



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS Facultad de Ciencias Químicas

**“Síntesis enantiopura del (-)-*cis*-aminoindanol,
[(-)-CAI] utilizando el “*Chiron Approach*”**

Enero 2021

Tesis presentada para obtener el grado de:

Maestro en Ciencias Químicas

Área de Química Orgánica

Presenta:

Arturo De La Rosa Barrales

Director de tesis

Dr. Fernando Sartillo Piscil

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica del centro de investigación de la facultad de ciencias químicas de la Benemérita Universidad Autónoma De Puebla (BUAP), bajo la dirección del Dr. Fernando Sartillo Piscil, contando con el apoyo económico de CONACYT con el No. **921532**.

Agradezco a los honorables miembros de la comisión revisora por sus valiosos comentarios:

Dra. Leticia Quintero Cortés (FCQ-BUAP)

Dra. Rosa Luisa Meza León (FCQ-BUAP)

Dr. David Miguel Aparicio Solano (CQ-BUAP)

Dr. Omar Cortezano Arellano (ICB-UV)



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por la Dra. Rosa Luisa Meza León, Dr. David Miguel Aparicio Solano, Dr. Omar Cortezano Arellano y la Dra. Leticia Quintero Cortés, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **“Síntesis enantiopura del (-)-cisaminoindanol, [(-)-CAI] utilizando el Chiron Approach”**, que presenta el alumno **De La Rosa Barrales Arturo** para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los siete días del mes de diciembre del año dos mil veinte.

ATENTAMENTE

Dra. Rosa Luisa Meza León

Dr. David Miguel Aparicio Solano

Dr. Omar Cortezano Arellano

Dra. Leticia Quintero Cortés

ÍNDICE

1. Abreviaturas	iii
2. Resumen.....	v
3. Índice de compuestos	vi
3.1. Capítulo 1.....	vii
3.2. Capítulo 2.....	vii
4. Introducción general.....	viii
5. CAPÍTULO 1. Aplicación del quirón versátil 7,3-LXF en la síntesis del (-)-CAI.....	1
5.1. Introducción.....	1
5.2. Antecedentes.....	2
5.2.1. Intermediarios sintéticos en síntesis total.....	2
5.2.2. CAI Como inductor/auxiliar quirál.....	3
5.2.3. Ligantes en catálisis asimétrica.....	5
5.3. Síntesis.....	7
5.3.1. Síntesis racémicas de 1	7
5.3.2. Aproximaciones Quimioenzimáticas	8
5.3.3. Aproximaciones Asimétricas.....	11
5.3.4. Aproximación del quirón en la síntesis del indandiol y eventualmente en la síntesis de 1	12
5.4. Objetivos	17
5.4.1. Objetivo general.....	17
5.4.2. Objetivos particulares.....	17
5.5. Propuesta sintética.....	17
5.6. Discusión de resultados.....	18
5.7. Conclusiones.....	25
6. Sección experimental.....	26
6.1. Generalidades.....	26
6.2. Procedimiento para la síntesis de la δ -lactona α,β -insaturada 7,3-LXF 52	27
6.3. Procedimiento para la síntesis de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-((4 <i>S</i> ,5 <i>R/S</i>)-2,2-dimetil-5-acetoxi-1,3-dioxolan-4-il)-3-acetoxi-2,3-dihidro-2- <i>H</i> -piran-2-ona 53	28
6.4. Procedimiento para la síntesis de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil-5-alil-1,3-dioxolan-4-il)-3-acetoxi-2,3-dihidro-2- <i>H</i> -piran-2-ona 54	29
6.5. Procedimiento para la síntesis de 6-((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-alil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2 <i>H</i> -piran-2-ona 55	30
6.6. Procedimiento para la síntesis de 6-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-dihidroxipent-4-en-1-il]-2 <i>H</i> -piran-2-ona 64	31
6.7. Procedimiento para la síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(2-oxo-2 <i>H</i> -piran-6-il)-pent-4-en-1-il 4-metilbencenosulfonato 68	31
6.8. Procedimiento para la elaboración del 6-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-amino-2-hidroxi-pent-4-en-1-il)-2 <i>H</i> -piran-2-ona 70	32
6.9. Procedimiento para la elaboración del <i>tert</i> -butil ((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-1-(2-oxo-2 <i>H</i> -piran-6-il) pent-4-en-1-il) carbamato 76	33
6.10. Procedimiento para la elaboración del <i>tert</i> -butil ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indan-1-il) carbamato 77b	34
6.11. Procedimiento para la elaboración del (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-amino-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indan-2-ol 1	34

7. CAPÍTULO 2 “En Ruta Hacia la Síntesis Total de las Criptoconocatonas K y L Usando la Aproximación del Quirón (<i>‘Chiron Approach’</i>)”.....	36
7.1. Introducción	36
7.2. Antecedentes.....	37
7.2.1. Reacción de Prins	37
7.2.2. Construcción de furanos	39
7.2.3. Construcción de ciclos píranos	40
7.3. Objetivos	43
7.3.1. Objetivo general	43
7.3.2. Objetivos particulares	43
7.3.3. Propuesta sintética	43
7.4. Discusión de resultados	44
7.5. Perspectivas	49
7.6. Conclusiones	50
8. Sección experimental	51
8.1. Procedimiento para la elaboración del 6-((4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-alil-2-tioxo-1,3-dioxolan-4-il)-2 <i>H</i> -piran-2-ona 73	51
8.2. Procedimiento para la elaboración del (<i>R</i>)-6-(2-hidroxipent-4-en-1-il)-2 <i>H</i> -piran-2-ona 113	51
8.3. Procedimiento para la elaboración del 6-(((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-cloro-6-((<i>E</i>)-estiril)-tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-metil)-2 <i>H</i> -piran-2-ona 115	52

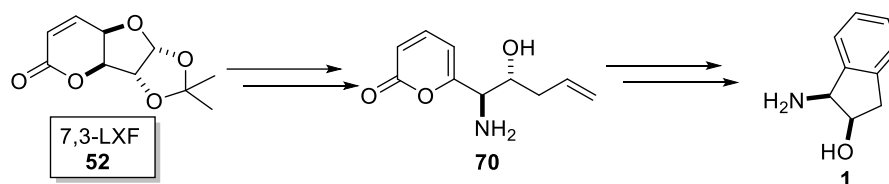
1. ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y FÓRMULAS

(-)-CAI	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-amino-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indan-2-ol
SIDA	Síndrome de la Inmunodeficiencia adquirida
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
HIV-PR	Proteinasa del virus de la inmunodeficiencia humana
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
<i>chiral pool</i>	Fuente natural de quiralidad
BOX	Bisoxazolina
NH ₄ OH	Hidróxido de amonio
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
DPPA	Difenilfosforilazida
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
Lipasa PS	Lipasa de pseudomonas
<i>rac</i>	Racémico
AcO ⁻ NH ₄ ⁺	Acetato de amonio
P ₃ NO	Fenilpropilpiridin N-óxido
CH ₃ CN	Acetonitrilo
SHOWO	Hidrólisis-oxidación-olefinación de Wittig secuencial
7,3-LXF	7,3-lactoxilofuranosa
NaOH	Hidróxido de sodio
6-PP	6-pentilpirona
H ₂ O	Agua
EtOH	Etanol
NaN ₃	Azida de sodio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
BF ₃ ·OEt ₂	Trifloruro de boro/dietileterato
EtSH	Etanotiol
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
PPTS	Pirimidín paratoluensulfonato
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
CCF	Cromatografía en capa fina
PPh ₃	Trifenilfosfina
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
D-A	Diels Alder
retro D-A	Retro Diels Alder
Boc ₂ O	Diterbutil dicarbonato
Et ₃ N	Trietilamina
HCl	Ácido clorhídrico
I ₂	Yodo molecular

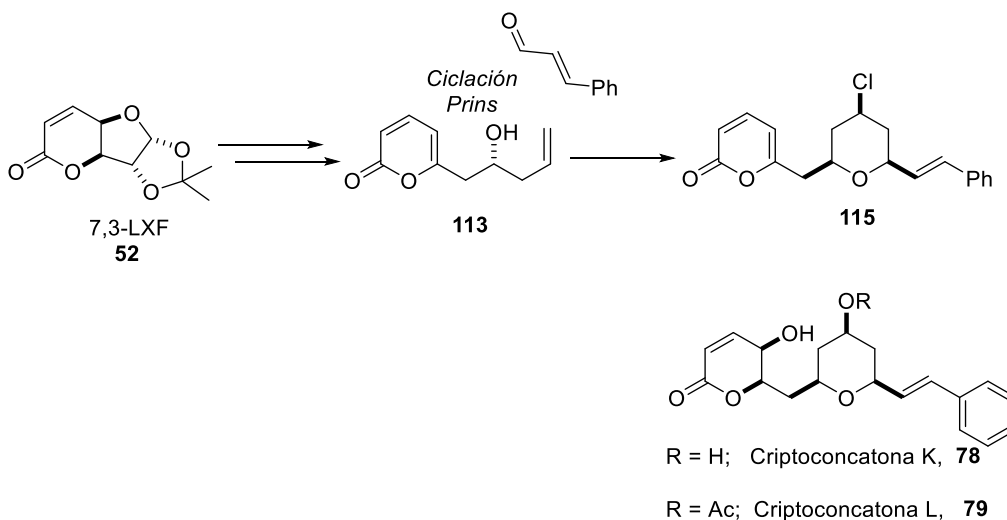
UV	Luz ultravioleta
ppm	Partes por millón
TMS	Tetrametil silano
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
g	Gramo
mL	Mililitro
α	Alfa
β	Beta
h	Hora
KOH	Hidróxido de potasio
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
pH	Potencial de hidrógeno
DCC	Diciclohexil carbodiimida
Rto	Rendimiento
μ L	Microlitros
° C	Grados Celsius
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
mmol	Milimolar
equiv	Equivalentes
min	Minutos
mg	Miligramos
Pd(OAc) ₂	Acetato de paladio
CH ₃ COOH	Ácido acético
TsCl	Cloruro de tosilo
MeOH	Metanol
AcOEt	Acetato de etilo
M	Molar
TfOH	Ácido triflico
SnCl ₄	Cloruro de estaño
AlCl ₃	Tricloruro de aluminio
NbCl ₅	Pentacloruro de niobio
GaI ₃	Triyoduro de galio
GaBr ₃	Tribromuro de galio
<i>ed</i>	Exceso diastereoisomérico
Sc(OTf) ₃	Triflato de escandio

2. RESUMEN

El *Chiron Approach* es una estrategia sintética que consiste básicamente en el uso de moléculas ópticamente puras, provenientes de la fuente natural de quiralidad (*chiral pool*) como materia de partida. En el capítulo 1 aplicamos exitosamente esta estrategia usando a la 7,3-LXF como un quirón versátil para la síntesis total del (-)-CAI. Para este fin, visualizamos una reacción tándem biomimética de ciclación Diels-Alder-retro-Diels-Alder sobre el aminoalcohol 6-((1*R*,2*R*)-1-amino-2-hidroxipent-4-en-1-il)-2*H*-piran-2-ona **70**, emulando la actividad de la enzima macrofonato sintasa.

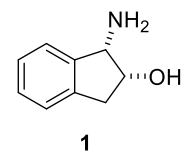
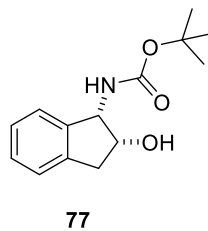
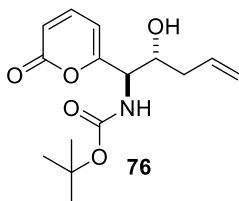
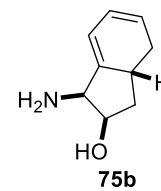
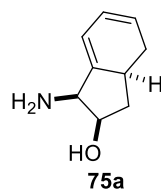
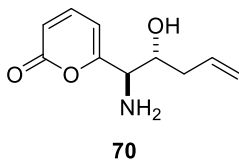
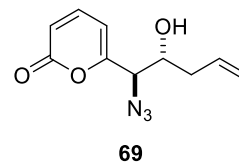
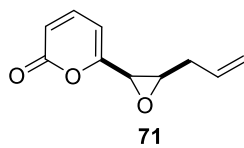
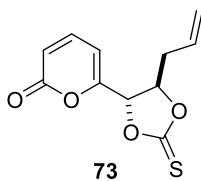
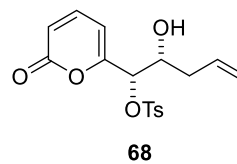
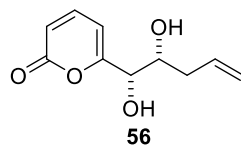
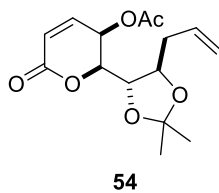
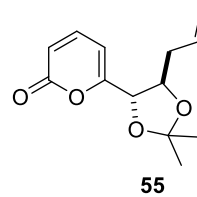
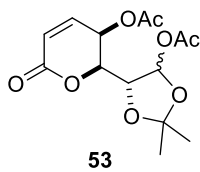
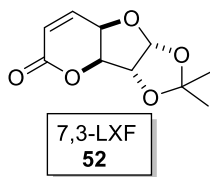


En el capítulo 2 describimos los esfuerzos realizados hacia la primera síntesis total de las criptoconcatonas K (**78**) y L (**79**), usando a nuestro quirón versátil 7,3-LXF. Además, realizamos una reacción modelo de ciclación Prins estereoselectiva con el derivado de pirona quiral homoalílico **113** y cinamaldehído para generar el ciclo tetrahidropirano *cis*-2,4,6-sustituido **115**, núcleo presente en estos metabolitos secundarios.

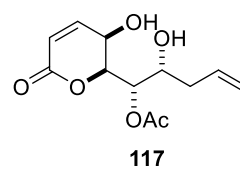
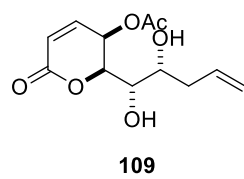
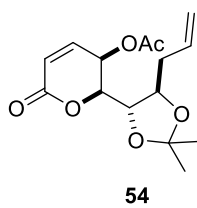
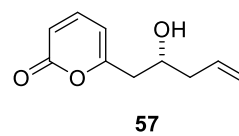
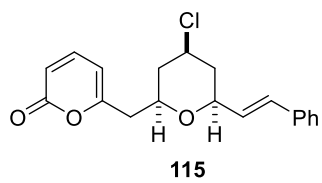
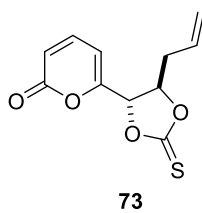
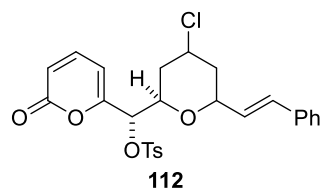
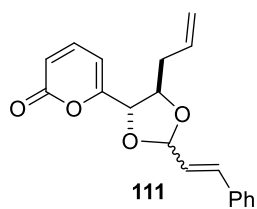


3. ÍNDICE DE COMPUESTOS

3.1. Capítulo 1



3.2. Capítulo 2



4. INTRODUCCIÓN GENERAL

Para un científico académico, la síntesis de productos naturales proporciona un foro ideal para descubrir nuevos métodos sintéticos y para probar su viabilidad. Quizás uno de los aspectos más gratificantes de la síntesis de productos naturales sigue siendo la formación rigurosa que proporciona a los jóvenes investigadores prepararse para sus carreras independientes en investigación.

Stephen Hanessian¹

El Arte de la guerra de Sun tzu² es un claro ejemplo de planeación del orden, costos y evaluación; un libro de 2500 años de antigüedad que no sólo ha servido a líderes políticos hasta la fecha, sino que también puede ser extrapolado a muchos aspectos de la vida cotidiana. El ajedrez es otro ejemplo práctico de la importancia de planificación y estrategia, donde es indispensable conocer tácticas propias del juego para desarrollar un plan ingenioso que culmine con el *jaque mate* al oponente.



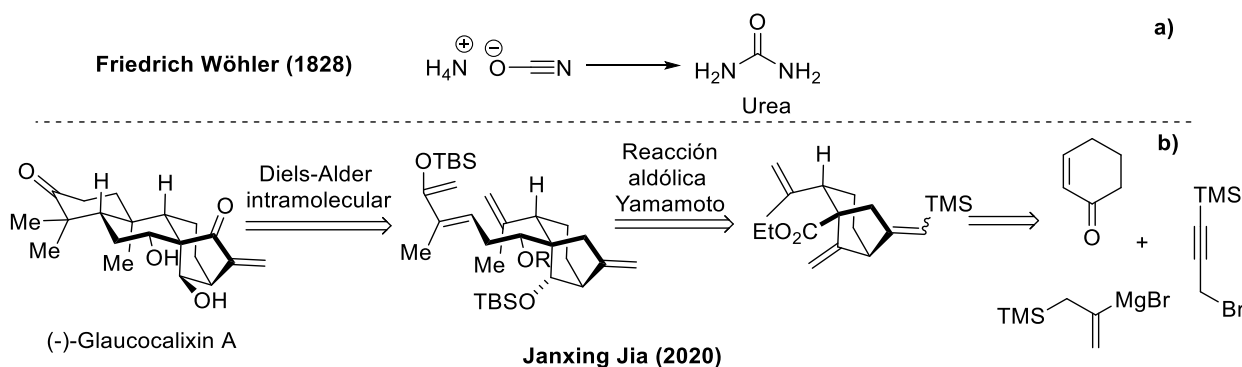
Figura 1. El arte de la guerra y ajedrez.

¹ Hanessian, S. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, 65(6), 1189-1204.

² Tzu, S. *El arte de la guerra.*

Contextualizando los anteriores ejemplos en el área de la síntesis total, la planificación con base en la episteme,³ puede dar lugar al desarrollo de estrategias sintéticas cada vez más eficientes y concisas en dirección a la síntesis ideal⁴ de productos estructuralmente desafiantes.

Desde la primera síntesis orgánica de la urea de Friedrich Wöhler en 1828⁵ (Esquema 1a) hasta nuestros días⁶ (Esquema 1b), se han desarrollado elegantes estrategias sintéticas y tácticas (reacciones) más eficientes, haciendo que la creatividad del químico orgánico se expanda exponencialmente con el tiempo,⁷ con el fin de conquistar estructuras cada vez más complejas que la naturaleza nos provee.



Esquema 1. Contraste en la evolución de la química orgánica desde la primera síntesis orgánica **a)** hasta el presente año **b)**.

Existen básicamente tres estrategias sintéticas para acceder a compuestos orgánicos con pureza óptica:⁸ a) la resolución de mezclas racémicas, b) la síntesis asimétrica, y c) la aproximación del quirón. La primera aproximación no es una solución general, ni brinda una

³ Harmata, M. *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, Academic Press Elsevier, Londres, Reino Unido, 2017, capítulo 1.

⁴ a) Andraos, J. *The Algebra of Organic Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, FL, EUA, 2012, capítulo 1. b) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania, 2005, capítulo 1

⁵ Warren, W. H. *J. Chem. Educ.* **1928**, 5(12), 1539.

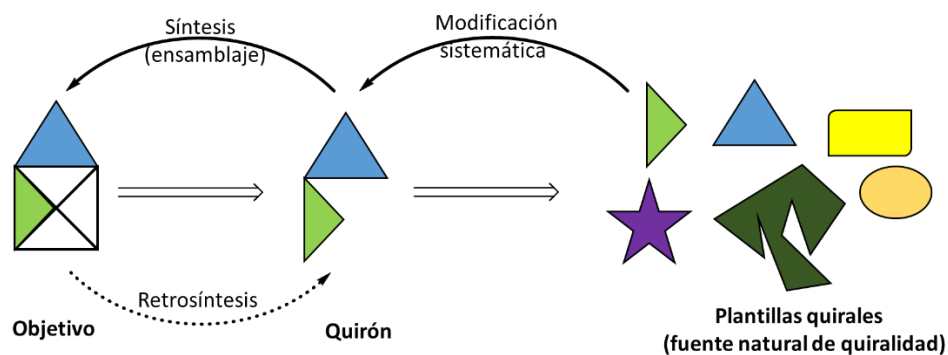
⁶ Gou, J. G.; Li, B.; Ma, W.; Pitchakuntla, M.; Jia, Y. *Angew. Chem.* **2020**, 59(35), 15195-15198.

⁷ Nicolau, K. C.; Vorlomis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44-122.

⁸ Hanessian, S. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, 65(6), 1189-1204.

sensación gratificante de logro al químico sintético. A diferencia que la aproximación asimétrica que se basa completamente en procesos críticos de formación asimétrica de enlaces en cualquier etapa, la tercera aproximación ofrece productos enantioméricamente puros partiendo de plantillas quirales obtenidas de la naturaleza. La principal diferencia entre la aproximación del quirón y las otras dos aproximaciones, es que en la primera es fundamental conservar la estereoquímica de al menos un centro quiral desde el principio hasta el final.

La aproximación del quirón es concebida desde el análisis retrosintético, con la desconexión estratégica de enlaces en la molécula objetivo con la mínima perturbación de los centros estereogénicos, generando fragmentos con una superposición máxima de grupos funcionales, características estereoquímicas y estructurales, los cuales, dichos fragmentos llevan por nombre *quirones*,⁹ que son fácilmente obtenidos por transformaciones sistemáticas en moldes quirales provenientes de la fuente natural de quiralidad o como se nombra en inglés: *chiral pool* (Esquema 2).



Esquema 2. Representación esquemática de la estrategia sintética de la aproximación del quirón.

El uso de esta estrategia ha permitido a nuestro grupo aprovechar la quiralidad inherente de los carbohidratos en la síntesis total de varios productos naturales, biológica y estructuralmente importantes¹⁰ (Figura 2).

⁹ Hanessian, S. Total Synthesis of Natural Products: "Chiron" Approach; Pergamon press: New York, EUA, 1983; capítulo 2.

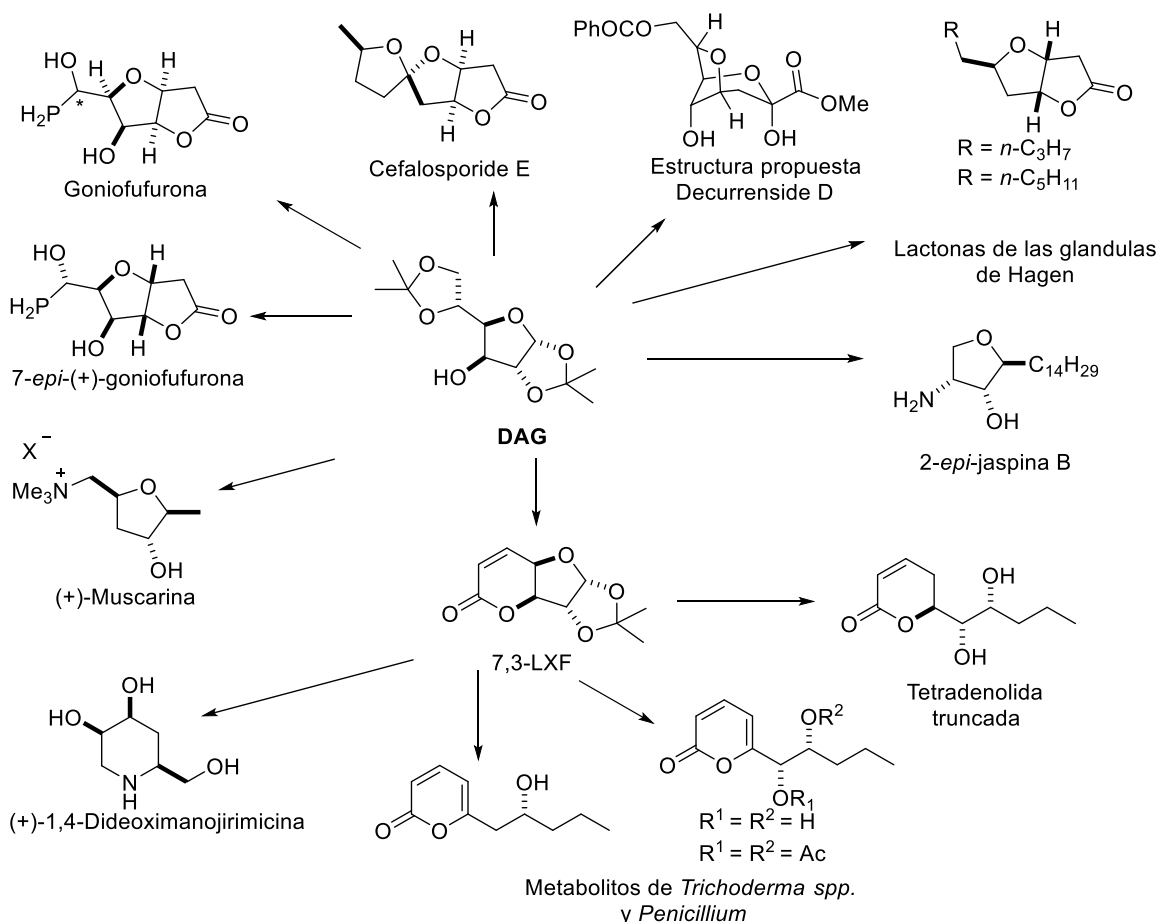


Figura 2. Moléculas sintetizadas vía Chiron approach por Sartillo-Piscil, F.¹⁰ y colaboradores.

¹⁰ **Goniofufurona** a) Hernández-García, L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sosa, M.; Sartillo-Piscil, F., *Tetrahedron* **2009**, *65*, 139–144. b) Sartillo-Meléndez, C.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*(7), 504–509.

Lactonas de las glándulas de Hagen Paz-Morales, E.; Melendrez, R.; Sartillo-Piscil, F. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1123–1126.

Lactona Ramírez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*(16), 2178–2180.

Epijaspina B a) Sánchez-Eleuterio, A.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F., *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5466–5471. b) Cruz-Gregorio, S.; Espinoza-Rojas, C.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6370–6371.

Cefalosporolide E Cortezano-Arellano, O.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*(5), 2601–2608.

Decurrenside D Gonzáles-Márquez, V.; Cruz-Gregorio, S.; Sandoval-Lira, J.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2416–2418.

Pironas quirales Pérez-Bautista, J. A.; Meza-León, R. L.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (41), 44560–4562.

(+)-Muscarina Rodríguez-Tzompantzi, V.; Quintero, L.; Tepox-Luna, D. M.; Cruz-Gregorio, S.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 423–426.

(+)-1,4-Dideoximanojirimicina Ramírez, E.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Cruz-Gregorio, S.; Sartillo-Piscil, F. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 546, 549.

Tetradenolide truncada Dávila-García, Á.; Bernès, S.; Sartillo-Piscil, F.; Meza-León, R. L. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 1–7.

Debido a los logros sintéticos conseguidos por nuestro grupo alrededor de esta estrategia, hemos desarrollado intermediarios avanzados que han sido aplicados como quirones en la síntesis de estructuras cada vez más complejas y con ello demostrar la versatilidad y dominio de la química de grupos funcionales enfocada a los carbohidratos.

5. CAPÍTULO 1. Aplicación del Quirón versátil 7,3-LXF en la síntesis del (-)-CAI

5.1. Introducción

El (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indan-2-ol (-)-CAI **1** es un derivado del fenilglicinol que posee dos centros estereogénicos definidos en el biciclo aromático-rígido,¹¹ que le confiere propiedades peptidomiméticas aprovechadas en el desarrollo de principios activos. El ejemplo más representativo es el indinavir **2**, fármaco para el tratamiento del SIDA lanzado en los 90's por Merk bajo el nombre comercial de Crixivan®. Este fármaco bloquea la enzima HIV-PR que es vital en la replicación del VIH¹² (Figura 3).

Después del debut del Crixivan®, DuPont usó a **1** como núcleo principal en el diseño del hidroxamato¹³ **3** que inhibe el mal funcionamiento de las metaloproteinasas que causan enfermedades degenerativas en las articulaciones y mejorado por el laboratorio de Bristol-Myers Squibb¹⁴ haciéndolo más potente y selectivo.

Otro ejemplo del uso de **1** en la síntesis de fármacos comerciales es el bloqueador **5**, selectivo a las proteasas aspárticas¹⁵ de *Plasmodium falciparum* (parasito de la malaria) que no afecta el funcionamiento de la proteasa aspártica humana.

¹¹ Vacca, J. P.; Guare, J. P.; deSolmst, S. J.; Sanders, W. M.; Giuliani, E. A.; Young, S. D.; Darke, P. L.; Zugay, J.; Sigal, I. S.; Schleif, W. A.; Quintero, J. C.; Emini, E. A.; Anderson, P. S.; Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1228-1230.

¹² Dorsey, B. D.; Levin, R. B.; McDaniel, S. L.; Vacca, J. P.; Guare, J. P.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleif, W. A.; Quintero, J. C.; Lin, J. H.; Chen, I.-W.; Holloway, M. K.; Fitzgerald, P. M D.; Axel, M. G.; Ostovic, D.; Anderson, P. S.; Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*(21), 3443-3451.

¹³ Yao, W.; Wasserman, Z. R.; Chao, M.; Reddy, G.; Shi, E.; Liu, R. Q.; Covington, M. B.; Arner, E. C.; Pratta, M. A.; Tortorella, M.; Magolda, R. L.; Newton, R.; Qian, M.; Ribadeneira, M. D.; Christ, D.; Wexler, R. R.; Decicco, C. P. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3347-3350.

¹⁴ Cherney, R. J.; Mo, R.; Meyer, D. T.; Wang, L.; Yao, W.; Wasserman, Z. R.; Liu, R. Q.; Covington, M. B.; Tortorella, M. D.; Arner, E. C.; Qian, M.; Christ, D. D.; Trzaskos, J. M.; Newton, R. C.; Magolda, R. L.; Decicco, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1297-1300.

¹⁵ Ersmark, K.; Feierberg, I.; Bjelic, S.; Hamelink, E.; Hackett, F.; Blackman, M. J.; Hultén, J.; Samuelsson, B.; Aqvist, J.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 110-122.

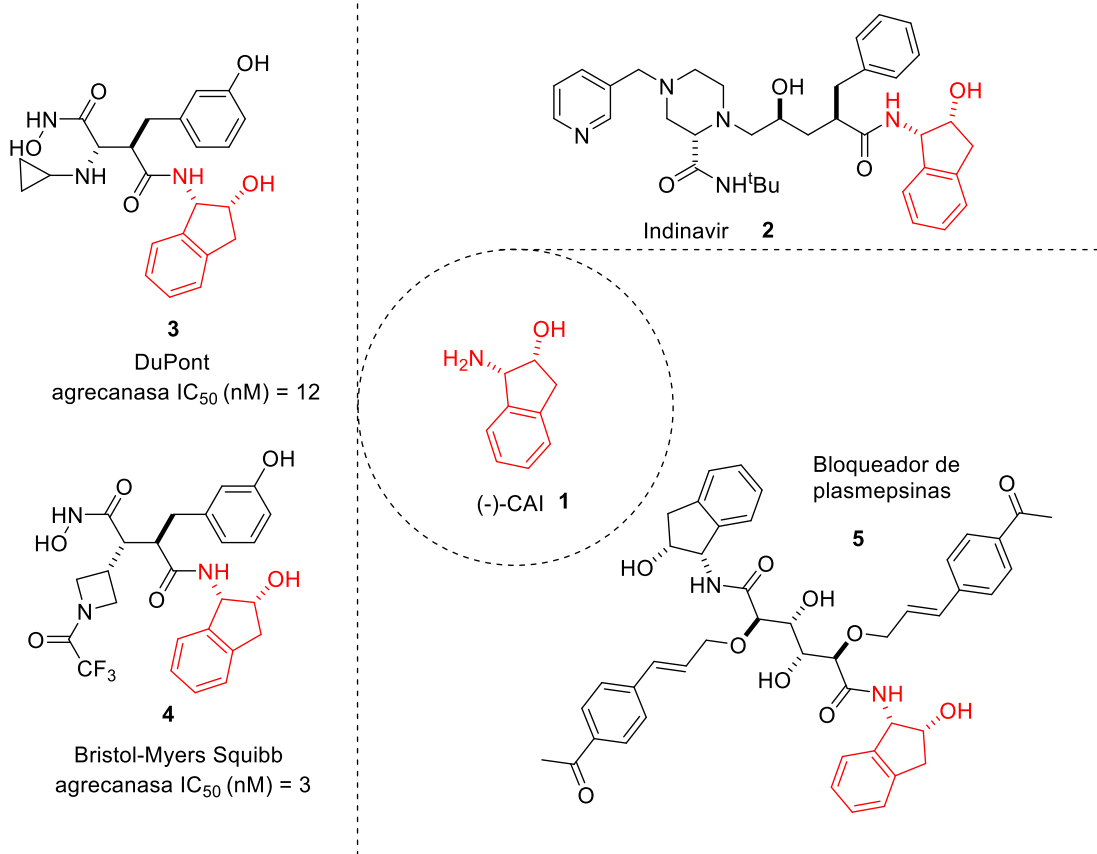


Figura 3. Fármacos con acción antagonista enzimática desarrollados a partir del núcleo (-)-CAI

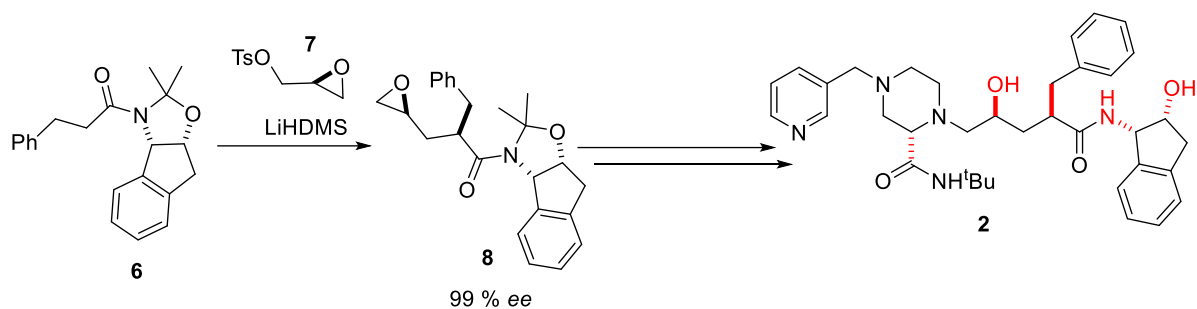
5.2. Antecedentes

5.2.1. Intermediarios sintéticos en síntesis total

El indinavir **2** posee en su estructura 5 centros estereogénicos con 32 posibles diastereoisómeros, sin embargo, sólo uno posee la actividad farmacológica deseada.¹⁶ Una de las síntesis más elegantes de este bloqueador enzimático la hizo Askin,¹⁷ quien sintetizó a **2** insertando dos centros estereogénicos en un solo paso, mediante la alquilación estereoselectiva inducida por la fracción peptídica de la amida de litio **6** con el (*S*)-(+)-glicidil tosilato **7** obteniendo al diastereoisómero **8** en un 99% *ee* (Esquema 3).

¹⁶ Gallou, I.; Senanayake, C. H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2843-2874.

¹⁷ Askin, D.; Eng, K. K.; Rossen, K.; Purick, R. M.; Wells, K. M.; Volante, R. P.; Reider, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*(5), 673-676.



Esquema 3. Condensación estereoselectiva inducida por el sustrato amidoindanol para la obtención del intermediario avanzado **8** en la síntesis del indinavir.

5.2.2. CAI Como inductor/auxiliar quiral

Las características inherentes del biciclo aromático le confieren un alto potencial de inducción estereoquímica como el ejemplo anteriormente mencionado, por lo que también ha sido aprovechado en el diseño de una extensa biblioteca¹⁸ de auxiliares quirales y ligantes útiles en catálisis asimétrica (figura 4).

¹⁸ Gallou, I.; Senanayake, C. H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2843-2874.

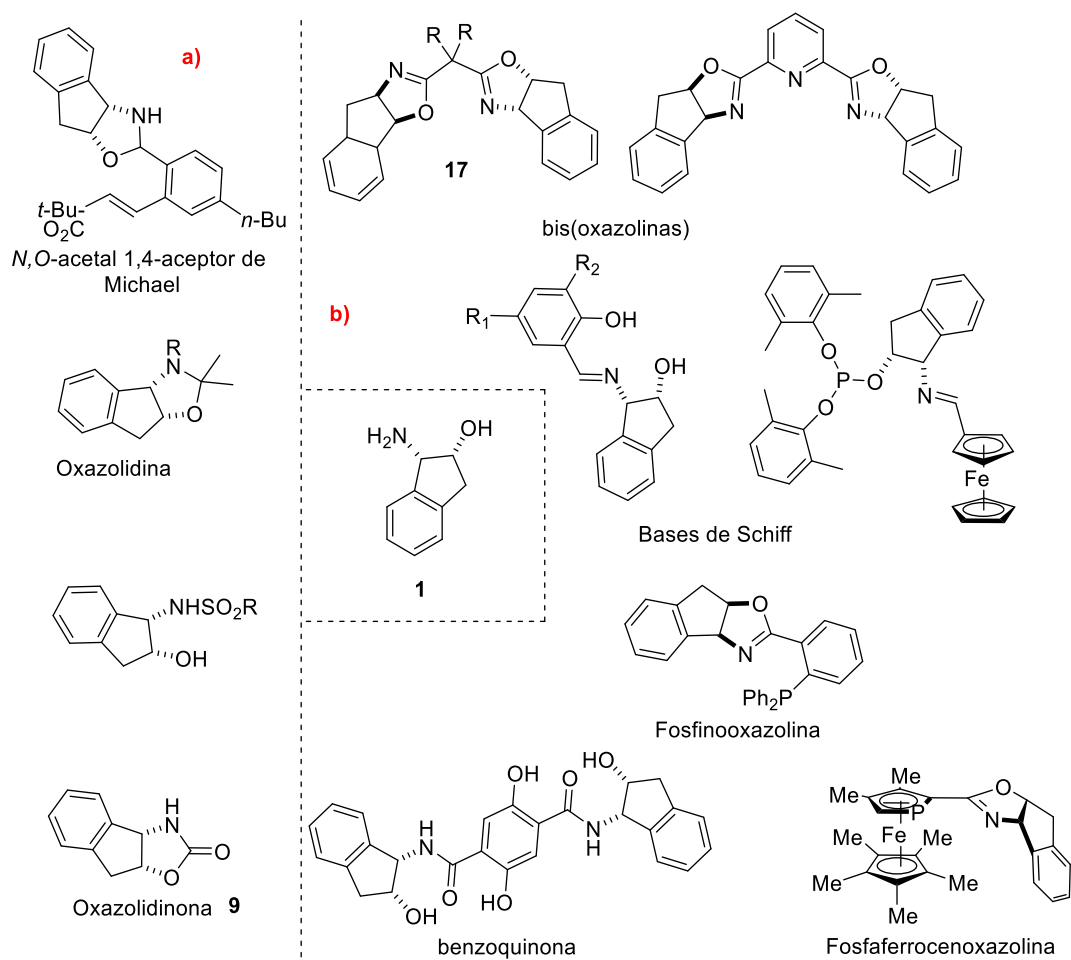


Figura 4. a) Auxiliares quirales derivados de **1**. b) Ligantes útiles en catálisis asimétrica derivados de **1**.

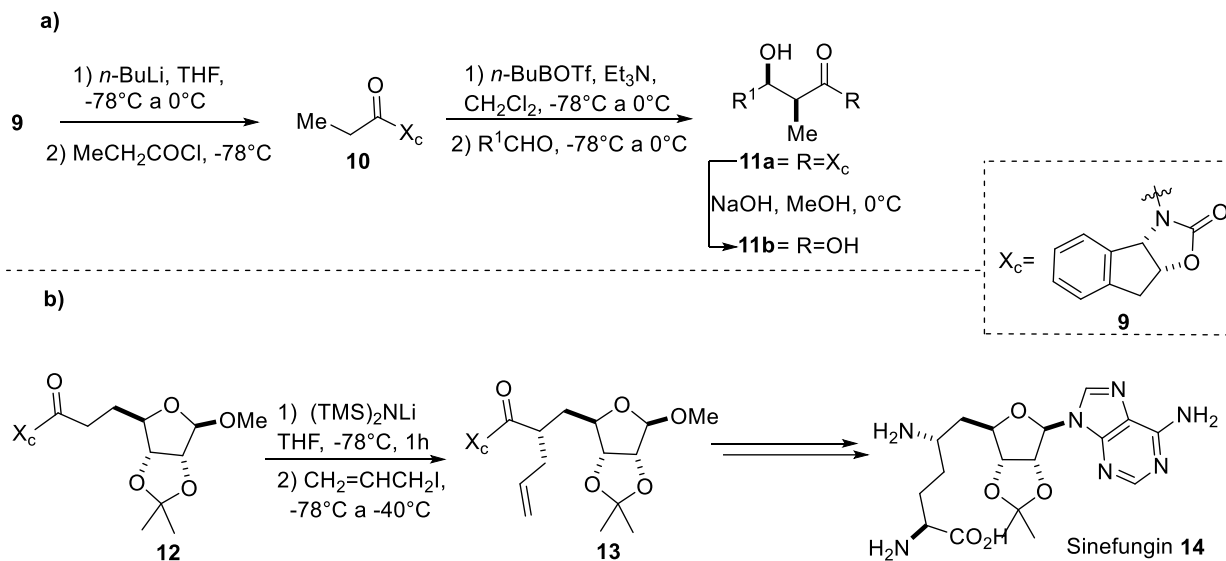
El primer reporte del (-)-CAI **1** usado como auxiliar quiral¹⁹ fue reportado por los laboratorios Merck, quienes realizaron condensaciones aldólicas *syn*-enantioselectivas con el enolato de boro quiral derivado de **10** y aldehídos, obteniendo β-hidroxiácidos **11b** enantioméricamente enriquecidos después de la remoción del fragmento oxazolidinona **9** (Esquema 4a).

Otro ejemplo representativo del uso de este auxiliar fue aplicado en la síntesis del producto natural Sinefungin²⁰ **14**; mediante una alilación diastereoselectiva en el enolato de

¹⁹ Ghosh, A. K.; Duong, T. T.; McKee, S. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 22, 1673.

²⁰ Ghosh, A. K.; Liu, W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6175-6182.

litio derivado de la carboxiimida **12**, generaron al alilado **13** enantioméricamente enriquecido (Esquema 4b).



Esquema 4. a) Síntesis asimétrica de β-hidroxiácidos usando a **9** como inductor quiral; b) alilación diastereoselectiva de **12**.

5.2.3. Ligantes en catálisis asimétrica.

No obstante, el uso de **1** no se ha limitado sólo al diseño de auxiliares quirales, sino también al desarrollo de ligantes con alto potencial de inducción estereoquímica en catálisis asimétrica. Un ejemplo práctico es la conversión enantioselectiva de enlaces C-H bencílicos **15** a C-CN (nitrilos)²¹ **16** mediante la extracción radicalaria de hidrógeno y la formación del enlace asimétrico C(sp³)-CN dirigido por el catalizador de cobre y ligantes BOX **17** derivados del indano, generando precursores de hormonas, neurotransmisores y drogas psicoactivas (Esquema 5).

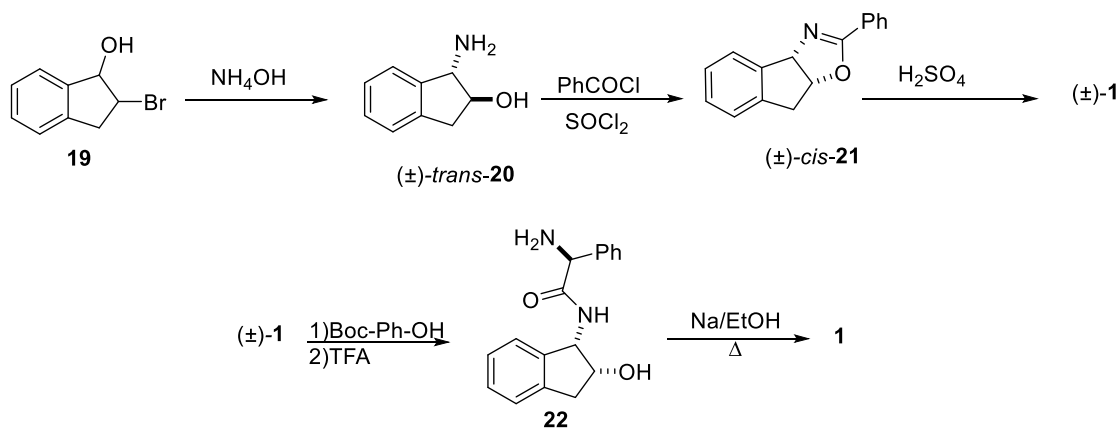
²¹ Zhang, W.; Wang, F.; McCann, S. D.; Wang, D.; Chen, P.; Stahl, S.S.; Liu, G. *Science* **2016**, 353(6303), 1014.

5.3. SÍNTESIS

Debido a las constantes innovaciones que conlleva la evolución y maduración de la síntesis asimétrica ligada a **1**, diversos grupos de investigación han enfocado sus esfuerzos en desarrollar nuevas maneras de acceder a este aminoalcohol sintético.

5.3.1. Síntesis racémicas de **1**

Lutz²³ reportó la primera síntesis de **1** en su forma racémica. Para ello transformó el bromoindanol **19** al correspondiente (\pm)-*trans*-aminoindanol **20** con NH_4OH , seguido de una amidación con cloruro de benzoilo y una ciclación con cloruro de tionilo para formar la oxazolina **21**, que después de la desprotección con H_2SO_4 obtuvo a la mezcla (\pm)-**1**. No obstante, tuvieron que pasar 40 años para que el equipo de Huff²⁴ pudiera obtener este aminoalcohol enantioméricamente enriquecido mediante la separación cromatográfica de los enantiómeros de **22** acoplados con L-fenilalanina (Esquema 7).

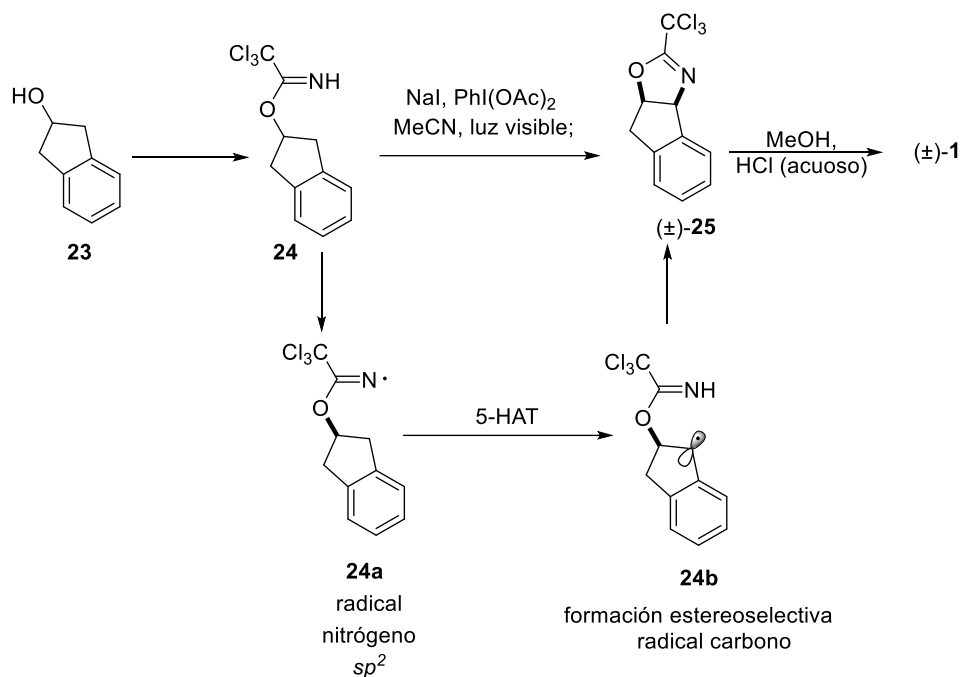


Esquema 7. a) Construcción del (\pm)-**1** por Lutz y b) separación cromatográfica de los enantiómeros de **22** acoplados con fenilalanina.

²³ Lutz, R. E.; Wayland, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1639

²⁴ Thompson, W. J.; Fitzgerald, P. M. D.; Holloway, M. K.; Emini, E. A.; Darke, P. L.; McKeever, B. M.; Scheif, W. A.; Quintero, J. C.; Zugay, J. A.; Thucker, T. J.; Schwering, J. E.; Homnick, C. F.; Nunberg, J.; Springer, J. P.; Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1685-1701.

Otra interesante aproximación es la desarrollada por Nagib,²⁵ quien llevó a cabo una C-H aminación radicalaria del imidato **24**, usando el concepto de acoplamiento de una chaperona con el grupo hidroxilo de **23** formando el imidato **24**, seguido de la generación del radical centrado en nitrógeno **24a**, y una 5-HAT de **24a** a **24b** consigue la migración del átomo de hidrógeno para generar un radical carbono que se adiciona al doble enlace de la imina para dar lugar a la oxazolina (±)-**25** (Esquema 8).



Esquema 8. Generación del radical centrado en nitrógeno de **24** y migración del átomo promovido por una 5-HAT.

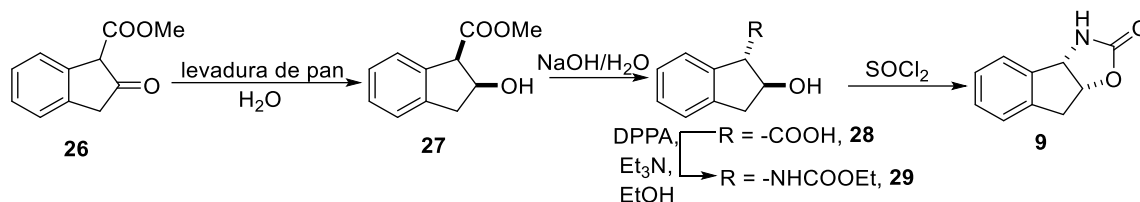
5.3.2. Aproximaciones Quimioenzimáticas

Didier²⁶ accedió a este aminoalcohol al reducir enantioselectivamente el β-cetoéster **26** al *cis*-hidroxiéster **27** con levadura de pan, seguido de una hidrólisis en **27** y un arreglo de

²⁵ Wappes, E. A.; Nakafuku, K. M.; Nagib, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10204–10207.

²⁶ Didier, E.; Loubinoux, B.; Ramos Tombo, G. M.; Rihs, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4941.

Curtius con DPPA en **28** obtuvo **29**, que después de someterlo a una reacción con SOCl₂ obtuvo **9**, precursor de **1** (Esquema 9).



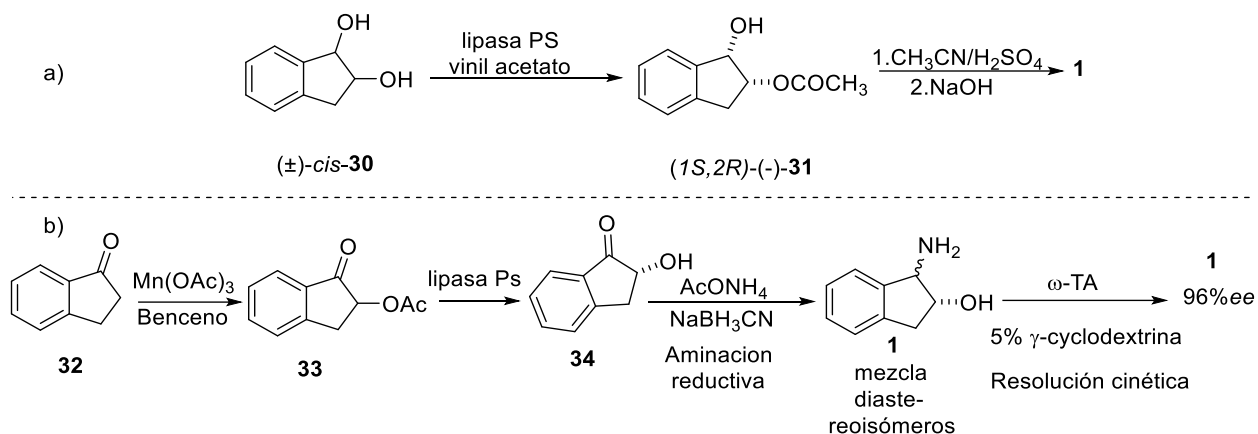
Esquema 9. Reducción enantioselectiva con levadura de pan de **26** y arreglo de Curtius con DDPA.

El uso de enzimas como la lipasa es muy común para acceder a intermediarios que generan **1** enantioméricamente enriquecido. Por ejemplo, Nakano²⁷ realizó una resolución cinética a la mezcla (\pm)-*cis*-**30** con vinil acetato y lipasa *Ps* para generar a (1*S*,2*R*)-(-)-**31** enantioméricamente enriquecido, con la posterior inserción del nitrógeno en posición α vía una ciclación tipo Ritter e hidrólisis básica para acceder a **1** (Esquema 10a).

Kim²⁸ empleó dos transformaciones enzimáticas; una hidrólisis enantioselectiva con lipasa *Ps* en la mezcla *rac*-2-acetoindanona **33**, para generar la (*R*)-hidroxiindanona **34**, seguido de una aminación reductiva con AcO⁻NH₄⁺, terminando con la resolución cinética sobre la mezcla diastereoisomérica de **1** usando ω -transaminasa y γ -ciclodextrina para generar a **1** en un 96% *ee* (Esquema 10b).

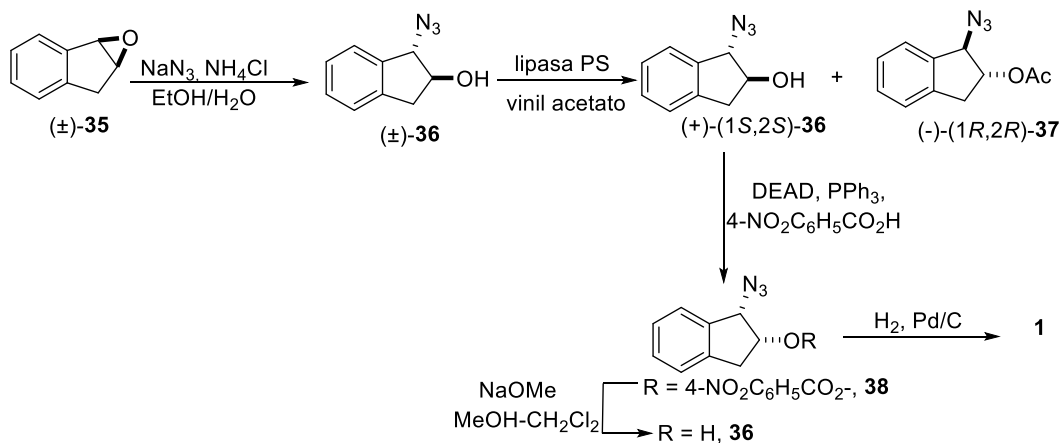
²⁷ Nakano, S.; Igarashi, Y.; Nohira, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 59–62.

²⁸ Yun, H.; Kim, J.; Kinnera, K.; Kim, B.-G. *Biotechnology and Bioengineering* **2006**, *93*(2), 391–395.



Esquema 10. a) Esterificación enantioselectiva con lipasa *Ps* en **30** y reacción Ritter en **31** b) obtención de **1** mediante hidrólisis enantioselectiva en **33** y resolución de la mezcla de diastereoisomérica de **1**.

Ogasawara²⁹ usó como intermediario clave al azidoalcohol (+)-(1*S*,2*S*)-**36**, obtenido de una resolución enzimática mediada por lipasa *PS* y vinil acetato en (\pm)-**36**. Después de una reacción Mitsunobu en el alcohol de (+)-(1*S*,2*S*)-**36** accedió al precursor **38** que daría lugar a **1** después de una hidrólisis básica y una reducción con Pd e hidrógeno (Esquema 11).

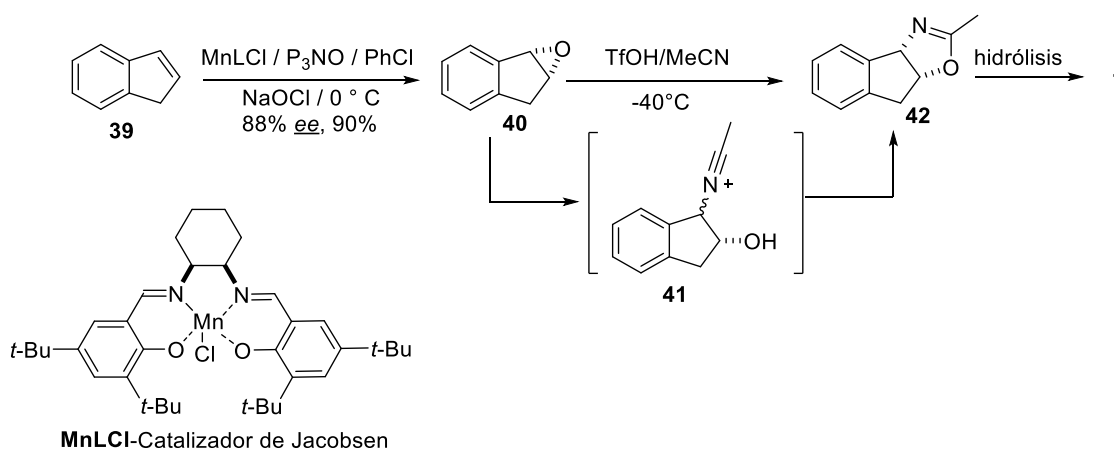


Esquema 11. Resolución enzimática con lipasa *ps* en (\pm)-**36** e inversión del centro C2 en (+)-(1*S*,2*S*)-**36** vía Mitsunobu.

²⁹ Ogasawara, K.; Takahashi, M. *Synthesis* **1996**, 954.

5.3.3. Aproximaciones Asimétricas

Senanayake³⁰ sintetizó a **1** por medio del intermediario óxido de indeno **40**, generado de una epoxidación asimétrica de Jacobsen con 4-(3-fenilpropil)piridín *N*-óxido (P₃NO) del indeno **39**, seguido de una ciclación de Ritter con CH₃CN promovida por ácido triflórico vía el intermediario **41**, generando a la *cis*-5,5-metiloxazolona **42** que después de una hidrólisis obtuvo a **1** (Esquema 12).

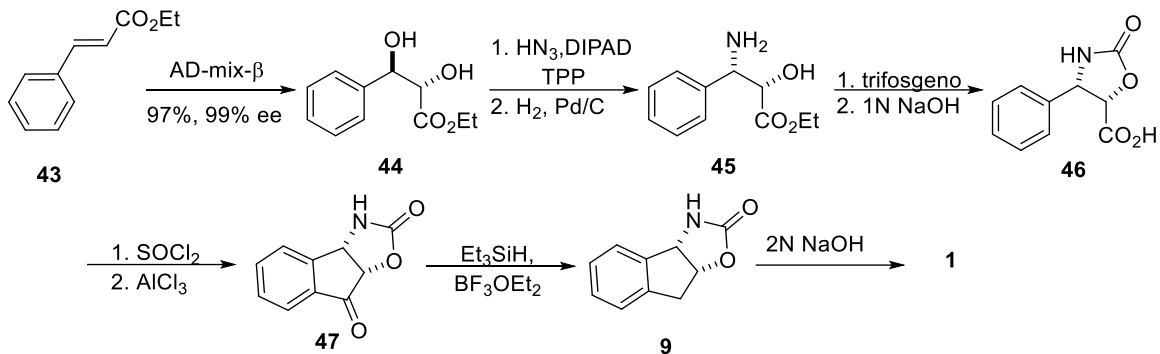


Esquema 12. Epoxidación asimétrica de Jacobsen de **39** y generación de la metiloxazolidina **42** vía una ciclación Ritter.

Una propuesta diferente a las anteriores fue la desarrollada por el equipo de Ko,³¹ quienes construyeron al intermediario aminoalcohol **45** creando dos centros estereogénicos mediante la dihidroxilación de Sharpless en el etil cinamílester **43**, seguido de una azidación de Mitsunobu en **44**. El triciclo oxazolidinona **47** lo construyeron vía una ciclación intramolecular Friedel-Crafts a partir de la conversión de **46** a su cloruro de acilo (Esquema 13).

³⁰ a) Senanayake, C.; H.; Smith, G. B.; Ryan, K. M.; Fredenburg, L. E.; Liu, J.; Roberts, F. E.; Hughes, D. L.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*(19), 3271-3274. b) Senanayake, C.; DiMichele, L. M.; Liu, J.; Fredenburg, L. E.; Ryan, K. M.; Roberts, F. E.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*(42), 7615-7618.

³¹ Kim, E. J.; An, K.; M.; Ko, S. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*(12), 2019-2022.



Esquema 13. Aproximación asimétrica mediante dihidroxilación de Sharpless en cinamato de etilo **43**.

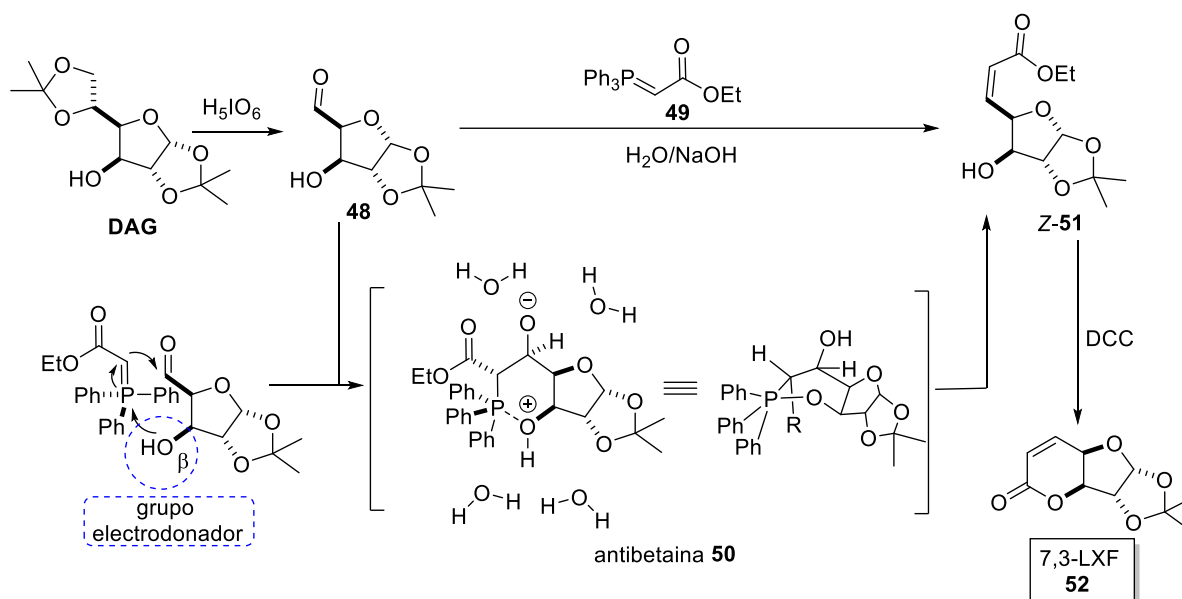
A pesar de la existencia de varias estrategias sintéticas para la obtención del CAI, no hay alguna que involucre la *aproximación del quirón*.

5.3.4. Aproximación del quirón en la síntesis del indandiol y eventualmente en la síntesis de 1.

Nuestro grupo de investigación desarrolló el protocolo SHOWO³² que consiste en una secuencia de reacciones *one pot* de hidrólisis-oxidación-olefinación de Wittig secuencial para la obtención de la lactona α,β -insaturada 7,3-LXF **52** a partir de la DAG. El 7,3-LXF es un quirón versátil en la preparación de varios productos biológicamente importantes.³³ La reacción clave en este protocolo es la reacción de Wittig *Z*-estereoselectiva inducida por el grupo hidroxilo en posición β -*cis* al carbonilo de la furanosa **48**, generando un intermediario cíclico de 6 miembros antibetaína **50** y estabilizado por el medio de reacción NaOH/H₂O/EtOH.

³² Ramírez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2178.

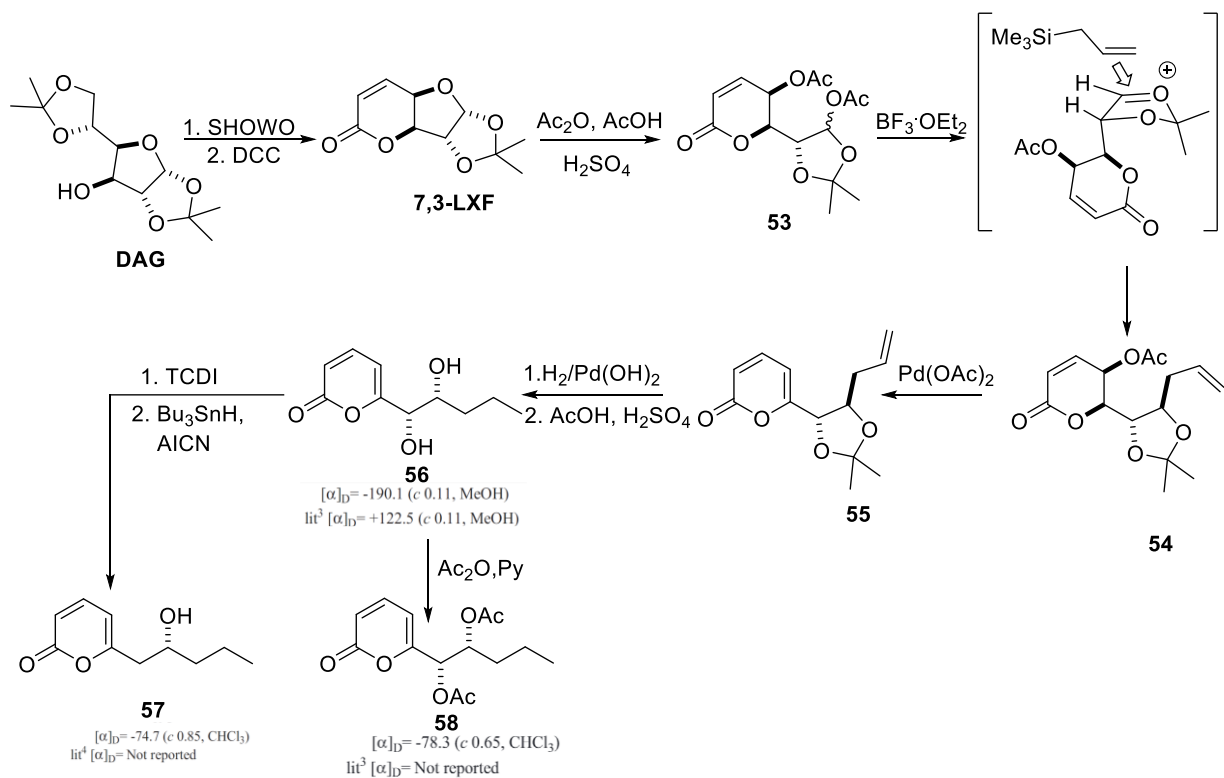
³³ Prasanna, R.; Purushothaman, S.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*(49), 6631-6634.



Esquema 14. Protocolo SHOWO para acceder a 7,3-LXF. Modelo antibetaina para generar a Z-51.

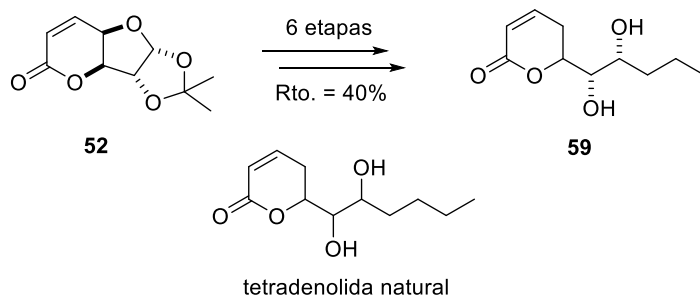
La versatilidad de este quirón se probó en la síntesis total estereoselectiva de 6-PP quirales.³⁴ A partir de **52** se accedió a 3 productos derivados del metabolismo secundario de *Trichoderma spp* y *Penicillium*, preservando la configuración absoluta del centro estereogénico en C2 de **52** hasta los metabolitos secundarios **56** y **58**, y para obtener **57** se aprovechó la transferencia de quiralidad para generar el único centro quiral de **57**. Las reacciones clave que se emplearon fueron una acetólisis regioselectiva de **52** a **53**, una alilación estereoselectiva y una β -eliminación mediada por paladio en medio básico en **54** para dar **55**. El resto de las reacciones fueron reacciones estándar (Esquema 15).

³⁴ Pérez-Bautista, J. A.; Meza-León, R. L.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (41), 4560-4562.



Esquema 15. Ruta sintética para acceder a los metabolitos secundarios *Trichoderma spp* y *Penicillium*.

Adicionalmente, **7,3-LXF** se aplicó como sintón quiral en la síntesis enantiopura de una tetradenolida truncada³⁵ (**59**), en un 40% de rendimiento global en 6 pasos (Esquema 16).

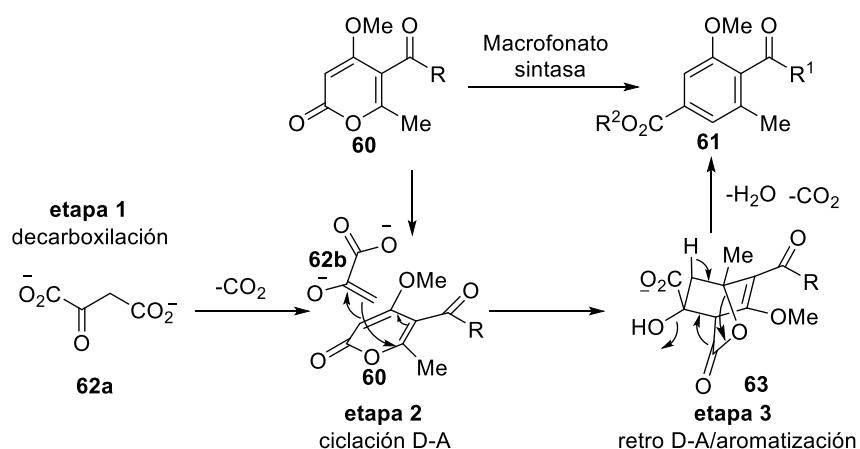


Esquema 16. Síntesis total de la tetradenolida truncada en 40% de rendimiento global.

³⁵ Dávila-García, Á.; Bernès, S.; Sartillo-Piscil, F.; Meza-León, R. L. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 1-7.

No obstante, después de la publicación de la síntesis estereoselectiva de pironas quirales, nuestro grupo diseñó un plan para acceder a este aminoalcohol **1** a partir de los intermediarios obtenidos mediante esta estrategia.

La inspiración para eventualmente acceder a **1** usando pironas, surgió al apreciar la compleja actividad de la enzima Mg-dependiente *macrofonato sintasa*,³⁶ que transforma la pirona **60** en presencia del oxalacetato **62a** al ácido macrofónico **61**. La actividad de esta enzima involucra 5 reacciones en 3 etapas consecutivas; descarboxilación del oxalacetato **62a** al enolato **62b**, formación de dos enlaces sp^3 y uno sp^2 tipo Diels-Alder entre **62b** y **60**, seguido de una deshidratación y una descarboxilación/aromatización concomitante en el aducto **63** (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo biosintético para obtener a **61** a partir de **60** en presencia de la *macrofonato sintasa*.

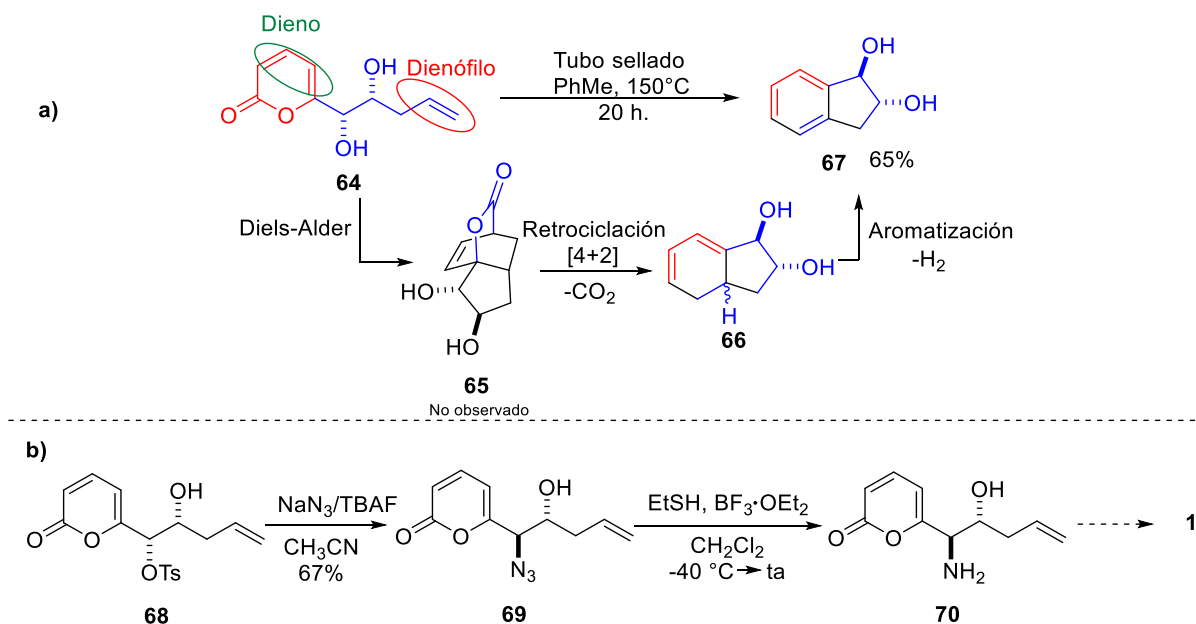
A través de un enfoque biomimético,³⁷ nos propusimos emular la actividad de esta enzima al aplicar condiciones de temperatura y presión en el diol quiral **64**, que posee la fracción dieno en el núcleo pirónico y dienófilo en el doble enlace terminal de la cadena pentílica, indispensables en reacciones pericíclicas D-A.

³⁶ Watanabe, K.; Mie, T.; Ichihara, A.; Oikawa, H.; Honma, M. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275(49), 38393–38401.

³⁷ Vivanco-Dávila, E. E., Tesis de licenciatura, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 2018.

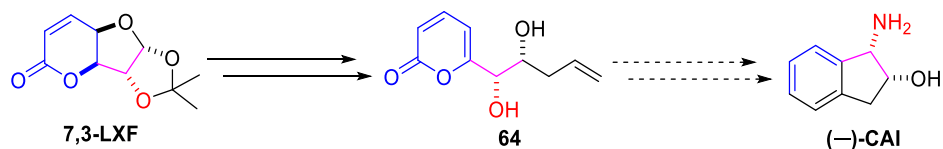
Así como lo anticipamos, al calentar a **64** en tubos sellados a 150°C por 20 h en tolueno se obtuvo el indandiol **67** enantioméricamente puro. La serie de transformaciones tándem biomiméticas como cicloadición intramolecular [4+2] (**65**)/retro [4+2] (**66**) y aromatización (**67**) ocurrieron de manera secuencial en el tubo sellado (Esquema 18a).

Después se intentó sintetizar al aminoalcohol **70** para aplicar el modelo reacción tándem, sin embargo, la obtención de **1** no fue exitosa (Esquema 18b).



Esquema 18. a) Reacción tándem de ciclación/retrociclación [4+2]/aromatización del diol **64** y b) intento en la obtención de **1**.

Aprovechando los avances sintéticos desarrollados por miembros de nuestro grupo en la síntesis del indandiol, propusimos concluir la síntesis total enantioselectiva del (-)-*cis*-(1*S*,2*R*)-1-aminoindan-2-ol (-)-**CAI** vía el *chiron approach*.



5.4. Objetivos:

5.4.1. Objetivo general

Concluir la síntesis total enantiopura del (-)-CAI aplicando una estrategia biomimética enzimática a partir del quirón **7,3-LXF**.

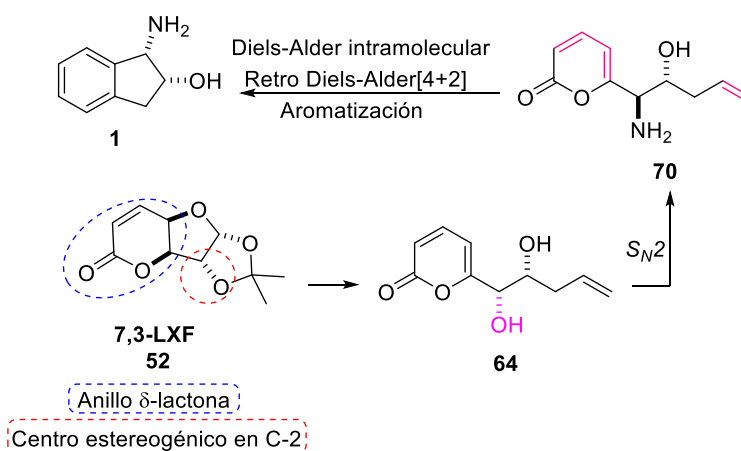
5.4.2. Objetivos particulares

Usar la fuente natural de quiralidad como materia de partida en la síntesis total del (-)-CAI.

Emular la reactividad de la enzima macrofonato sintasa vía una reacción de ciclación intramolecular Diels-Alder/retro Diels-Alder/aromatización biomimética.

Aplicar la reacción tándem de ciclación/retrociclación/aromatización en la pirona quiral **70**.

5.5. Propuesta sintética:

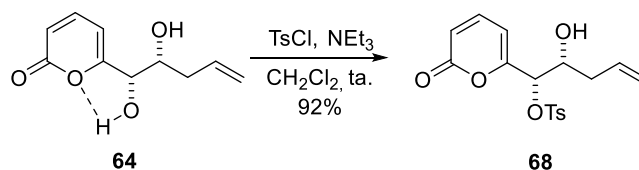


Esquema 19. Propuesta sintética para concluir la síntesis de **1**.

La propuesta sintética retoma los resultados previamente obtenidos de la síntesis estereoselectiva de pironas quirales, donde se aprovecha la ruta sintética que parte del quirón 7,3-LXF **52** hasta la obtención del intermediario diol **64**. Posteriormente, aplicar los avances sintéticos para generar el aminoalcohol **70** mediante una sustitución nucleofílica S_N2 con NaN_3 y una reducción del grupo azida para generar el grupo amino, terminando así con la aplicación de la reacción tándem de ciclación/retrociclación/aromatización en **70** para obtener al biciclo-aminoalcohol **1**.

5.6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La síntesis inició con la fabricación del quirón 7,3-LXF mediante lo reportado por nuestro grupo,³⁸ seguido de la construcción de la pirona **64** mediante la secuencia de reacciones ya reportadas,³⁹ donde mejoramos el rendimiento en la liberación del diol hasta un rendimiento cuantitativo, comparado con los rendimientos anteriores que no sobrepasaban el 70%, esto al reducir gradualmente el tiempo de reacción de 24 horas a sólo 5 minutos. Posteriormente, construimos a **68**, mediante una tosilación regioselectiva del grupo hidroxilo en C1' de **64** con TsCl, mejorando el rendimiento del producto hasta en un 92% (Esquema 20).



Esquema 20. Construcción del compuesto **68**.

³⁸ Ramírez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2178.

³⁹ Pérez-Bautista, J. A.; Meza-León, R. L.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (41), 4560-4562.

Al tener la pirona tosilada **68**, aplicamos la secuencia de reacción S_N2 con NaN_3 en CH_3CN y TBAF, seguido de la reducción del azida a la amina con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ y EtSH ,⁴⁰ sin embargo, se obtuvo como producto al epóxido **72** en la reacción de S_N2 (Esquema 21).

El espectro de RMN de ^1H del producto de reacción con NaN_3 y TBAF mostró la epoxidación de **68** a **71**. Esta conclusión surgió al comparar el espectro de **71** con un epóxido obtenido en experimentos anteriores. Los desplazamientos químicos de las señales correspondientes a los protones enumerados con el número 4 y 5 son muy similares (figura 6).

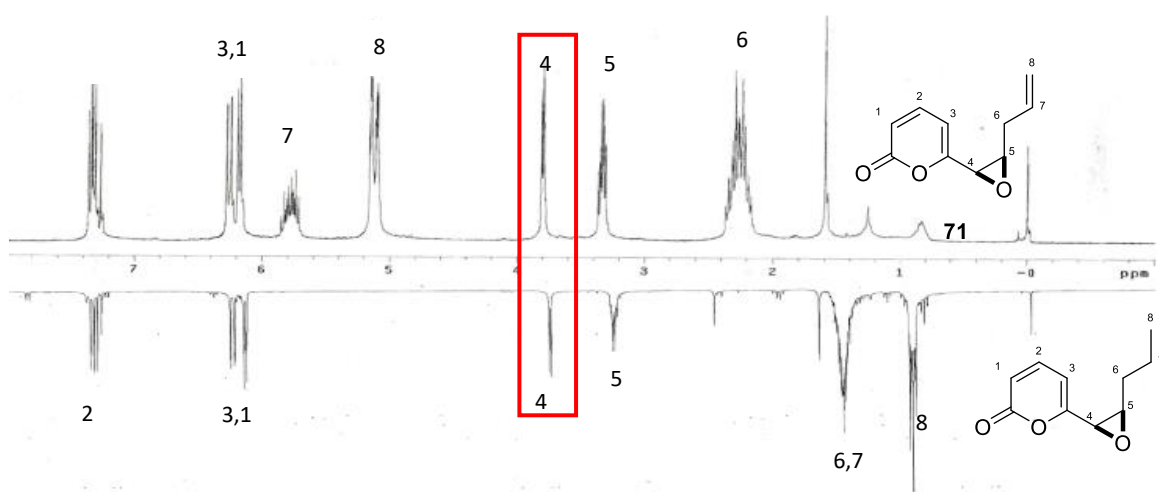
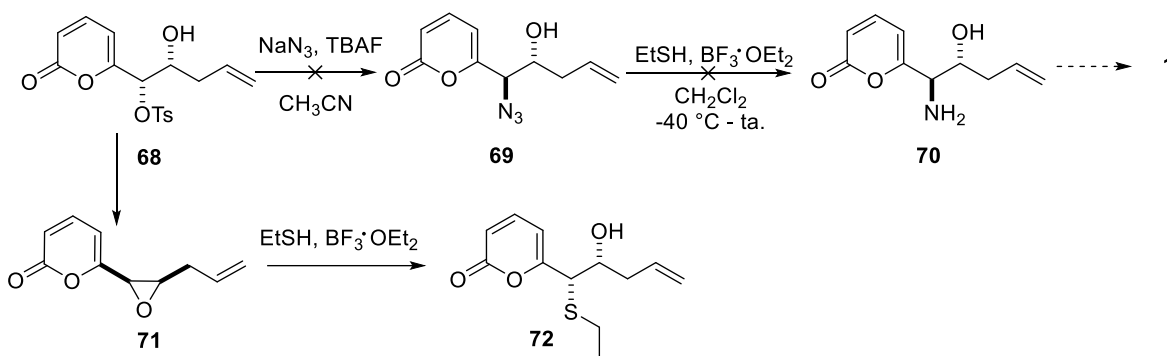


Figura 6. Espectro de RMN ^1H de **71** y comparación de señales con un epóxido conocido.

En consecuencia, el producto de reacción de **71** con $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ y EtSH fue el producto de apertura del epóxido con etanotiol (Esquema 21).

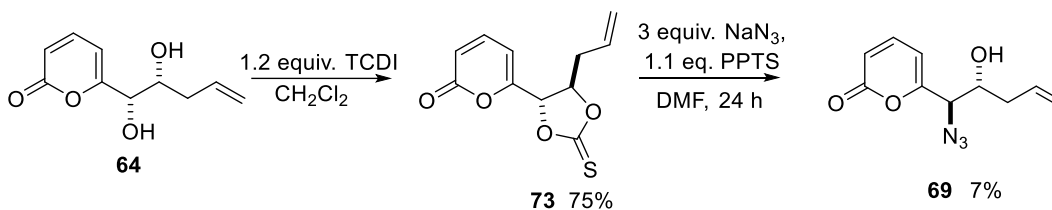
⁴⁰ Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Reddy, K. L.; Devaiah, V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4253–4257.



Esquema 21. Obtención de **72** al someter a **71** a condiciones de reducción.

Paralelamente, tratamos de insertar el grupo azido mediante el precursor tiocarbonato cíclico⁴¹ **73** proveniente del diol vecinal **64**, con la finalidad de evitar la epoxidación.

Mediante una ciclación en el 1,2-diol-**64** con TCDI obtuvimos el tiocarbonato cíclico **73** en rendimientos moderados, posteriormente, con PPTS y NaN₃ en DMF realizamos la apertura del tiocarbonato generando el azidoalcohol **69** en rendimientos muy pobres (Esquema 22).

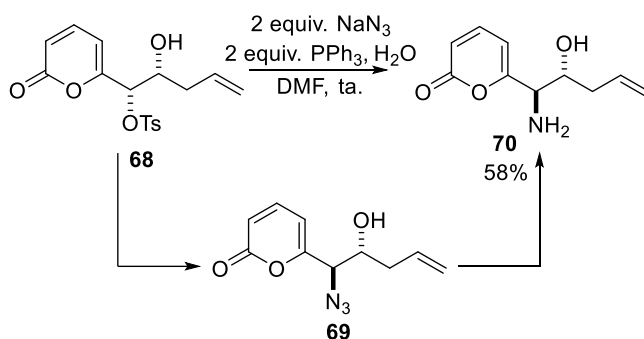


Esquema 22. Construcción del **69** a partir del tiocarbonato cíclico **73** en bajos rendimientos.

A pesar de realizar varios ensayos para mejorar el rendimiento de **69** partiendo del tiocarbonato cíclico, no hubo resultados favorables, por ello realizamos más ensayos con la molécula tosilada **68**.

⁴¹ Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6250-6251.

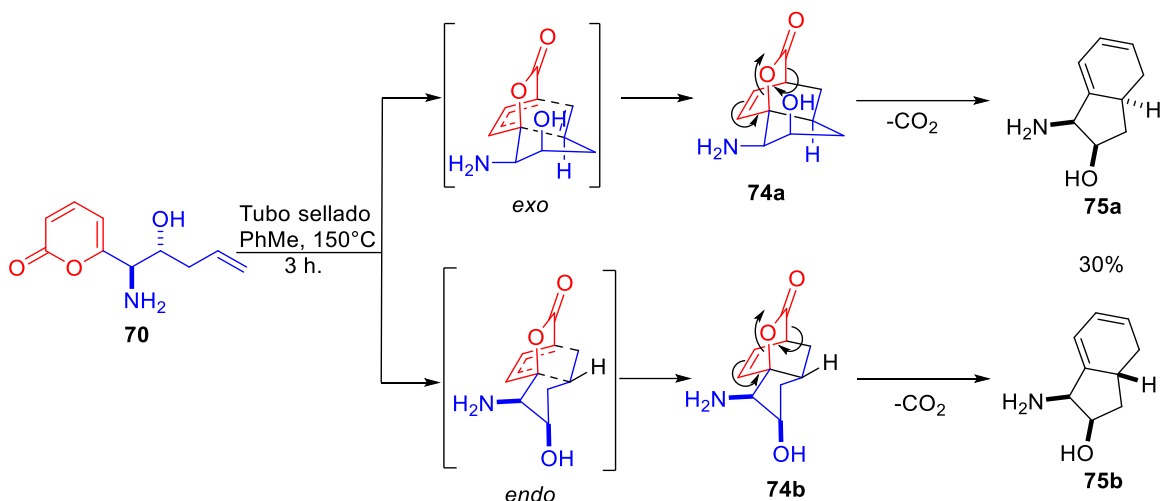
Así que realizamos la reacción de sustitución con NaN_3 en **68** hasta la desaparición de la mp monitoreada por CCF, seguido de la reducción de Staudinger,⁴² adicionando PPh_3 y H_2O al matraz de reacción, aislando el aminoalcohol deseado **70** en rendimientos moderados de hasta el 58% en un *one pot* (Esquema 24).



Esquema 24. Obtención del aminoalcohol **70** en un *one pot*.

Una vez obtenido el aminoalcohol **70** aplicamos el protocolo de reacción tándem, obteniendo el ciclohexadieno **75** en rendimientos moderados después de 3 horas. El espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción mostró la formación de ambos epímeros del ciclohexadieno **75**, provenientes de los estados de transición *exo* y *endo*, inseparables por cromatografía. El aislamiento individual de cada epímero es irrelevante, ya que la aromatización del ciclohexadieno conlleva la pérdida de la estereoquímica de dicho centro (Esquema 25).

⁴² Lin, F. L.; Hoyt, H. M.; Halbeek, H. V.; Bergman, R. G.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2686-2695.

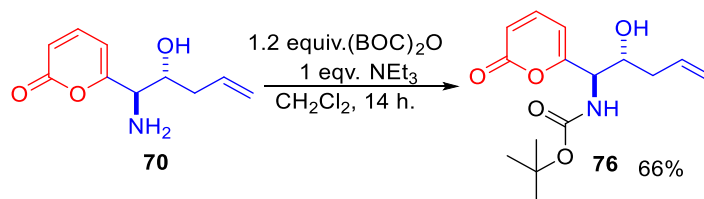


Esquema 25. Epímeros del ciclohexadieno provenientes de la ciclación Diels-Alder seguida de la retroeliminación.

Repetimos el experimento aplicando temperatura por 72 horas con la finalidad de promover la aromatización del intermediario ciclohexadieno, sin embargo, no hubo dicha transformación.

Por tal razón optamos aromatizar a **75** con el uso del agente oxidante DDQ después de terminada la reacción tándem. No obstante, después de la adición de DDQ sólo hubo descomposición del producto por la oxidación del núcleo nitrogenado.⁴³

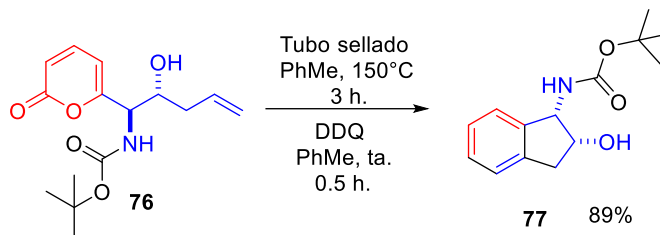
Los resultados previos nos indicaron usar grupos protectores en la amina primaria para aumentar la tolerancia ante el agente oxidante usado. De esta manera accedimos al producto boqueado **76** en un 66% de rendimiento al someter a reacción a **70** con anhídrido de OBoc₂ y Et₃N (Esquema 26).



Esquema 26 Protección de **70** con OBoc₂.

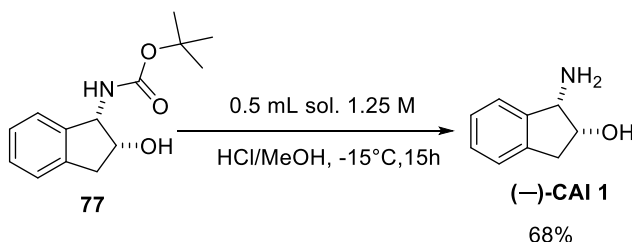
⁴³ Sundberg, R. J.; Théret, M. H.; Wright, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, 26(3), 386.

El producto protegido **76** se sometió a reaccionar con las condiciones de ciclación tándem durante 3 horas, seguido de la adición de DDQ al medio de reacción, accediendo al CAI boqueado **77** después de media hora de reacción en un 89% de rendimiento (Esquema 77).



Esquema 27. Transformación de **76** a **77** por medio de una ciclación D-A/retro D-A/Aromatización in situ.

Como último paso sometimos a **77** a la remoción del grupo protector -Boc usando una solución 1.25 M de HCl en metanol, accediendo de esta manera al (-)-CAI en un 68% de rendimiento (Esquema 28).



Esquema 28. Obtención de **1** después de la remoción del grupo protector.

El análisis del espectro de RMN ^1H coincide con lo reportado en la literatura. Además, se confirmó la estereoquímica gracias al signo negativo del valor obtenido de la medición de su $[\alpha]_D$.⁴⁴ (Figura 6)

⁴⁴ Ghosh, A. K.; Kincaid, J. F.; Haske, M. G. *Synthesis* **1997**, 5, 541-544.

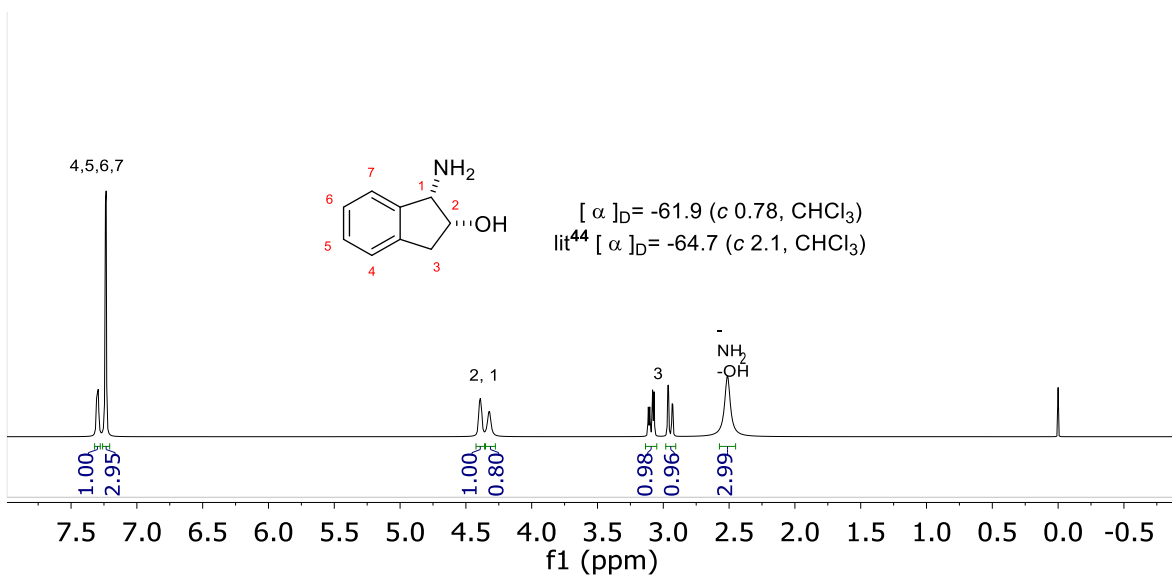


Figura 6. Espectro de RMN ^1H experimental de **1** y comparación del $[\alpha]_{\text{D}}$, experimental con lo reportado.

5.7. Conclusiones:

Accedimos al aminoalcohol **1** en cinco etapas de reacción a partir del intermediario avanzado diol **64** aplicando una ciclación Diels-Alder, retro [4+2] y aromatización en un rendimiento global del 23%. Integrado el uso de la fuente natural de quiralidad como materia de partida, utilizamos la aproximación del quirón para sintetizar al (-)-CAI de manera enantiopura.

Además, realizamos una reacción tándem biomimética Diels-Alder/retro Diels-Alder la cual ya ha sido publicada en otras síntesis totales.⁴⁵

⁴⁵ Cai, Q. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 946-976.

6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.1. Generalidades

Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno a menos que se indique lo contrario.

Los disolventes y los reactivos se manipularon mediante el uso de jeringas, empleando técnicas estándar, y a través de un septum de caucho. Los disolventes utilizados se purificaron por destilación sobre hidruro de calcio: hexano, acetonitrilo, diclorometano, acetato de etilo; tolueno, éter etílico y tetrahidrofurano sobre sodio y benzofenona. El porcentaje indicado en las mezclas de disolventes se refiere al primer componente de las mismas. El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) hasta la desaparición del producto de partida tomando muestra directamente de la mezcla de reacción y neutralizando alícuotas cuando fue necesario.

Los reactivos utilizados provienen de las casas comerciales Aldrich, Acros, Fluka o Merck.

La purificación de los crudos de reacción se realizó por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice, Merck 230-400 mesh, con gradientes de disolventes destilados. La cromatografía en capa fina se llevó a cabo en placas de gel de sílice Merck (Kieselgel 60F-254). El revelado de las placas se realizó con vapores de I₂, molibdato de cerio (235 mL de H₂O, 12 g de molibdato de amonio, 5 g de molibdato de amonio cérico, 15 mL de H₂SO₄ concentrado) o con ayuda de un visor de luz UV (254 nm).

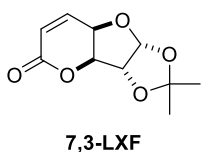
Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y de ¹³C se realizaron en los siguientes aparatos: Varian (300 y 75 MHz) y Bruker (500 y 125 MHz) en cloroformo-*d*, salvo que se indique otro disolvente a 25 °C. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en ppm, utilizando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) y la señal residual del disolvente (TMS, 0.00 ppm y CDCl₃, 77.00 ppm). Para la descripción de los espectros de hidrógeno se emplearon las siguientes abreviaturas: s (simple), d (doble), t (triple), q (cuádruple), quínt (quíntuple), m (múltiple), a (ancho), ap (aparente).

Las rotaciones ópticas se realizaron en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 en la línea D del sodio (589 nm) y se expresan en grados, las mediciones se llevaron a temperatura ambiente y la concentración de la muestra se expresa en g/100 mL.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato MELT-TEMP abierto y no se corrigieron.

6.2. Procedimiento para la síntesis de la δ -lactona α,β -insaturada 7,3-LXF 52

El procedimiento sintético para la obtención del sintón quiral 7,3-LXF 52 se llevó a cabo utilizando la metodología reportada por nuestro grupo.



1.- La sal de fosfonio (2-metoxi-2-oxoetil) trifenilfosfonio **I** se preparó usando la técnica reportada por Lang.⁴⁶ Sobre una solución de trifenilfosfina (5.0 g, 19.0 mmol) en 40 mL de benceno, se adicionó lentamente bromoacetato de metilo (2.12 mL, 19.0 mmol), la mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 4 horas. Finalizada la reacción se filtró y se recuperaron las sales que se lavaron con hexano y se secaron con un flujo de aire, obteniendo un polvo blanco esponjoso (7.14 g, 16.7 mmol) en un rendimiento del 87.5%.

2.- La síntesis de la δ -lactona **52** se realizó utilizando la técnica reportada por Sartillo y colaboradores.⁴⁷ La diacetona-D-glucosa obtenida de forma comercial (5.0 g, 19.21 mmol) se disolvió en 25 mL de acetato de etilo y se enfrió a 0°C, para adicionarle ácido peryódico (4.81 g, 21.13 mmol), la mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente (25°C) y se mantuvo en agitación durante 3 h. Pasado el tiempo la reacción se filtró y se evaporó el disolvente. Como producto de reacción se obtuvo una espuma blanca que se disolvió en 5 mL de etanol y se adicionó a una solución de sal de fosfonio **I** (7.97 g, 19.21 mmol) en KOH/agua a temperatura ambiente. La mezcla reactante se mantuvo en agitación por 3 h.

Al finalizar la reacción, se evaporó el etanol bajo presión reducida quedando una disolución acuosa que se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) y después se acidificó utilizando HCl diluido hasta conseguir un pH = 3. De esta mezcla, mediante extracciones con acetato de etilo

⁴⁶ Lang, R.W.; Hansen, H. *J. Organic Synthesis* **1990**, 7, 232.

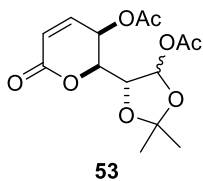
⁴⁷ Ramírez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2178.

(3 x 20 mL), se separó el producto de reacción (un sólido blanco) que una vez deshidratado y concentrado se disolvió en 25 mL de CH₂Cl₂ anhidro y se le adicionó *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (3.96 g, 19.21 mmol) bajo atmosfera de argón. Esta solución se dejó agitando por 2 horas, posteriormente se filtró y se concentró bajo presión reducida.

El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna flash, utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano al 20% consiguiendo a **7,3 LXF** (2.8 g, 13.19 mmol, Rto. = 69.47%) como un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.35 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 4.63 (dd, 1H, *J* = 6.4, 3.6 Hz), 4.83 (m, 2H), 6.02 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 6.25 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 6.97 (dd, 1H, *J* = 10.0, 6.0 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 125 MHz) δ : 26.0, 26.5, 67.4, 82.2, 83.7, 105.1, 112.4, 125.2, 138.6, 160.8.

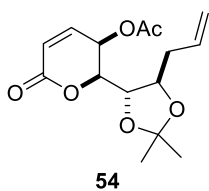
6.3. Procedimiento para la síntesis de (2*S*,3*R*)-2-((4*S*,5*R*/*S*)-2,2-dimetil-5-acetoxi-1,3-dioxolan-4-il)-3-acetoxi-2,3-dihidro-2-*H*-piran-2-ona **53**



El sintón **7,3 LXF** (500 mg, 2.35 mmol, 1.0 equiv.) se disolvió en 0.24 mL de anhídrido acético (242.1 mg, 2.35 mmol, 1.0 equiv.), se enfrió a -10 ° C y se adicionaron 0.14 mL de ácido acético (142.35 mg, 2.35 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla se mantuvo en agitación durante 10 minutos, pasado este tiempo se agregaron lentamente gota a gota 24 μ L de H₂SO₄ concentrado (1.0 μ L de ácido sulfúrico/0.1 mmol de sustrato). La mezcla de reacción se dejó agitando a -10 °C y se monitoreó en estas condiciones hasta la desaparición del producto de partida por CCF (4 h). Para finalizar la reacción se adicionó gota a gota una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta alcanzar un pH = 7.0. La mezcla resultante se llevó a temperatura ambiente y se diluyó con 15 mL de H₂O destilada, después se hicieron extracciones con acetato de etilo (30 mL por 3 veces) y las fases orgánicas juntas se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente y el crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna flash utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano al 50%, obteniéndose la mezcla de diastereoisómeros **53** (0.517 mg, 1.64 mmol, Rto. = 70.0%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.44 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 4.51 (dd, 1H, $J = 8.0, 3.5$ Hz), 4.54 (dd, 1H, $J = 5.5, 3.0$ Hz), 4.75 (dd, 1H, $J = 5.5, 3.0$ Hz), 4.82 (dd, 1H, $J = 7.5, 2.5$ Hz), 5.19 (dd, 1H, $J = 6.0, 3.0$ Hz), 5.50 (dd, 1H, $J = 6.0, 3.0$ Hz), 6.19 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 6.24 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 6.26 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.45 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J = 9.5, 5.5$ Hz), 6.99 (dd, 1H, $J = 10.0, 6.0$ Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 125 MHz) δ : 20.5, 20.6, 21.2, 25.8, 26.2, 26.7, 28.2, 61.0, 61.3, 76.2, 77.2, 77.3, 77.4, 80.0, 92.8, 95.9, 112.9, 113.5, 124.9, 125.1, 139.3, 139.9, 161.0, 161.6, 169.6, 169.7, 169.9, 170.0.

6.4. Procedimiento para la síntesis de (2*S*,3*R*)-2-((4*S*,5*R*)-2,2-dimetil-5-alil-1,3-dioxolan-4-il)-3-acetoxi-2,3-dihidro-2-*H*-piran-2-ona **54**.

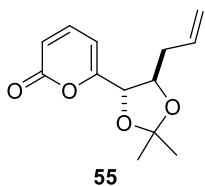


Sobre una disolución de la lactona peracetilada **53** (500 mg, 1.59 mmol, 1.0 equiv.) en CH₂Cl₂ (6 mL/mmol) anhidro, se agregó alil trimetilsilano (731 mg, 6.36 mmol, 4.0 equiv.) a temperatura ambiente y bajo atmosfera de argón. La mezcla se agitó por 10 min y se enfrió a -40 °C para adicionar eterato de trifluoruro de boro (451 mg, 3.18 mmol, 2.0 equiv.) gota a gota durante 10 minutos. Después de la adición, la mezcla se llevó a temperatura ambiente nuevamente y se dejó agitando. La reacción se monitoreó en estas condiciones hasta la desaparición del producto de partida por CCF (24 h). Para finalizar la reacción se adicionó gota a gota 0.2 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y 15 mL de H₂O destilada, después se hicieron extracciones con acetato de etilo (30 mL por 3 veces) y las fases orgánicas juntas se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente y el crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía de columna flash utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano al 50%, se aisló el compuesto alilado **54** (377 mg, 1.27 mmol, Rto. = 80.0%) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.37 (dd, 2H, $J = 8.0, 7.0$ Hz), 3.96 (dd, 1H, $J = 8.0, 3.0$ Hz), 4.24 (dt, 1H, $J = 8.0, 6.0$ Hz), 4.52 (dd, 1H, $J = 3.5, 3.5$ Hz), 5.13 (m, 2H), 5.53 (dd, 1H, $J = 4.5, 3.5$ Hz), 5.84 (ddt, 1H, $J = 17.5, 10.0, 7.0$ Hz), 6.20 (d, 1H, $J = 9.75$ Hz), 6.85 (dd, 1H, $J = 10.0, 5.0$ Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 125 MHz)

δ : 20.8, 26.6, 27.2, 37.0, 62.4, 75.4, 75.9, 78.1, 109.7, 118.2, 124.6, 133.0, 140.1, 162.0, 170.1.

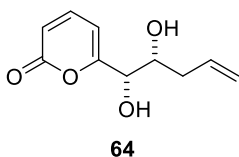
6.5. Procedimiento para la síntesis de 6-((4*S*,5*R*)-5-Alil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2*H*-piran-2-ona **55**.



En un matraz de bola de 25 mL cargado con el substrato **54** (300 mg, 1.0 mmol) se adicionó una solución de Pd(OAc)₂ (6.8 mg, 0.03 mmol) y PPh₃ (8.0 mg, 0.03 mmol) en dioxano (3 mL) seguido de NEt₃ (0.11 mL, 1.5 mmol). La mezcla resultante se puso en agitación y se llevó a temperatura de reflujo por 3h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se removieron los sólidos por filtración sobre celite, el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna flash utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo /hexano al 25% para obtener 200 mg de **41** como un aceite amarillo en un 85% de rendimiento.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 1.48 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.46 (dtt, 1H, $J = 14.5, 7.0, 1.0$ Hz), 2.62 (m, 1H), 4.19 (ddd, 1H, $J = 8.0, 7.0, 4.0$ Hz), 4.35 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.15 (ap dm, 1H, $J = 10.0$ Hz), 5.19 (dq, 1H, $J = 17.0, 1.5$ Hz), 5.85 (m, 1H), 6.25 (dd, 1H, $J = 9.5, 1.0$ Hz), 6.33 (dt, 1H, $J = 6.5, 1.0$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J = 9.5, 6.5$ Hz). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ : 26.2, 27.2, 36.5, 78.3, 79.3, 102.5, 110.4, 115.1, 118.4, 132.8, 143.1, 161.4, 162.4.

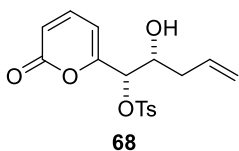
6.6. Procedimiento para la síntesis de 6-[(1*S*,2*R*)-1,2-dihidroxi-4-en-1-il]-2*H*-piran-2-ona **64**.



En un matraz de bola de 50 mL provisto de un agitador magnético, se colocó la 2-pirona **55** (400 mg, 1.69 mmol, 1 equiv.) en 3 mL de una mezcla de CH₃COOH:H₂SO₄:H₂O 46:16:38% V:V:V. La solución resultante se agitó por 2 minutos hasta que se consumió la materia prima monitoreada por CCF. Finalizada la reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las fases orgánicas juntas se deshidrataron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron para remover sólidos. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó en cromatografía de columna flash utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano al 60 % para obtener 213 mg de **64** como un polvo blanco en rendimiento cuantitativo.

Pf = 91–93 °C. $[\alpha]_D^{20} = -136.0$ ($c = 1.0$, CH₃OH); **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.41 (ap t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.07 (d, 2H, 8.0 Hz), 4.10 (m, 1H), 2.34 (a, 1H), 4.33 (dd, 1H, $J = 7.9$, 2.9 Hz), 5.2 (m, 2H), 5.86 (ddt, 1H, $J = 17.0$, 10.5, 7.0 Hz), 6.21 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 6.4 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J = 9.3$, 6.5 Hz). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 38.1, 70.8, 72.4, 102.8, 114.4, 119.1, 133.6, 143.7, 162.0, 164.0 **EMAR-FAB** (m/z): [M+H]⁺ calculado para C₁₀H₁₂O₄ 197.0814, encontrada 197.0821.

6.7. Procedimiento para la síntesis de (1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-(2-oxo-2*H*-piran-6-il)-pent-4-en-1-il 4-methylbencenosulfonato **68**.

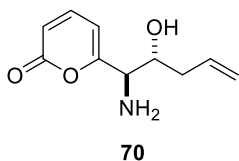


En un matraz redondo de 25 mL, provisto de un agitador magnético, se cargó el diol **64** (200 mg, 1.02 mmol, 1 equiv.) bajo atmosfera de argón y se le adicionó CH₂Cl₂ (10 mL/mmol) a temperatura ambiente, se agregó NEt₃ (0.21 mL, 1.53 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla se colocó en agitación 5 minutos y después se adicionó TsCl (233.1 mg, 1.22 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla resultante se mantuvo en agitación y se monitoreó hasta la desaparición del producto de partida por CCF (24 horas). Al finalizar la reacción se evaporó el disolvente y el crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía de columna flash utilizando como eluyente

una mezcla de acetato de etilo/hexano al 20% obteniendo el compuesto tosilado **38** (329 mg, 0.94 mmol, Rto. = 92%) como un líquido color amarillo claro.

$[\alpha]_D^{20} = -93.8$ ($c = 1.01$, CHCl_3); **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ :** 2.21 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 4.07 (dt, $J = 7.5$, 5Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 17$, 1.5 Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 10$, 1.5Hz, 1H), 5.75 (ddt, $J = 17.5$, 10.5, 7 Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 9.5$, 1H), 6.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 9.5$, 6.5 Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 2H); **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 21.8, 37.2, 70.6, 80.7, 105.4, 116.0, 119.3, 128.1 (2C), 130.0 (2C), 132.6, 133.1, 142.6, 145.7, 158.2, 160.6

6.8. Procedimiento para la elaboración del 6-((1*R*,2*R*)-1-amino-2-hidroxipent-4-en-1-il)-2*H*-piran-2-ona **70**.

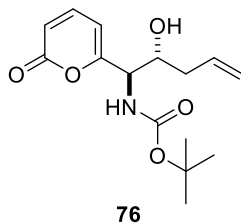


La pirona tosilada **68** (30 mg, 0.085 mmol) junto con la NaN_3 (11.2 mg, 0.17 mmol) se disolvieron en DMF (0.5 mL) anhidro a temperatura ambiente bajo atmosfera inerte. La mezcla resultante se mantuvo en agitación por 6 horas; pasado el tiempo, se adicionó PPh₃ (34.7 mg, 0.17 mmol) y se siguió agitando por 30 min más para finalmente agregar 3 gotas de agua destilada. Una vez que la mezcla reactante adquirió un aspecto homogéneo se diluyó con 1 mL de agua destilada y se extrajo con 5 mL de acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se deshidrató con NaSO_4 y se concentró bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó en cromatografía de columna Flash en un sistema 80:10:10 (Hexano/AcOEt/MeOH) obteniéndose 68 mg de un aceite translucido color verde claro (Rto. = 58%).

$[\alpha]_D^{20} = +36.6$ ($c 1.0$, CHCl_3). **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 1.8 (s, 5H), 2.2 (m, 1H), 2.39 (dddd, $J = 14.5$, 6, 3.5, 1.5 Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.94 (ddd, $J = 9$, 5.5, 3.5 Hz, 1H), 5.14-5.16 (m, 1H), 5.18 (dd, $J = 3$, 2 Hz, 1 H), 5.84 (dddd, $J = 17.45$, 9.5, 8, 6 Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 9.5$, 1 Hz, 1H), 6.25 (dt, $J = 7$, 1 Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.5$, 6.5 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 37.64, 58.07, 72.2, 103.5, 114.7, 119.2, 134.4, 143.8, 162.4, 166.1.

6.9. Procedimiento para la elaboración del *tert*-butil ((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-(2-oxo-2*H*-piran-6-il)pent-4-en-1-il)carbamato **76**.

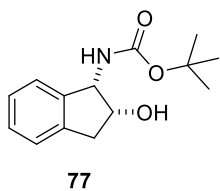


En un matraz provisto de una barra magnética se adicionó el aminoalcohol **70** (80 mg, 0.41 mmol). En condiciones anhidras se disolvió con 2 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Posteriormente, se adicionó la NEt₃ (0.06 mL, 41.4 mg, 0.41 mmol) y a los 5 minutos de agitación se agregó 2 mL de solución de O(Boc)₂ (134.15 mg, 0.61 mmol) en 1 mL de CH₂Cl₂. Terminada la reacción, el crudo de reacción se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (2 mL por tres veces), posteriormente se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 mL por tres veces) y para terminar se lavó con agua destilada (2 mL por tres veces). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna flash en un sistema 50% AcOEt/Hexano. Se obtuvo 80 mg del aminoalcohol boqueado en un rendimiento del 66% como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = +87.8$ (*c* 1.0, CHCl₃), **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ** : 1.43(s, 9H), 2.35 (ap. d, *J* = 3 Hz, 1H), 2.23 (dt, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 2.35 (ap. d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.42 (dt, *J* = 14.5, 5.5 Hz, 1H), 3.94 (dt, *J* = 12, 6 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 9, 6 Hz, 1H), 5.15-5.2 (m, 2H), 5.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.82 (ddt, *J* = 17.5, 10.5, 7 Hz, 1H), 6.22-6.26 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 9, 6.5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 28.63 (3C), 38.74, 56.73, 71.65, 80.8, 105.2, 115.2, 119.65, 133.66, 143.85, 155.32, 162.05, 162.3.

6.10. Procedimiento para la elaboración del *tert*-butil ((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indan-1-il) carbamato **77**.

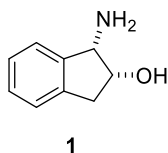


En un tubo de vidrio se depositó el aminoalcohol boqueado **76** (20 mg, 0.07 mmol) y se disolvió en tolueno (2 mL) anhidro, el sistema se purgó con nitrógeno y se selló herméticamente. La disolución se mantuvo en agitación a 150° C por 3 horas. Pasado el tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó a la mezcla de reacción DDQ y se dejó en agitación por 0.5 horas. Terminada la reacción, la mezcla se filtró sobre una bicapa de gel de sílice/celite y la solución obtenida se sometió a presión reducida para remover el disolvente. El crudo de reacción se purificó sobre gel de sílice en columna flash con un sistema 20% acetato de etilo/hexano

$[\alpha]_D^{20} = +10$ (*c* 1.0, CHCl₃). **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ : 1.5 (s, 9H), 2.94 (dd, *J* = 16.5, 2.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 16.5, 2.5 Hz, 1H), 4.6 (t, *J* = 5Hz, 1H), 5.0 (ap. d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.18 (ap. d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.2-7.235 (m, 3H), 7.274-7.299 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 28.7 (3C), 39.7, 59.2, 74.0, 80.2, 124.8, 125.6, 127.4, 128.5, 140.2, 141.1, 156.6

6.11. Procedimiento para la elaboración del (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-indan-2-ol **1**.



En un tubo de ensayo de 25 mL se pesó el aminoalcohol boqueado **77** (30 mg, 0.101 mmol) y se llevó a temperatura de -15°C. Posteriormente se adicionó 0.5 mL de una solución 1.25 M de HCl en MeOH al tubo de reacción. Se tapó y se dejó en agitación durante la noche. Terminada la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida, se adicionó 2 mL de H₂O y se lavó 3 veces con CH₂Cl₂. Posteriormente las aguas madres se llevó a un pH básico con una solución 1M de hidróxido de sodio, seguido de extracciones con acetato de etilo. Se obtuvo el (-)-CAI (12 mg, 0.08 mmol, Rto. = 67%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20} = -61.9$ (*c* 0.78, CHCl₃). **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 2.51 (s, 3H), 2.95 (dd, *J* = 16.5, 3 Hz, 1H) 3.09 (dd, *J* = 16.5, 5.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 3 Hz, 3H), 7.3 (dd, *J* = 6.5, 3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 39.68, 59.77, 73.01, 124.25, 125.77, 127.29, 128.34, 141.23, 144.04.

7. CAPÍTULO 2

“En Ruta Hacia La Síntesis Total De Las Criptoconcatonas K y L Usando La Aproximación del Quirón (*Chiron Approach*)”

7.1. Introducción

El género *Cryptocarya* se ha hecho de renombre en la comunidad científica debido a que sus extractos alcohólicos poseen efectos farmacológicos importantes.⁴⁸ Varios grupos de investigación aislaron de ellos, alcaloides, flavonoides y derivados de α -pironas.

Yang⁴⁹ en 2016 aisló dos arilalquenil-lactonas- α,β -insaturadas **78** y **79**, extraídas de las hojas y tallos de *Cryptocarya concinna* (Figura 7a). Dichos metabolitos secundarios fueron determinados estructuralmente por masas y RMN, y la estereoquímica por dicroísmo circular, los cuales, guardan gran similitud estructural con la criptoconcatona H⁵⁰ **80**, por lo que a **78** y **79** se les asignó el nombre de criptoconcatonas K y L respectivamente (Figura 7b).

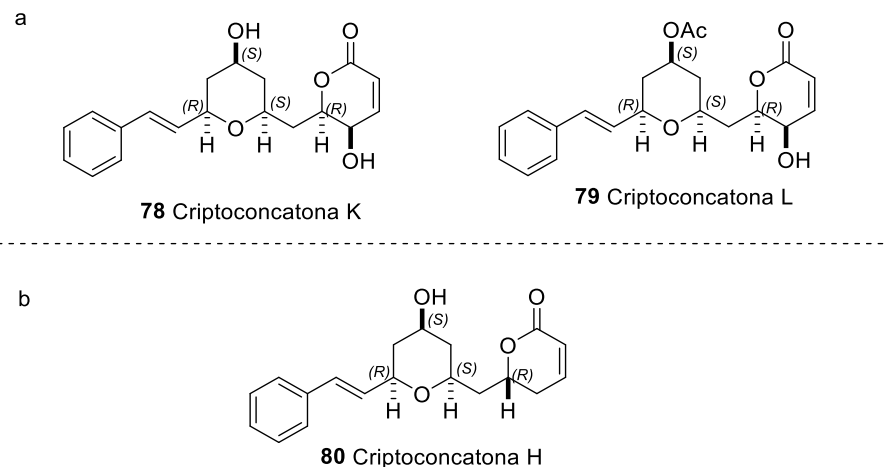


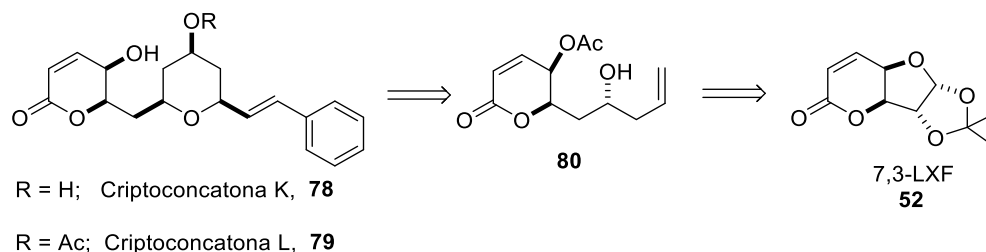
Figura 7. Metabolitos secundarios aislados de *Cryptocarya concinna*.

⁴⁸ a) Huang, H-W.; Chung, Y-A.; Chang, H-S.- Tang, J-Y.; Chen, I-S.; Chang, H-W. *The Scientific World Journal* **2014**. b) Chang, H.W.; Tang, J. Y.; Yen, C.Y.; Chang, H. S.; Huang, H. W.; Chung, Y. A.; Chen, I. S.; Huang, M. Y. *Int. J. Radiat. Biol.* **2016**, 92(5), 263-272.

⁴⁹ Yang, B. Y.; Shi, Y.M.; Luo, J. G.; Kong, L. Y. *Nat. Prod. Res.* **2016**, 31(12), 1409-1413.

⁵⁰ Yang, B-Y.; Kong, L-Y.; Wang, X-B.; Zhang, Y-M.; Li, R-J.; Yang, M-H; Luo, J-G. *J. Nat. Prod.* **2015**, 79, 196-203.

Como se ha abordado en la introducción general, la experiencia en el manejo del *chiron approach* con la química de los carbohidratos, nos permite usar a intermediarios avanzados como quirones en la síntesis de moléculas cada vez más complejas. Este caso no es la excepción, ya que partiendo de la 7,3-LXF hemos obtenido intermediarios avanzados que permitirían construir el ciclo lactónico quiral de **78** y **79**. No obstante, el reto para la obtención de las criptoconcatonas es la construcción estereoselectiva del ciclo pirano *cis*-2,4,6-sustituido, por lo tanto, proponemos que **78** y **79** se pueden obtener a partir del intermediario **80**, que a través de una reacción de Prins con el cinamaldehído, nos permitiría acceder a sus estructuras base (Esquema 29).



Esquema 29. Planteamiento de la obtención de **78** y **79** a partir de **52**.

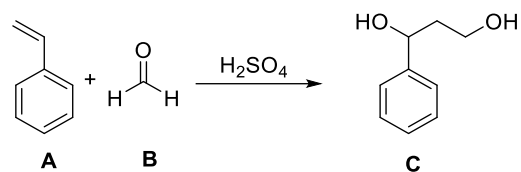
7.2. ANTECEDENTES

7.2.1. Reacción de Prins.

Hendrik Jacobus Prins⁵¹ en 1920 publicó una reacción de acoplamiento C-C entre el estireno **A** con el formaldehído **B**, mediada por ácido sulfúrico para generar el β-feniltrimetil glicol **C** (Esquema 30). Más tarde, en la década de los 30's dicha reacción tomó relevancia en la síntesis de 1,3 butadiolos para la fabricación de caucho sintético; es así que la reacción tomó tanta relevancia, reconociéndole con el nombre de Prins.⁵²

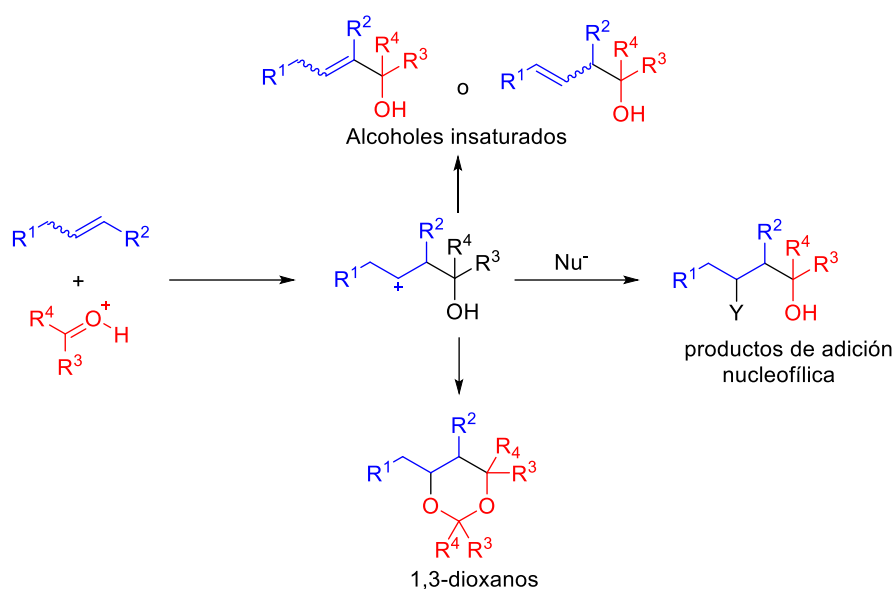
⁵¹ Prins, H. J. *J. Chem. Soc.* **1920**, 118(1), 42.

⁵² Arundale, E.; Mikeska, L. A. *Chem. Rev.* **1952**, 51(3), 505–555.



Esquema 30. Acoplamiento C-C entre estireno y formaldehído hecho por Prins

Bajo condiciones apropiadas de temperatura, presión y/o uso de catalizadores,⁵³ los aldehídos pueden reaccionar con olefinas para generar productos específicos como los 1,3-dioles, 1,3-dioxanos o alcoholes insaturados (Esquema 31).



Esquema 31. Productos obtenidos de la variación en las condiciones de condensación Prins.

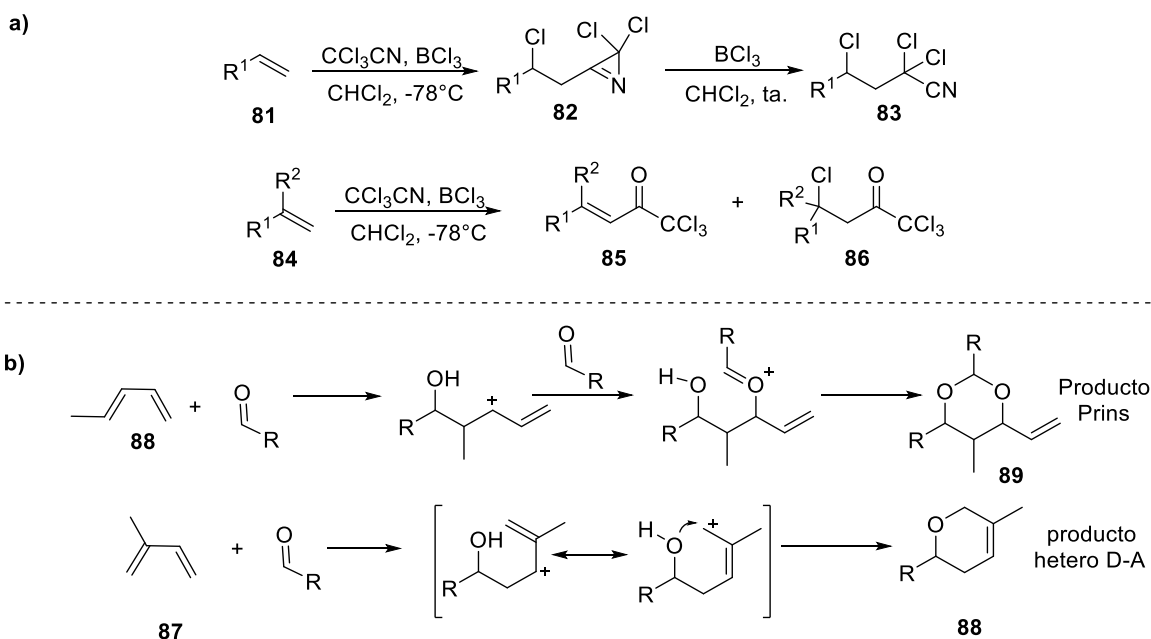
No obstante, la morfología estructural de los reactantes también influye en el resultado de la condensación; la reacción entre nitrilos electrodeficientes⁵⁴ con olefinas monosustituidas (**81**) generan α,α,γ -tricloroalquilnitrilos (**83**), mientras que las olefinas 1,1-disustituidas (**84**) generan β -clorocetonas (**86**) (Esquema 32a). Otro ejemplo es la condensación catalizada con TfOH⁵⁵ en dienos alquilados en posición C1 (**88**) con aldehídos,

⁵³ Pastor, I. M.; Yus, M. *Cur. Org. Chem.* **2007**, *11*, 925-957.

⁵⁴ Hamana, H.; Sugawara, T. *Chem. Lett.*, **1985**, *14*(7), 921-924.

⁵⁵ Aggarwal, V. K.; Vennall, G. P.; Davey, P. N.; Newman, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*(14), 2569-2572.

generando el producto dioxano de Prins **89**, mientras que si el sustituyente se encuentra en C2 (**87**) genera un producto hetero Diels-Alder asincrónico **88** (Esquema 32b).



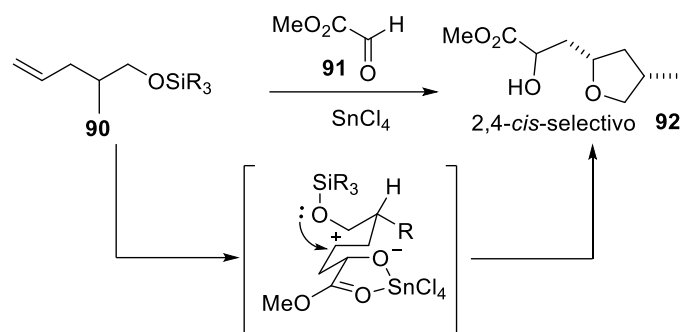
Esquema 32. Influencia que tienen la estructura de los reactantes en los productos de reacción.

La capacidad de modificar las condiciones de reacción a voluntad, sumado a la influencia que tiene el sustrato sobre el resultado del producto, fue aprovechado en la diversificación de los productos, incluso para generar furanos y piranos, heterociclos de 5 y 6 miembros respectivamente, presentes en muchos productos naturales

7.2.2. Construcción de furanos

Mikami⁵⁶ accedió a tetrahydrofuranos *cis*-2,4-sustituidos **92** mediante una condensación de Prins estereoselectiva dirigida por el sustrato silil éter-bishomoalílico **90** con metil glioxilato **91** catalizado con SnCl₄ (Esquema 33).

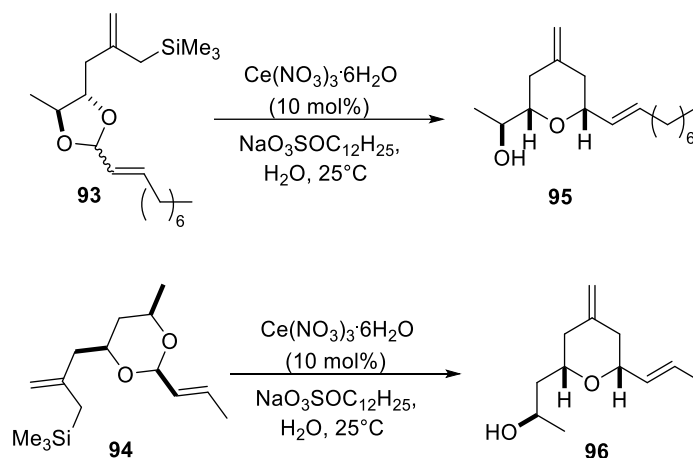
⁵⁶ Mikami, K.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33(42), 6315-6318.



Esquema 33. Tetrahidrofurano *cis*-2,4-sustituido construido a través del ataque nucleofílico intramolecular del silil éter catión bishomoalílico.

7.2.3. Construcción de ciclos píranos

Una curiosa forma de acceder a piranos 2,6-*cis*-sustituidos la hizo Floreancig,⁵⁷ quien partió de acetales de 1,2-dioxolanos **93** y 1,3-dioxanos α,β -insaturados **94**. Dicha reacción procede dentro de micelas en medio acuoso y ácidos de Lewis, formando el ion oxocarbenio en el acetal, seguido del ataque nucleofílico de la olefina activada por el alilsilano, generando el producto pirano 2,6-disustituido **95** y **96** con insaturación exocíclica en posición 4 (Esquema 34).



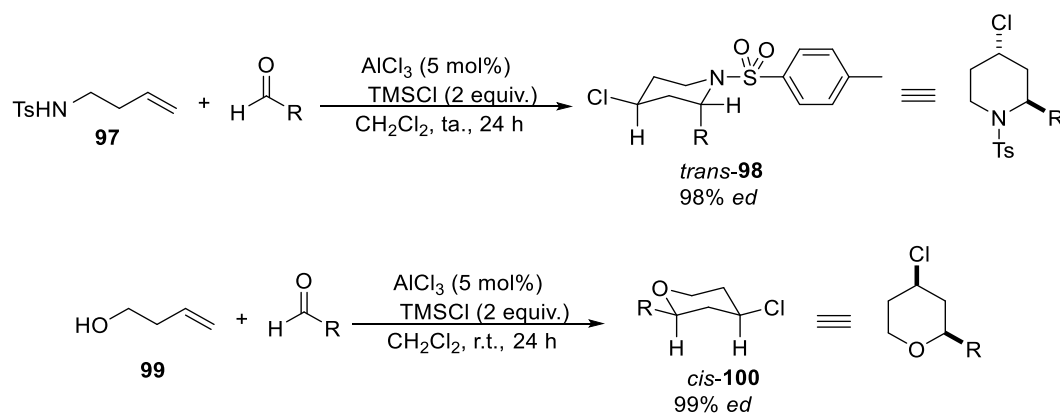
Esquema 34. Obtención de píranos *cis*-2,6-sustituidos provenientes de dioxolanos y dioxanos α,β -insaturados

Existen otras metodologías que construyen tetrahidropiranos sustituidos usando alcoholes homoalílicos, aldehídos y ácidos de Lewis en cantidades catalíticas.

⁵⁷ Aubelle, D. A.; Lee, C. A.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2003**, 5(23), 4521-4523.

El equipo de Ming Li⁵⁸ realizó ciclaciones Prins en olefinas desactivadas de *N*-tosilhomoflamina **97** y/o alcohol homoalílico **99** con aldehídos, y halogenuros de TMS como fuente de halógenos, obteniendo respectivamente *trans*-4-halopiperidinas-2-sustituidas **98** y *cis*-4-halotetrahidropiranos-2-sustituidos **100**.

Los avances destacables en la obtención de estos productos es la estereoselectividad dictada por la disposición ecuatorial de los sustituyentes voluminosos en los estados de transición (Esquema 35).



Esquema 35. Construcción diastereoselectiva de *trans*-**98** y *cis*-**100** partiendo de *N*-tosilhomoflamina y alcohol homoalílico respectivamente.

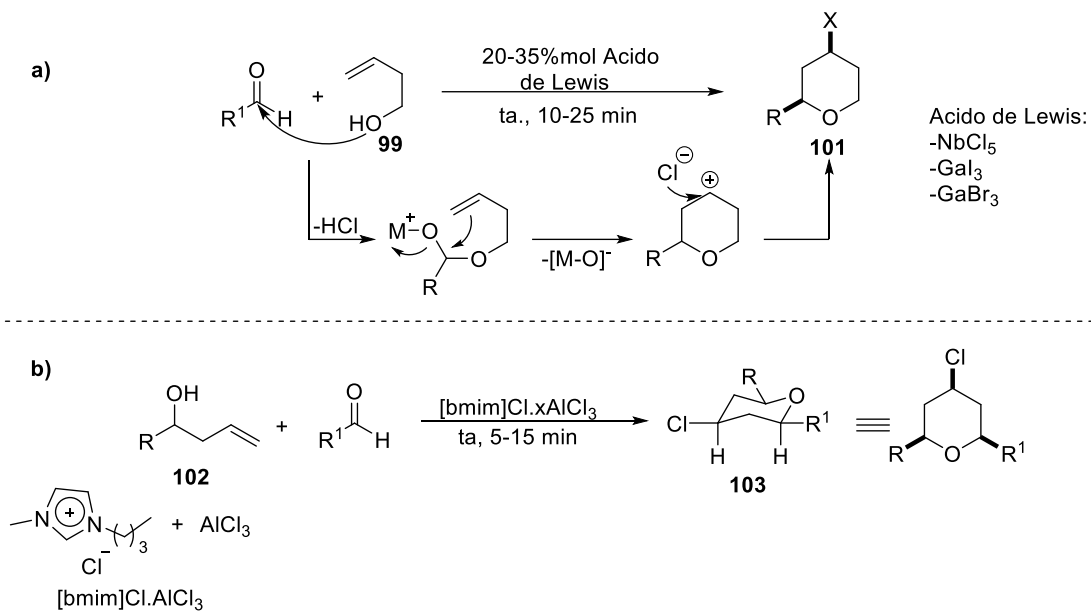
La forma más sencilla de obtener tetrahidropiranos *cis*-2,4- y *cis*-2,4,6-sustituidos es acoplando alcoholes homoalílicos con aldehídos en medios suaves, usando ácidos de Lewis⁵⁹ como el NbCl₅, GaI₃ o el GaBr₃ (Esquema 36a)

Los líquidos iónicos⁶⁰ son un medio alternativo para la reacción convencional de Prins, generando *cis*-4-cloro-tetrahidropiranos-2,6-disustituidos **103** con alto *ed* (Esquema 36b).

⁵⁸ Liu, G. Q.; Cui, B.; Xu, R.; Li, Y-M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5144, 5161.

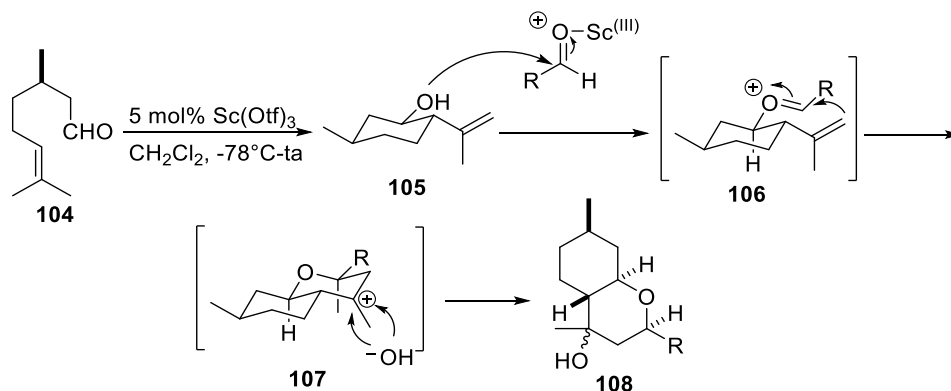
⁵⁹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Gupta, M. K.; Biswas, S. K. *Synthesis* **2004**, *16*, 2711–2715.

⁶⁰ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, M. S.; Niranjana, N.; Prasad, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1779-1783.



Esquema 36. Obtención de tetrahidropiranos *cis*-sustituídos usando alcoholes homoalíficos.

Un factor importante en la condensación entre olefinas y aldehídos es el uso adecuado del catalizador. Un ejemplo, es la formación del intermediario isopulegol **105** a partir del (*R*)-citronelal **104** mediante una reacción carbonil-ene intramolecular mediada por Sc(OTf)₃ con la correspondiente ciclación de Prins catalizada por el mismo acido de Lewis⁶¹ (Esquema 37).



Esquema 37. Transformación del (*R*)-citronelal a isopulegol vía una ciclación carbonil-ene intramolecular y posterior ciclación Prins catalizado por Sc(OTf)₃.

⁶¹ Yadab, J. S.; Subba-Reddy, B. V.; Ganesh, A. V.; Narayana-Kumar, G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51(22), 2963-2966.

Motivados por la arquitectura estructural y la actividad anticancerígena de las criptoconcatonas K y L, decidimos enfocar nuestros esfuerzos en desarrollar la primera síntesis total de estos productos naturales, y así lograr la asignación de la configuración absoluta de ambos metabolitos secundarios.

7.3. OBJETIVOS:

7.3.1. Objetivo general

Realizar la primera síntesis total enantiopura de los productos naturales criptoconcatonas K y L

7.3.2. Objetivos particulares

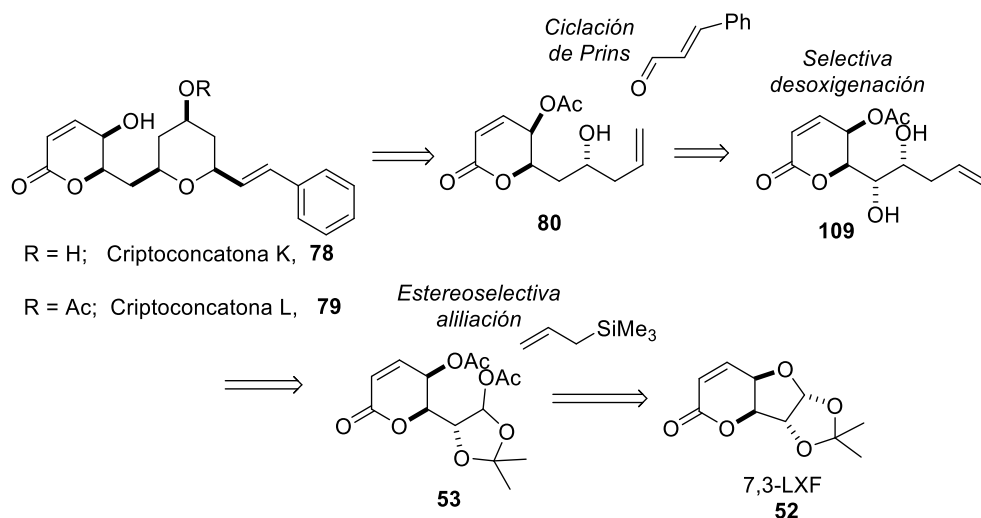
Revisar o confirmar la configuración absoluta de las criptoconcatonas K y L.

Usar el sintón o quirón 7,3,-LXF como materia de partida en la construcción del núcleo lactónico presente en los metabolitos naturales.

Realizar una reacción de condensación Prins para construir el núcleo pirano de las criptoconcatonas.

7.3.3. Propuesta sintética

Nuestra estrategia sintética se basa en el uso del Quirón 7,3-LXF **52** (*lactone xylofuranose derivative*) para construir el intermediario avanzado **80** que contiene el núcleo lactónico quiral y como etapa clave usar una reacción de ciclación Prins entre el alcohol homoalílico quiral **80** y el *trans* cinamaldehído para construir el núcleo pirano. Una desoxigenación selectiva del 1,2-diol **109** y una alilación estereoselectiva del acetal **53** serían necesarios para acceder a estos intermediarios avanzados (Esquema 38).

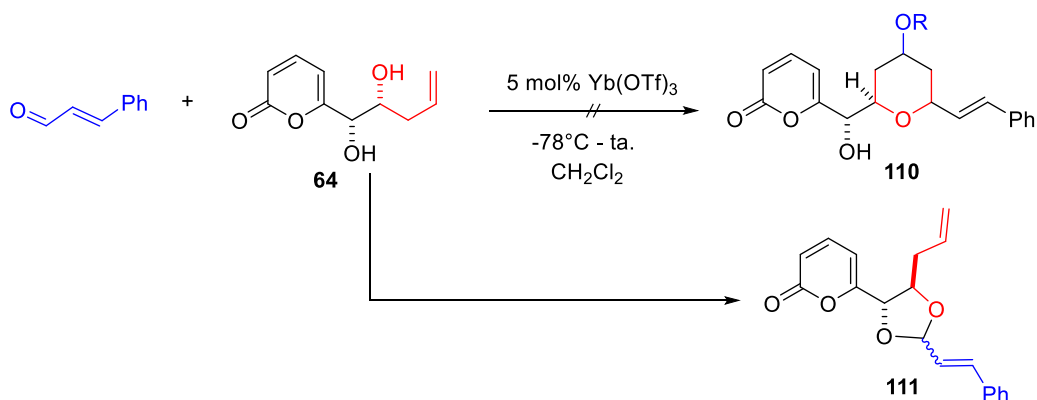


Esquema 38. Plan retrosintético para la obtención de las criptoconcatonas K y L.

7.4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo a nuestra estrategia sintética, el núcleo tetrahidropirano se construirá con una ciclación intermolecular Prins. Para tal propósito realizamos experimentos para probar las condiciones de ciclación, usando cinamaldehído y la pirona-diol **64**, que posee la fracción alcohol homoalílico.

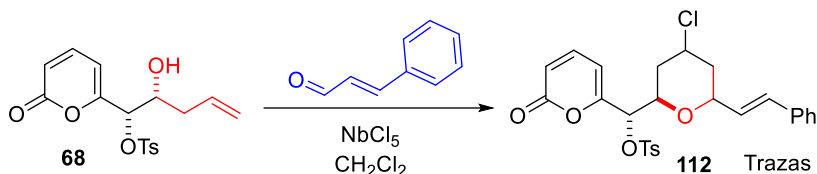
La primera prueba de condensación la realizamos usando $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, debido a que no teníamos al $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ en el laboratorio. Sin embargo, no se obtuvo el producto Prins **110**, sino la condensación de la fracción 1,2-diol de **64** con el cinamaldehído generando el estiril-acetal **111** (Esquema 39).



Esquema 39. Formación del estiríl-acetal **111** catalizado por un ácido de Lewis.

Posteriormente, probamos las mismas condiciones de reacción con la molécula pirona α -tosilada **68**, con la finalidad de evitar la formación del acetal al estar sustituido el alcohol de C1'. Sin embargo, no observamos transformación alguna.

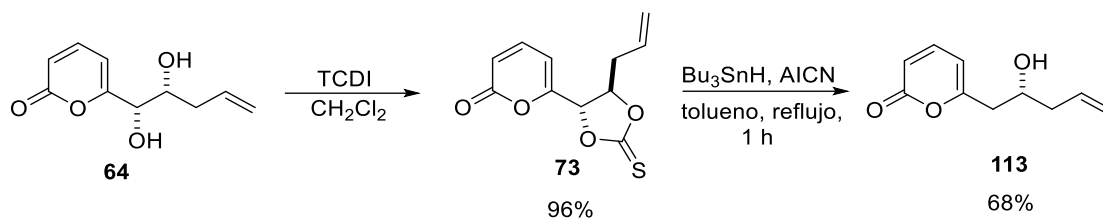
El uso de otros ácidos de Lewis mostró el mismo resultado, no obstante, el NbCl₅ promovió la formación de un producto difícil de caracterizar por RMN ¹H debido a la poca cantidad aislada, pero las señales observadas daban indicio de la formación del producto Prins **112** (Esquema 40).



Esquema 40. Obtención de **112** en trazas.

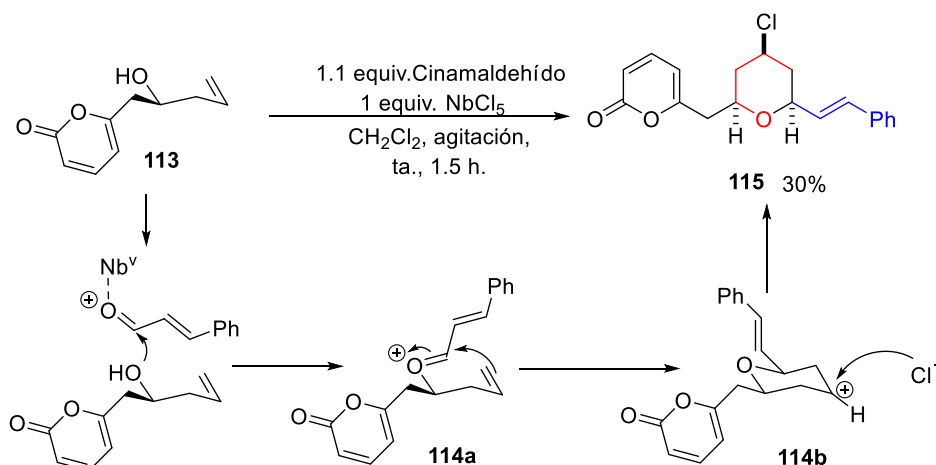
Con base en los resultados anteriores, propusimos usar a la pirona α -desoxigenada **113** como molécula modelo. Este alcohol homoalílico **113** es un análogo de la pirona previamente reportada por nuestro grupo,³⁴ con la diferencia de poseer una insaturación terminal en la cadena pentífica.

El alcohol homoalílico **113** lo construimos aplicando una reacción de desoxigenación radicalaria Barton-McCombie en el xantato cíclico **73**, obtenido de la ciclación de **64** con TCDI en un rendimiento del 65% en dos pasos (Esquema 41).



Esquema 41. Síntesis del alcohol homoalílico **113** a partir de la molécula del diol quiral **64**

Una vez obtenida la pirona desoxigenada **113** se realizó la reacción de ciclación Prins. El uso de esta pirona ofreció excelentes resultados en combinación con el NbCl_5 , ya que generó el ciclo tetrahidropirano deseado **115** en rendimiento bajo (Esquema 42).



Esquema 42. Producto de ciclación de Prins en un 30% de rendimiento.

El análisis del espectro de RMN de ^1H y ^{13}C de **115** indicó la formación del ciclo tetrahidropirano 4-cloro-2,6-sustituido, con estereoquímica *cis*-2,4,6-, determinada por las constantes de acoplamiento de los protones axiales de dichas posiciones respecto a sus protones vecinos, sin embargo, falta realizar el experimento NOESY para corroborar la estructura propuesta (Figura 8)

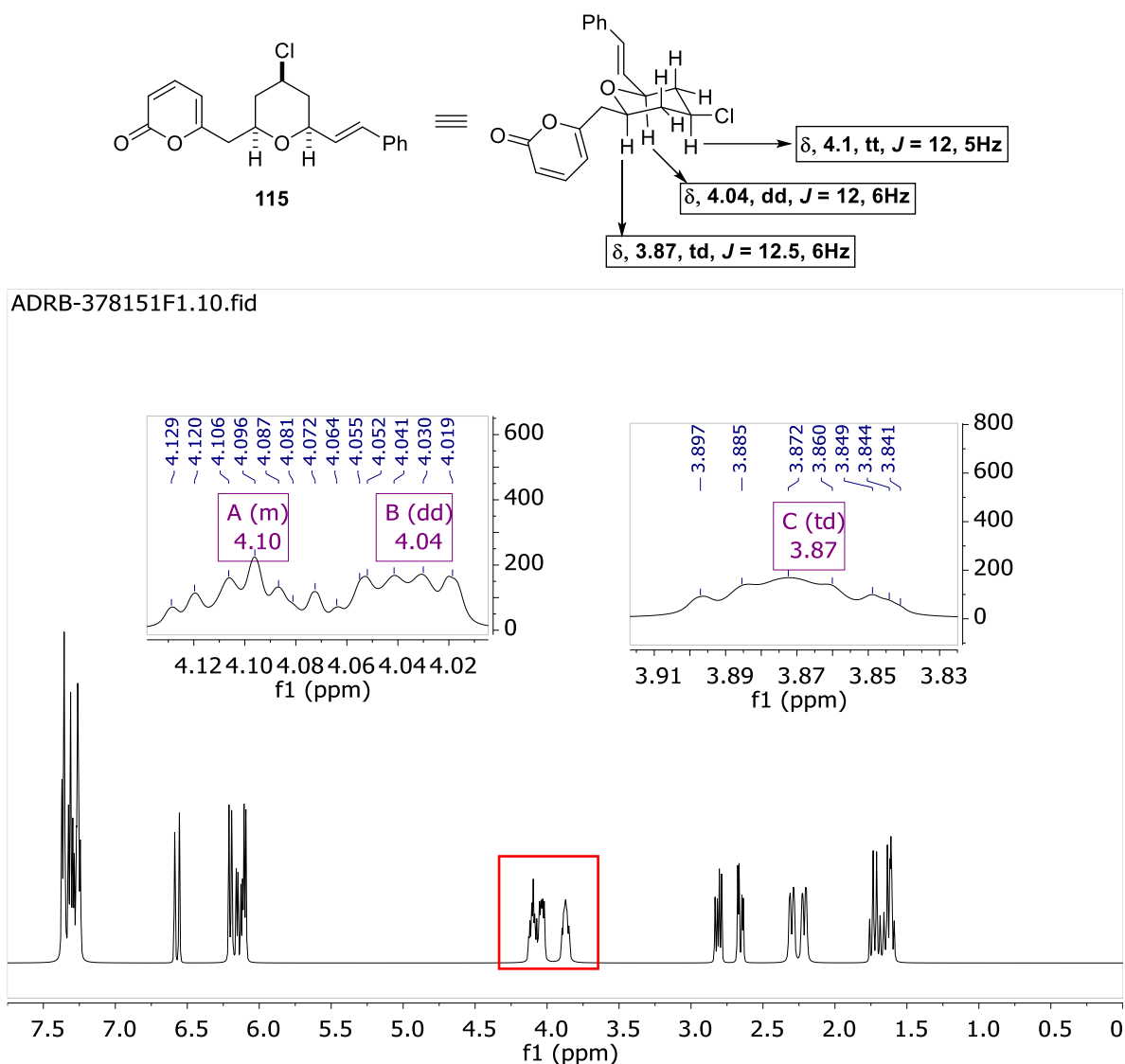
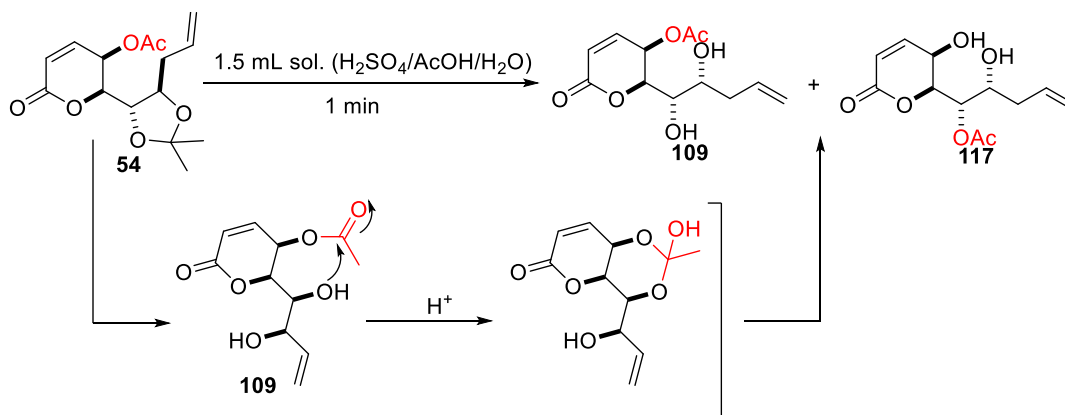


Figura 8. Espectro de RMN ^1H de **115** y determinación estructural con base a sus constantes de acoplamiento.

Paralelamente se trabajó en la construcción del intermediario avanzado lactona quiral **109**, indispensable para construir el núcleo THP de las criptoconcatonas. Para ello, liberamos el diol en **54** con condiciones acidas durante 1 minuto con la consumación de la materia prima, sin embargo, se formaron dos productos, resultado de la tautomerización vía un intermediario **116**⁶² con la migración del grupo acilo al alcohol en posición α de la cadena pentílica **117** (Esquema 43).

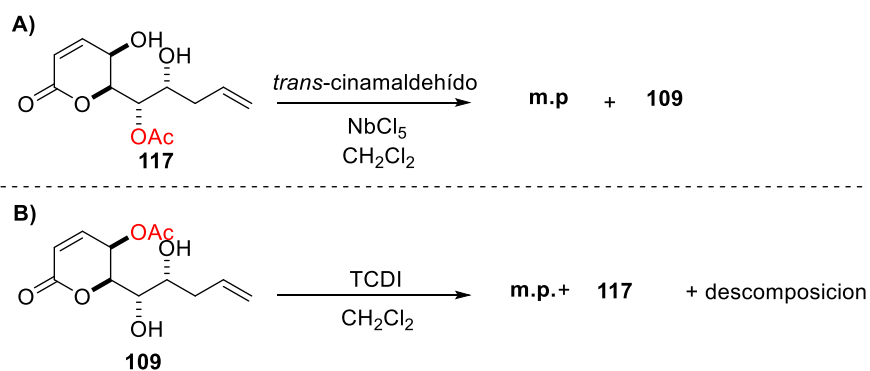
⁶² H. Stach and M. Hesse, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1573.



Esquema 43. Tautomerización de **54** catalizada por medio ácido.

Una vez aislados los productos de isomerización, el alcohol homoalílico α -acetilado **117** se sometió a condensar con cinamaldehído bajo las condiciones de ciclación Prins, sin embargo, lo único que se observó fue la tautomerización (Esquema 44a).

Por otra parte, con **109** se trató construir el precursor radicalario tiocarbonato cíclico al someterlo a reacción con TCDI, no obstante, la tautomerización nuevamente estuvo presente, pero en condiciones básicas, sumado a la descomposición de la materia prima (Esquema 44b).



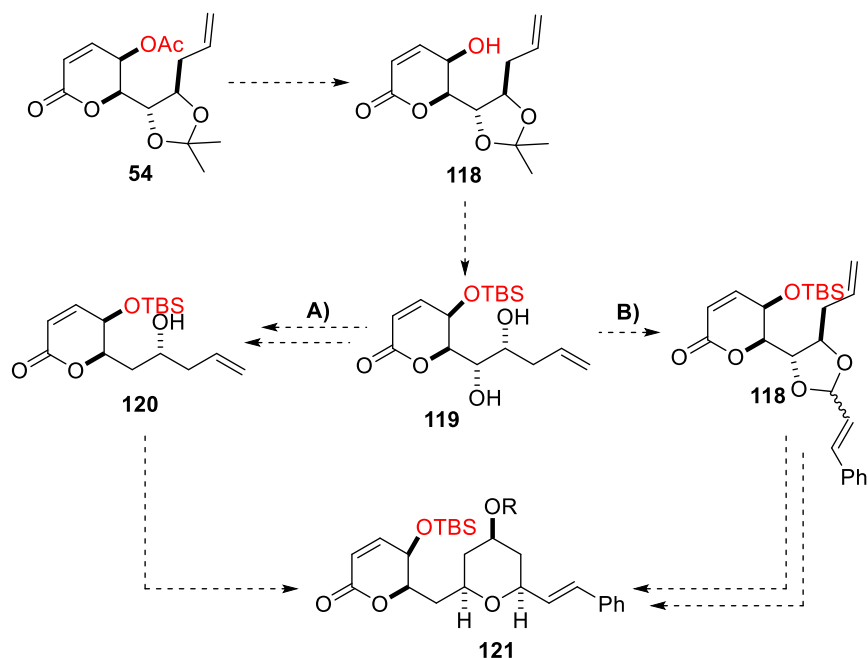
Esquema 44. Transacilación catalizada por a) un ácido de Lewis y por b) medio básico.

Revisando en la literatura, la migración del grupo acilo catalizada por medio ácido o básico es muy común en sistemas que forman un intermediario ciclol de 6 miembros.⁶³

⁶³ Valters R. E.; Fülöp, F.; Korbonits, D. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1995**, *64*, 251-321.

7.5. Perspectivas:

Se propone como perspectiva la remoción del grupo acilo en **54** y la sililación de **118** para evitar reacciones no deseadas después de la remoción del dioxolano. Para acceder a los productos naturales se propone **A)** construir el precursor radicalario en **119** seguido de la desoxigenación radicalaria del alcohol en C1' y realizar la condensación Prins sobre el alcohol homoalílico **120**, o bien **B)** se podría construir el ciclo THP a partir de la construcción del dioxolano **118** y ciclación Prins seguido de la desoxigenación del alcohol (Esquema 45).



Esquema 45. Perspectivas para la obtención del alcohol homoalílico que generará a las criptoconcatonas K y L.

7.6. Conclusiones:

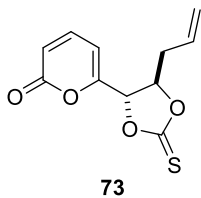
Se consiguieron avances sintéticos importantes en la construcción del ciclo pirano-*cis*-2,4,6-trisustituido al usar un sistema modelo. Se probó la reactividad de varios ácidos de Lewis y se encontró que el NbCl₅ es el catalizador adecuado para nuestro modelo de estudio.

También se determinó la estereoquímica del ciclo tetrahidropirano construido, mediante la determinación de las constantes de acoplamiento de los protones y estableciendo que los sustituyentes en el núcleo del pirano se encuentran orientados en posiciones ecuatoriales.

A pesar de las condiciones de restricción social impuestas en los primeros meses del 2020, se logró obtener avances sintéticos considerables en el desarrollo de este proyecto, no obstante, esta situación nos plantea redoblar esfuerzos al terminar el confinamiento obligado.

8. SECCIÓN EXPERIMENTAL

8.1. Procedimiento para la elaboración del 6-((4*S*,5*R*)-5-alil-2-tioxo-1,3-dioxolan-4-il)-2*H*-piran-2-ona **73**.



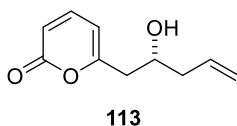
Sobre una solución del diol **64** (141 mg, 0.72 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), se adicionó 1,1'-ticarbonildiimidazol (51.2 mg, 0.86 mmol). La mezcla resultante se agitó por 3 h a temperatura ambiente, monitoreando la reacción por cromatografía en capa fina hasta que se consumió el sustrato.

Finalizada la reacción se evaporó el disolvente y el residuo se purificó en cromatografía en columna flash utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano al 30% para obtener 165 mg de **73** como un sólido blanco en un 96% de rendimiento.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ : 2.71 (m, 2H), 5.07 (q, 2H, $J = 5.5$ Hz), 5.19 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 5.32 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.36 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 6.38 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J = 9.5, 6.5$ Hz)

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 37.2, 80.6, 83.9, 104.0, 117.1, 121.9, 128.8, 142.4, 156.3, 159.8, 189.4

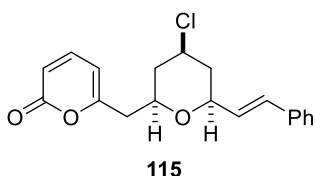
8.2. Procedimiento para la elaboración del (*R*)-6-(2-hidroxipent-4-en-1-il)-2*H*-piran-2-ona **113**.



Una disolución del tiocarbonato **73** (100 mg, 0.3 mmol) y 1,1'-azobisciclohexencarbonitrilo (29.7 mg, 0.125 mmol) en 2 mL de tolueno anhidro y burbujeado con nitrógeno se calentó a temperatura de reflujo (80°C) para adicionar gota a gota Bu₃SnH (0.164, mL, 177.3mg, 0.61 mmol) y 1,1'-azobisciclohexencarbonitrilo (29.7 mg, 0.125 mmol) disuelto en 1 mL de tolueno. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a reflujo durante 1 hora, monitoreando la reacción por cromatografía de capa fina hasta que se consumió el sustrato. Finalizada la reacción se enfrió y se filtró sobre gel de sílice, el crudo de reacción se concentró a presión reducida y se purificó en un sistema 50% AcOEt/Hexano obteniendo 51.2 mg de **113** como un aceite translucido (Rto. = 67.7%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.3 (m, 2H), 2.58 (dd, 1H, $J = 15, 8.5$ Hz), 2.69 (dd, 2H, $J = 15, 4$ Hz), 4.12 (tt, 1H, $J = 8, 4$ Hz), 5.16 (d, 2H, $J = 12.6$ Hz), 5.8 (m, 2H), 6.12 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6.17 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.29 (dd, 1H, $J = 9, 6$ Hz).

8.3. Procedimiento para la elaboración del 6-(((2*S*,4*R*,6*S*)-4-cloro-6-((*E*)-estiril)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-2*H*-piran-2-ona **115**.



En un matraz de bola de 5mL se adicionó el alcohol homoalílico **113** (20mg, 0.11 mmol) junto con el NbCl₅ (30mg, 0.11 mmol) y se adicionó 1 mL de CH₂Cl₂ en atmosfera inerte. Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente se adicionó 0.24 mL de solución de *trans*-cinamaldehído en CH₂Cl₂ 0.5 M (30mg, 0.11 mmol) y se dejó la reacción en agitación durante 1.5 h. Terminada la reacción se neutralizó la reacción con 2 mL de H₂O y se extrajo con 3 mL de CH₂Cl₂ x 3 veces. El crudo de reacción se secó sobre sulfato y se concentró a presión reducida. Se purificó en cromatografía en columna flash utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano al 30% para obtener 10.5 mg de **115** como un aceite incoloro en un 30% de rendimiento.

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1.63 (dd, 1H, $J = 25, 12$ Hz), 1.72 (dd, 1H, $J = 24, 12$ Hz), 2.21(ddd, 1H, $J = 12.5, 4.5, 2$ Hz), 2.3(ddd, 1H, $J = 13, 4.5, 2.5$ Hz), 2.66(dd, 1H, $J = 15, 5$ Hz), 2.81(dd, 1H, $J = 15, 8$ Hz), 3.87(td, 1H, $J = 12.5, 6$ Hz), 4.040(dd, 1H, $J = 12, 6$ Hz), 4.1(tt, 1H, $J = 12, 5$ Hz), 6.1(d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 6.14 (dd, 1H, $J = 16, 5.5$ Hz), 6.2 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7.26 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.36 (m, 2H)

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 40.3, 41.7, 42.1, 54.6, 73.5, 77.0, 104.8, 113.9, 126.5, 127.9 (2C), 128.2, 128.6 (2C), 131.1, 136.4, 143.6, 162.1, 162.5