



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Posgrado en Ciencias Químicas

Facultad de Ciencias Químicas e
Instituto de ciencias

“Aplicación sintética del versátil “quirón” 7,3-lactona-*D*-xilofuranosa (7,3-LXF) en la síntesis de un “*C-branched*” diastereoisómero de la tetradenolida”

Tesis presentada para obtener el título de Maestría en Ciencias Químicas

Presenta: **Álvaro Dávila García**

Asesores:

Dra. Rosa Luisa Meza León

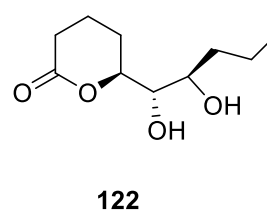
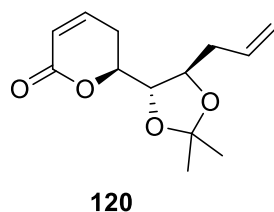
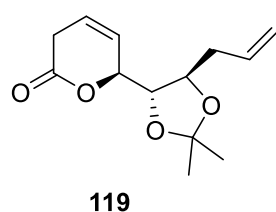
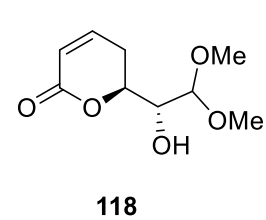
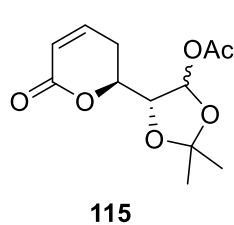
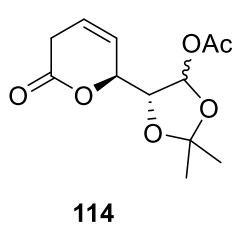
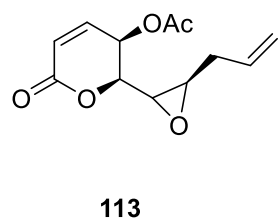
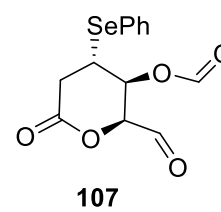
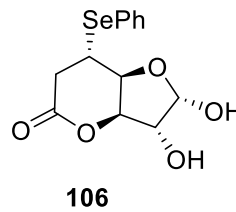
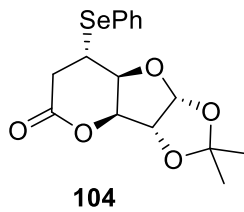
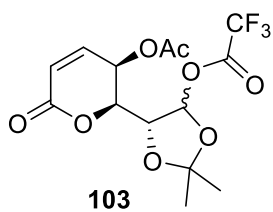
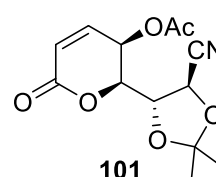
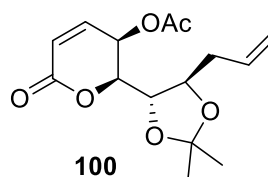
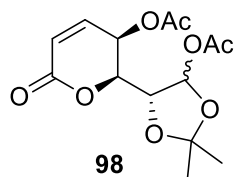
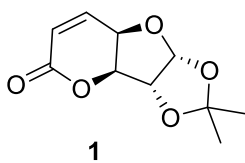
Dr. Fernando Sartillo Piscil

Octubre 2015

ÍNDICE.

1. RESUMEN	7
2. INTRODUCCIÓN	8
3. ANTECEDENTES	11
3.1 Pectinolida A	17
3.2 Goniotalamin	20
3.3 Goniodiol	22
3.4 Massoialactona y decalactona	26
3.5 Cleistenolida	30
3.6 Tetradenolida	32
4. OBJETIVO	35
4.1 Ruta retrosintética	36
5. RESULTADOS Y DISCUSIONES	37
5.1 Síntesis de lactona 7,3 LXF (1)	37
5.2 Reacción de acetilación a la lactona 1	38
5.3 Sustitución nucleofílica del compuesto acetilado 98	40
5.4 Pruebas con el compuesto acetilado 98	44
5.5 Pruebas con el sintón quiral 7,3-LXF (1)	46
5.6 Pruebas con el compuesto alilado 100	49
6. CONCLUSIONES	62
7. PARTE EXPERIMENTAL	64
8. BIBLIOGRAFÍA	79

ÍNDICE DE COMPUESTOS



ABREVIATURAS

$[\alpha]_D$	Rotación óptica
AcOEt	Acetato de etilo
AcOAc	Anhídrido acético
AcOH	Ácido acético
ATMS	Alil trimetilsilano
Bn	Bencilo
Bz	Benzoílo
Br	Bromo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
Cl	Cloro
d	Señal doble
DAG	Diacetona- <i>D</i> -glucosa
DIBALH	Hidruro de diisobutilaluminio
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-eno
DCC	Diciclohexil carbodiimida
DCM	Diclorometano
EtOH	Etanol

H_5IO_6	Ácido peryódico
HCl	Ácido clorhídrico
H_2SO_4	Ácido sulfúrico
J	Constante de acoplamiento
KOH	Hidróxido de potasio
LDBIPA	Hidruro de Diisobutil-iso-propoxialuminio
m	Señal múltiple
m/z	Relación masa carga
MHz	Mega Hertz
NaIO_4	Peryodato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
PPh_3	Trifenilfosfina
Ph	Fenilo
PMB	<i>p</i> -Metoxibenciléter
ppm	Partes por millón
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
s	Señal simple

TBS	<i>Terc</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>Terc</i> -butildifenilsililo
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMSCN	Cianuro de trimetil silano
δ	Desplazamiento químico

1. RESUMEN.

La síntesis de un precursor del diesteroisómero (6*S*,1'*S*,2'*R*) *C*-branched de la tetradenolida, aislada en el año 1997 de la planta *Tetradenia riparia* con actividad antimicrobiana fitotóxica y citotóxica, se logró en seis etapas a partir del sintón quiral **7,3-LXF**, las cuales involucran como etapas claves una apertura selectiva del furano en medio ácido, una alilación estereoselectiva y una desacetilación en C-5.

2. INTRODUCCIÓN.

Los productos naturales representan una parte medular en el estudio de la química orgánica, los orígenes de esta ciencia pueden remitirse en parte al interés por conocer la composición química de las plantas y tratar de imitar su biosíntesis.

Actualmente, el estudio sintético y biológico de los productos naturales está dado principalmente por factores que no se contraponen ni se jerarquizan sino que se complementan, marcando las diferentes estrategias que pueden emplearse para aproximarse al conocimiento de esta área. Así, desde el punto de vista estructural, los productos naturales suponen retos importantes tanto para el desarrollo de nuevas estrategias analíticas que permitan elucidar su estructura química así como para proponer nuevas metodologías de síntesis.

En la naturaleza existe un gran número de compuestos que poseen importante actividad biológica y que presentan una δ -lactona en su estructura por lo que la síntesis estereoselectiva de este tipo de compuestos representa un gran desafío para el químico orgánico. En consecuencia, se han realizado considerables esfuerzos para lograr síntesis de lactonas enantioméricamente puras. En nuestro laboratorio se ha utilizado la diacetona-D-glucosa como fuente de quiralidad para la síntesis de la δ -lactona 7,3-lactona-D-xilofuranosa (7,3-LXF) **1**,¹ misma que podría ser utilizada como precursor quiral para la síntesis de una variedad de productos naturales biológicamente activos.

La actividad biológica de estos compuestos es de gran importancia, por ejemplo los compuestos derivados de goniotalamin² tienen actividad citotóxica como resultado de la inducción selectiva de apoptosis en líneas celulares cancerígenas. Por su parte la massoiolactona y la decalactona están relacionada con la actividad inhibitoria de la

enzima HMG-CoA reductasa y estancamiento sistólico en los músculos del corazón de rana en pruebas in vivo³ (**Figura 1**).

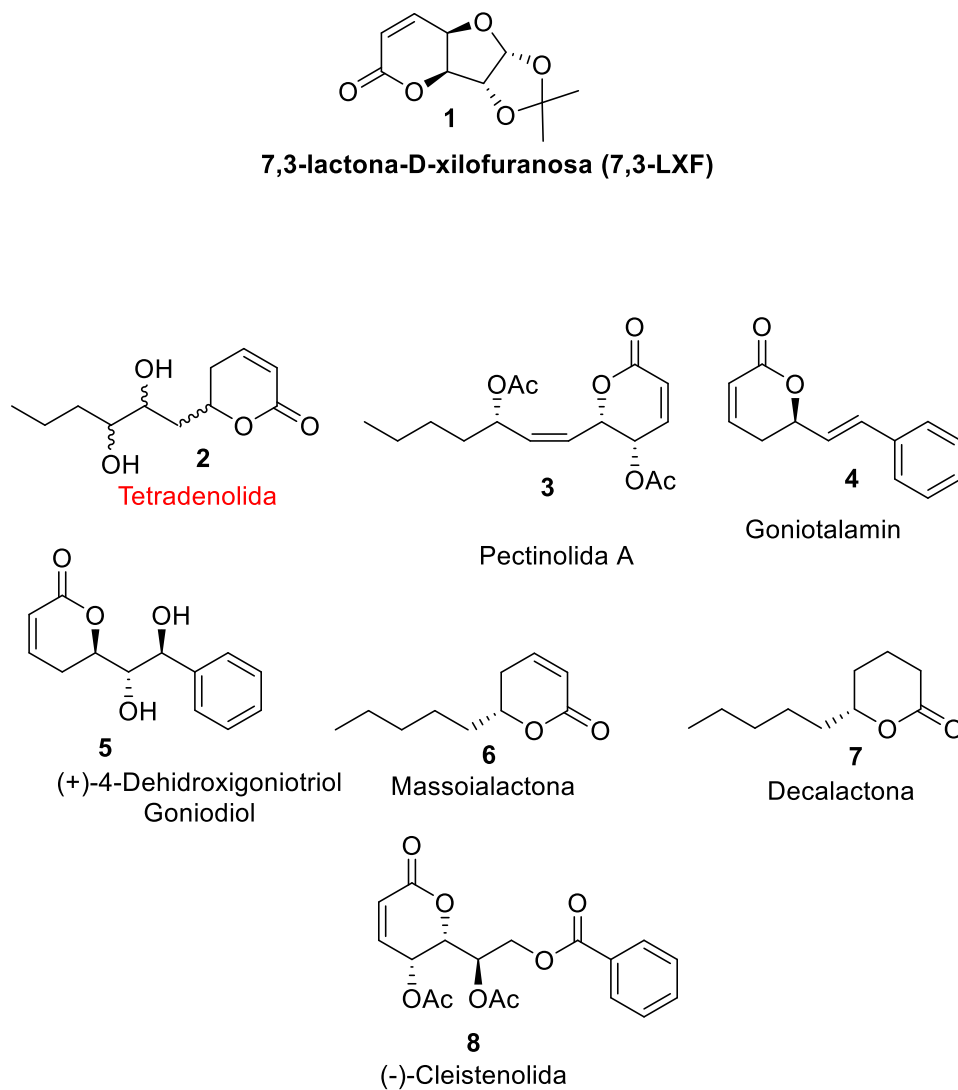


Figura 1. Algunos productos naturales biológicamente activos que poseen una δ -lactona como base de su estructura.

Otros ejemplos interesantes los encontramos con la tetradenolida⁴ y cleistenolida las cuales poseen características fungicidas y antibacteriales contra *Candida albicans*, *staphylococcus aureus* y *bacillus anthracis*.⁵ La pectinolida es otro compuesto muy importante ya que por su actividad biológica se utiliza como remedio contra la fiebre, la congestión pulmonar y la rinofaringitis.

En el presente trabajo se plantea utilizar la lactona 7,3-LXF **1** como sintón quiral, accesible y barato, en la síntesis de compuestos naturales como la pectinolida A y tetradenolida.

3. ANTECEDENTES

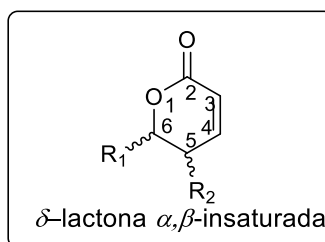
Recientemente la química orgánica sintética está dirigiendo sus esfuerzos hacia la síntesis de compuestos naturales complejos lo que nos llevan a la necesidad de preparar intermediarios sintéticos quirales versátiles provenientes de fuentes naturales. Estos intermediarios o precursores sintéticos son conocidos como “chiral building blocks” o quirones. Estos quirones son fácilmente obtenidos de la naturaleza, por ejemplo de los carbohidratos, aminoácidos, hidroxácidos, terpenos, etc.

Entre ellos los carbohidratos resultan ideales como sintones quirales para la síntesis de productos naturales, ya que poseen quiralidad y pureza óptica absoluta la cual es plenamente conocida, y se pueden conseguir a un precio extraordinariamente bajo. Además si el carbohidrato está en su forma cíclica, esto proporciona un alto grado de regio y estereocontrol para la funcionalización sistemática que se requiere en la planeación de la síntesis total. Por tanto, tales derivados cíclicos de carbohidratos pueden considerarse plantillas quirales y confeccionarse con relativa facilidad dentro del marco estructural de la molécula objetivo. Estas δ -lactonas- α,β -insaturadas poseen diversos rangos de actividad biológica; por ejemplo han sido reportados como inhibidores de crecimiento de plantas, repelentes de insectos, agentes antitumorales y antifúngicos.

Estas estructuras moleculares con relativa complejidad, provienen de fuentes naturales ampliamente diversificadas. La cadena lateral en C-6 (la nomenclatura del pirano es seguida en la numeración) puede ser saturada, insaturada o altamente funcionalizada conteniendo centros quirales adicionales. El carbono C-5 puede también estar sustituido. La estereoquímica de estas estructuras representa un reto para los químicos involucrados en la síntesis no racémica de productos naturales biológicamente activos. Estructuralmente hablando, desarrollando una metodología eficiente y barata para

la obtención del núcleo insaturado de la δ -lactona, se podría acceder a un sinnúmero de productos naturales biológicamente activos.

Por lo tanto, desarrollar un plan sintético que nos llevaría a la síntesis de una amplia variedad de productos naturales que poseen el núcleo de la 5,6-dihidro- α -pirona como: (6-alkuil-5,6-dihidro- α -pirona) podría representar un aporte relevante en síntesis total. Por ejemplo la (*R*)-massoialactona, utilizada en perfumería, es un componente importante del aceite de la corteza massoia aislado de *Cryptocarya massoia*. El fragmento 6-alkenil-5,6-dihidro- α -pirona podría conducir a la síntesis del (+)-goniotalamin, un antifúngico aislado de *cryptocarya caloneur*. El 4-hidroxi-6-sustituida-5,6-dihidro- α -pirona presente en la (-)-osmundalactona, un repelente de la larva de la mariposa *Eurema hecabe mandarina*. También podrían ser preparados a partir de este fragmento molecular como intermediarios para la síntesis de otros productos naturales,⁶ puesto que se puede realizar sobre ellas adiciones conjugadas con alta estereoselectividad.⁷



Estas estructuras moleculares con relativa complejidad, provienen de fuentes naturales ampliamente diversificadas. La cadena lateral en C-6 puede ser saturada (p/ej. **6**, **7**), insaturadas (p/ej. **3**, **4**) o altamente funcionalizados (p/ej. **2**, **8**) conteniendo centros quirales adicionales. El carbono C-5 puede también estar sustituidos (p/ej. **3**, **8**) (Figura 1).

En la Figura 2 se esquematiza de manera general un plan sintético que nos llevaría a la síntesis de una amplia variedad de productos naturales que poseen el núcleo de la 5,6-dihidro- α -pirona. La 6-alkuil-5,6-dihidro- α -pirona **12**, se obtendría de la sustitución nucleofílica de **11** (Por ejemplo la (*R*)-massoialactona **6**⁸). El fragmento 6-alkenil-5,6-dihidro- α -pirona **13** provendría de una olefinación de **10**, lo cual nos podría llevar a la síntesis del (+)-goniotalamin **4**⁹ o 4-hidroxi-6-sustituida-5,6-dihidro- α -pirona **9** como la (-)-osmundalactona.¹⁰

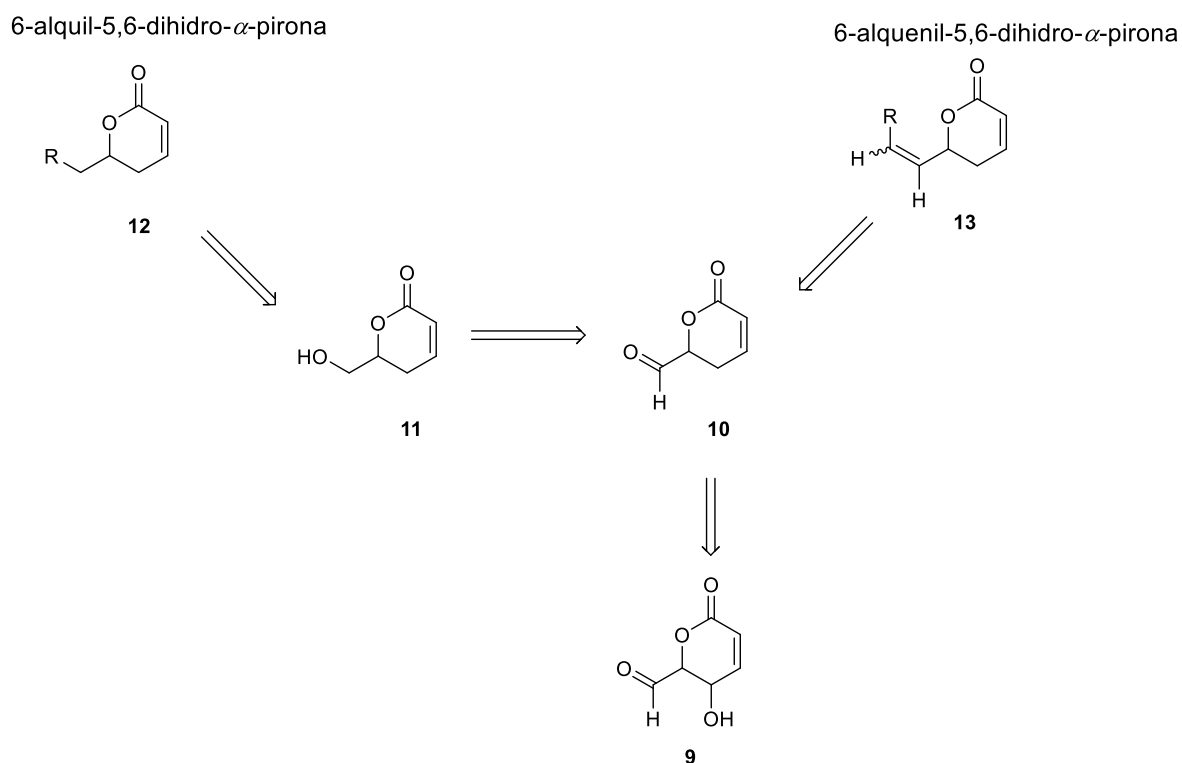
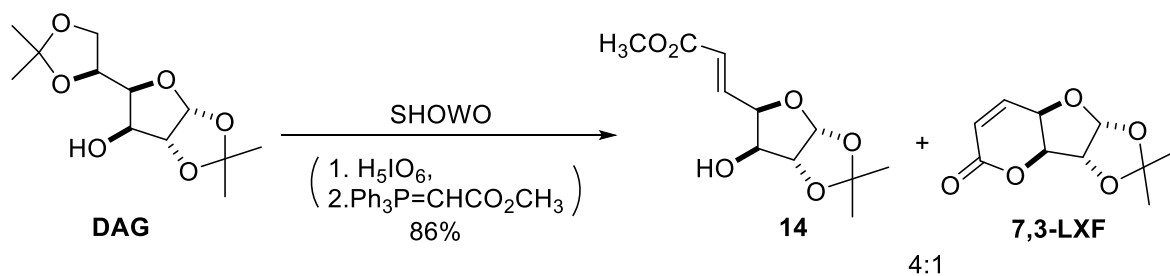


Figura 2. Plan sintético para la obtención de productos naturales que contienen el núcleo 5,6-dihidro- α -pirona.

El “quirón” 7,3-lactona-*D*-xilofuranosa (7,3-LXF) se sintetizó por Gesson¹¹ y colaboradores a partir de la diacetona *D*-glucosa (DAG) siguiendo una ruta de siete pasos en un rendimiento global del 42%. Glesson utilizó este quirón como materia prima para la síntesis de la (-)- y (+)-altholactona,¹² un producto natural con propiedades antitumorales contra P388 leucemia en ratones.

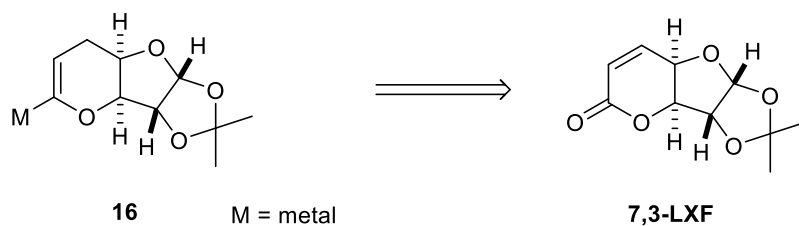
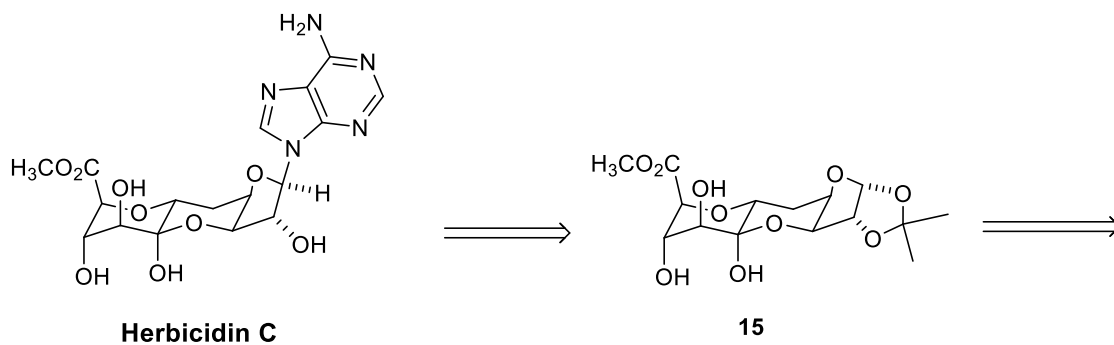
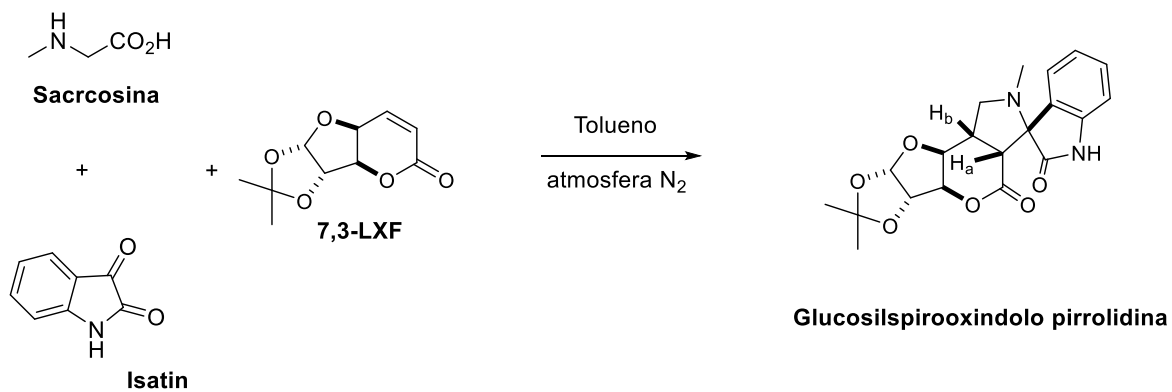
Nuestro grupo de investigación en el año 2003 desarrolló una metodología de reacción secuencial hidrólisis-oxidación-olefinación de Wittig (SHOWO)¹³ denominada así por sus siglas en inglés que permitió funcionalizar el fragmento 5,6-isopropiliden de la DAG transformándolo a sus respectivos ésteres α,β -insaturados **14** y 7,3-LXF en un rendimiento del 86% y una relación 4:1 (Esquema 1).

Aunque siguiendo esta metodología la lactona 7,3-LXF se obtuvo como subproducto, su síntesis a partir de la DAG se realizó de manera secuencial en un pseudo “one pot”.



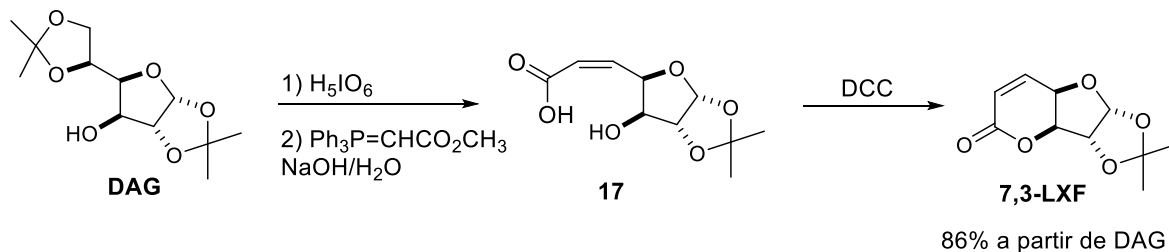
Esquema 1. Metodología SHOWO

La 7,3-LXF ha sido aplicada por otros investigadores para la síntesis de compuestos de interés biológico como Trauner¹⁴ quien la utilizó en la síntesis del Herbicidin C un antibiótico (Esquema 2) o como Raghunathan¹⁵ quien sintetizó derivados glucosilspirooxindoles a partir de ésta (Esquema 3).

**Esquema 2.** Retrosíntesis para obtener el herbicidin C**Esquema 3.** Síntesis de glucosilspiro-oxindol

En el año 2010, nuestro grupo de investigación reportó el desarrollo de la reacción de SHOWO en medio acuoso. Bajo estas condiciones de reacción se logró obtener de

manera selectiva la olefina *Z* **17**, lo que nos llevó a la obtención de la lactona 7,3-LXF en un rendimiento del 86% a partir de la DAG (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de 7,3-LXF a partir de DAG

Para favorecer la formación de la olefina con configuración *Z* es necesario dos requerimientos: a) un grupo polar o donador en posición β al aldehído y b) un disolvente prótico, esto siguiendo un modelo de *anti* betaina.¹⁶ En el modelo de *anti* betaina el grupo β -hidroxilo se une al átomo de fósforo evitando las repulsiones entre los sustituyentes provenientes del aldehído y el grupo carbonilo proveniente del iluro estabilizado (Figura 3).

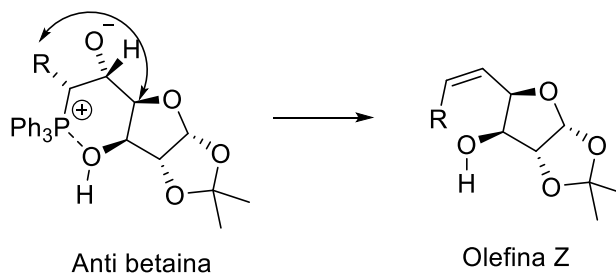


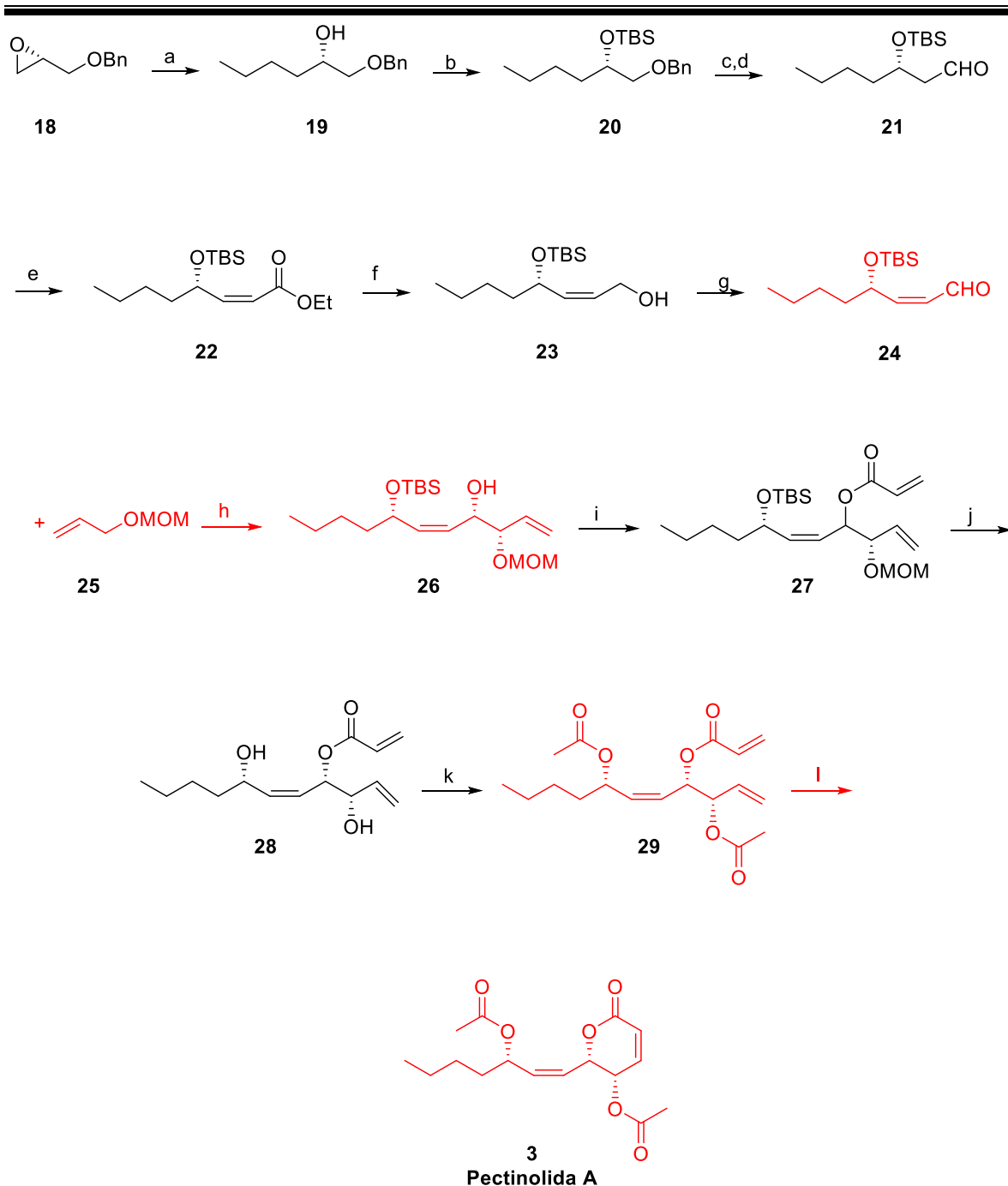
Figura 3. Modelo *anti* betaina.

Lográndose una mejora sustancial en la obtención de 7,3-LXF la cual por cierto ha sido escalada a 10 gramos en un proceso amigable con el medio ambiente.

3.1 Pectinolida A.

La pectinolida A se aisló de la planta *Hyptis pectinata* de la familia *Lamiaceae*, encontrada en el sureste mexicano y popularmente conocida como "hiera de burro" la cual se utiliza en la medicina natural como tratamiento contra la fiebre, enfermedades de la piel, desordenes gástricos, rinoфарингитис y congestión pulmonar. Se descubrió que la pectinolida tiene actividad biológica contra células gram-positivas por su poder antimicrobiano.¹⁷

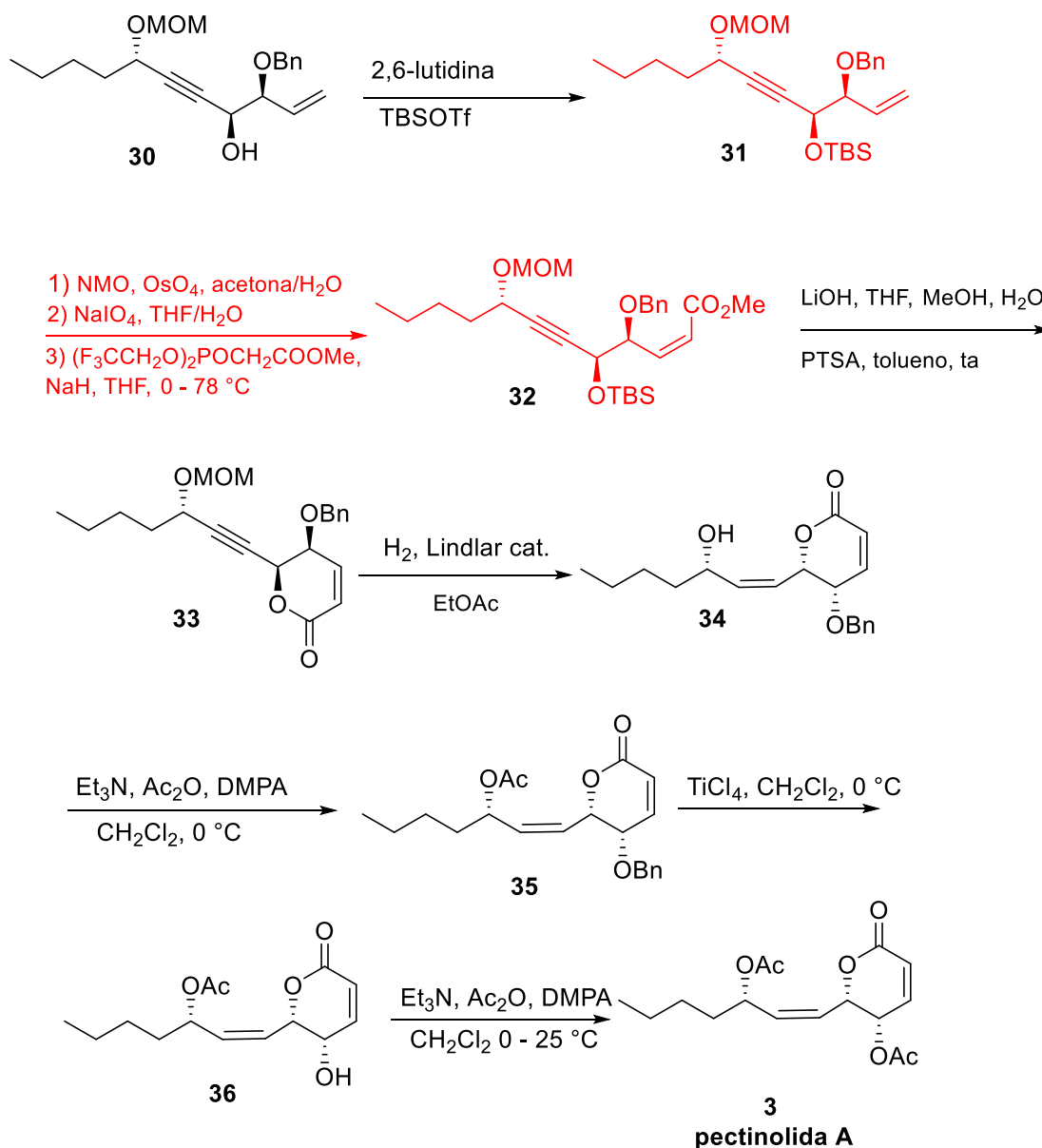
La actividad biológica de la pectinolida despertó el interés de los químicos por sintetizarla, así tenemos la síntesis de la pectinolida A (**3**) reportada por Yadav¹⁸ en el año 2011 la cual se basa en la construcción de la 5,6 α -pirona usando la hidroxil-crotilación de Brown y la reacción de metátesis para el cierre de anillo usando reactivos de Grubbs como pasos claves (Esquema 5).



Reactivos y condiciones: **a)** bromuro de *n*-propilo, Mg, CuI, **b)** TBS-OTf, 2,6-lutidina, **c)** 20% Pd(OH)₂/C, H₂, **d)** (COCl)₂, DMSO, NEt₃, -78 °C, **e)** (CF₃CH₂O)₂P(O)CH₂COOEt, NaH, **f)** DIBAL-H, CH₂Cl₂, -20 °C, **g)** (COCl)₂, DMSO, NEt₃, -78 °C, **h)** *n*-BuLi, B-Metoxidiisopinocampfenilborano, BF₃OEt₂, NaOH/H₂O₂, **i)** Cloruro de acrililo, DIPEA, DMAP, **j)** 6N HCl, **k)** Ac₂O, NEt₃, DMAP, **l)** Grubbs-II (10% mol).

Esquema 5. Ruta sintética de la pectinolida A.

En el año 2013 Yadav realizó una segunda síntesis total de la pectinolida A. En esta ocasión a través de una síntesis convergente, en la cual los pasos claves fueron la adición acetilénica a un aldehído quiral y la *cis*-olefinación de Wittig¹⁹ (Esquema 6).

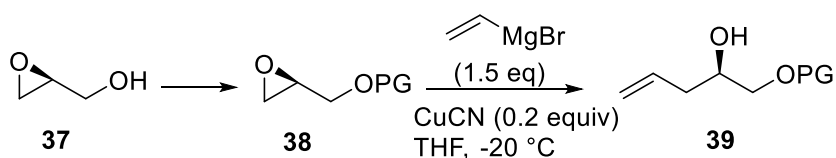


Esquema 6. Ruta alterna de la síntesis de la pectinolida A.

3.2 Goniotalamin.

El goniotalamin se aisló en el año 1967 de la corteza de *Cryptocarya caloneura*. Y de *Cryptocarya moschata*, de *Bryonopsis laciniosa* y de varias especies de *Goniotalamus*. Se ha observado que posee actividad citotóxica y antitumoral lo que lo vuelve un compuesto muy interesante para la síntesis orgánica.

En el año 2006, Marko Istvan E.²⁰ reportó la síntesis de goniotalamin **4** partiendo del (*R*)-glicidol **37** protegido con grupos PMB, TBS y TBDPS obteniendo el epoxi éster **38**. La apertura del epóxido se llevó a cabo con catalizadores de cobre y bromuro de vinil magnesio obteniendo el correspondiente alcohol homoalílico **39** en excelentes rendimientos (Esquema 7).

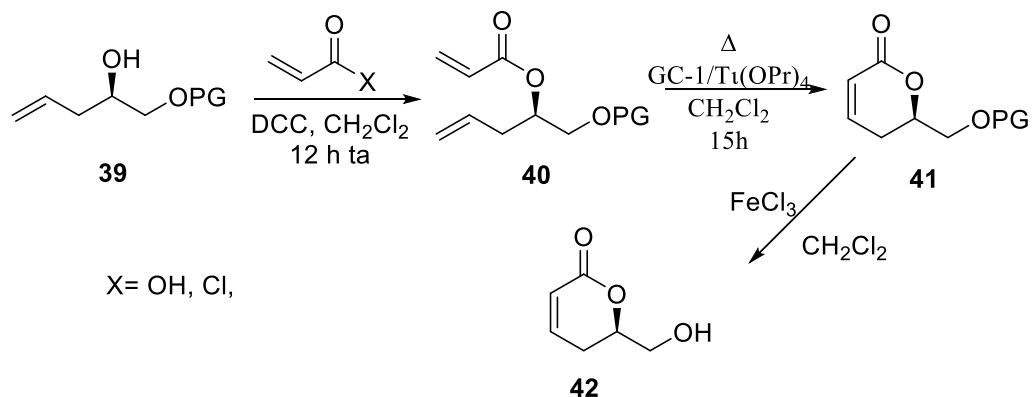


PG = PMB, TBS, TBDPS

Esquema 7. Formación del alcohol homoalílico **39**.

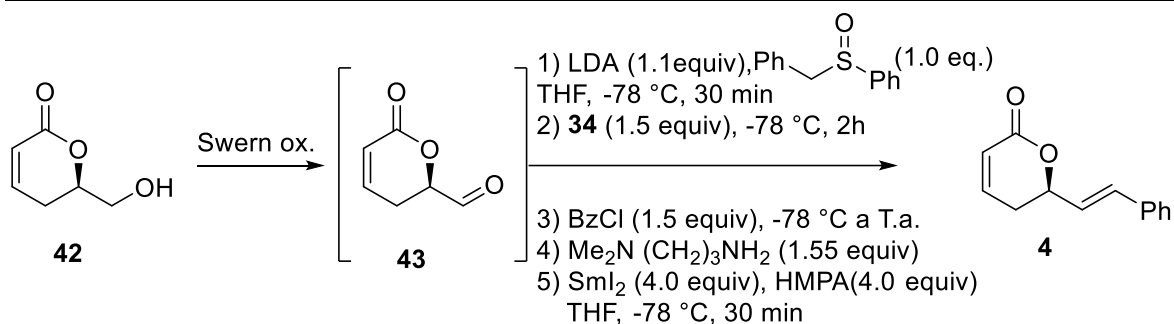
Para la metátesis que finalmente genera el anillo lactónico se utilizó un catalizador de Grubbs GC-1, posteriormente llevaron a cabo la desprotección de **41** dando como producto el alcohol lactónico **42**; la desprotección la realizaron con diferentes reactivos

como son FeCl_3 , BCl_3 , DDQ, TBAF, logrando rendimientos mayores del 80% dependiendo del grupo protector empleado (Esquema 8).



Esquema 8. Obtención del alcohol lactónico **42**.

El siguiente paso es una oxidación de Swern de **42** generando el aldehído **43** el cual se sometió a una olefinación de Julia con un sulfoxido modificado siendo este el paso clave para la obtención del gontotalamin **4** en un 78% de rendimiento (Esquema 9).

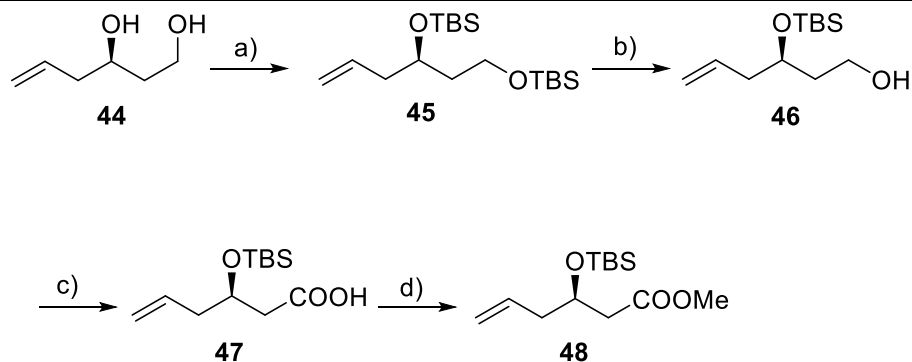


Esquema 9. Síntesis de **4**.

3.3 Gonioliol.

Este compuesto se aisló de las hojas y las ramas de *Goniothalamus sesquipetalis* y de la corteza del tronco de *Goniothalamus gigantus* y presenta actividad citotóxica contra las células cancerígenas A-549 y p-388.²¹

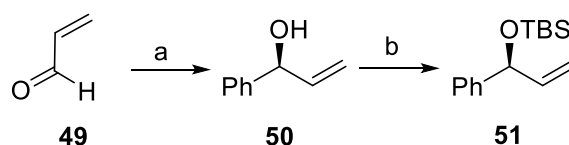
La síntesis más reciente es la reportada por Radha Krishna.²² La cual inicia mediante la síntesis de dos sintones quirales **48** y **51**. En primer lugar, el diol alílico se protegió con TBSCl. Posteriormente se llevó a cabo una desprotección selectiva del éter *bis*-TBS en la posición primaria eliminando el grupo sililo para proporcionar **46** (74%). El alcohol primario **46** se oxidó al aldehído correspondiente mediante oxidación de Swern, y generar **47** (86% en dos pasos). Este último se esterificó posteriormente para proporcionar **48** (85%) utilizando CH₂N₂ en Et₂O.



Reactivos y condiciones: a) (*t*-Bu)₂Me₂SiCl (TBSCl), 1*H*-imidazol, CH₂Cl₂, 0 °C, 2h; 95%. b) TsOH, MeOH, -10 °C, 0.5h; 75%. c) (I) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, 1h; (II) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-metilbut-2-eno, H₂O, 0 °C, 3h; 86%. d) CH₂N₂, Et₂O, 0 °C, 5 min; 85%.

Esquema 10. Síntesis del fragmento 48.

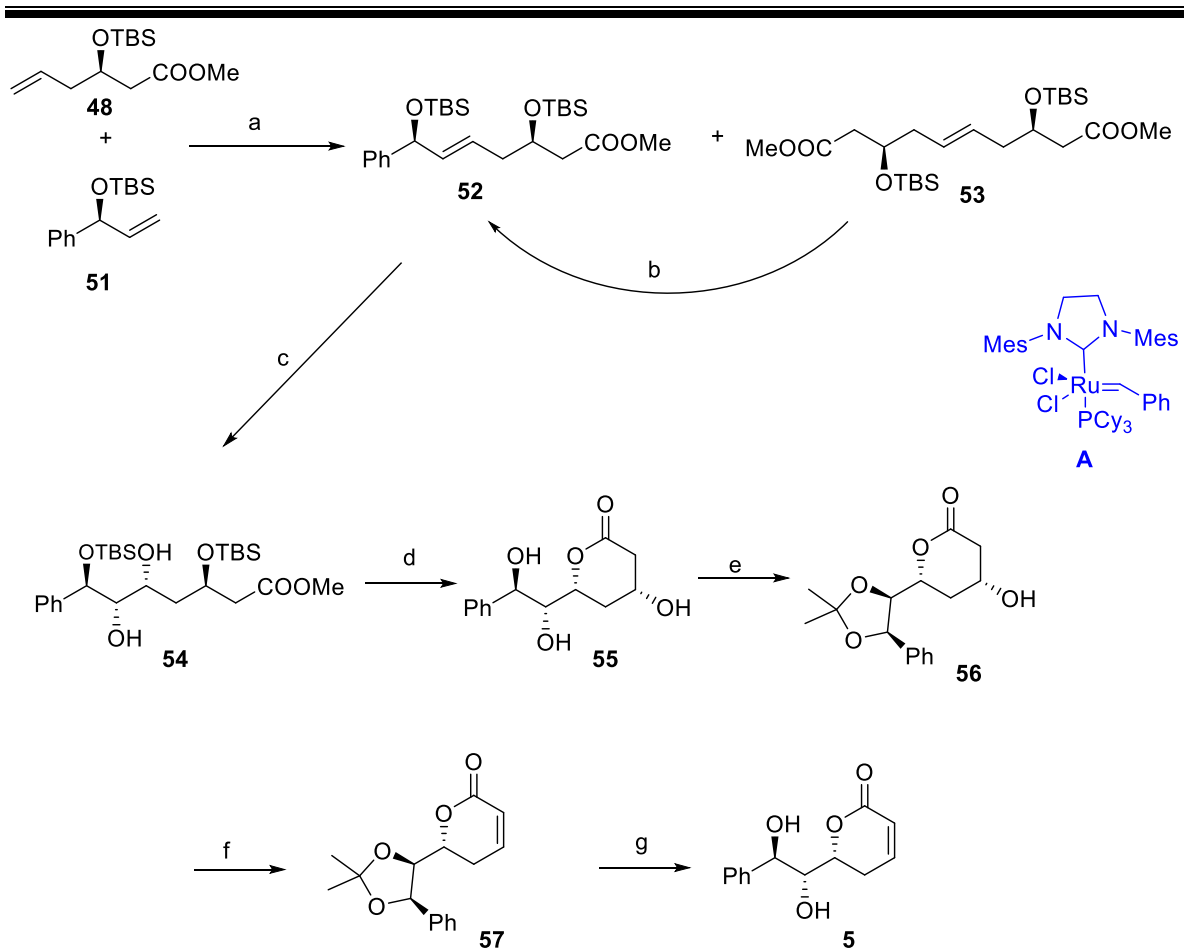
El segundo fragmento se preparó a partir del aldehído **49** el cual reaccionó con bromuro de fenilmagnesio seguida de una resolución cinética de Sharpless generando el alcohol **50**.²³ Este alcohol se protegió con TBSCl originando el silil éster **51** (Esquema 11).



Reactivos y condiciones: a) i) PhMgBr, THF, 0 °C, 40 min, 75%; ii) (+)-DIPT (0.6 equiv), Ti(OiPr)₄ (0.5 equiv), CHP (0.6 equiv), CH₂Cl₂, 24 °C. b) TBSCl, 1*H*-imidazol, CH₂Cl₂, 0 °C, 0.5h, 80%.

Esquema 11. Síntesis del fragmento 51.

El siguiente paso de esta síntesis es una reacción de metátesis cruzada de olefinas entre **48** y **51** utilizando el catalizador de Grubbs-II (segunda generación), que dio como resultado el compuesto **52** (60%) y el dimero **53** (5%) se convirtió en **52** mediante una segunda reacción de metátesis cruzada con **51** bajo las mismas condiciones. Posteriormente, se llevó a cabo una dihidroxilación para dar el diol **54** como el isómero principal (75%). Este diol se trató con resina Amberlyst 15 en MeCN para llegar al producto **55**. Este producto se hizo reaccionar con 2,2-DMP en presencia de cantidades catalíticas de *p*-TSA seguido por la mesilación del hidróxido secundario con cloruro de mesilo y trietilamina para generar **56** el cual reacciona con DBU obteniendo **57**. Finalmente este compuesto se transformó en **goniodiol** usando *p*-TSA en MeOH (Esquema 12).



Reactivos y condiciones: **a)** Grubbs-II (10 mol%); CH_2Cl_2 , ta, 24 h, 60%. **b)** 51, Grubbs-II A (10 mol%), CH_2Cl_2 , ta, 24 h, 60%. **c)** OsO_4 , *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO), acetona/ H_2O 4:1, 24 h, 75%. **d)** Amberlyst 15, MeCN, ta., 2 h, 93%. **e)** (i) 2,2-DMP, *p*-TSA, 85%; (ii) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 79%; **f)** DBU, CH_2Cl_2 , 80%; **g)** MeOH/*p*-TSA, ta, 75%.

Esquema 12. Obtención del goniodiol 5.

3.4 Massoialactona y decalactona.

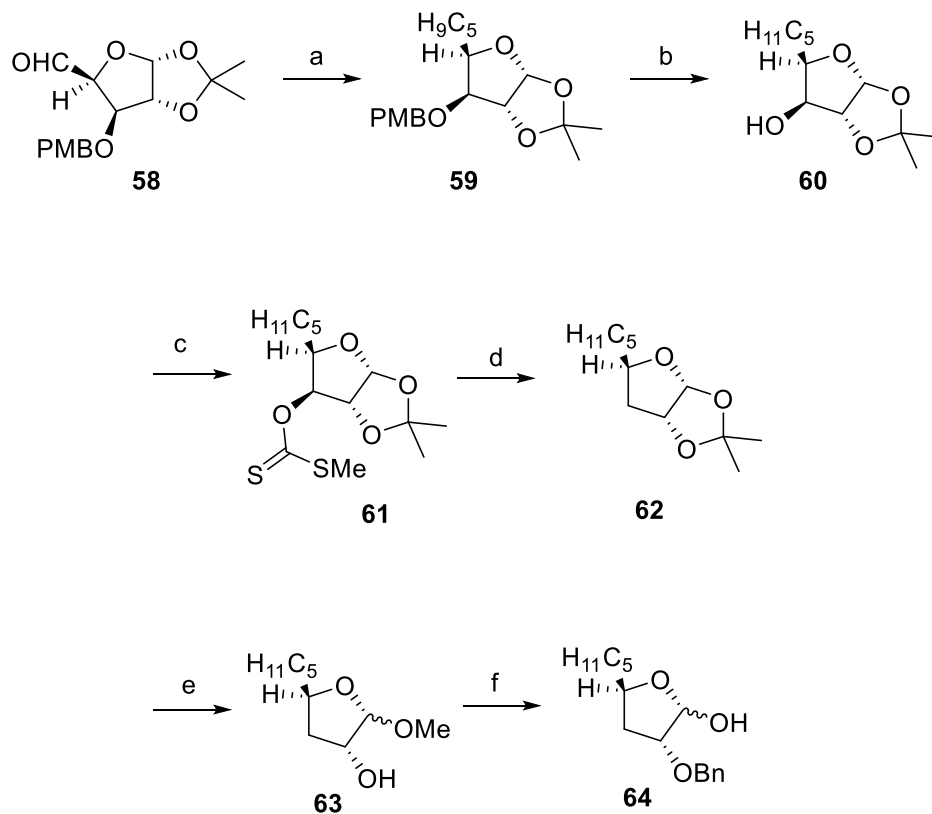
La massoialactona se aisló por primera vez en el año 1937 de la corteza de la planta *Cryptocaria massoia*²⁴ a la que debe el nombre y más tarde de la flor del jazmín y de la caña. Está presente también en la planta *Hierochloe odorata* ampliamente utilizada en la producción de vodka, adicionalmente se ha encontrado en dos especies de hormigas del genero *Camponotus formmnicidae* de Australia, tiene actividad biológica involucrada con el paro sistólico del musculo del corazón observado en ranas.²⁵

Por su parte la decalactona se observó por primera vez en el producto de la manzana de anacardo *Anacardium occidentale* un árbol indígena de Brasil encontrado en la región costera del noreste, es constituyente importante en el queso, la mantequilla y productos de leche.²⁶

Una síntesis reportada de estos dos compuestos es la de Vinod K. Singh, destaca por ser una de las más largas usando a la *D*-glucosa como sintón quiral.²⁷

La síntesis comenzó con el aldehído **58** preparado a partir de la *D*-glucosa, el cual se transformó en **59** por medio de una reacción de Wittig con sal de bromofosfonio preparada con bromuro de *n*-butilo y trifenilfosfina. Posteriormente se sometió a una oxidación del grupo PMB éter usando DDQ (2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinone) en medio acuoso y CH₂Cl₂ seguida por la hidrogenación del doble enlace con Pd/C en MeOH generando **60** como producto aislado. El grupo hidroxilo en el C-3 de **60** se funcionalizó convirtiéndolo en el xantato **61** por tratamiento con CS₂ y MeI. Este xantato expuesto bajo condiciones de reflujo con *n*-Bu₃SnH en tolueno generó la desoxigenación de Barton-McCombie y dió como resultado el compuesto **62**. El siguiente paso fue la desprotección de acetónido en **62** con una simultánea protección del grupo hidroxilactol con una cantidad catalítica de cloruro de acetilo proporcionando el metil acetal **63**. El alcohol

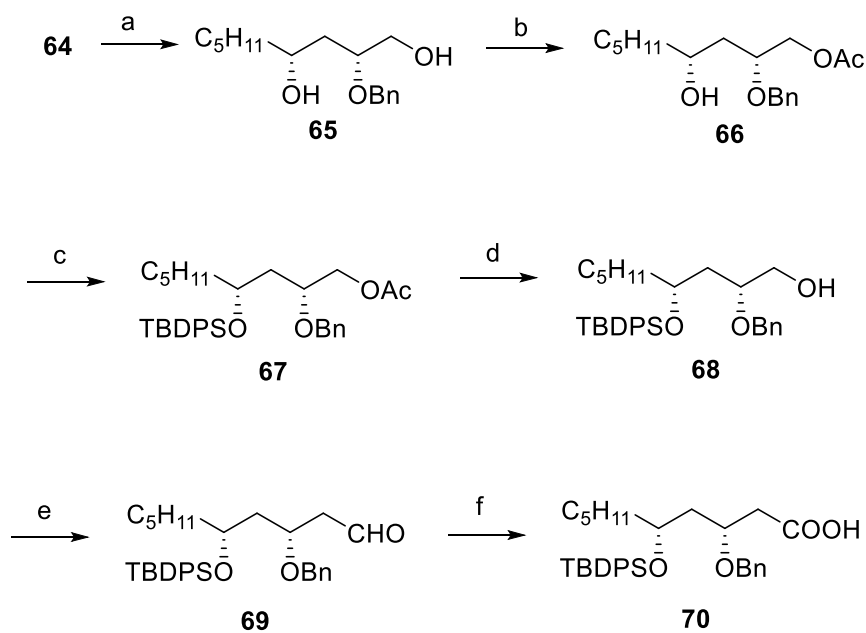
secundario en **63** se protegió con BnBr y a su vez se desprotegió el metil acetal utilizando AcOH al 60% y una cantidad catalítica de HCl formando así el hemiacetal **64** (Esquema 13).



Reactivos y condiciones: (a) $\text{Ph}_3\text{PC}_4\text{H}_9\text{Br}$, *n*-BuLi, THF, 0 °C a ta., 95%; (b) (I) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (10:1); (II) H_2 , 10% Pd/C, EtOH, ta. (92% en dos pasos); (c) NaH, CS_2 , MeI, THF, 0 °C a ta, 12 h, 95%; (d) *n*- Bu_3SnH , AIBN, tolueno, 110 °C, 16 h, 82%; (e) MeOH, HCl, 60 °C, 6 h, 77%; (f) (I) NaH, BnBr, THF, 0 °C a ta. 6 h; (II) 60% AcOH, H^+ , 60°C, 4 h (83% en dos pasos).

Esquema 13. Formación del hemiacetal **64**

El hemiacetal **64** se redujo con borohidruro de sodio dando **65**. La protección selectiva del hidroxilo terminal fue lograda usando AcCl/colidina a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ generando **66** en buenos rendimientos. La protección del hidroxilo secundario en **66** con TBDPSCI dio el compuesto **67** al cual se le hidrolizó el grupo acetato con $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$ dando el alcohol **68**, este se sometió a una oxidación Swern para obtener el aldehído **69**. Con una segunda oxidación del aldehído **69** usando NaClO_2 y NaH_2PO_4 en $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ se obtuvo el ácido **70** (Esquema 14).



Reactivos y condiciones: **a)** NaBH₄, MeOH, 0 °C - ta., 6h, 96%; **b)** AcCl, colidina, CH₂Cl₂, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3h, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 6h, 95%; **c)** TBDPSCI, imidazol, CH₂Cl₂, 0 °C - ta, 4h, 93%; **d)** K₂CO₃, MeOH, 0 °C - ta, 2h, 90%; **e)** (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, Et₃N, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 99%; **f)** NaClO₂, NaH₂PO₄/H₂O, 2-metil-2-buteno, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, ta, 12h 92%

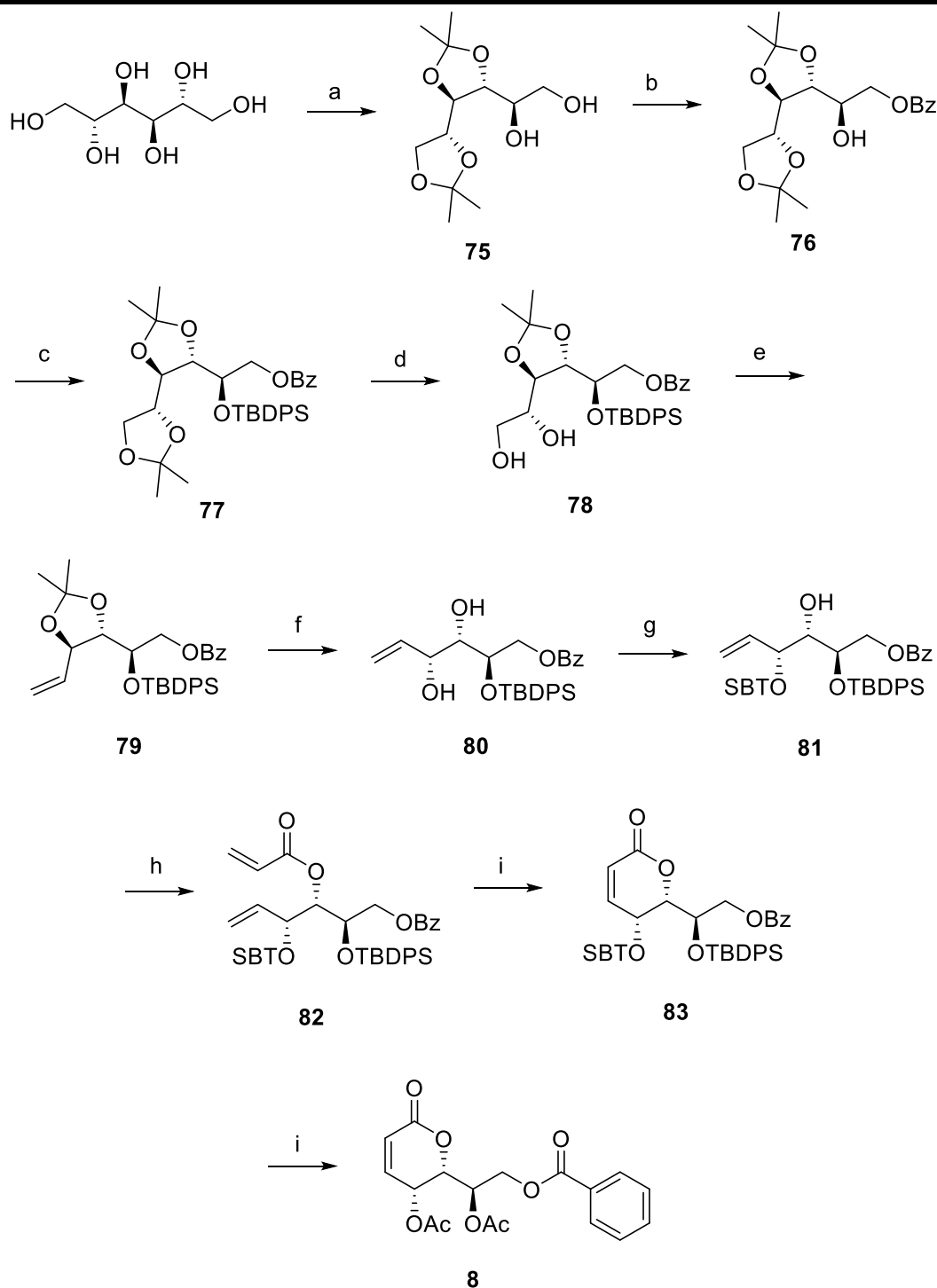
Esquema 14. Obtención del ácido **70**

El ácido **70** se convirtió en el anhídrido mixto **71** usando el protocolo de Arndt–Eistert; **71** se transformó a su α -diazocetona **72** a través de una reacción con azometano.

3.5 Cleistenolida.

Cleistoclamys kirkii de la especie *Annonacea* encontrada en Tanzania y Mozambique es una planta cuyos extractos se utilizan en la medicina tradicional como remedio para el tratamiento de heridas, infecciones, reumatismo y tuberculosis.²⁸ Una de las sustancias presentes dentro de esta planta es la cleistenolida, y se ha encontrado que presenta importante actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* y *Bacillus anthracis*, así como una actividad antifúngica contra *Candida albicans*.²⁹

Una de las síntesis más recientes de la cleistenolida es la reportada por H. M. Meshram³⁰ tomando como producto de partida al *D*-manitol el cual se trató con acetona y H₂SO₄ concentrado dando el diol **75** que posteriormente se protegió en el alcohol terminal usando cloruro de bencilo y DMAP en piridina formando **76** en buen rendimiento. El grupo hidroxilo secundario se protegió con TBDPSCI para generar el silil éter **77** en un rendimiento del 86%. El diacetono **77** se convirtió cuantitativamente por hidrólisis selectiva al diol **78** usando un equivalente de CuCl₂·H₂O a 0 °C. Posteriormente se hizo reaccionar **78** con Ph₃P-imidazol-iodano en tolueno obteniendo la olefina terminal **79** en un 84% de rendimiento. La apertura del acetono en **79** usando PPTS/MeOH o CuCl₂·2H₂O a temperatura ambiente produjo el diol **80**. Se protegió de manera selectiva el alcohol alílico de **80** produciendo el silil éter **81**. La esterificación de **81** con cloruro de acrililo generó la formación de **82** que usando un catalizador de Grubbs de segunda generación llevó a cabo el cierre del anillo formando la lactona **83**. Por último se llevó a cabo de manera simultánea la desprotección y acetilación de los alcoholes secundarios dando como resultado la cleistenolida **8** (Esquema 17).



Reactivos y condiciones: **a)** H_2SO_4 , acetona, **b)** Piridina, cloruro de benzoilo, DMAP, CH_2Cl_2 , -78 - 20 °C, 4h, 83%; **c)** TBDPS-Cl, imidazol, CH_2Cl_2 , 0 °C a ta, 86%; **d)** $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CH_3CN , 0 °C, 45 min, 99% **e)** PPh_3 -imidazol-iodano, tolueno, 110 °C, 4h. 84%; **f)** PPTS(cat)/MeOH, ta. (o) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CH_3CN , ta. 20 h, 84%; **g)** TBS-OTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , -78 °C, 85%; **h)** Cloruro de acrililoilo, DIPEA, CH_2Cl_2 , 0 °C a ta, 81%; **i)** 5mol% Grubs-II, tolueno, 110 °C, 68%; **j)** TBAF, THF, Ac_2O , 62%.

Esquema 17. Síntesis de cleistenolida 8.

3.6 Tetradenolida.

La tetradenolida **2** se aisló por primera vez en el año 1997 de la planta *Tetradenia riparia* del sur del continente africano, este compuesto presenta actividad biológica como antimicrobiano, fitotóxico y citotóxico.³¹ De todos los diastereoisómeros de la tetradenolida cuatro han sido sintetizados estereoselectivamente, por Makabe en el año 2014.³²

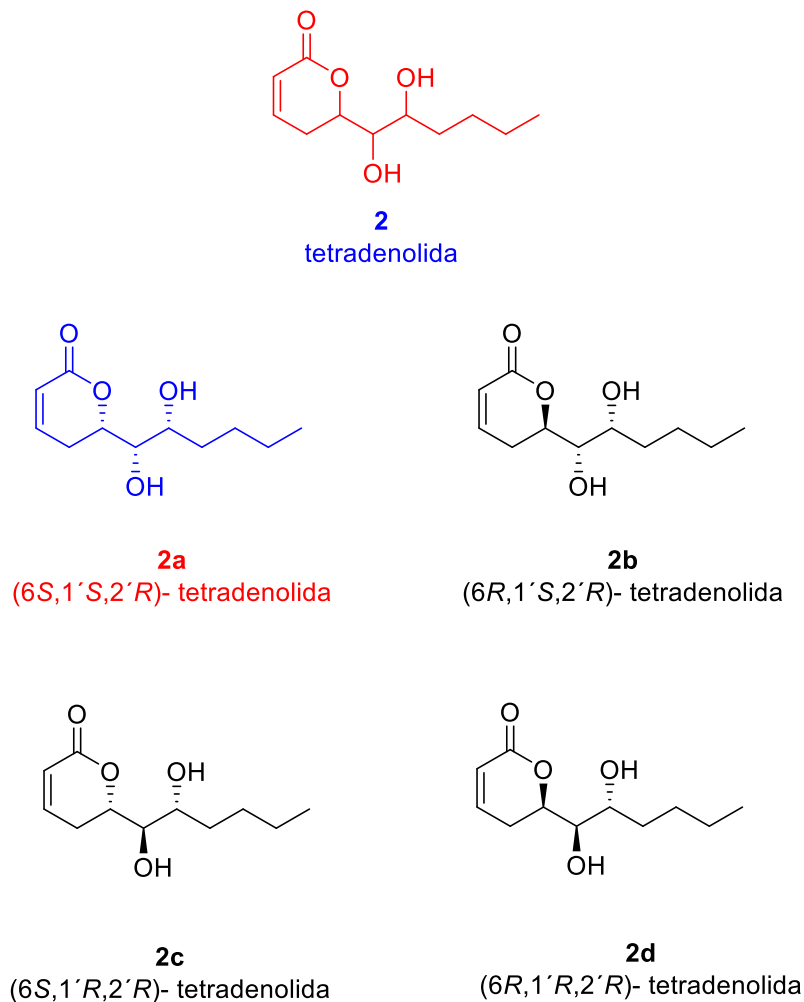
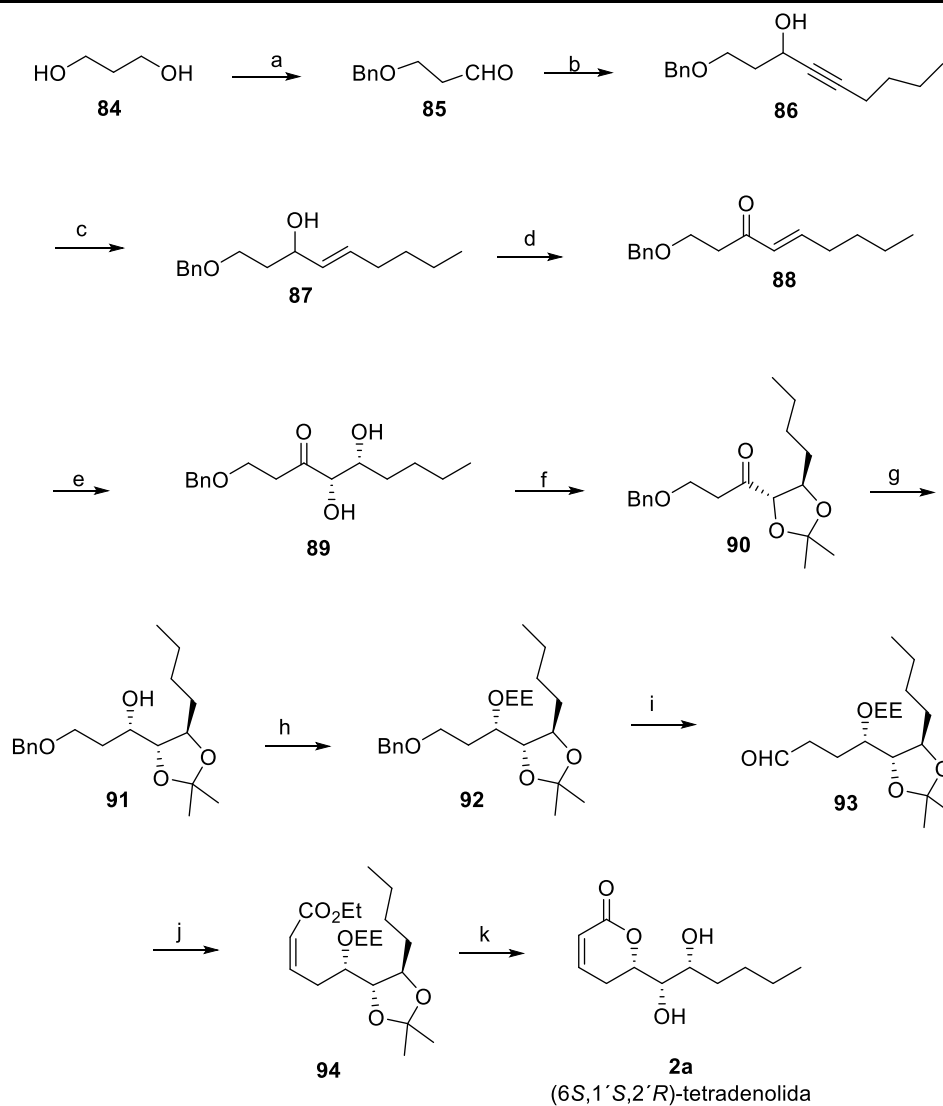


Figura 4. Diastereoisómeros de tetradenolida.

La síntesis del diastereoisómero (6*S*,1'*S*,2'*R*)-tetradenolida **2a**, comenzó con la monoprotección del 1,3-propanodiol **84** con bromuro de bencilo en presencia de NaH seguido de una oxidación con SO₃· Piridina formando el aldehído **85**. La alquilación de 1-hexino con el aldehído **85** se llevó a cabo usando *n*-BuLi dando el compuesto **86** el cual se redujo con LiAlH₄ en THF bajo condiciones de reflujo generando el alcohol *E*-alílico **87** el cual se oxidó a la enona **88** usando reactivo Dess-Martin. Posteriormente esta enona se transformó al diol **89** con un e.e. del 97% a través de una hidroxilación asimétrica de Sharpless. La protección del diol **89** con 2,2-dimetoxipropano en presencia de PPTS formó el compuesto **90** el cual se redujo con *L*-selectrida, dando **91** como un solo diastereoisómero. El grupo hidroxilo del alcohol secundario se protegió formando derivado **92**. A continuación el grupo bencilo se removió con Na en NH₃ líquido seguido de una oxidación con reactivo Dess-Martin dando como resultado el aldehído **93**, este se sometió a una reacción *Z*-selectiva de Horner-Emmons usando fosfonoacetato de difenilo obteniendo la olefina **94** con una relación *E/Z* 1:19, finalmente este compuesto se trató con medio ácido en THF/H₂O bajo condiciones de reflujo, logrando así la formación de la (6*S*,1'*S*,2'*R*)-tetradenolida **2a** (Esquema 18)



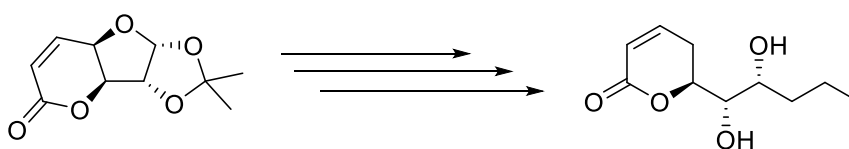
Reactivos y condiciones de reaccion: (a) (I) BnBr, NaH, NaI, (II) SO₃ piridina, DMSO, 35%; (b) 1-hexino, n-BuLi reflujo, 77%; (c) LiAlH₄, THF, reflujo 77%; (d) Dess-Martin, 68%; (e) mezcla β AD, MeSO₂NH₂, 78%; (f) 2,2- metoxipropano, PPTS; (g) L- selectrida, 90%; (h) Etil vinil eter, PPTS, 96% (i) (I)Na, NH₃ (II) Dess-Martin, 60%; (j) (PhO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, 66%; (k) HCl, THF-H₂O, 51%.

Esquema 18. Síntesis de la tetradenolida 2a.

De acuerdo con estos antecedentes nos damos cuentas que la mayoría de la construcción del ciclo lactonico se logra con el cierre de anillo de olefinas catalizado con un reactivo de Grubbs. Por tanto el presente trabajo plantea una nueva estrategia sintética de un diastereoisómero “C-branched” de la tetradenolida **2a** a partir de la lactona 7,3-LXF.

4. OBJETIVO

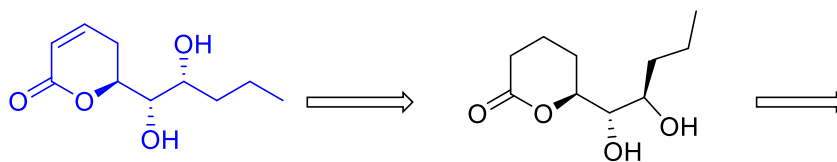
Utilizar la lactona 7,3-LXF **1** como materia prima para la síntesis de un diastereoisómero "C-branched" de la tetradenolida **2a**



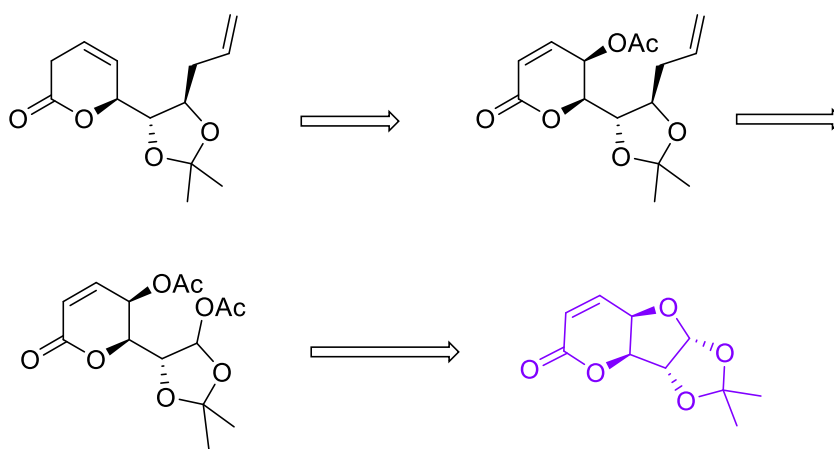
7,3-lactona-D-xilofuranosa (7,3-LXF)

(6S,1'S,2'R)- tetradenolida C-branched

4.1 RUTA RETROSINTETICA



(6S,1'S,2'R)- tetradenolida C-branched



7,3-lactona-D-xilofuranosa (7,3-LXF)

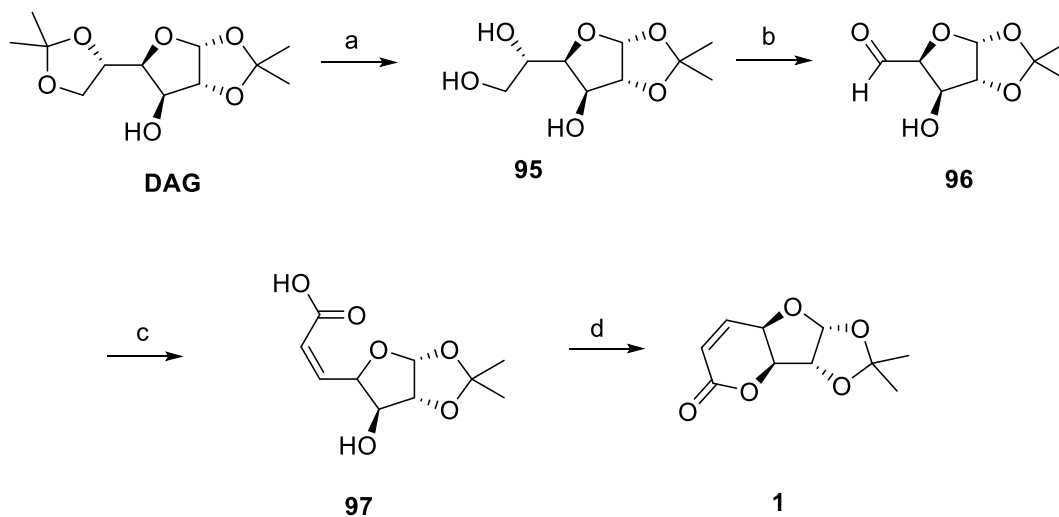
Las etapas claves de nuestra propuesta retrosintética involucran la apertura selectiva del furano de la 7,3-XLF produciendo el producto de acetilación, la segunda etapa clave es una sustitución estereoselectiva generando el producto alílico y la tercera etapa es la desacetilación la cual genera el precursor de nuestra molécula objetivo.

5. RESULTADOS Y DISCUSIONES

5.1 Síntesis de lactona 7,3-LXF (1).

Nuestro trabajo de investigación comienza con la síntesis del sintón quiral **7,3-LXF** la cual es nuestra materia prima. Su síntesis se logró de dos formas diferentes pero con el mismo paso clave que es la olefinación de Wittig en medio acuoso.

Para la síntesis de esta lactona se partió de la diacetona-*D*-glucosa la cual se trató en medio ácido promoviendo la formación del diol que se oxidó con periodato de sodio generando el aldehído **96** el cual anteriormente se creó por oxidación directa entre la diacetona-*D*-glucosa y el ácido periódico, el aldehído se transformó en el ácido **97** por olefinación de Wittig y por último se llevó a cabo la ciclación con DCC en medio anhidro proporcionando nuestra materia prima en un rendimiento que varía de entre 70 y 80% (Esquema 19).



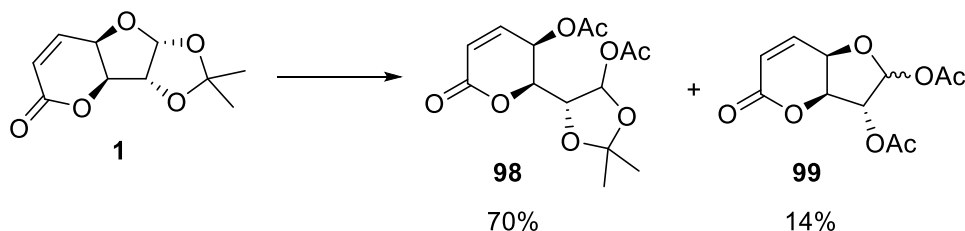
Reactivos y condiciones: a) EtOH, H₂O, HCl, 70:29:1 12 h; b) sol. NaHCO₃, NaIO₄, 30 min, 90%; c) Ph₃PCHCOOCH₃, EtOH:H₂O, KOH, 4 h, 70%; d) DCC, CH₂Cl₂, 2 h, 70%.

Esquema 19. Síntesis de la lactona **7,3-LXF 1**.

5.2 Reacción de acetilación a la lactona 1.

El compuesto diacetilado **98** se obtuvo a partir de la lactona **1** mediante la apertura selectiva del anillo del furano utilizando anhídrido acético en medio ácido.

Para llegar a las condiciones óptimas de esta reacción se realizaron diversas pruebas variando desde la temperatura, la concentración de los reactivos y el catalizador. Se encontró que el mejor rendimiento (70%) se logró cuando ocupamos 3 equivalentes de anhídrido acético, 1 equivalente de ácido acético y como catalizador ácido sulfúrico un una concentración de [1 μ L/0.1mmol] por cada equivalente de MP (Esquema 20).



Reactivos y condiciones: AcOAc 3equiv., AcOH 1eq., H₂SO₄ [1 μ L/0.1mmol] de MP, 0 °c, 1.5 h.

Esquema 20. Obtención del diacetilado **98** y **99**.

La reacción se promueve por la formación del ion oxocarbenio teniendo dos posibles caminos (Figura 6). En el camino A se observa la formación de este ion en C-1 del carbohidrato dada por la protonación del oxígeno acetónico el cual simultáneamente genera el oxianión en el C-2 que lleva a cabo el ataque hacia el anhídrido acético y posteriormente es atacado el ion oxocarbenio generando así el compuesto diacetilado **99**.

Por otra parte siguiendo el camino B el ion oxocarbenio también se puede generar por la formación del alcohol en C-4 el cual lleva a un ataque hacia el anhídrido acético generando así la acetilación y posteriormente el oxocarbenio es atacado por el acetyl resultante del primer ataque generando el compuesto **98**.

En esta reacción el producto mayoritario es el compuesto diacetilado **98** siempre y cuando haya un control de la temperatura ya que si la temperatura aumenta el producto favorecido es el derivado diacetilado **99** por lo que podemos concluir que el camino B es el que se ajusta a este resultado cuando la reacción se lleva a cabo a 0°C.

Probablemente la formación de compuesto **98** está controlada por un curso termodinámico, donde la apertura del furano libera la tensión angular que genera el sistema bicíclico 5/5.

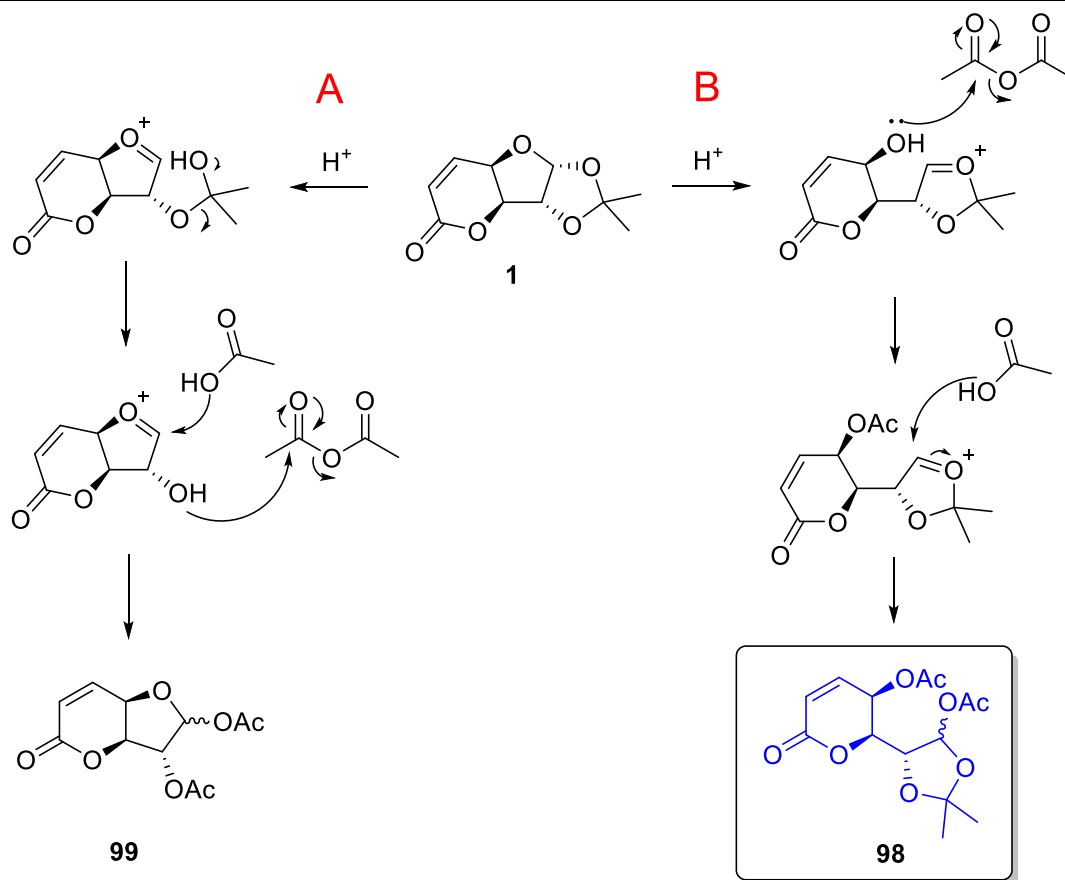
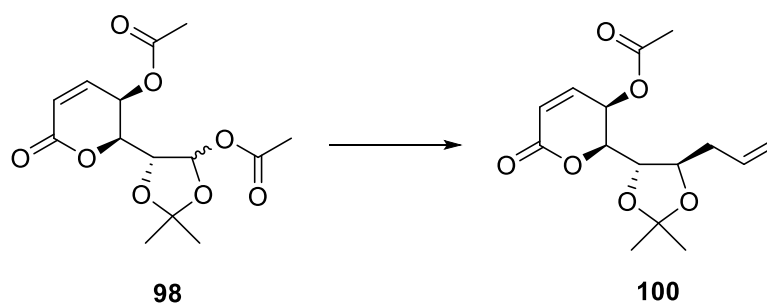


Figura 6. Mecanismo de reacción para la diacetilación de **7,3-LXF**.

5.3 Sustitución nucleófila del compuesto acetilado **98**.

Las pruebas de funcionalización de **98** fueron reacciones de sustitución en C-2'. La primer reacción que probamos fue la alilación del C-2' que se realizó a -40 °C utilizando 4 equivalentes de aliltrimetilsilano (ATMS) y 2 equivalentes de Et₂OBF₃ durante 12 h obteniendo el producto de alilación **100** en bajos rendimientos. Se buscó optimizar la reacción aumentando el número de equivalentes tanto de ATMS y de BF₃ pero en lugar de aumentar los rendimientos la MP se degradaba. Finalmente se optó por modificar la forma de adición de los reactivos y la temperatura esto debido a que se observó que si

adicionamos solo el ATMS a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ la reacción no se lleva a cabo. La reacción mostró mejores resultados al agregar el ATMS a temperatura ambiente seguida de una disminución de la temperatura hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ una vez estabilizada se adiciono poco a poco el BF_3 por diez minutos y se aumentó la temperatura hasta llegar temperatura ambiente, donde el CH_2Cl_2 se utilizó como disolvente bajo condiciones anhidras. Después de 4 h la placa de reacción no mostro MP teniendo así un rendimiento del 80% de **100** después de su purificación (Esquema 21).



Reactivos y condiciones: (I) Alil trimetilsilano 4 equiv., ta. a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 10 min, (II) BF_3 dieterato 2 equiv, -40 a ta, 4h, 70%. en CH_2Cl_2 seco bajo atm de Ar.

Esquema 21. Obtención del alilado **100** a partir del diacetilado **98**.

En el caso del producto alílico **100** es importante destacar que no se observó mezcla de diastereoisómeros esto se puede explicar haciendo uso del modelo de Felkin-Anh donde se puede visualizar que el ataque nucleofílico al ion oxocarbenio se lleva a cabo de manera antiperiplanar a la posición del grupo más voluminoso de tal forma que conlleva a favorecer un solo estereoisómero (Figura 7)

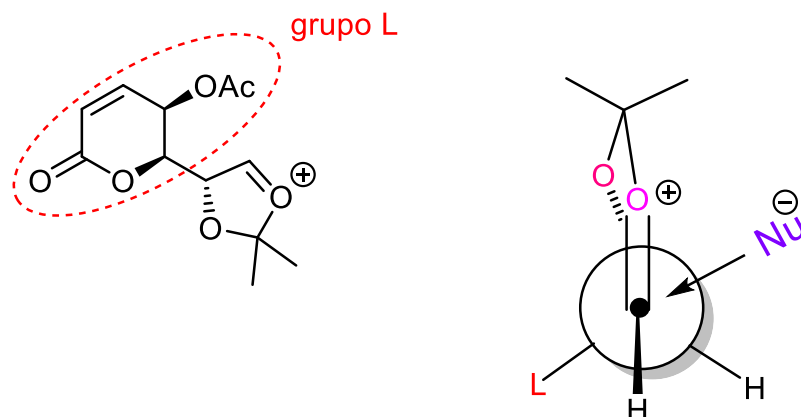


Figura 7. Representación del ataque nucleofílico de acuerdo con el modelo de Felkin-Anh.

La estereoquímica del compuesto alilado **100** se asignó por el análisis de la interacción NOE entre los hidrógenos del metileno del alilo y el hidrógeno base del carbono C-1'. De este modo la propuesta del mecanismo se confirmó y podemos destacar que la reacción fue estereoselectiva generando solo el estereoisomero *R* del C-2'.

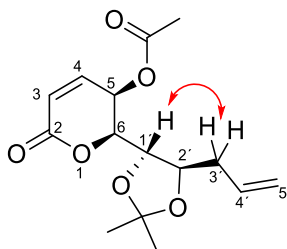
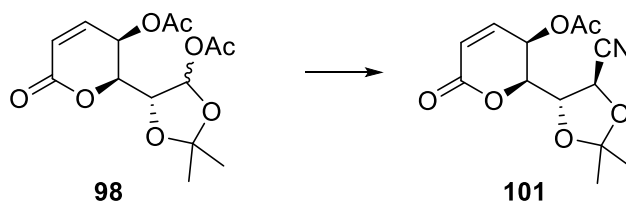


Figura 8. Interacción a distancia del H en C1' y los H del grupo alilo.

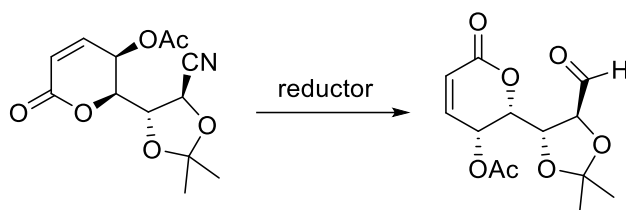
Siguiendo esta metodología y aprovechando la formación del ion oxocarbenio decidimos incorporar un sustituyente diferente usando como nucleofilo al cianuro de trimetil silano (TMS-CN) y ver las posibles ventajas que pudiera traer consigo el grupo nitrilo para funcionalizar la molécula (Esquema 22)



Condiciones y reactivos: TMS-CN, $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , de $40\text{ }^\circ\text{C}$ a ta, 5 h, 70%

Esquema 22. Síntesis de 101.

En primera estancia pensamos que el grupo nitrilo se podría reducir a su aldehído correspondiente ya que de ser así podríamos a través de una reacción con *n*-BuMgCl aumentar la cadena lateral y aproximarnos a la síntesis de la pectinólida A, para esto se hicieron pruebas con diferentes agentes reductores sin embargo ninguna nos llevó a la obtención del compuesto deseado (Tabla 1).

Tabla 1. Reducción de CN a carbonilo de aldehído

101

No observado

Entrada	Agente reductor	Condiciones	Observación
1	Níquel Raney	HCOOH, reflujo, 1.5 h.	Reducción tanto del CN como del CO de la lactona, con posible apertura del anillo
2	FeCl ₃	BnCl, Et ₃ SiH, reflujo, 4 h.	Degradación de la MP
3	LDBIPA	THF, T.a. 1 h.	Reducción del CO de la lactona con posible apertura
4	DIBAL	CH ₂ Cl ₂ , -20°C, 2 h.	No hay reacción

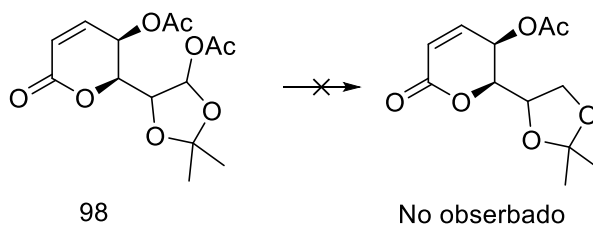
Aunque el producto de reducción no se observó en los espectros de RMN ¹H de los crudos de reacción, las señales del sistema lactónico se perdieron, muestra de que el doble enlace α al carbonilo le confiere sensibilidad al anillo, esto representaba un verdadero desafío ya que el fin de usar nuestra lactona como sintón quiral es conservar la integridad del anillo lactónico y su estereoquímica.

5.4 Reducción del compuesto diacetilado 98.

Siguiendo con nuestros intentos por generar un precursor de la pectinólida A, y aprovechando el compuesto diacetilado **98** nos propusimos reducir C-2'-OAc de la cadena lateral directamente a CH₂ esto con la finalidad de hidrolizar posteriormente el acetal y oxidarlo para formar un aldehído, para finalmente alargar la cadena hidrocarbonada lateral. Además, el producto reducido también podría aplicarse a la síntesis de la cleistenólida.

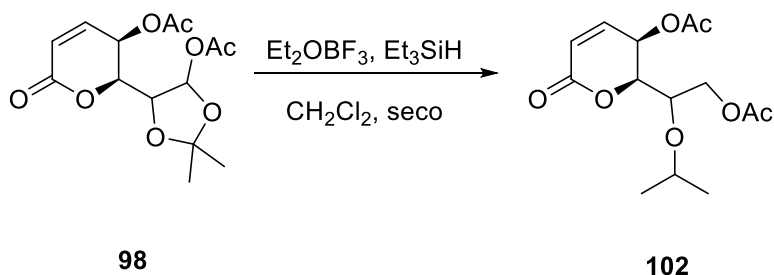
En estas pruebas se usaron TiCl_4 y Et_3SiH sin embargo no se observó la formación de producto alguno, recuperando casi en su totalidad la materia prima. Tabla 2

Tabla 2. Reducción del diacetilado **98**



Entrada	Condiciones	Observación
1	TiCl_4 0.5 equiv., Et_3SiH 10 equiv., CH_2Cl_2 , -78°C 1 h.	No hay reacción
2	TiCl_4 1.1 equiv., Et_3SiH 10 equiv., CH_2Cl_2 , -78°C a 0°C 1 h.	No hay reacción
3	TiCl_4 0.5 equiv., Et_3SiH 10 equiv., CH_2Cl_2 , 0°C 1 h.	No hay reacción
4	TiCl_4 1.1 equiv., Et_3SiH 10 equiv., CH_2Cl_2 , ta. 1 h.	Degradación de la MP

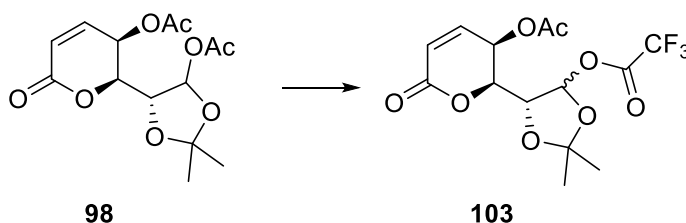
La reducción tuvo lugar utilizando Et_2OBF_3 como ácido de Lewis y Et_3SiH , el producto que se obtuvo fue el hemiacetal **102**, surgiendo un nuevo reto, romper el isopropil éter sin afectar a las funcionalidades existentes.



Esquema 24. Formación del hemiacetal **102**.

Intentamos otro método de reducción al hacer reaccionar el compuesto acetilado **98** con anhídrido trifluoroacético y trietilsilano, los resultados no fueron los esperados pero sí interesantes ya que si bien la reducción no se llevó a cabo se logró observar un intercambio de los grupos OAc y el trifluoroacetilo en el C-2, al término de 20 h de reacción el 100% de la materia prima se transformó en el derivado **103** (Tabla 3).

Tabla 3. Reacción del acetilado usando TFAA.



Reactivos y condiciones: $(CF_3CO)_2O$, Et_3SiH , CH_2Cl_2 , 20 h, T.a., 65%; t.a. 67 h, 60%

Et_3SiH /equiv.	TFAA/equiv.	Tiempo	Rendimiento
10	2.8	25 h	50%
10	3.8	20 h	57%
60	4.8	10 h en ultrasonido	60%

Se hicieron modificaciones de concentración, forma de adición y se pudo también acortar el tiempo de reacción pasando de 20 a 10 horas gracias a la utilización de ultrasonido.

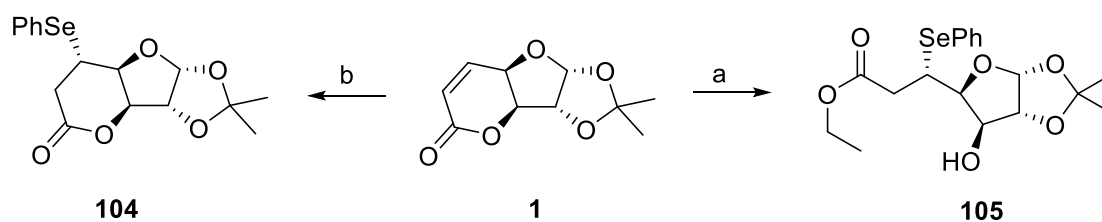
5.5 Pruebas con el sintón quiral 7,3-LXF

Buscando nuevamente funcionalizar nuestra lactona para incrementar la cadena lateral y sabiendo que uno de los problemas es la alta reactividad del sistema lactónico se

decidió proteger el doble enlace con una adición 1,4 al grupo carbonilo de un grupo que fuera fácil de retirar bajo condiciones suaves.

Se seleccionó el ion selenuro como donador de Michael debido a que puede ser removido regenerando la insaturación a través de una reacción de oxidación seguida de una eliminación *syn*. Con esta idea en mente, se trató a la lactona **1** con PhSeSePh y NaBH₄ en etanol y se dejó en agitación por 6 horas esperando la obtención del producto **104**; sin embargo, durante este tiempo se llevó a cabo una *trans*-esterificación y como consecuencia se abrió el anillo de la lactona obteniendo el compuesto **105** (Esquema 25).

Esto nos llevó a cambiar al etanol como disolvente por THF, la reacción se llevó a cabo a -40 °C durante 30 minutos, después de la purificación cromatográfica se obtuvo al diastereoisómero **104**, en un rendimiento del 90%. En ambos casos los espectros de RMN de ¹H y ¹³C de los crudos de reacción mostraron la presencia exclusiva de un solo diastereoisómero, nos motivó a elucidar la estereoquímica del nuevo centro estereogénico formado.

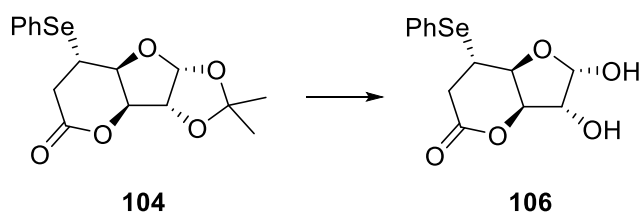


Reactivos y condiciones: **a)** (SePh)₂, NaBH₄, EtOH, 0 °C, 6h, **b)** (SePh)₂, NaBH₄, THF/H₂O, -40 °C, 30min, 90%.

Esquema 25. Síntesis estereoselectiva de **104**

La estereoquímica del carbono β en **104**, se determinó mediante un experimento de 2D-NOESY. En el espectro de dos dimensiones no se observó interacción a través del espacio entre el hidrógeno H-5 y el hidrógeno H-3 por lo que deducimos que el nucleófilo se adicionó por la cara *Si* del doble enlace C=C confiriendo una configuración *S* al carbono β .

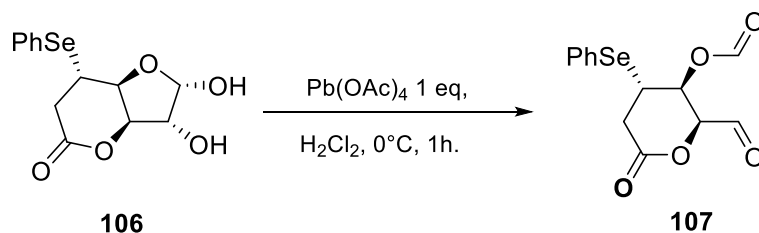
Posteriormente se llevó a cabo una reacción de desprotección por medio de una hidrólisis ácida con mezcla de ácido acético y ácido sulfúrico la cual fue efectiva para obtener el diol **106** (Esquema 26).



Reactivos y condiciones: 2:1 AcOH 70% : H₂SO₄ 50%, ta, 1 h, 73%

Esquema 26. Hidrólisis ácida del compuesto selenado **104**.

Pensando en la síntesis del goniodiol **5** se propuso hacer una reacción de oxidación sobre el diol **106** usando Pb(OAc)₄ dando el derivado **107** (Esquema 30).



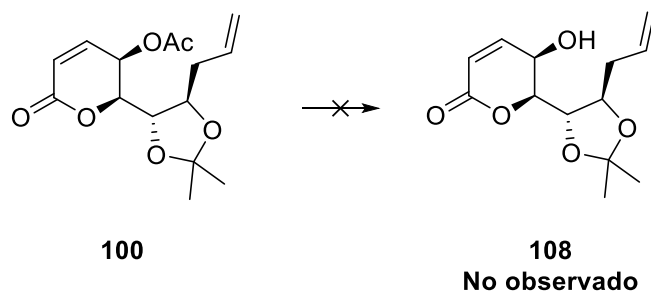
Esquema 27. Oxidación del diol **106**.

Se encontró que tanto la temperatura y el tiempo afectan la reacción y degradan el producto obteniendo solo trazas, analizando el espectro de RMN ^1H se observó una señal en 7.97 ppm correspondiente al H del grupo formilo y una más en 9.66 ppm que corresponde al H del aldehído.

5.6 Pruebas con el alilado **100**.

Teniendo el compuesto alilado **100** intentamos trabajar con el grupo alilo pero el grupo acetilo parecía estar interviniendo por lo que se consideró eliminar el grupo acetilo sobre el anillo de la lactona y posteriormente deshidroxilar C-5; de esta manera tendríamos acceso a formar precursores de la massoialactona **6** y de la decalactona **7**. Se hicieron varias pruebas con bases y con ácidos buscando la formación del OH en C-5 del anillo; sin embargo, no fue posible debido a que el doble enlace lactónico fue muy sensible ante las bases utilizadas y provocó la apertura del anillo, por el contrario en presencia de ácidos no hay reacción (Tabla 4).

Tabla 4. Pruebas de desacetilación

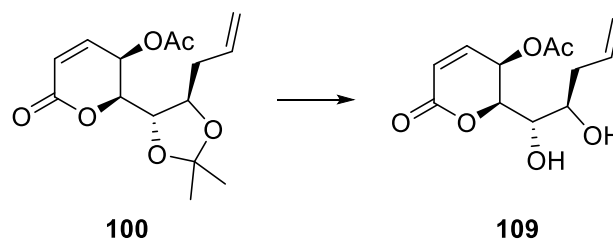


Reactivo	Condiciones	Tiempo, min.	Producto
K ₂ CO ₃	MeOH:H ₂ O, 8:2	15	apertura del anillo
NaOMe	EtOH, 0 °C a ta	40	apertura del anillo
Et ₃ N	MeOH:H ₂ O, 1:1 ta	60	apertura del anillo
H ₂ SO ₄ (4%),	CH ₂ Cl ₂ , ta.	180	no hay reacción
HCl (4%),	CH ₂ Cl ₂ , ta.	180	no hay reacción

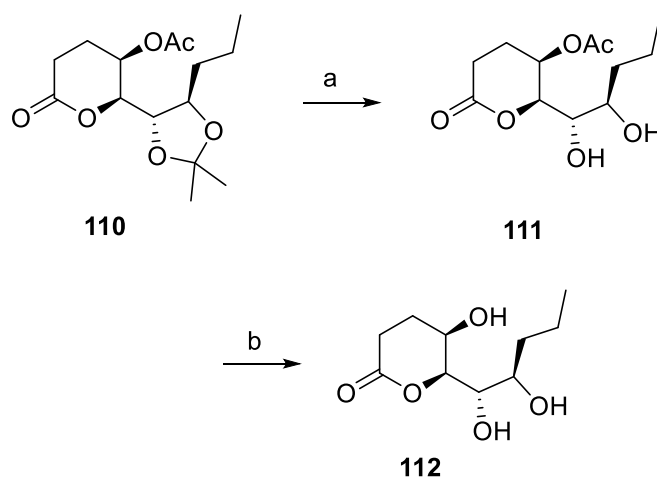
Aunque no se aisló el producto de reacción con las bases se observaron en el espectro de ¹HRMN del crudo de reacción que el grupo OAc se mantuvo en la molécula y que la señal del doble enlace α al carbonilo desapareció, esto mostro que el carbonilo α,β -insaturado es más reactivo que el grupo OAc cuando el compuesto se sometió a la presencia de bases.

Después de todas estas pruebas realizadas y considerando que nuestro objetivo principal es la síntesis del análogo de la tetradenolida y partiendo del producto alilado el primer paso sería la desprotección de los grupos hidroxilo de la cadena lateral, y para poder retirar el isopropilideno, se hicieron reacciones con ácido acético al 70 y 50% (Tabla 5).

Tabla 5. Hidrólisis acida.



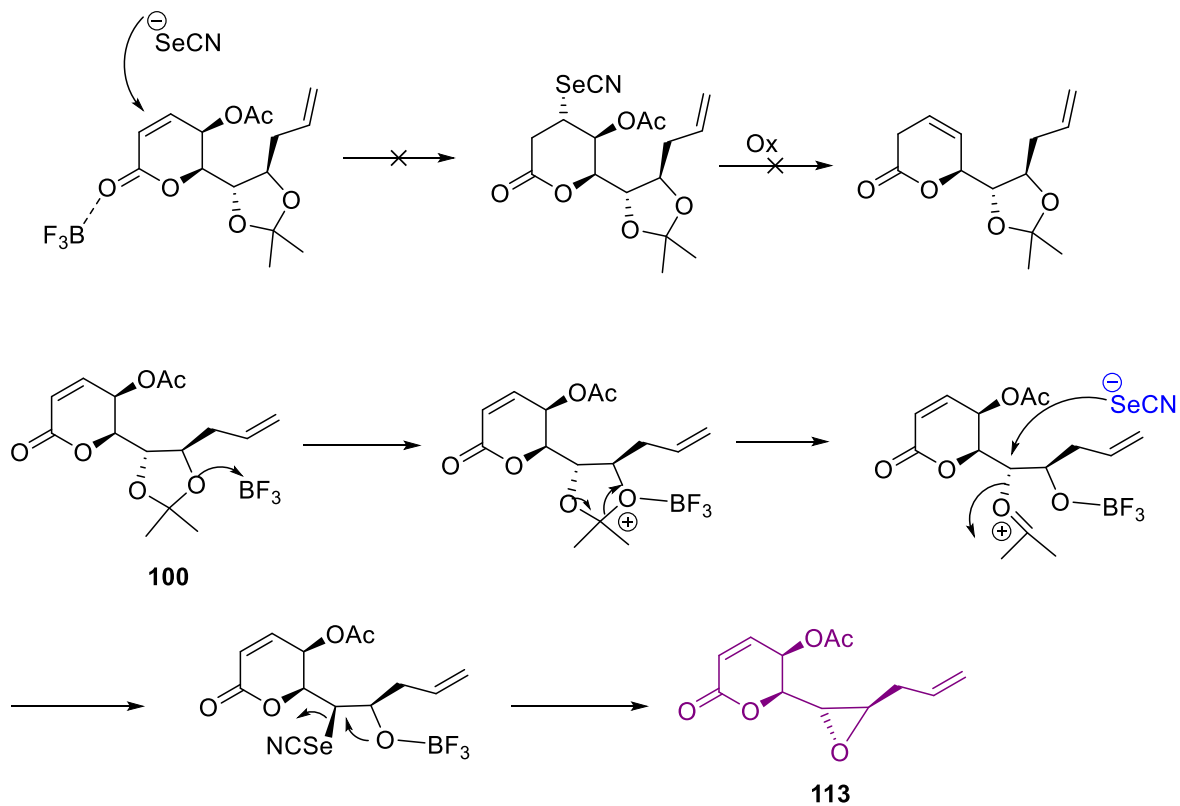
pruebas anteriores ante una base nos daba la apertura del anillo, esta vez debido a la ausencia del doble enlace α al carbonilo, el grupo acetilo se redujo a su alcohol **112**, logrando un rendimiento del 28%. Esquema 29



Reactivos y condiciones: a) H_2SO_4 (50%), AcOH (70%) 1:3, 1 h, ta., 58%
 b) K_2CO_3 , MeOH:H₂O 8:2, ta. 15 min, 28%.

Esquema 29. Hidrólisis y reducción del OAc.

Con la siguiente reacción se pretendía realizar la eliminación del grupo OAc pensando en la posible síntesis de compuestos como la massoiolactona y la decalactona, así, partiendo del compuesto alilado **100** se hizo reaccionar con KSeCN con el fin de eliminar el grupo O-acetilo, esto considerando primero la adición del selenocianato al doble enlace del anillo de la lactona, seguida de una eliminación que llevaría a la regeneración del doble enlace o bien a la eliminación del O-acetilo. Sin embargo, la reacción siguió otro camino eliminando el grupo isopropilideno y formando el epóxido **113** (Esquema 30).



Reactivos y condiciones: KSeCN, BF₃OEt₂, CH₂Cl₂ 4 h, ta. 50%

Esquema 30. Formación del epóxido **113**.

El objetivo de esta reacción no se logró sin embargo parece muy interesante ya que tal vez estamos ante una nueva forma de generar epóxidos a partir de 1,2 dioles protegidos en su forma acetona.

Por otra parte existen reacciones de desacetilación en C-5 para lactonas α,β -insaturadas usando Zn en forma de amalgama y HCl (cloruro de hidrogeno) generando una migración del enlace α al carbonilo y eliminando al grupo O-acetilo de manera

eficiente³³, pero también existen reacciones de sustitución nucleofílica con Zn y NH₄Cl en presencia de halogenuro de alquilo que nos permitirían incrementar la cadena lateral, en este caso de nuestra lactona **1** (Figura 9).

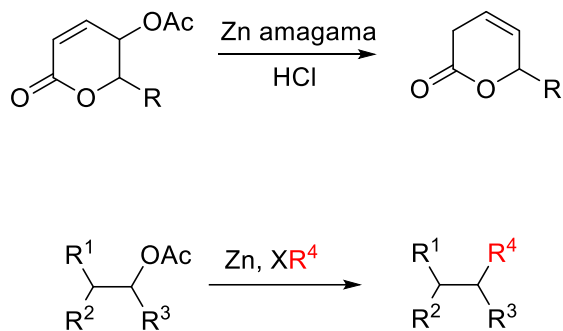
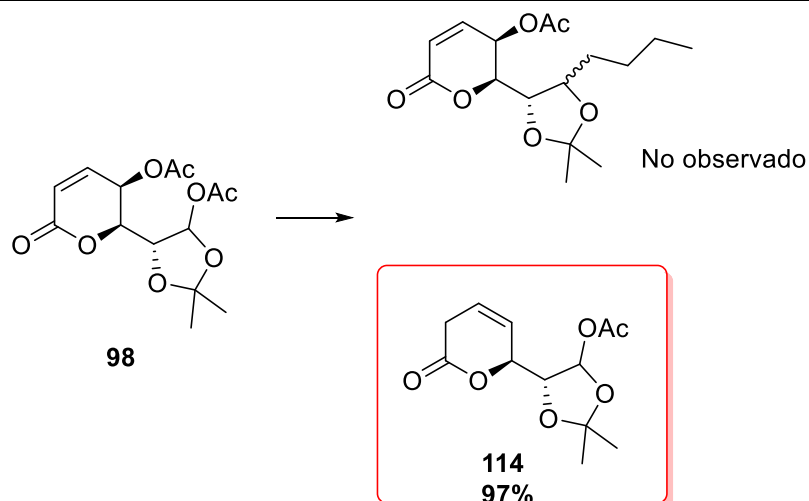


Figura 9. Reacciones de desacetilación y fsutitucion usando reactivos de Zn.

De este modo si era posible una sustitución del acetilo en C-2' por un grupo butilo usando a **98** como materia prima, tendríamos el precursor de tetradenolida **C-branched**, de la massoiolactona y decalactona. Al llevar a cabo la reacción se observó que el producto no era el producto de sustitución, sorprendentemente el producto observado correspondió al producto de desacetilación con la migración del doble enlace α al carbonilo como si fuera el producto de la reacción con la amalgama de Zn y HCl (Esquema 31).

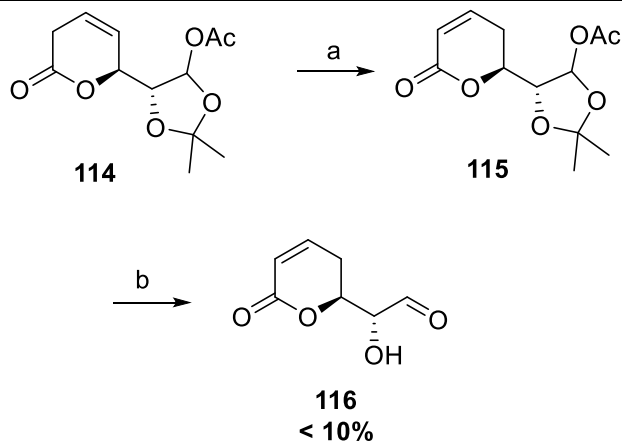


Reactivos y condiciones: Zn, *n*-BuBr, NH₄Cl, THF, ta. 30 min, 97%

Esquema 31. Formación del compuesto desacetilado **114** por reacción con Zn.

Se realizaron varias pruebas para corroborar este resultado todas fueron efectivas teniendo solo el producto **114** casi en un 100%, también se encontró que sin la adición de *n*-BuBr la reacción no se llevó a cabo lo cual indicó que probablemente el Zn y el halogenuro formaron un reactivo organometálico el cual es responsable de la migración del doble enlace y la eliminación del grupo acetilo.

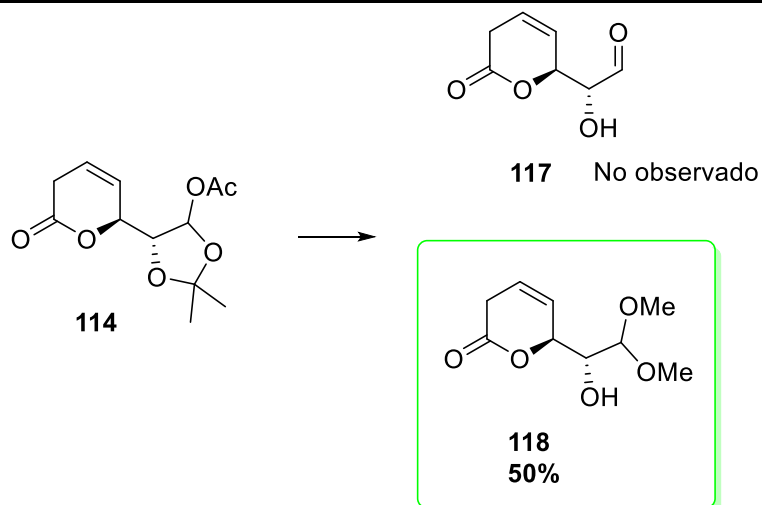
Con este nuevo compuesto siguiendo la técnica de Lichtenthaler la isomerización del doble enlace con DBU resulto un éxito regenerando así el sistema α,β -insaturado de la lactona, posteriormente con un tratamiento con resina Dowex observamos la formación del aldehído **116** en un bajo rendimiento (Esquema 32).



Reactivos y condiciones: a) DBU 0.5 equiv, THF, ta, 4 h, 60%; b) Dowex 100% en peso, MeOH, ta, 22 h, ~7%

Esquema 32. Obtención del aldehído **116** en dos pasos.

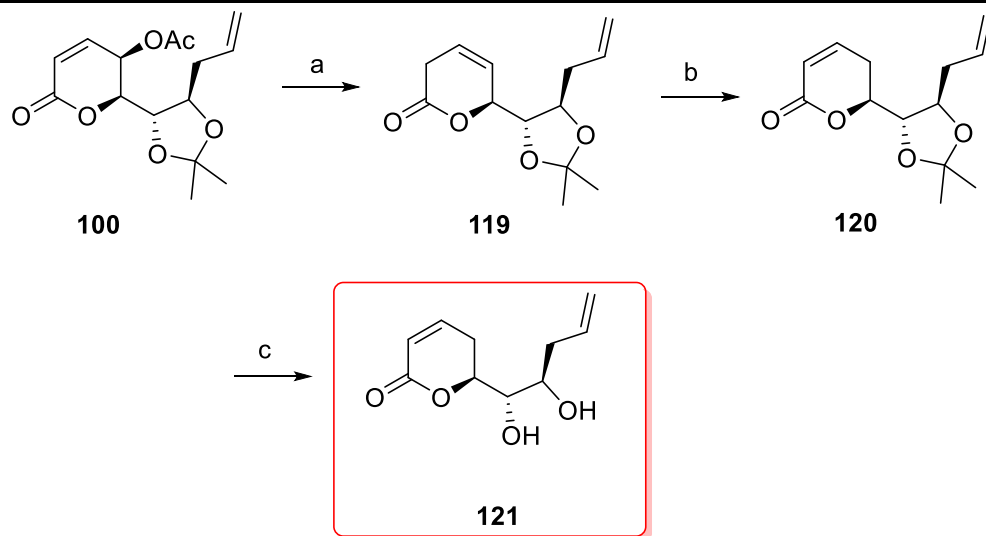
En nuestros esfuerzos por mejorar los rendimientos del aldehído se decidió invertir los pasos de tal modo el tratamiento con Dowex se hiciera directamente con el producto de desacetilación, sin embargo el producto de reacción no fue el mismo, en lugar de formarse el aldehído **116** se formó el acetal **118** (Esquema 33), esto se debió a la presencia del metanol, introduciendo los grupos OMe a nuestra molécula.



Reactivos y condiciones: Dowex 100% en peso, MeOH, ta, 22 h, 50%

Esquema 33. Formación del acetal **118**.

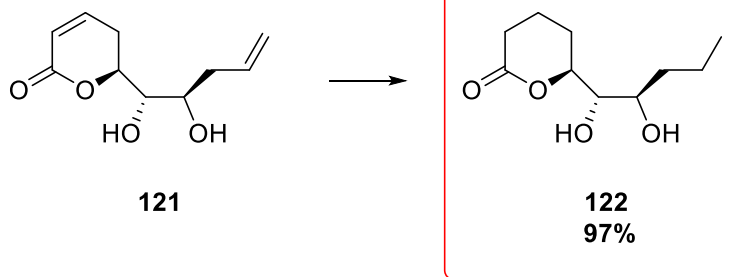
Bajo las mismas condiciones de reacción se logró la desacetilación del compuesto alílico **100**, así como también la isomerización del doble enlace y desde luego la formación del diol **121**, el cual ya es un precursor de nuestra molécula objetivo análogo de la tetradenolida. La reacción de desacetilación de nuestro alilado tiene un rendimiento del 100%, mientras que la reacción de isomerización baja a un 80%.



Reactivos y condiciones: a) Zn, *n*-BuBr, NH₄Cl sol, THF, 30 min, ta., 100%; b) DBU, THF, ta. 4 h, 80%; c) Dowex, MeOH, ta. 22 h, 80%.

Esquema 34. Obtención del precursor **121** de la tetradenolida.

Una vez lograda la síntesis de nuestro diol **121** el último paso era la reducción del doble enlace alílico, pero ante la presencia del doble enlace α al carbonilo al realizar la hidrogenación catalítica ambos enlaces se redujeron a CH₂ obteniendo el producto hidrogenado **122** en un rendimiento del 97% (Esquema 35).

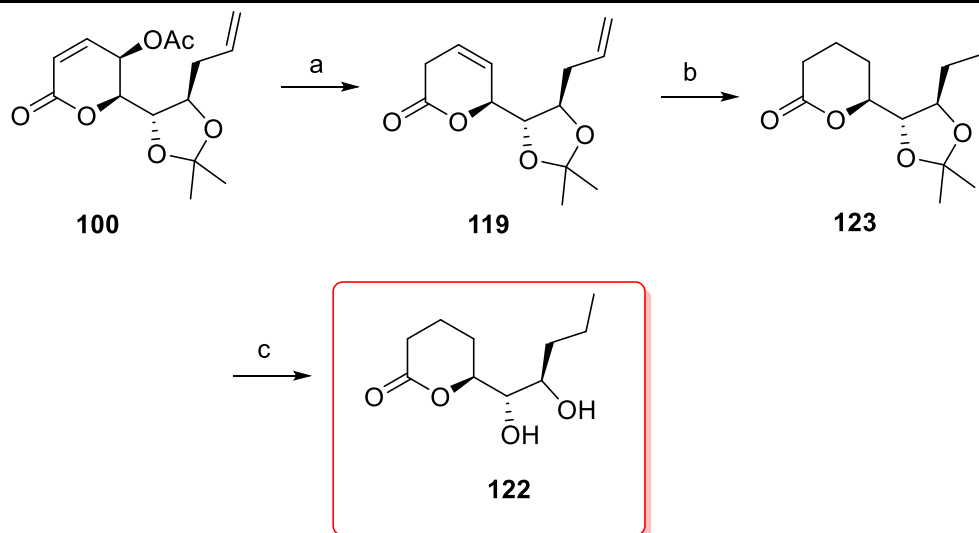


Reactivos y condiciones: Pd(OH)₂/C, H₂, AcOEt, ta, 1 h, 97%

Esquema 35. Reducción de dobles enlaces.

Teniendo en consideración este último paso la reacción tuvo un rendimiento global del **62%** partiendo del alilado **100**, faltando solo la regeneración del doble enlace lactónico para llegar a nuestro compuesto final (6*S*,1'*S*,2'*R*)-tetradenolida ***C-branched***.

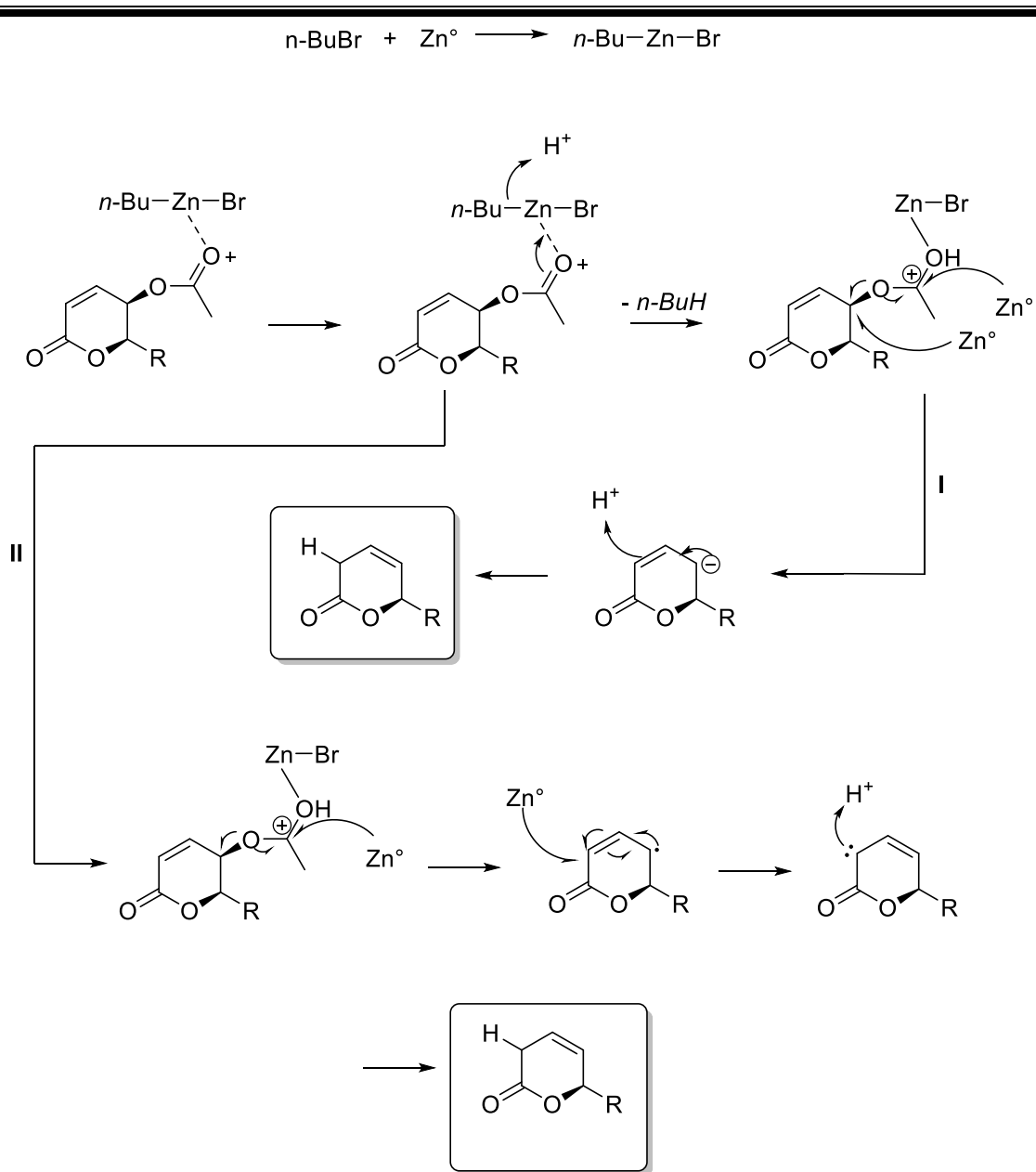
Analizando la ruta sintética consideramos que la isomerización no nos ayuda, por el contrario se observó que eliminando este paso e invirtiendo el orden de la hidrogenación por la hidrólisis llegaríamos al compuesto **122** con mejores rendimientos (Esquema 36).



Reactivos y condiciones: a) Zn, *n*-BuBr, NH₄Cl sol, THF, 30 min, ta, 100%; b) Pd(OH)₂/C, H₂, AcOEt, ta, 1 h, 98%; c) Dowex, MeOH, ta, 22 h, 80%. **78.4% rendimiento global**

Esquema 36. Obtención del diol **122** en condiciones óptimas.

Un posible mecanismo de desacetilación con Zn es el que se presenta en el Esquema 37. En donde el Zn es alojado entre el Br y el *n*-butilo y es este nuevo reactivo el que posiblemente se acopla al oxígeno del grupo carbonilo e interacciona para llevar a cabo la transformación.

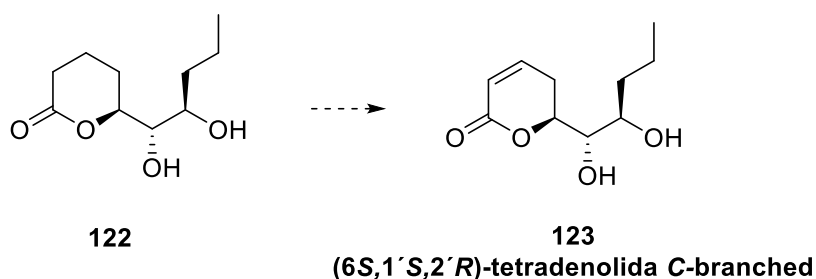


Esquema 37. Posible mecanismo de reacción para la desacetilación.

6. CONCLUSIONES

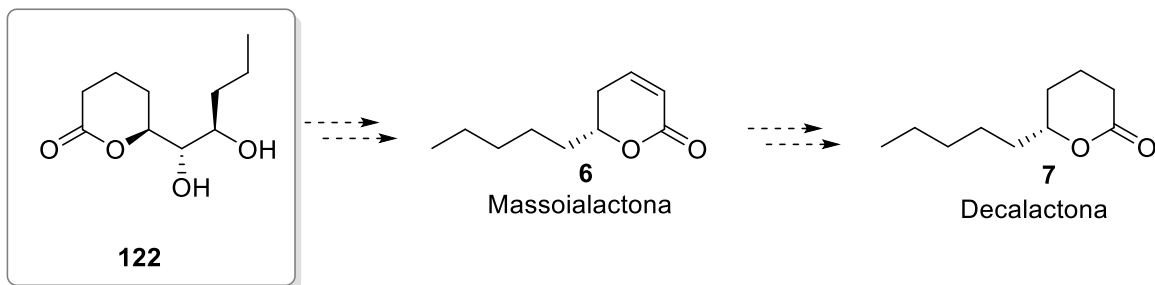
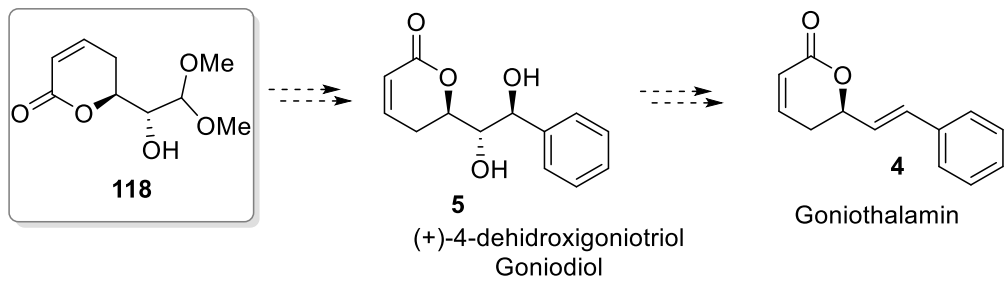
Se logró reproducir de manera eficiente la síntesis de la lactona **7,3-LXF**, reportada anteriormente por nuestro grupo de trabajo realizada bajo el protocolo **SHOWO**.

Gracias al aprovechamiento de esta lactona como sintón quiral se logró la obtención del diol **122** el cual es un precursor del diastereoisómero (*6S,1'S,2'R*)-tetradenolida C-branched, siendo este el objetivo particular de nuestro trabajo. La regeneración del doble enlace lactónico como paso final nos permitirá obtener la tetradenolida C-branched.



Cabe destacar que en esta síntesis nos encontramos con tres reacciones claves, 1) la apertura selectiva del anillo del furano bajo condiciones ácidas, 2) la reacción de alilación la cual se lleva a cabo de manera estereoselectiva, 3) y la reacción de desacetilación con el uso de Zn metálico.

Además de estos logros también se obtuvieron dos precursores más que posiblemente podrían ser utilizados para la síntesis de los siguientes compuestos: goniotalamin, goniodiol, massoialactona y la decalactona.



7. PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

Los disolventes se secaron y destilaron según los procedimientos estándares. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón. Excepto en las que la técnica lo indique de forma diferente.

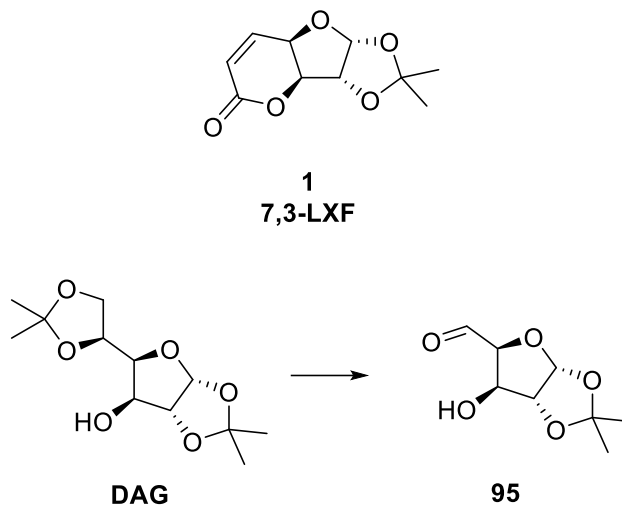
Los productos se caracterizaron por espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) tanto de ^{13}C , ^1H , COSY y HSQC. Los equipos que se utilizaron fueron: Espectrómetros VARIAN-300 y BRUKER-500 operados a 300/500 MHz respectivamente, los espectros obtenidos contenían cantidades mínimas de tetrametilsilano (TMS) la cual es usada como referencia interna, también se utilizaron cloroformo deuterado (CDCl_3) y metanol deuterado como disolventes para preparar las muestras.

Los desplazamientos químicos se expresan como δ en ppm a mayor frecuencia con respecto al TMS, las constantes de acoplamiento se expresan con J y están dadas en Hz. Para la multiplicidad de las señales en un espectro de RMN de ^1H , se utilizan las abreviaturas (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple.

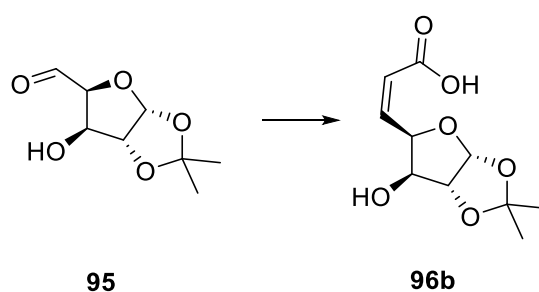
Las rotaciones ópticas se realizaron en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 en la línea D del sodio (589 nm) y se expresan en grados, las mediciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y la concentración de la muestra se expresan g/100 mL.

Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina con cromatoplasmas comerciales de gel sílice 60 utilizando una lámpara de luz ultravioleta, para su revelado se utilizaron soluciones de molibdato de amonio, *p*-anisaldehído y H_2SO_4 al 10%.

7.1 Obtención de lactona 7,3-LXF (1)

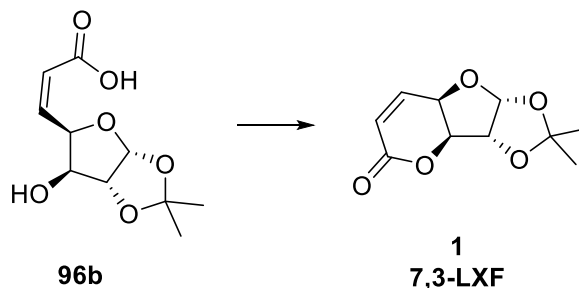


En un matraz de 250 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 10 g (38.4 mmol) de DAG y se disolvieron, en un sistema 70:29:1 de EtOH:H₂O:HCl, se dejó en agitación por 12 h posteriormente se neutralizó la reacción con NaHCO₃ y se adicionaron 9.8 g (56.1 mmol) de NaIO₄, se dejaron agitar por 30 minutos, después de los cuales las sales de periodato se filtraron y la fase líquida se evaporó, el compuesto se extrajo con AcOEt tres veces y una última con CH₂Cl₂, se concentró en el rotavapor, obteniendo 6.92 g de aldehído 96%.



El aldehído **95** se disolvió en un sistema 70:30 EtOH:H₂O al cual se le agregaron 12.3 g (36 mmol) de Ph₃PCHCO₂CH₃, previamente preparado con Ph₃P y BrCO₂CH₂CH₃, la reacción se llevó a pH 14 con KOH, se dejó en agitación durante 4 h después de que la placa no mostrara materia prima la reacción se detuvo y extrajo 4 veces con CH₂Cl₂,

posteriormente se acidificó con HCl a pH = 3 y se extrajo nuevamente con AcOEt 4 veces, finalmente se concentró en el rotavapor obteniendo 5.7 g de la lactona **1** en un rendimiento del 60%.



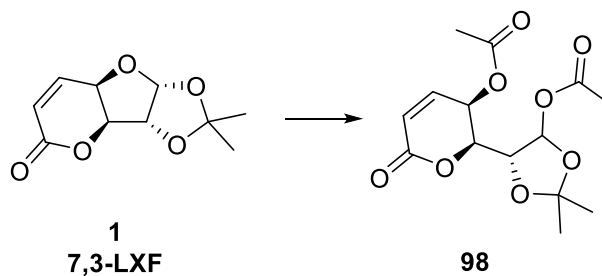
Se colocaron 5.7 g (22 mmol) del ácido **96b** en un matraz de 250 mL provisto de un agitador magnético y se adicionaron 4.5 g (22 mmol) de DCC (*N,N*-diciclohexilcarbodiimida) se purgo al vacío y se le colocó atmosfera de argón, a continuación se disolvió en 60 mL de CH₂Cl₂, se dejó en agitación por 2 h, la reacción se filtró en sílice y se concentró dando 4 g de la lactona **1**.

Jarabe incoloro muy espeso **RMN** ¹H (CDCl₃/TMS, 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 Hz), 6.97 (dd, 1H, *J* = 10.0, 6.0 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 26.0, 26.5, 67.4, 82.2, 83.7, 105.1, 112.4, 125.2, 138.6, 160.8.

[α]_D = +15.0° (*c* 1.0, CHCl₃),

7.2 Obtención del diacetilado **98**.



En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 1.2 g (6.1 mmol) de lactona y se disolvieron con 1.8 mL (18.3 mmol) de AcOAc la mezcla se llevó a -0°C con un baño de hielo, se agregaron 0.35 mL (6.1 mmol) de AcOH, finalmente se adicionaron 0.06 mL (1 μL /0.1 mmol de MP) de H_2SO_4 concentrado, la mezcla se agitó durante 1.5 h y se neutralizó con una solución de NaHCO_3 , se extrajo con AcOEt, se concentró, se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice obteniendo 1.3 g 80% de producto puro **98**.

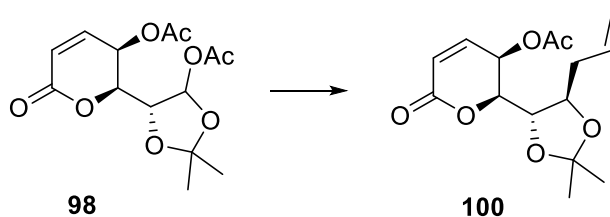
Jarabe incoloro, espeso, **RMN ^1H** (CDCl_3 /TMS, 500 MHz), δ : 1.46 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 4.54 (dd, $J= 5.5, 3.0, 1\text{H}$), 4.75 (dd, $J= 5.5, 3.0, 1\text{H}$), 5.50 (dd, $J= 5.5, 2.5, 1\text{H}$), 6.24 (d, $J= 10, 1\text{H}$), 6.45 (d, $J= 3, 1\text{H}$), 6.95 (dd, $J= 9.5, 5.5, 1\text{H}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.6, 20.5, 25.8, 26.2, 61.0, 76.2, 80.1, 95.9, 113.5, 124.9, 139.9, 161.6, 169.8.

HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_8$ 314.1002, encontrada 314.0419.

$[\alpha]_D^{20}$ = -134.2 ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)

7.3 Obtención del alilado 100



En un matraz de 100 mL se colocaron 1 g (3.18 mmol) del compuesto acetilado **98**, se purgó al vacío, se colocó en atmósfera de argón, a continuación se disolvió en CH₂Cl₂ y se adicionaron 2.03 mL (12.72 mmol) de ATMS (aliltrimetilsilano), la mezcla se llevó a -40 °C y se adicionaron gota a gota 0.79 mL (6.36 mmol) de EtO₂BF₃ dejando atemperar la reacción en agitación durante 4 h. Al término de este tiempo a la mezcla de reacción se le adicionó agua para eliminar los excesos de BF₃, se extrajo con CH₂Cl₂, se concentró y purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice obteniendo 0.7 g 74% de alilado.

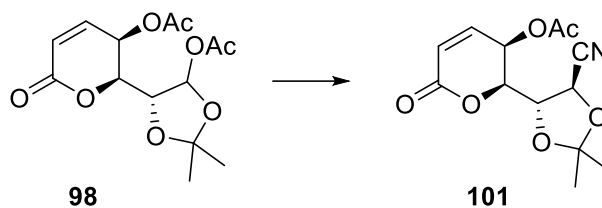
Jarabe incoloro, **RMN ¹H** (CDCl₃/TMS, 500 MHz), δ: 1.40 (d, *J* = 7.5, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 3.96 (dd, *J* = 8.5, 3.5, 1H), 4.24 (dt, *J* = 12.0, 6.0, 2.0, 1H), 5.13 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 9.5, 0.5, 1H), 6.85 (dd, *J* = 10.0, 5.0, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.7, 26.6, 27.2, 37.0, 62.4, 75.4, 75.9, 78.1, 109.7, 118.2, 124.6, 133.1, 140.1, 162.0, 170.1.

HRMS-FAB (m/z): [M]⁺ calculada para C₁₅H₂₀O₆ 297.1338 encontrada 297.1332.

[α]_D²⁰ = -99.2 (*c* = 1.0, CHCl₃)

7.4 Obtención del compuesto 101.



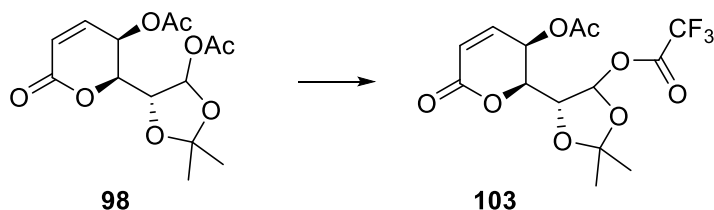
En un matraz de 25 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 0.2 g (0.63 mmol) del compuesto acetilado **98** siguiendo la misma metodología para la obtención del alilado, se adicionaron 0.15 mL (1.2 mmol) de cianuro de trimetilsilano (TMSCN) y 0.15 mL (1.2 mmol) de EtO₂BF₃. Al final se obtuvieron 124 g, 70% de producto puro.

Jarabe transparente, **RMN** ¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz), δ: 1.47 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 4.77 (m, 2H), 4.94 (d, *J* = 6.0, 1H), 4.97 (dd, *J* = 5.4, 3.0, 1H), 6.25 (d, *J* = 9.6, 1H), 6.97 (dd, *J* = 9.6, 5.7, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 20.5, 24.3, 25.9, 61.3, 64.0, 75.8, 77.9, 114.0, 117.6, 124.7, 139.7, 160.9, 169.7.

[α]_D²⁰ = -167.4 (*c* = 1.0, CHCl₃)

7.5 Obtención de 103.

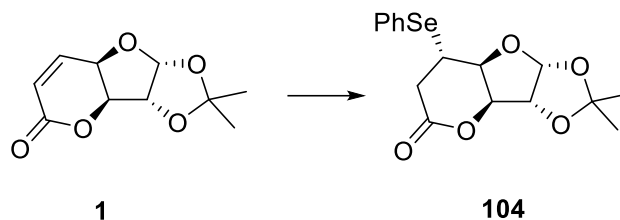


En un matraz de 25 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 0.2 g (0.32 mmol) del compuesto acetilado **98** se purgó al vacío y se colocó atmosfera de argón, se disolvió en CH_2Cl_2 , a continuación se adicionó Et_3SiH , se agitó la mezcla por diez minutos y por último se añadió el TFAA (anhídrido trifluoro acético), la reacción se dejó en agitación durante 67 h y después se neutralizó con una solución de NaHCO_3 por último la reacción fue extraída con CH_2Cl_2 , se concentró y purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice obteniendo 0.1 g del compuesto **103**.

Líquido viscoso, **RMN ^1H** (CDCl_3/TMS , 500 MHz), δ : 1.50 (d, $J=9.3$ Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 4.74 (ddd, $J=25.8, 2.7, 2.4, 3$ Hz, 2H), 5.51 (dd, $J=5.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=9.9, 6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.4, 25.8, 26.3, 60.8, 75.7, 80.1, 98.9, 115.1, 124.9, 139.8, 161.1, 169.7.

7.6 Obtención del selenado **104**.



En un matraz de 25 mL se pesaron 0.558 g (2.6 mmol) de $(\text{SePh})_2$ y se disolvieron en THF, posteriormente se agregaron 0.054 g (2.20 mmol) de NaBH_4 se agitó por 5 min y se le adicionaron 0.253 g (1.19 mmol) de lactona **1** disuelta en THF, a la reacción se le agregaron 2 gotas de agua y se dejó en agitación durante 2 h, al finalizar a la reacción se le agregó agua, se extrajo con AcOEt, se concentró y purificó obteniendo 0.2 g de producto puro **104**.

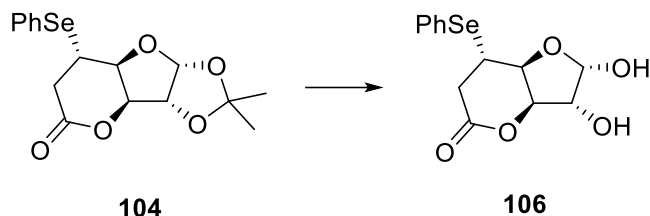
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.67 (ddd, $J = 18.0, 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 18.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.48 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.61 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 26.2, 26.5, 31.5, 34.0, 74.9, 82.2, 83.6, 105.0, 112.6, 126.0, 129.1, 129.6, 135.6, 167.0.

HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Se}$ 370.0108; encontrada 370.0141.

$[\alpha]_D^{25} = + 3.8$ (CHCl_3 , $c = 1.0$)

7.7 Obtención del diol 109.



En un matraz de 25 mL con agitador magnético se pesaron 0.1 g (0.27 mmol) del compuesto selenado **104**, se le agregaron una mezcla de ácidos hecha con 2.5 mL de AcOH (70%) y 1 ml de H₂SO₄ (50%), se agitó a temperatura ambiente por 2 h al finalizar la reacción fue neutralizada con una solución de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se obtuvieron 0.052 g de producto puro **106**.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.61 (ddd, J= 117.4, 5.4, 0.9 Hz, 1H), 3.1 (dd, J=17.7, 5.4 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 4.22 (dd, J= 3.9, 2.1 Hz, 1H), 4.57 (t, J= 4.5 Hz, 1H), 4.86 (dd, J=4.2, 2.1 Hz, 1H), 5.47 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.61 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 29.40, 35.21, 79.18, 83.92, 96.26, 102.91, 128.50, 128.66, 129.29, 129.32, 135.04, 135.31, 169.8.

HRMS-EI (m/z): [M]⁺ calculada para C₁₃H₁₄O₅Se 330.00; encontrada 330.0007.

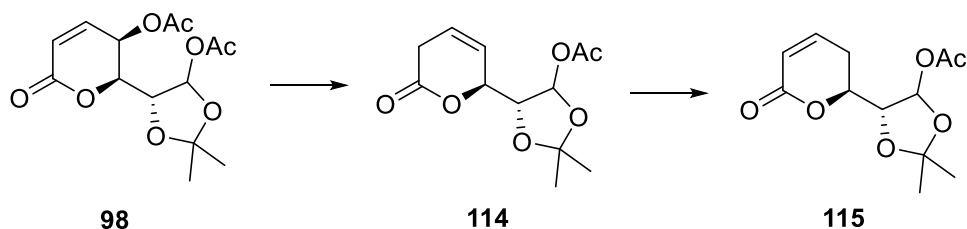
agrego agua, se extrajo con CH_2Cl_2 se concentró y purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice se obtuvieron 20mg del epóxido **103**.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.11 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 3.96 (ddd, $J = 7.5, 3.5, 2.2$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 5.2, 4.5$ Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.13 (m, 3H), 5.78 (ddt, $J = 20.5, 6.5, 3.5, 3.5, 3.5$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 10, 5.5$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.8, 37.4, 68.3, 80.8, 83.8, 83.5, 83.7, 118.2, 124.3, 132.9, 139.4, 160.5, 169.4.

HRMS-FAB (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ de 238.084; encontrada 239.

7.10 Reacción de desacetilación e isomerización para obtener **115**



Se colocaron 0.203 g (0.64 mmol) del compuesto acetilado **98** en un matraz provisto con agitador magnético, se disolvieron en 5 mL de THF, a continuación se adicionaron 0.419 g (6.4 mmol) de Zn metálico en polvo, seguido de 0.2 mL (1.92 mmol) de *n*-BuBr, finalmente se adicionaron 3 mL de solución sobresaturada de NH_4Cl , la reacción se agitó durante 30 min y se filtró posteriormente se extrajo con AcOEt y se concentró obteniendo 0.159 g del producto **116** el cual nuevamente se disolvió en THF seco y se le agrego 0.03 mL (0.1 mmol) de DBU la mezcla se dejó en agitación durante 4 h, finalmente se adicionó

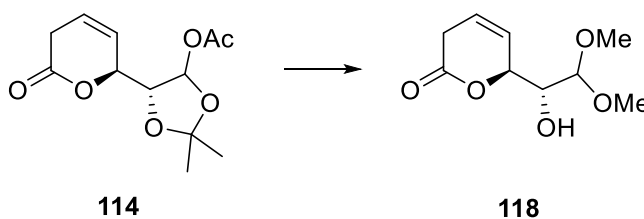
agua, se extrajo con AcOEt, se concentró y se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice obteniendo 0.095 g del compuesto puro **124**.

114 jarabe cristalino. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (d, *J*= 6.6 Hz, 6H), 2.10 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 4.30 (dd, *J*=2.7, 2.1 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.28 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H).

115 jarabe cristalino, **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.52 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 4.33 (dt, *J*= 5.7, 3.6, 2.1 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 6.04 (ddd, *J*= 9.7, 1.0, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 6.34 (d, *J*= 2.1, 1H), 6.91 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 21.18, 25.1, 26.7, 26.8, 75.3, 82.7, 96.6, 113. 9, 121.2, 143.5, 144.5, 163.0, 170.3.

7.11 Reaccion del compuesto **114** con resina Dowex.

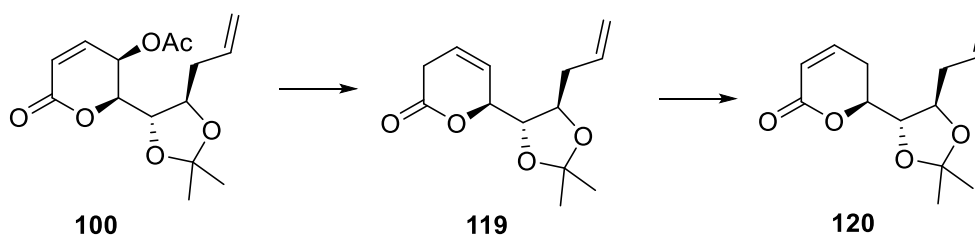


En un matraz de 24 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 0.2 g (0.78 mmol) del compuesto **116** se disolvió en 4 mL de metanol y se adicionaron 160 mg (80% en peso) de resina Dowex y se dejó en agitación durante 3 h en ultrasonido obteniendo 80 mg (50%) del acetal puro **118**.

118: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.08 (m, 1H), 3.15 (dd, $J= 5.5, 2.4$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.63 (dd, $J= 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J= 7.8$ Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.97 (m, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 30.3, 54.4, 56.3, 72.7, 78.3, 103.3, 122.9, 123.6, 169.5.

7.12 Reacción de desacetilación e isomerización del alilado **100** para obtener **120**.



En un matraz de 100 mL se colocaron 0.714 g (2.4 mmol) del compuesto alilado **100** y se disolvieron en 20 mL de THF, posteriormente se agregaron 1.575 g (24 mmol) de Zn metálico en polvo, seguido de 0.8 mL (7.2 mmol) de *n*-BuBr finalmente se adicionaron 10 mL de solución una sobresaturada de NH_4Cl y se dejó en agitación durante 30 min después de los cuales se filtró y se extrajo con AcOEt se concentró, obteniendo 0.570 g del compuesto **119**.

El compuesto **119** se disolvió en THF seco y se adiciono 0.12 mL (1.18 mmol) de DBU, la mezcla se agito durante 4 h, al finalizar se agregó agua y se extrajo con AcOEt se concentró, se purifico en CC obteniendo 0.371 g del compuesto **120**.

119: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 2.42 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 8.4, 6, 2.4 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.16 (m, 2H), 5.87 (m, 3H).

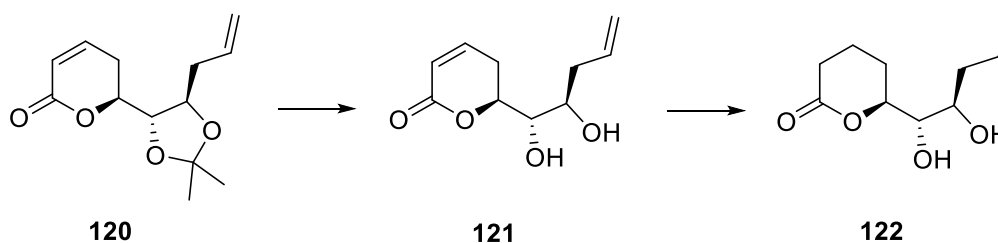
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 26.1, 27.3, 30.3, 36.8, 74.4, 76.5, 81.7, 109.3, 118.0, 122.9, 123.4, 133.0, 168.7.

120: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (s, 6H), 2.39 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.74 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 5.86 (m 1H), 6.03 (ddd, J = 9.75, 0.6, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 9.75, 2.4, 3.6, 2.4 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 26.4, 26.5, 27.3, 37.1, 74.4, 74.9, 80.8, 109.3, 118.0, 121.2, 133.2, 144.9, 163.3.

$[\alpha]_D^{25}$ = -39.1 (CHCl_3 , c = 1.0)

7.13 Síntesis del diol 122.



Se colocaron 0.140 g del alilado **120** en un matraz de 25 mL provisto de un agitador magnético y se disolvieron en MeOH, posteriormente se adicionaron 0.140 (100% en peso) de resina Dowex 50wx2-100, se dejó en agitación durante 22 h, el crudo de reacción se filtró y concentro, se purifico por cromatografía en columna empacada con gel de sílice obteniendo 0.1 g del compuesto **121**.

El compuesto **121** se disolvió en AcOEt y se agregó a otro matraz que contenía 0.02 g (20% en peso) de Pd(OH)₂ previamente activado a 150 °C por 12 h, se le colocaron dos globos con H₂ la reacción se dejó agitando durante 1 h posteriormente se filtró el crudo sobre una pequeña cama de gel de sílice obteniendo 0.09 g del compuesto **122** en un rendimiento del 97%.

122: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.38 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.59 (dd, *J*= 4.3, 2.7 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.57 (dt, *J*= 12.6, 4.2, 4.5 Hz, 1H), 5.16 (m, 2H), 5.84 (m, 1H), 6.03 (ddd, *J*= 9.7, 0.6, 2.4, 0.6 Hz), 6.95 (ddd, *J*= 9.9, 2.1, 4.2, 2.1 Hz).

123: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (t, *J*= 7.2, 7.5 Hz, 3H), 1.46 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.54 (m, 2H), 3.43 (dd, *J*= 2.8, 2.5 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.44 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.0, 18.4, 18.8, 24.0, 29.0, 36.0, 71.0, 74.9, 82.5, 172.4.

[α]_D²⁵ = -166.7 (CHCl₃, *c* = 1.0)

8. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ramirez, E.; Sanchez, M.; Meza, R. L.; Quintero, L.; Sartillo, P. F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2178-2180.
- ² Hengartner, M. O. *Nature* **2000**, *12*, 770-776.
- ³ Meijer, T. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1940**, *59*, 191.
- ⁴ Puyuelde, L. V.; De Kimpe, N. *Phytochemistry* **1997**, *49*, 1157-1158.
- ⁵ Samwel, S.; Mdachi, S. J. M.; Nkunya, M. H. H.; Irungu, B. N.; Moshi, M. J.; Moulton, B.; Luisi, B. *S. Nat. Prod. Commun.* **2007**, *2*, 737.
- ⁶ a) Jary, J.; Kefurt, K.; Czech, C. *Chem. Commun.* **1966**, *31*, 1803. b) Torrsell, K.; Yagi, M. P. *Acta Chem. Scand. Ser. B, B* **1977**, *31*, 7. c) Pirkle, W. H.; Adams, P. E. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2169. d) Bernardi, R.; Ghiringhelli, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1992**, *122*, 395. e) Endo, A. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 401.
- ⁷ Pirkle, W. H.; Adams, P. E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4117.
- ⁸ a) Topul Rali, T.; Wossa, S.W.; Leach, D.N. *Molecules* **2007**, *12*, 149. b) Garg, A.; Singh, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8677.
- ⁹ Yadav, J. S.; Bhunia, D. Ch.; Sing, V. K. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 5254
- ¹⁰ Numata, A.; Hokimoto, K.; Takemura, T.; Fukui, S. *Appl. Ent. Zool.* **1983**, *18*, 129. b) Murayama, T.; Sugiyama, T.; Yamashita, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 2347.
- ¹¹ Gesson, J-P.; Jacquesy, J-C.; Mondon, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3945. b) Gesson, J-P.; Jacquesy, J-C.; Mondon, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2627.
- ¹² a) Loder, J. W.; Nearn, R.H. *Heterocycles* **1977**, *7*, 113. b) El-Zayat, A. A. E.; Ferrigni, N. R.; McCloud, T. G.; McKenzie, A. T.; Byrn, S. R.; Cassady, J. M.; Chang, C.-J.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 955.
- ¹³ Sartillo-Piscil, F.; Vargas, M.; Anaya-Parrodi, C.; Quintero, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3919.
- ¹⁴ Hager, D.; Paulitz, C.; Tiebes, J.; Mayer, P.; Trauner, D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10784.
- ¹⁵ Prasanna, R.; Purushothaman, S.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6631.
- ¹⁶ Shing, T. K. M.; Tsui, H. C.; Zhou, Z. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3121.

-
- ¹⁷ Miranda, R. P.; Hernandez, L.; Villavicencio, M.; Novelo, M.; Ibarra, P.; Chai, H.; Pezzuto, J. *Journal of Natural Products* **1993**, *56*, 583-593.
- ¹⁸ Yadav, J.S.; Mondal, S.S. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 5747-5749.
- ¹⁹ Yadav, J.S.; Sabitha, G.; Kishore, D. S.; AnkiReddy, P. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 1097-1099.
- ²⁰ Pospisíl, J.; Markó, István, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5933-5937.
- ²¹ Tate, E. W.; Dixon, D. J.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1698
- ²² Krishna, P. R.; Alivelu, M. *Helvetica Chimica Acta*, **2011**, *94*, 1102-1107.
- ²³ P. Radha Krishna, E. Shiva Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6676.
- ²⁴ Abe, S. *J. Chem. Soc. Jpn.*, **1937**, *58*, 246.
- ²⁵ Meijer, T. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1940**, *59*, 191.
- ²⁶ Valim, M. F.; Rouseff, R. L.; Lin, J. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 1010.
- ²⁷ Garg, A.; Singh, Vinod, K.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8677-8682.
- ²⁸ Verzar, R.; Petri, G. *J. Ethnopharm.* **1987**, *19*, 67.
- ²⁹ Samwel, S.; Mdachi, S. J. M.; Nkunya, M. H. H.; Irungu, B. N.; Moshi, M. J.; Moulton, B.; Luisi, B. S. *Nat. Prod. Commun.* **2007**, *2*, 737.
- ³⁰ Meshram, H. M.; Ramesh, P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *55*, 2443-2445.
- ³¹ Puyuelde, L. V.; De Kimpe, N. *Phytochemistry* **1997**, *49*, 1157-1158.
- ³² Makabe, H.; Tokuda, M.; Kurogome, Y.; Katoh, R.; Nohara, Y.; Hattori, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4189-4192.
- ³³ Lichtenthaler, F. W.; Klingler, F. D.; Jarglis, P. *Carbohydrate Research* **1984**, *132*, C1-C4.