6.41 (dd, 1H, CHOCH ₃ , <i>J</i> = 12.4, 6.4 Hz), 5.13 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.95 (d, 1H, H-1, <i>J</i> = 3.6 Hz), 4.69 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.46 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.09-3.99 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 4.06 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 3.87 (t, 1H, H-5, <i>J</i> = 3.8 Hz), 3.55 (s, 3H, OCH ₃), 2.33-2.20 (m, 4H, CH ₂ -CH ₂), 2.05-1.93 (m, 2H, CH ₂), 1.23 (d, 3H, CH-CH ₃ , <i>J</i> = 6.0 Hz).
¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃):	δ = 172.67 (CH ₂ COO), 156.28 (COOCF ₃), 154.8 (C arom.-OBn), 138.89 (C arom.), 137.75 (C arom.), 136.58 (C arom.), 129.52 (C arom.), 129.4 (CH arom.), 129.1 (CH arom.), 128.6 (CH arom.), 128.4 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 128.1 (CH arom.), 128.0 (CH arom.), 127.8 (CH arom.), 127.7 (CH arom.), 127.48 (CH arom.), 127.41 (CH arom.), 127.29 (CH arom.), 127.25 (CH arom.), 125.8 (CH arom.), 125.6 (C arom.), 111.86 (CF ₃), 111.7 (CH arom.), 86.2 (C-4), 84.6 (C-1), 84.1 (C-2), 83.6 (C-3), 82.5 (CHOCH ₃), 74.6 (C-5), 71.7 (CH ₂ Ph), 71.5 (CH ₂ Ph), 71.4 (CH ₂ Ph), 70.4 (CH ₂ Ph), 51.6 (OCH ₃), 29.8 (CH ₂), 29.6 (CH ₂), 15.8 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , película):	1785 (C=O), 1738 (C=O), 1259 (C-O-C), 1220 (C-O-C), 1154 (C-F), 736 (C-F ₃).

Ácido 4-(2-(benciloxi)-5-(2,3,5-tri-O-bencil- α -D-fucofuranosil)fenil)butanoico (379)



¹⁹⁶ Kim, K.; Kim, I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5314.

Se procedió de acuerdo al trabajo descrito por el grupo de McDonald.¹⁹⁷ A una solución de la lactona **388a** (30 mg, 0.04 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 mL) se adicionó Et₃SiH (21 µL, 0.13 mmol) y lentamente EtAlCl₂ (146 µL, 0.24 mmol, solución 1.8 M en tolueno) a 0 °C. La reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 34 horas. Posterior a este tiempo, se agregaron gotas de H₂O, solución acuosa de la sal de Rochelle y extracción con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a vacío.

Purificación: cromatografía flash en columna (gel de sílice, Hex-AcOEt, 4:1 a CH₂Cl₂-CH₃OH, 9:1).

Producto: aceite incoloro.

Rendimiento: 8.5 mg (30%).

¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃):	δ= 7.44-7.19 (m, 20H, CH arom.), 6.98-6.95 (m, 2H, CH arom.), 6.87 (d, 1H, CH arom., <i>J</i> = 9.0 Hz), 5.09 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.95 (d, 1H, <i>H</i> -1, <i>J</i> = 3.6 Hz), 4.70 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.47 (s, 2H, OCH ₂ Ph), 4.12 (ABd, 1H, OCH _a Ph, <i>J</i> = 12.0 Hz), 4.04 (ABd, 1H, OCH _b Ph, <i>J</i> = 12.0 Hz), 4.04-3.99 (m, 1H, <i>H</i> -4), 3.91 (d, 1H, <i>H</i> -3, <i>J</i> = 3.9 Hz), 3.86 (t, 1H, <i>H</i> -2, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.66-3.64 (m, 1H, <i>H</i> -5), 2.78-2.67 (m, 2H, CH ₂), 2.31 (t, 2H, CH ₂ COOH, <i>J</i> = 7.5 Hz), 1.98-1.88 (m, 2H, CH ₂), 1.24 (d, 3H, CH-CH ₃ , <i>J</i> = 5.7 Hz).
¹³ C RMN (75 MHz, CDCl ₃):	δ= 169.5 (COOH), 156.2 (C arom.-OBn), 139.0 (C arom.), 138.0 (C arom.), 137.9 (C arom.), 137.4 (C arom.), 129.8 (C arom.), 129.4 (C arom.), 128.6 (CH arom.), 128.5 (CH arom.), 128.3 (CH arom.), 128.2 (CH arom.), 127.8 (CH arom.), 127.5 (CH arom.), 127.4 (CH arom.), 127.1 (CH arom.), 126.8 (CH arom.), 111.3 (CH arom.), 86.1 (C-4), 84.8 (C-1), 84.3 (C-2), 82.8 (C-3), 74.6 (C-5), 71.7 (CH ₂ Ph), 71.6 (CH ₂ Ph), 71.5 (CH ₂ Ph), 70.0 (CH ₂ Ph), 32.9 (CH ₂), 29.7 (CH ₂), 24.9 (CH ₂), 16.0 (CH ₃).
IR (cm ⁻¹ , solución, CHCl ₃):	2928 (COO-H), 1721 (HO-C=O).

¹⁹⁷ ZhongBo, F.; McDonald, F. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3547.



Anexos



A xanthate-based free radical approach to defucogilvocarcin M

Omar Cortezano-Arellano, Alejandro Cordero-Vargas *

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F., Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 October 2009

Revised 13 November 2009

Accepted 16 November 2009

Available online 20 November 2009

ABSTRACT

A formal total synthesis of the aglycon of gilvocarcin M is described. The synthesis is based on the construction of the key naphthalene **7** via a free radical addition–cyclization protocol followed by aromatization of the resulting α -tetralone. This highly functionalized aromatic system is coupled to the corresponding acid chloride **6** to afford ester **4**, which by treatment with a catalytic amount of palladium (0) produced defucogilvocarcin M (**1a**).

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

C-Arylglycosides represent a wide class of natural products with interesting biological activities.¹ The strong C–C bond between the carbohydrate and the aromatic moiety provides to these structures higher resistance to enzymatic and acidic hydrolysis.² The gilvocarcin-class C-arylglycosides **1b–d** (Fig. 1) display important antibiotic and antitumor activity¹ and due to their unique molecular architecture, these compounds represent interesting synthetic targets. Considerable effort³ has been devoted to achieve the synthesis of these molecules, however, only one total synthesis of the gilvocarcins has been completed so far.⁴

On the other hand, several syntheses of defucogilvocarcin M (**1a**) have been described. Different strategies have been applied to achieve this goal, including Pechmann condensation,^{5a} Suzuki cross-coupling,^{5b} 1,4-addition of a lithiated oxazoline,^{5c} Stille coupling,^{5d–f} Fischer carbene–alkyne reaction,^{5g} directed remote metalation,^{5h} [2+2+2] cycloaddition,⁵ⁱ or a palladium-catalyzed biaryl bond construction.^{5j} The latter strategy, developed by Martín, involves the construction of ester **4** as the key intermediate and a final Pd(0)-catalyzed biaryl coupling to afford the benzyl-protected aglycon (**5**) of gilvocarcin M (Scheme 1).

In our continuous interest in developing new routes to C-arylglycoside-class compounds,^{3b,6} herein we report a formal total synthesis of defucogilvocarcin M. Our strategy relies on the preparation of the known ester **4** via a free radical addition–cyclization sequence.

The general features of our retrosynthetic plan are depicted in Scheme 2. Defucogilvocarcin M would be obtained from naphthol **7** and acid chloride **6** via an esterification and a palladium-catalyzed biaryl coupling. Tetralone **8**, the substrate for the projected naphthol **7**, might be constructed using a free radical sequence from a substituted acetophenone (**9**) and a suitable olefin (**10**). To this end, we turned our attention to the xanthate-based free radical addition–cyclization sequence developed by Zard (Scheme 3)⁷ which has been

previously applied to the synthesis of α -tetralones⁸ and of C-arylglycosides.⁶ It is worth noting that this protocol would afford the tetralone **8** framework containing the properly masked hydroxyl groups of **7**.

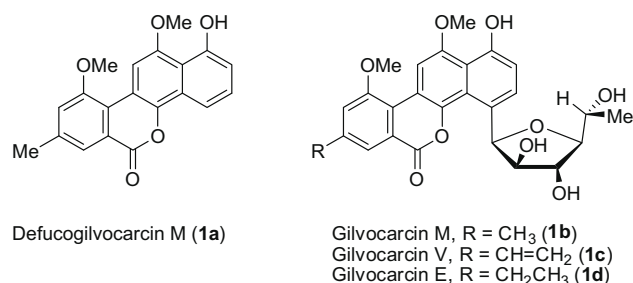
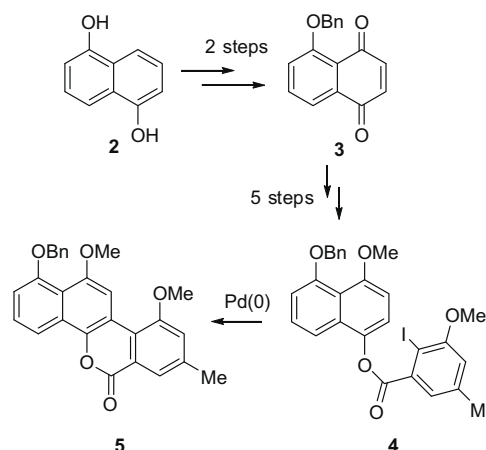
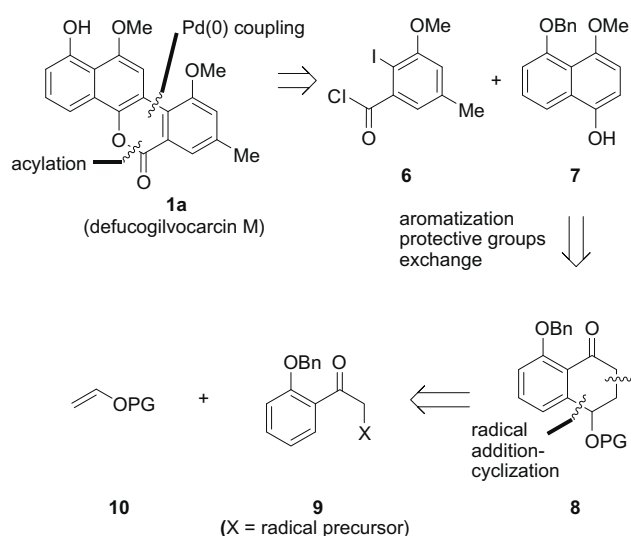


Figure 1. Gilvocarcins (**1b–d**) and defucogilvocarcin M (**1a**).



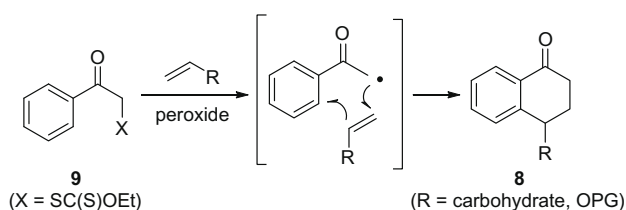
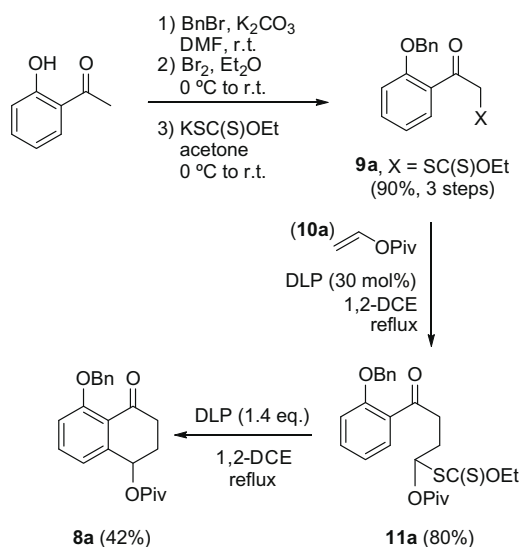
Scheme 1. Martín's strategy.

* Corresponding author. Tel.: +52 55 56224447; fax: +52 55 56162217.
 E-mail address: acordero@unam.mx (A. Cordero-Vargas).



Scheme 2. Retrosynthetic analysis.

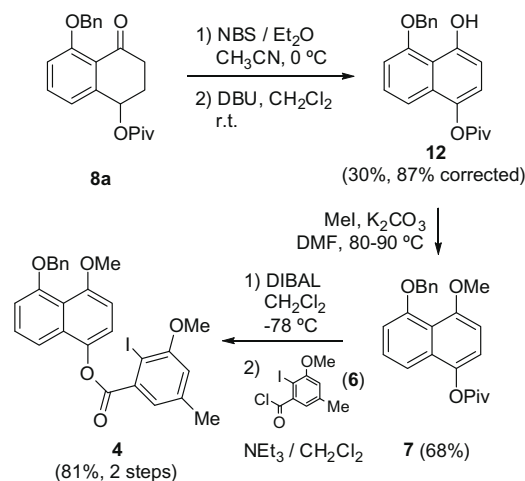
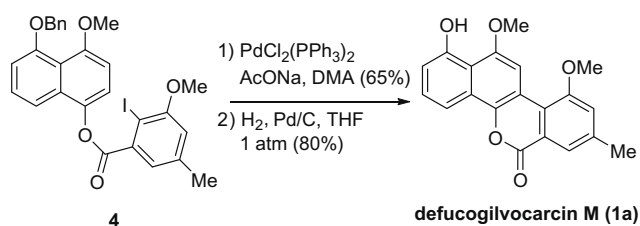
Thus, our synthesis starts with the preparation of the required radical precursor **9a** from commercially available 2-hydroxyacetophenone in three steps (90% overall yield), as depicted in Scheme 4. With the desired precursor in hand, we proceeded to carry out the radical addition onto olefin **10**. In this regard, Zard⁹ has shown that vinyl pivalate (**10a**) serves as an effective radical trap and that the ester moiety could be resistant to several reactions conditions in subsequent transformations. Thus, when a mixture of **9a** and vinyl pivalate in refluxing 1,2-dichloroethane was treated with a substo-

Scheme 3. Radical sequence for the preparation of key α -tetralone.Scheme 4. Synthesis of compound **9a**.

ichiometric amount (30 mol%) of dilauroyl peroxide (DLP), a smooth reaction took place to afford adduct **11b** in 80% yield. The latter was then allowed to react with 1.4 equiv of DLP and the expected ring closure took place to form the desired α -tetralone (**8a**) in 42% yield.¹⁰ Although the moderate yield may appear to be disappointing, this transformation would be quite difficult to accomplish by other means. Interestingly, when we attempted the radical sequence with the iodine derivative **9b**¹¹ (X = I, not shown) under the same reaction conditions,^{12,13} we observed nothing but starting material or reduction product.¹⁴

As depicted in Scheme 5, the aromatization of the α -tetralone **9a** was accomplished by applying a 2-step protocol (α -bromination followed by the elimination of the bromine atom).¹⁵ However, the bromination step using either Br₂ or PyHBr₃ yielded a complex mixture of products and indeed, low yields of the desired aromatic compound. In contrast, when a cold (0 °C) solution of the α -tetralone in a mixture of diethyl ether and acetonitrile was treated with 1.1 equiv of NBS, followed by the elimination of the bromine atom with DBU in dichloromethane, the desired naphthol **12** was obtained in 30% overall yield (87% corrected yield, based on recovered starting material).¹⁶ The treatment of **12** with iodomethane and potassium carbonate in dry DMF at 80–90 °C furnished naphthalene **7** in 68% yield. Reduction of the pivaloyl ester followed by the treatment of the crude naphthol with acid chloride **6**^{4b,17} afforded the known compound **4**.^{5b,5j}

With key ester **4** assembled and the iodine atom properly placed to achieve the palladium-catalyzed cyclization, the formal total synthesis of the aglycon of gilvocarcin M was completed (Scheme 6). In this context, the final transformations, as described by Martin,^{5j} included the treatment of **4** with 20 mol% of PdCl₂(PPh)₂ and sodium acetate in *N,N*-dimethylacetamide (DMA), which led to the benzyldefucogilvocarcin **5** in 65% yield.

Scheme 5. Preparation of key ester **4**.

Scheme 6. Completion of the synthesis of defucogilvocarcin M.

Final hydrogenation of the latter in the presence of 10% Pd/C allowed us to prepare defucogilvocarcin **1a** in good yield (80%). All the spectroscopic and physical data of compound **1a** fully matched with those reported by Suzuki⁵ⁱ and Sniekus.^{5h}

In summary, we have accomplished a formal total synthesis of defucogilvocarcin M. The described route is based on the preparation of the key aromatic skeleton by using a xanthate-based free radical sequence. This route is also highly convergent and could be applied to the synthesis of other aglycons.

Acknowledgments

We wish to thank the Instituto de Química, UNAM and CONACyT (project 80047) for generous financial support. O. Cortezano also thanks CONACyT for graduate scholarship (grant number 162040). We also wish to thank Dr. Luis Miranda (UNAM) and Dr. Fernando Sartillo (BUAP) for helpful, friendly discussions and corrections.

Supplementary data

Supplementary data (experimental details for all reactions and spectral data for new compounds) associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tetlet.2009.11.076.

References and notes

- (a) Takahashi, K.; Yoshida, M.; Tomita, F.; Shirahata, K. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 266; (b) Misra, R.; Tritch, H. R., III; Pandey, R. C. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1280; (c) Tse-Dihn, T.-C.; McGee, L. R. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *143*, 808; (d) Liu, T.; Kharel, M. K.; Zhu, L.; Bright, S. A.; Mattingly, C.; Adams, V. R.; Rohr, J. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 278.
- For reviews see: (a) Jaramillo, C.; Knapp, S. *Synthesis* **1994**, 1; (b) Suzuki, K.; Matsumoto, T. In *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Hanessian, S., Ed.; Marcel-Dekker: New York, 1997; pp 527–542; (c) Posteme, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545.
- (a) Outten, R. A.; Daves, G. D., Jr. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 29; (b) Cordero-Vargas, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4432.
- (a) Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3568; (b) Hosoya, T.; Takashiro, E.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004.
- (a) McGee, L. R.; Confalone, P. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3695; (b) Jung, M. E.; Jung, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2517; (c) Hart, D. J.; Merriman, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5093; (d) McKenzie, T. C.; Hassen, W.; McDonald, S. J. F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5435; (e) McKenzie, T. C.; Hassen, W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2563; (f) McDonald, S. J. F.; McKenzie, T. C.; Hassen, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1528; (g) Parker, K. A.; Coburn, C. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1666; (h) James, C. A.; Sniekus, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4080; (i) Takemura, I.; Imura, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2503; (j) Deshpande, P. P.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6313.
- Cordero-Vargas, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7335.
- For reviews on xanthates, see: (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 672; (b) Zard, S. Z. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; pp 90–108.
- Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1759.
- Cordero-Vargas, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3717.
- The radical cyclization was also performed using different reaction conditions, but lower yields of **8a** were obtained (DCP/chlorobenzene: 15% yield; Et₃B/O₂/CH₂Cl₂: 27% yield).
- Iodine derivative was prepared by reaction of known 2'-benzyloxy-2-bromoacetophenone with NaI in acetone. For the preparation of the bromo derivative, see: Black, M.; Cadogan, J. I. G.; McNab, H.; MacPherson, A. D.; Roddam, V. P.; Smith, C.; Swenson, H. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2483.
- Ollivier, C.; Bark, T.; Renaud, P. *Synthesis* **2000**, 1598.
- The Et₃B/O₂ system was also applied unsuccessfully to this reaction. For triethylborane-mediated radical reactions, see: Yorimitsu, H.; Oshima, K. In *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P., Sibi, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001; pp 11–27.
- It has been reported that in the presence of Et₃B, α-carbonyl radicals could evolve the corresponding boron enolates. This is probably the reason why nothing but reduction product in the attempted radical addition of **9b** to vinyl pivalate was observed. For examples on boron enolates, see: (a) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1041; (b) Beraud, V.; Gnanou, J. C.; Walton, B.; Maillard, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1195.
- Cordero-Vargas, A.; Pérez-Martín, I.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3018.
- When we forced the bromination reaction to completion by adding extra amounts of NBS, the starting material disappeared completely, but a number of by-products were formed and the global yields (after treatment with DBU) were considerably lower (40–50%). So, we decided to keep the amount of NBS at 1.1 equiv and to recycle the unreacted starting material.
- (a) Srikrishna, A.; Ravikumar, P. C. *Synthesis* **2007**, 65; (b) Liu, W.; Buck, M.; Chen, N.; Shang, M.; Taylor, N. J.; Asoud, J.; Wu, X.; Hasinoff, B. B.; Dmitrenko, G. I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2915.