



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“Chiron Approach: Síntesis de la Tetrahidro-6-(1-penten-1-il)-2H-piran-2-ona, (+)-(R)- δ -Decalactona y bloques avanzados a partir de un precursor común derivado de 7,3-LXF”

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

M.C. Tomasa Rodríguez Tzompantzi

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Rosa Luisa Meza León

Junio 2022



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Silvano Cruz Gregorio, Dra. Gloria Elizabeth Moreno Morales, Dra. Alma Sánchez Eleuterio, Dra. Elsie Ramírez Domínguez y el Dr. Víctor Gómez Calvario, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada "**Chiron Approach: Síntesis de la Tetrahidro-6-(1-penten-1-il)-2H-piran-2-ona, (+)-(R)- β -Decalactona y bloques avanzados a partir de un precursor común derivado de 7,3-LXF**", que presenta la alumna **M.C. Tomasa Rodríguez Tzompantzi** para obtener el grado de Doctora en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los seis días del mes de mayo del año dos mil veintidós.

ATENTAMENTE

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Dra. Gloria Elizabeth Moreno Morales

Dra. Alma Sánchez Eleuterio

Dra. Elsie Ramírez Domínguez

Dr. Víctor Gómez Calvario

Agradecimientos

Quiero agradecer a mi comisión revisora por todas las aportaciones en el desarrollo de este trabajo:

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Dr. Víctor Gómez Calvario

Dra. Gloria Elizabeth Moreno Morales

Dra. Alama Sánchez Eleuterio

Dra. Elsie Ramírez Domínguez

A mi Directora de tesis la Dra. Rosa Luisa Meza León por guiarme e impartirme su conocimiento.

A los doctores Dr. Fernando, Dr. Silvano y Dra. Leticia, por sus consejos y enseñanza.

A todos mis compañeros de laboratorio, por compartir los momentos bonitos y acompañarme en esta trayectoria hacia el conocimiento.

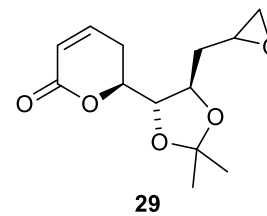
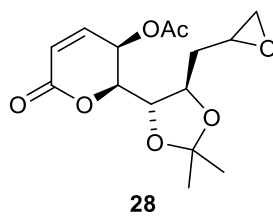
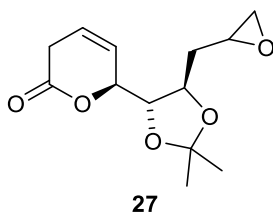
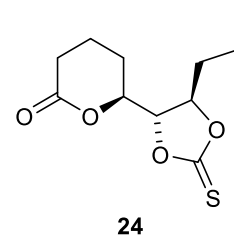
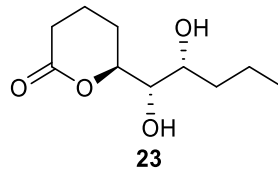
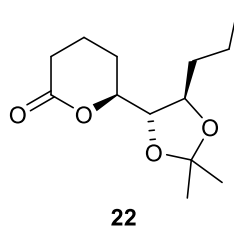
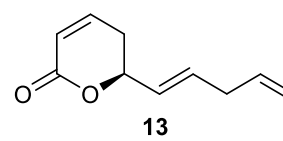
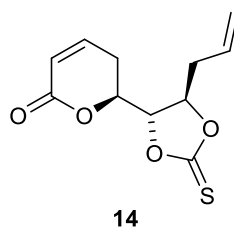
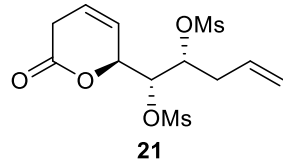
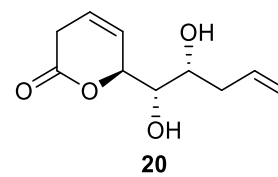
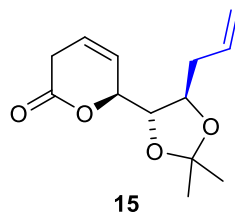
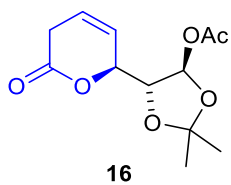
Paul, Victoria, Aldo, Álvaro, Laura, Adriana, Julio, Delfino, Luis, Areli, Ángel, Alvano, Arturo y Elfego.

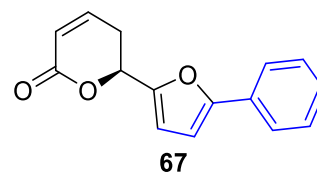
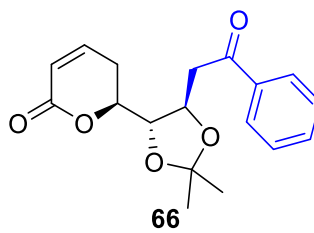
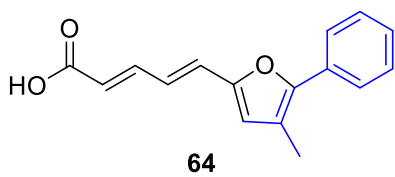
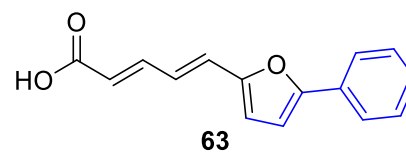
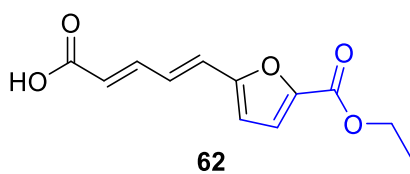
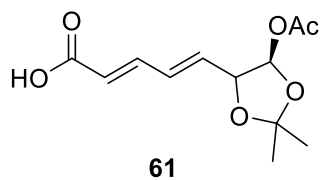
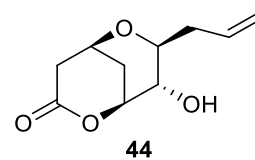
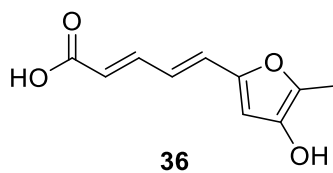
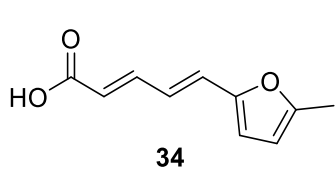
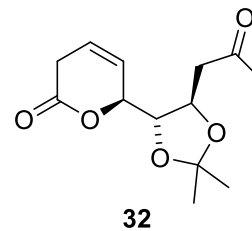
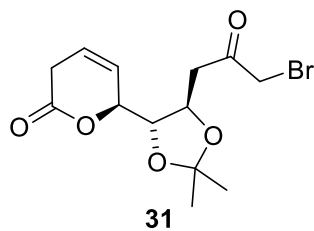
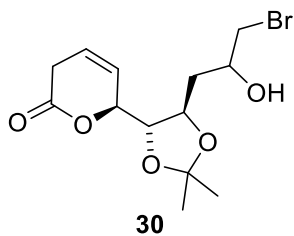
ÍNDICE

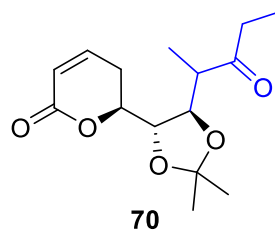
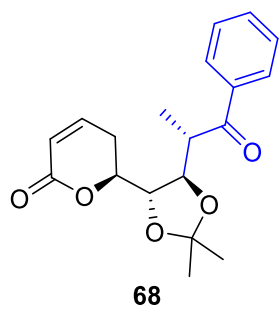
ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	1
LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN.....	5
CAPÍTULO 1	
Síntesis de (+)-(R)- δ -Decalactona y la Tetrahydro-6-(1-penten-1-il)-2H-piran-2-ona y bloques avanzados.....	6
1.1 Introducción.....	6
1.2 Antecedentes.....	7
1.3 Objetivos generales.....	10
1.3.2 Objetivos específicos.....	10
1.3 Metodología.....	11
1.4 Discusión de resultados.....	11
1.4.1 Síntesis de (+)-(R)- δ -Decalactona.....	11
1.4.1.1 Preparación del quiron acetato (4R,5R)-2,2-dimetil-5-((S)-6-oxo-5,6-dihidro-2H-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il 17 a partir de 7,3-LXF.....	12
1.4.1.2 Alilación distereoselectiva de acetato (4R,5R)-2,2-dimetil-5-((S)-6-oxo-5,6-dihidro-2H-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il	15
1.4.1.3 Reducción del alilado 15	16
1.4.2 Síntesis de Tetrahydro-6-(1-penten-1-il)-2H-piran-2-ona.....	19
1.4.3 Síntesis de bloques avanzados en la preparación de la Criptolactonas A y B.....	20
1.4.3.1 Análisis retrosintético para la obtención de los Criptolactonas A y B.....	21
1.4.3.2 Cambio de la reactividad de los grupos hidroxilo en la posición C1' y C2' para la obtención de las Criptolactona A y B.....	21
1.4.3.3 Estudio de la reactividad del precursor avanzado 32	24
1.4.3.4 Deshidroxilación selectiva del C1'.....	27
1.5 Conclusiones.....	31
CAPÍTULO 2	
Síntesis de furanos 2,5-disustituídos y 2,3,5-trisustituídos a partir del Quiron acetato (4R,5R)-2,2-dimetil-5-((S)-6-oxo-5,6-dihidro-2H-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il.....	32
2.1 Antecedentes.....	32

2.1.1 Síntesis de furanos 2,3,5-trisustituidos por cicloadición de Diels-Alder o estrategia de reacción retro Diels-Alder.....	32
2.1.2 Síntesis de furanos partir de precursores acíclicos.....	33
2.2 Objetivos generales.....	36
2.2.1 Objetivos específicos.....	36
2.3 Discusión de resultados.....	36
2.3.1 Avances en la síntesis de furanos 2,3,5-trisustituidos quirales.....	40
2.4 Conclusiones.....	44
Parte experimental.....	45
REFERENCIAS.....	65

ÍNDICE DE COMPUESTOS







LISTA DE ABREVIATURAS

ACHN	1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrilo)
AcOEt	Acetato de etilo
ATMS	Aliltrimetilsilano
BF ₃ ·OEt ₂	Trifluoruro de boro dietil eterato
C ₆ H ₄ Cl ₂ ,	1,2-diclorobenceno
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CuCl	Cloruro de cobre(I)
Bu ₃ SnH	Hidruro de tributilestaño
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
ee	Exceso enantiomérico
equiv	Equivalentes
KBr	Bromuro de potasio
<i>m</i> -CPBA	Ácido metacloroperbenzóico
MeCN	Acetonitrilo
mL	Mililitros
NaClO	Hipoclorito de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Pd/C	Paladio soportado en carbono
PdCl ₂	Cloruro de paladio (II)
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
t.a.	Temperatura ambiente
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-1-il)oxilo
TCDIM	1,1'-Tiocarbonildiimidazol
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMSOTf	Trifluorometansulfonato de trimetilsilano
Zn	Zinc

RESUMEN

El aislamiento de nuevos productos naturales y la aparición de nuevos tipos estructurales de gran importancia biológica, medicinal o material, por un lado, el perseguir la síntesis ideal: producir complejas estructuras moleculares en el menor número de pasos como sea posible, respetando el ambiente, por otro. Ha llevado a desarrollar estrategias de síntesis a partir de materias primas disponibles que contengan átomos, enlaces, estereocentros de la molécula objetivo, como son los carbohidratos, esta estrategia es conocida como Chiron Approach. En este sentido, en este trabajo se desarrolló una nueva metodología utilizando el quirón acetato (4R,5R)-2,2-dimetil-5-((S)-6-oxo-5,6-dihidro-2H-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il proveniente de la DAG, como materia prima para la síntesis de (+)-(R)- δ -Decalactona, la Tetrahidro-6-(1-penten-1-il)-2H-piran-2-ona y bloques avanzados, así como la síntesis de furanos 2,5-disustituídos y 2,3,5-trisustituídos.

Abstrac

The isolation of new natural products and the appearance of new structural types of great biological, medicinal, or material importance, on the one hand, the pursuit of the ideal synthesis: to produce complex molecular structures in the least number of steps possible, respecting the environment, for another. It has led to the development of synthesis strategies from available raw materials that contain atoms, bonds, and stereocenters of the target molecule, such as carbohydrates, this strategy is known as the Chiron Approach. In this sense, in this work, new methodology was developed using the Chiron (4R,5R)-2,2-dimethyl-5-((S)-6-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-1,3-dioxolan-4-yl acetate from DAG, as raw material for the synthesis of (+)-(R)- δ -Decalactone, Tetrahydro-6-(1-penten-1-yl)-2H-pyran-2-one and advanced blocks, as well as the synthesis of 2,5-disubstituted and 2,3,5-trisubstituted furans.

CAPÍTULO 1

Síntesis de (+)-(*R*)- δ -Decalactona y la Tetrahidro-6-(1-penten-1-il)-2H-piran-2-ona y bloques avanzados

1.1 Introducción

Las δ -lactonas son compuesto orgánicos muy importantes, las cuales están contenidas en algunos productos alimenticios; por ejemplo: productos lácteos, grasas animales y frutas como el coco y melocotón; en muchas ocasiones son las responsables de su aroma. Es bien sabido que las δ -lactonas encontradas, presentan una estereoquímica bien definida, y son diferentes para cada fuente natural. La δ -Decalactona, es un ejemplo significativo debido a que se ha identificado al enantiómero (*R*) en el chabacano, melocotón y fresas¹ y el enantiómero (*S*) en la frambuesa. Además, se identificó en productos alimenticios que contienen grasas, tales como el queso y la mantequilla. (+)-(*R*)- δ -Decalactona, es usada como aditivo en alimentos, es mezclado con la margarina generando un sabor similar al de la mantequilla.² Aparte de la industria de los alimentos, ésta se utiliza como fragancia en la industria de los cosméticos,³ como sabor en la industria del tabaco. (+)-(*R*)- δ -Decalactona fue reportada como un componente del olor de advertencia del puercoespín norteamericano *Erethizondorsatum*.⁴ En estudios recientes (+)-(*R*)- δ -Decalactona se reportó como una alternativa potencial como aditivo en repelentes de insectos comúnmente utilizados DEET (*N,N*-dietil-metatoluamida) y PMD (*p*-mentano-3,8-diol).⁵ Para la industria de polímeros, la δ -Decalactona se ha utilizado como un monómero para fabricar polímeros de alta calidad, como poliuretanos y poliamida.^{6,7} Debido a sus olores específicos y a sus umbrales de baja concentración, esta δ -lactona juega un papel importante, como material de fragancia y aromatizante, por lo tanto, los métodos de síntesis de δ -Decalactona están en gran demanda.

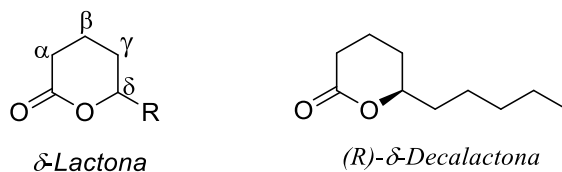
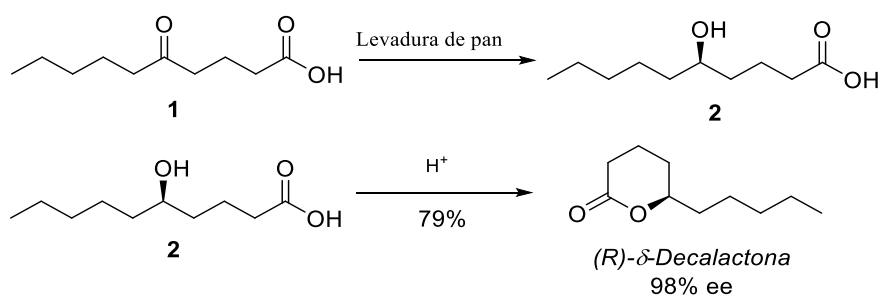


Figura 1. Estructura de la δ -Lactona y (*R*)- δ -Decalactona.

Entre los métodos que se emplean para la síntesis de δ -lactonas abarca desde el uso de precursores quirales, reacciones asimétricas, o la expansión de anillo,⁸ aunque estas metodologías son ampliamente utilizadas comparten un problema en común, el centro estereogénico, se ha logrado obtener en buenos excesos enantioméricos, más no enantiómeros puros. En el presente trabajo se presenta la síntesis de (*R*)- δ -Decalactona enantioméricamente pura, a partir del acetato (*4R,5R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il como fuente de quiralidad, para lograr este objetivo se desarrolló una estrategia, que permitió conservar la estereoquímica de C6 la materia prima.

1.2 Antecedentes

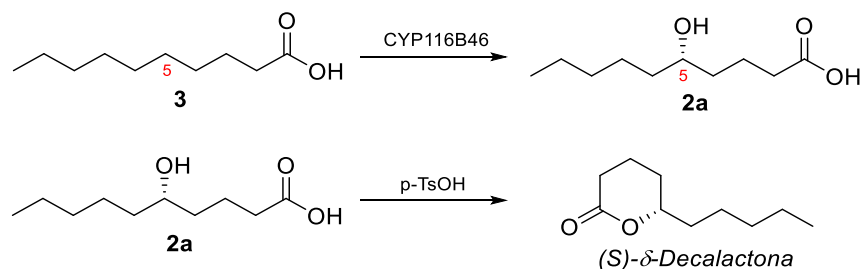
Entre los métodos sintéticos ampliamente utilizados para la creación del anillo de la δ -lactona, se encuentran: la ciclación intramolecular de δ -hidroxiácidos, la oxidación dihidropiranos sustituidos y la formación de anillo por metátesis.⁹ Por ejemplo, Utaka y colaboradores¹⁰ reportaron la síntesis de una serie de δ -lactonas, mediante la reducción asimétrica con levadura de pan (*Saccharomyces cerevisiae*) de γ -ceto ácidos y δ -ceto ácidos **1**, accedieron a los correspondientes δ -hidroxiácidos **2**, posteriormente realizaron la ciclación intramolecular bajo condiciones ácidas generando a las δ -lactonas en un 98% ee, (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de (*R*)- δ -Decalactona por Utaka y colaboradores.

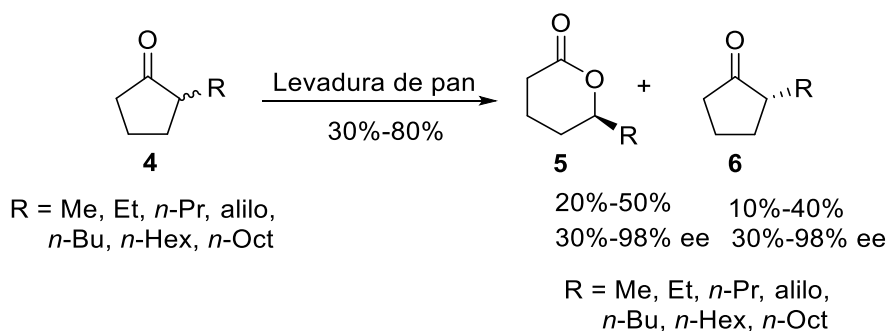
Por otro lado la conversión de ácidos grasos saturados a hidroxiácidos y lactonas presenta un reto sintético para la activación de enlaces C-H de forma regio y estereoselectiva. Por ejemplo Manning y colaboradores,¹¹ presentan al citocromo P450 monooxigenasa (CYP116B46) capaz de hidroxilar el C5 de forma enantio y regiolectiva partiendo de ácido decanoico **3** para obtener el ácido (*S*)-5-

hidroxidecanoico **2a** y seguido de la lactonización se produce la (*S*)- δ -Decalactona en un 90% de ee (Esquema 2).



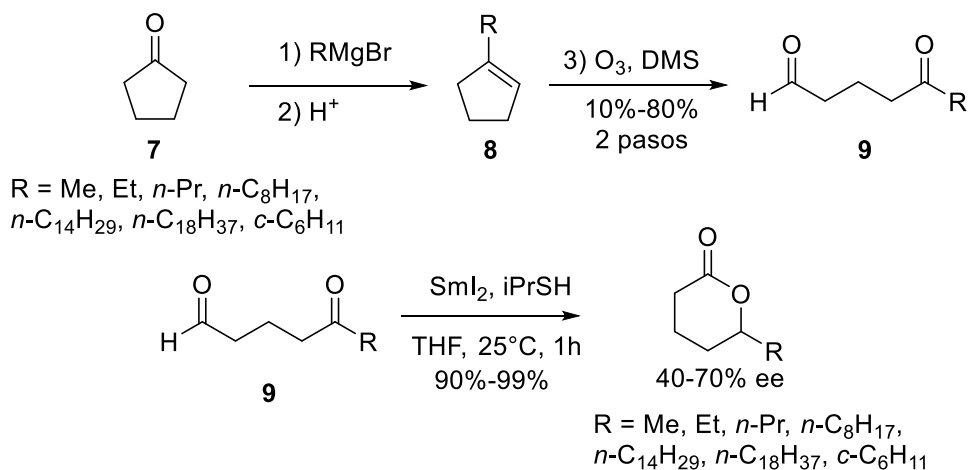
Esquema 2. Síntesis de la (*S*)- δ -Decalactona por Manning y colaboradores.

Por su parte Kayser y colaboradores¹² reportaron la formación de δ -lactonas a partir de ciclopentanonas monosustituidas **4** mediante una oxidación asimétrica tipo Baeyer-Villiger generando de esta manera el centro estereogénico en el compuesto **5** y **6** (Esquema 3).



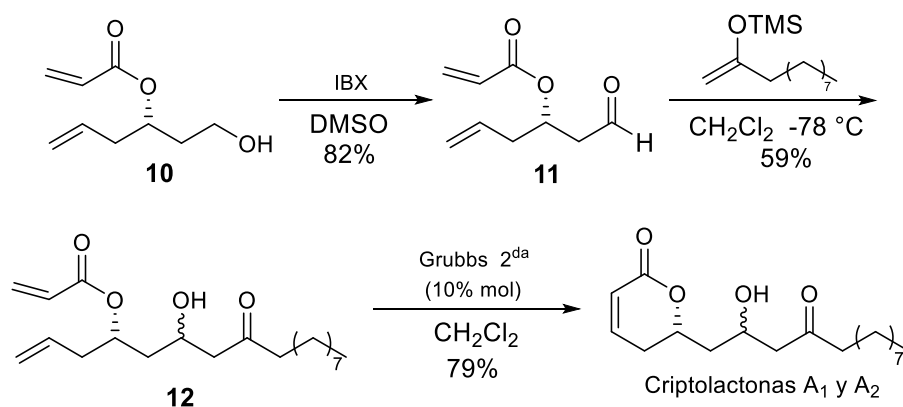
Esquema 3. Síntesis de δ -lactonas por Kayser y colaboradores.

Por otro lado, Fang y Hsu¹³ reportaron una ruta para la formación de δ -lactonas, partiendo de las ciclopentanonas **7**. Realizaron la adición de un reactivo de Grignard, seguido de una deshidratación para formar **8**, el cual, posteriormente fue sometido a una ozonólisis accediendo a las correspondientes 5-oxoalcanocetonas **9**, las cuales al ser tratadas con SmI_2 como ácido de Lewis y 2-propanotiol generaron las δ -lactonas (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de δ -lactonas por Fang y Hsu.

Por su parte Horikawa y colaboradores¹⁴ reportaron la síntesis de las *Criptolactonas A* y *B*, partiendo del alcohol ópticamente activo, el acrilato de (*S*)-1-hidroxihex-5-en-3-il **10**. Los pasos clave de esta síntesis son la reacción aldólica de Mukaiyama y la reacción de metátesis de olefinas. Utilizaron el catalizador de Grubbs de segunda generación, de esta forma accedieron a las *Criptolactonas A* como mezcla diastereomérica, las cuales fueron separadas por HPLC identificándolas como las *Criptolactonas A*₁ y *A*₂ (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de las *Criptolactonas A*₁ y *A*₂, por Horikawa.

Por la importancia de los compuestos mencionados proponemos utilizar la lactona 7,3-LXF como materia prima accesible que contiene el anillo de la lactona y centros quirales que están presentes también en la molécula objetivo. Por lo que 7,3-LXF tiene una amplia gama de posibilidades para generar intermediarios avanzados para la síntesis de productos naturales, como la (+)-(R)- δ -Decalactona y las *Criptalactonas A y B*.

1.3 Objetivo General

Lograr la síntesis enantioselectiva de la (+)-(R)- δ -Decalactona y la *Criptalactonas A y B* a partir del quirón acetato (4R,5R)-2,2-dimetil-5-((S)-6-oxo-5,6-dihidro-2H-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il.

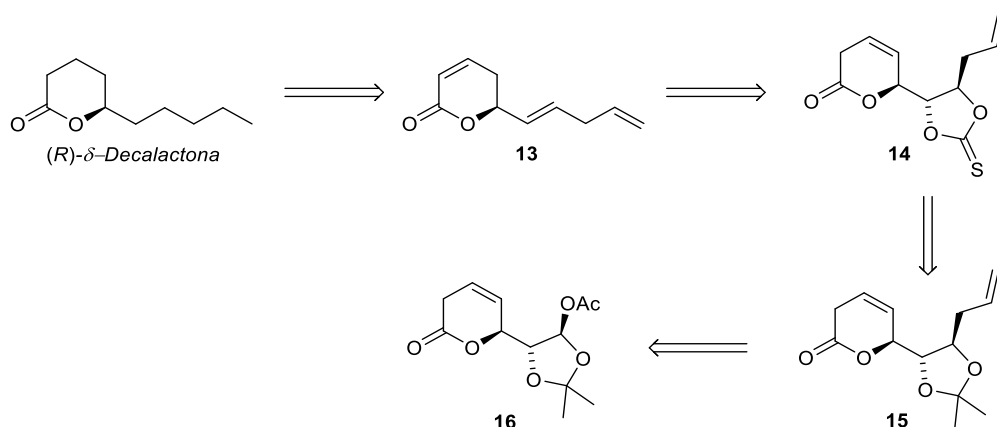
1.3.1 Objetivos Específicos

Establecer una nueva metodología para:

- la sustitución nucleofílica del OAc en posición **C2'**.
- la reducción en las posiciones **C1'** y **C2'**.
- la deshidroxilación selectiva de la posición **C1'**.

1.4 Metodología

Para realizar la síntesis de la (*R*)- δ -Decalactona se propuso el siguiente plan retrosintético, donde la (*R*)- δ -Decalactona podría ser sintetizada mediante la hidrogenación de **13**, quien a su vez sería obtenido a través de una reducción tipo Corey-Winter de **14**, el tiocarbonato **14** se sintetizaría mediante una hidrólisis del grupo cetálico y tiocarbonilación de **15**, en donde **15** puede ser generado mediante una alilación diastereoselectiva de **16** (Esquema 6).



Esquema 6. Plan retrosintético para la síntesis de la (*R*)- δ -Decalactona a partir de acetato (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il.

1.5 Discusión de resultados

1.5.1 Síntesis de (+)-(*R*)- δ -Decalactona

El objetivo de este trabajo experimental es la síntesis total de la (+)-(*R*)- δ -Decalactona. Para realizar esta síntesis iniciamos con la δ -lactona 7,3 LXF como fuente de quiralidad para la preparación del quirón acetato (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il **16**. Como podemos observar en su estructura, esta presenta el fragmento estructural de la δ -lactona, en donde el centro estereogénico del **C3** corresponde a la estereoquímica del carbono **C6** del compuesto objetivo. Este carbono conservará su estereoquímica ya que no será modificado durante la ruta sintética planteada en la metodología (Figura 2).

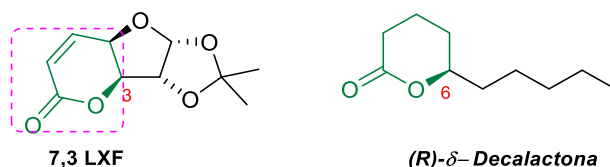
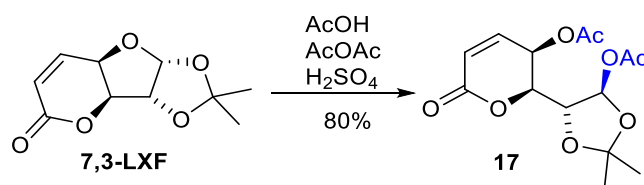


Figura 2. Estructura de la δ -lactona 7,3 LXF y (R)-Decalactona.

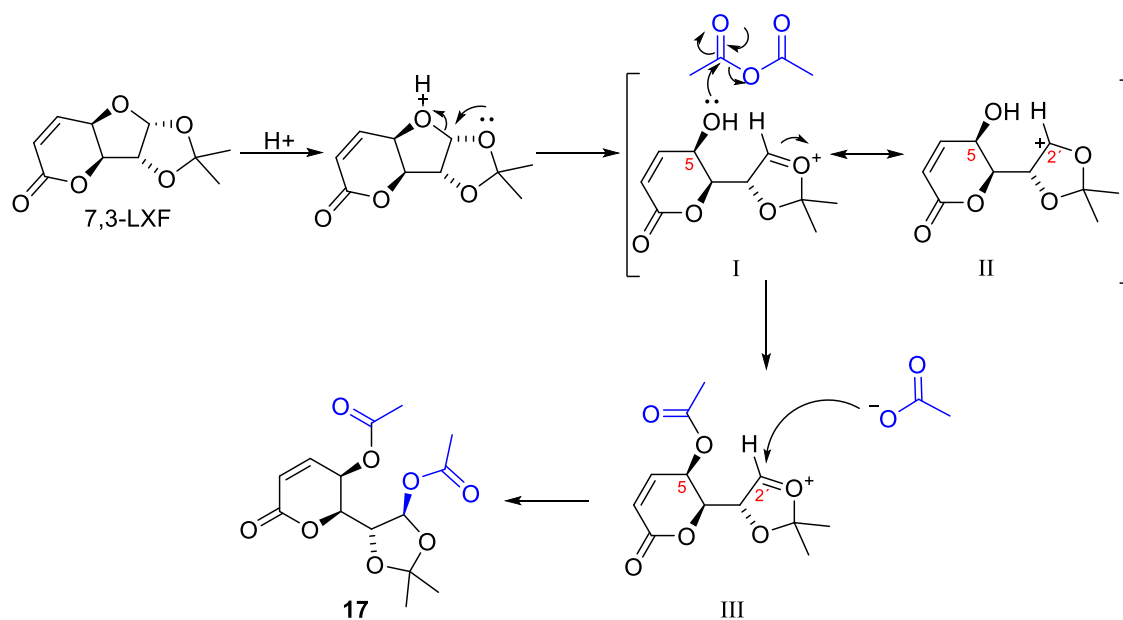
1.5.1.1 Preparación del quirón acetato (4R,5R)-2,2-dimetil-5-((S)-6-oxo-5,6-dihidro-2H-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il **17** a partir de 7,3-LXF

La 7,3-LXF contiene el anillo de δ -lactona, se realizó la apertura regioselectiva del anillo de furano para acceder al monociclo. La δ -lactona 7,3-LXF se hizo reaccionar bajo condiciones ácidas con una mezcla de anhídrido acético, ácido acético y ácido sulfúrico a 0 °C, después de 1.5 hora de reacción se accedió al diacetilado **17** en un rendimiento del 80% (Esquema 7).



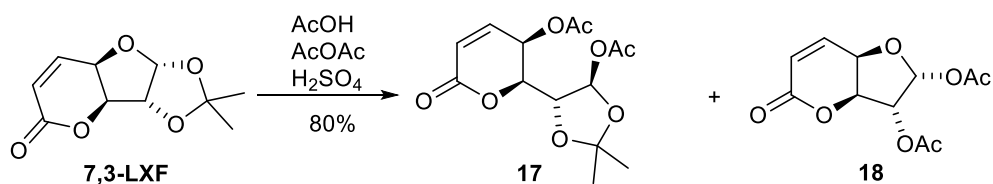
Esquema 7. Apertura regioselectiva del anillo de furano.

La apertura regioselectiva del anillo de furano se realizó mediante la protonación del oxígeno del furano, este al recuperar su densidad electrónica da origen a un grupo hidroxilo **C5** y un ion oxocarbenio **C2'**. El hidroxilo realiza un ataque nucleofílico al anhídrido acético y el ion acetato ataca el carbono **C2'**, por la cara *Re* obteniendo así al compuesto diacetilado **17** con retención de la configuración por inducción interna (Esquema 8).



Esquema 8. Mecanismo de reacción de la apertura regioselectiva del anillo de furano.

Es importante mencionar que la temperatura juega un papel muy importante en esta reacción, si se mantiene la reacción a 0 °C por 2 horas, únicamente se forma el producto de apertura regioselectiva **17**. Un aumento en la temperatura favorece el producto diacetilado con el anillo de furano **18** (Esquema 9).



Esquema 9. Apertura regioselectiva del anillo de furano.

La estructura del diacetilado **17** está disustituido en la posición **C5** y **C6**, la estructura de las (+)-(*R*)- δ -Decalactona esta únicamente sustituido en la posición **C6**, para acceder a la δ -lactona monosustituida se realizó una desacetoxilación.

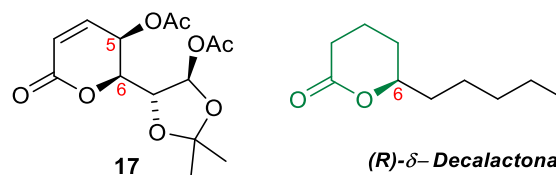
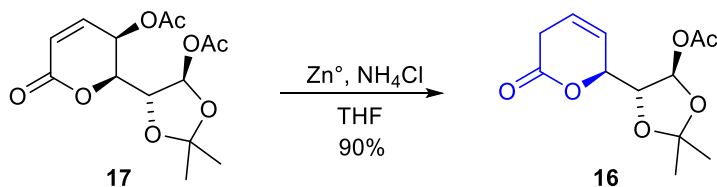


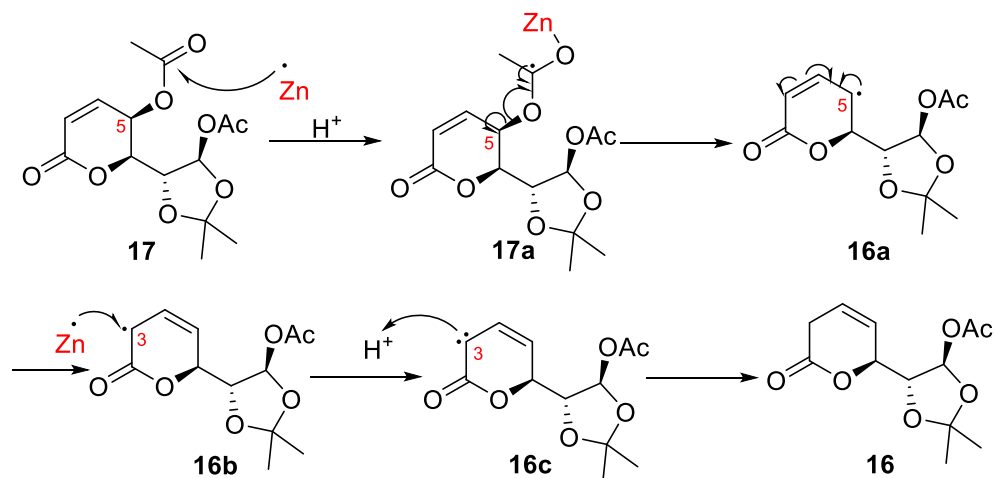
Figura 3. Estructura del compuesto **17** y *(R)*-Decalactona.

El diacetilado **17** fue tratado con Zn° en polvo y una solución saturada de NH_4Cl generando el quirón acetato de *(4R,5R)*-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il **16** en un rendimiento del 90%, de esta forma se accedió al anillo de la δ -lactona monosustituida en **C6**, conservando su configuración (Esquema 10).



Esquema 10. Desacetoxilación reductiva regioselectiva de **17**.

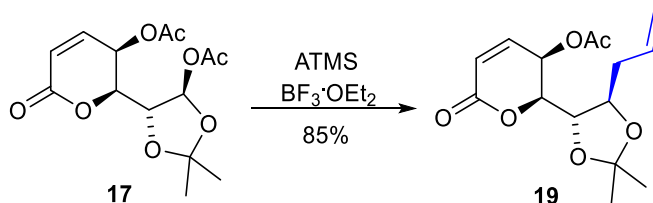
El mecanismo que se propone para explicar esta desacetoxilación reductiva es el siguiente, el Zinc al reaccionar con el NH_4Cl genera un radical centrado en el Zinc, este al acercarse al oxígeno del grupo carbonilo del acetoxilo en **C5** le transfiere un electrón, formando un radical centrado en el carbono **17a**, el cual promueve la ruptura del enlace **C5-O** favoreciendo la desacetoxilación al formar un nuevo radical en carbono que es estabilizado por resonancia como un radical alílico **16a**. Esta estabilización permite la formación de otro radical alílico **16b** en **C3**, el cual al estar alfa a un grupo carbonilo es más estable que el radical en **C5**, este puede ser estabilizado por resonancia con el carbonilo, a este radical, el zinc le cede otro electrón dando lugar a un carbanión **16c**, que también es estabilizado por resonancia y debido al medio ácido es protonado accediendo al compuesto desacetoxilado **16** (Esquema 11).



Esquema 11. Mecanismo de la desacetoxilación selectiva.

1.5.1.2 Alilación diastereoselectiva de acetato (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il

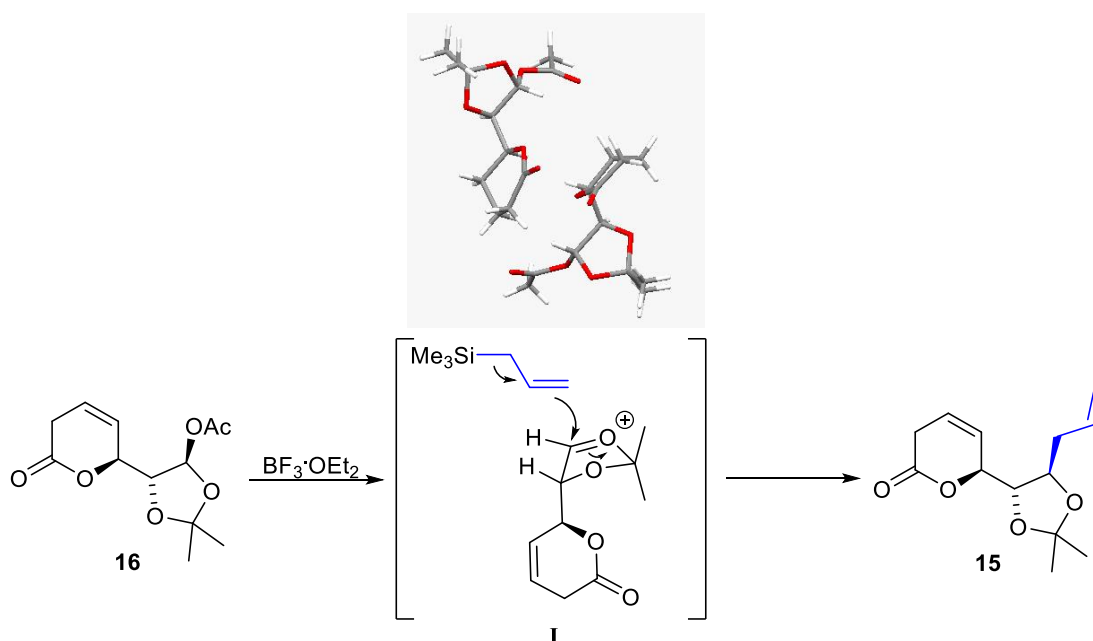
Continuando con nuestra ruta sintética se prosiguió a realizar la alilación bajo las condiciones previamente realizado por nuestro grupo de trabajo en donde se reportó la alilación diastereoselectiva de forma exitosa del derivado **19**. El diacetilado **17** fue tratado con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis y el aliltrimetilsilano como nucleófilo generando un solo diastereoisómero **19** (Esquema 12).¹⁵



Esquema 12. Alilación del diacetilado **17**.

Aplicando esta metodología al compuesto **16**, este fue sometido a la alilación estereoselectiva, de esta forma **16** fue tratado con aliltrimetilsilano en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a -40°C , después de 4 horas de reacción se obtuvo el compuesto de alilación **15** en un rendimiento del 80%. Gracias a la formación de un ion oxocarbenio generado por la interacción del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ con el carbonilo del acetoxi, el alilo realiza un ataque nucleofílico por el lado menos impedido (cara

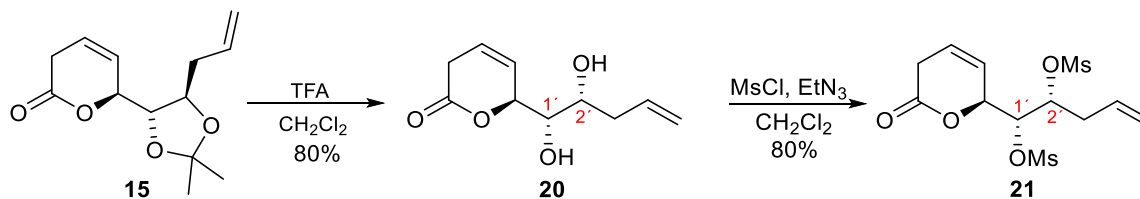
Re) del ion oxocarbenio **I**, el cual es antiperiplanar con respecto al grupo más voluminoso, de acuerdo con el modelo Felkin-Anh,¹⁶ obteniendo únicamente un diastereoisómero (Esquema 13).



Esquema 13. Alilación diastereoselectiva de **16**.

1.5.1.3 Reducción del alilado **15**

La siguiente reacción fue la hidrólisis del derivado **15** con TFA en diclorometano a temperatura ambiente accediendo al diol **20** en un rendimiento del 80%. Con el objetivo de reducir las posiciones **C1'** y **C2'** se propuso la síntesis del dimesilado, con esto en mente, el diol **20** fue sometido a una mesilación, generando el compuesto dimesilado **21** (Esquema 14).

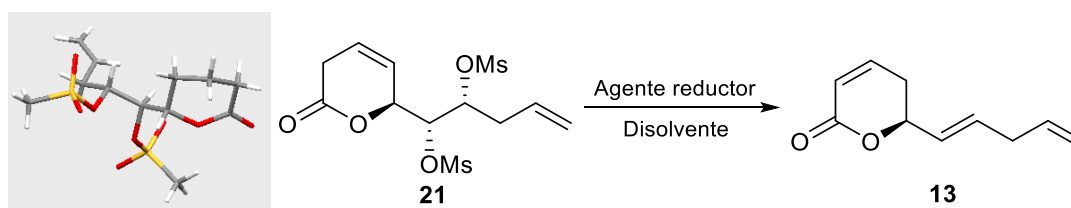


Esquema 14. Síntesis del dimesilado **21**.

Para la reducción de las posiciones **C1'** y **C2'** del dimesilado **21**, el cual cristalizó y pudimos obtener su estructura por difracción de rayos X, fue sometido a una reducción utilizando diferentes agentes reductores, en el ensayo 1 se trató con NaH a temperatura ambiente, solo se observó la

materia prima, en el segundo ensayo se trató con NaBH_3CN , bajo estas condiciones no se observó el producto de reducción, en el ensayo 3 se usó Bu_3SnH y NaI a reflujo por 3 horas,¹⁷ se observó el producto de reducción **13** en un rendimiento del 70%.

Tabla 1. Formación de la olefina **13**.



Ensayo	Agente reductor	Disolvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	NaH	CH_2Cl_2	t.a.	Sin reaccionar
2	NaBH_3CN	CH_2Cl_2	t.a.	Sin reaccionar
3	Bu_3SnH , NaI	Tolueno	110	70

En el espectro de RMN de ^1H de **13**, se observan la señal característica del alqueno en 5.63 ppm una señal *dd*, con una constante de acoplamiento de 15.5 y 6.5 Hz con lo que podemos concluir que este alqueno tiene una configuración *trans*.

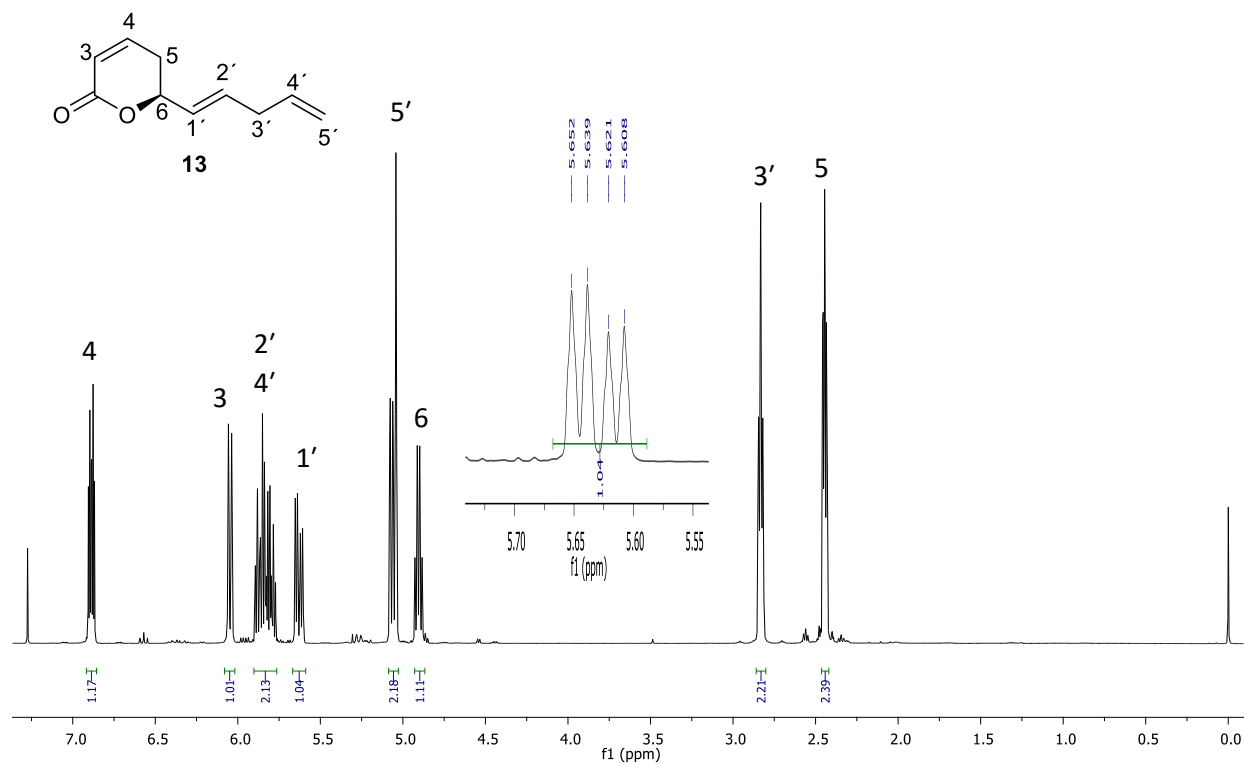
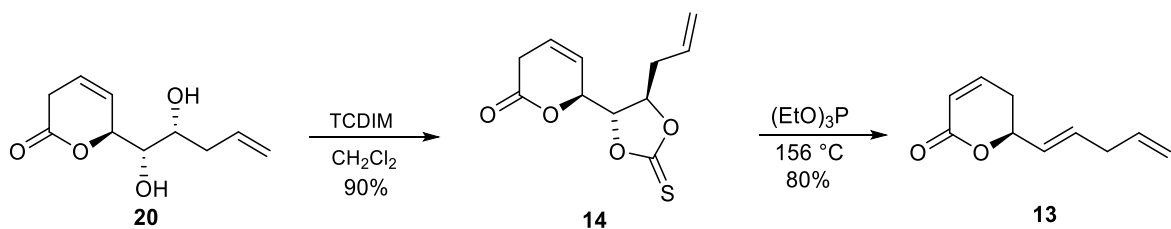


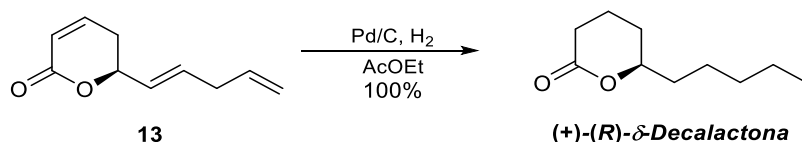
Figura 4. Espectro de RMN de ^1H del alqueno **13**.

En la búsqueda de condiciones más suaves y amigables con el medio ambiente. Se realizó la formación del tiocarbonil **14** a partir de **20**, el cual posteriormente fue tratado bajo las condiciones de Corey-Winter accediendo a la olefina **13** en un rendimiento del 80% (Esquema 15).



Esquema 15. Formación de la olefina **13** mediante una reacción Corey-Winter.

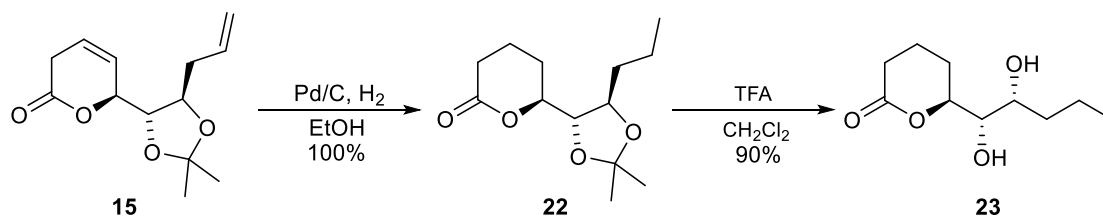
En la última etapa se realizó la hidrogenación catalítica del alqueno **13**, el cual fue diluido en acetato de etilo en presencia de Pd/C, bajo una atmósfera de hidrógeno accediendo a la (*R*)- δ -Decalactona, enantioméricamente pura, en un rendimiento global del 46% (Esquema 16). Las señales de RMN de ^1H y ^{13}C de a (+)-(*R*)-Decalactona pudo ser comparada por lo reportado por Miyakoshi y colaboradores.¹⁸



Esquema 16. Hidrogenación de la olefina 15 para acceder a (+)-(*R*)-Decalactona.

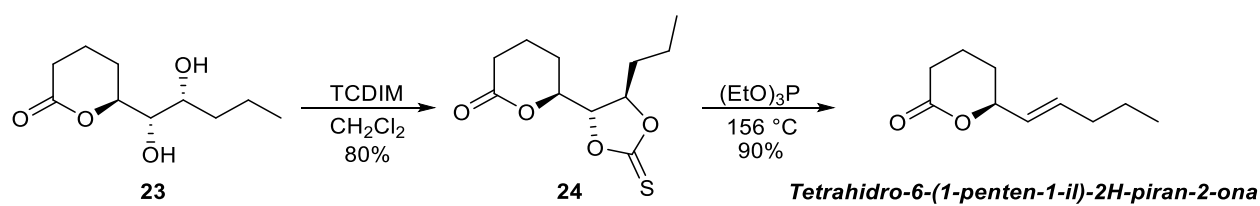
1.5.2 Síntesis de Tetrahidro-6-(1-penten-1-il)-2H-piran-2-ona

La Tetrahidro-6-(1-penten-1-il)-2H-piran-2-ona es una δ -lactona que se usa como edulcorante¹⁹ aún no se ha reportado la actividad biológica de sus enantiómeros, por lo que nos propusimos realizar su síntesis enantiopura. De acuerdo con los resultados obtenidos, observamos que la ruta podía ser aplicada para la síntesis de Tetrahidro-6-(1-penten-1-il)-2H-piran-2-ona el cual a diferencia de la (+)-(*R*)- δ -Decalactona esta posee un doble enlace en la posición **C1'** y **C2'** de la cadena lateral. En este contexto, se partió del derivado **15**, el cual fue sometido a una reacción de hidrogenación empleando paladio/C como catalizador y atmósfera de hidrógeno de esta forma se accedió al derivado **22** en un rendimiento cuantitativo. Posteriormente se realizó la hidrólisis del derivado **22**, sintetizando de esta forma el diol **23** en un 90% de rendimiento (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis del diol **23**.

El diol **23** puro en nuestras manos fue sometido a una reacción de tiocarbonilación en presencia de tiocarbonildiimidazol en diclorometano accediendo al tiocarbonil **24** en un 80% de rendimiento, este fue sometido a una reacción Corey-Winter en presencia de trietilfosfita. El resultado de esta reacción fue la obtención de la *Tetrahidro-6-(1-penten-1-il)-2H-piran-2-ona* en un rendimiento global del 51% a partir del quiron **16** (Esquema 18). En el espectro de RMN de ^1H del producto se observa las señales en 5.76 ppm y 5.50 ppm con una constante de acoplamiento de 15.5 Hz, el cual nos indica que el alqueno tiene una estereoquímica *trans*.



Esquema 18. Síntesis de la *Tetrahidro-6-(1-penten-1-il)-2H-piran-2-ona*.

1.5.3 Síntesis de bloques avanzados en la preparación de las *Criptolactonas A y B*

El género *Cryptocarya* comprende más de 200 especies de plantas, que se distribuyen a lo largo de las regiones trópicas, subtrópicas y templadas del mundo, y sus miembros producen una serie de metabolitos secundarios incluyendo flavonoides,²⁰ alcaloides²¹ y una variedad de δ -lactonas.²² Las *Criptolactonas A y B*, una δ -lactona α,β -insaturada, fueron aisladas del pulgón *Criptomyzus sp* que se alimenta en los *Ribes fasciculatum* (del género *Cryptocarya*), quienes poseen una actividad citotóxica contra las células cancerígenas HL-60.¹³

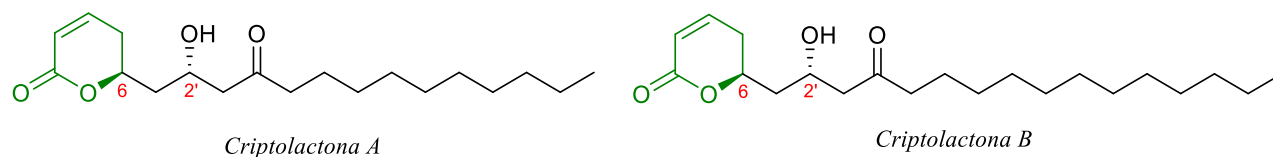
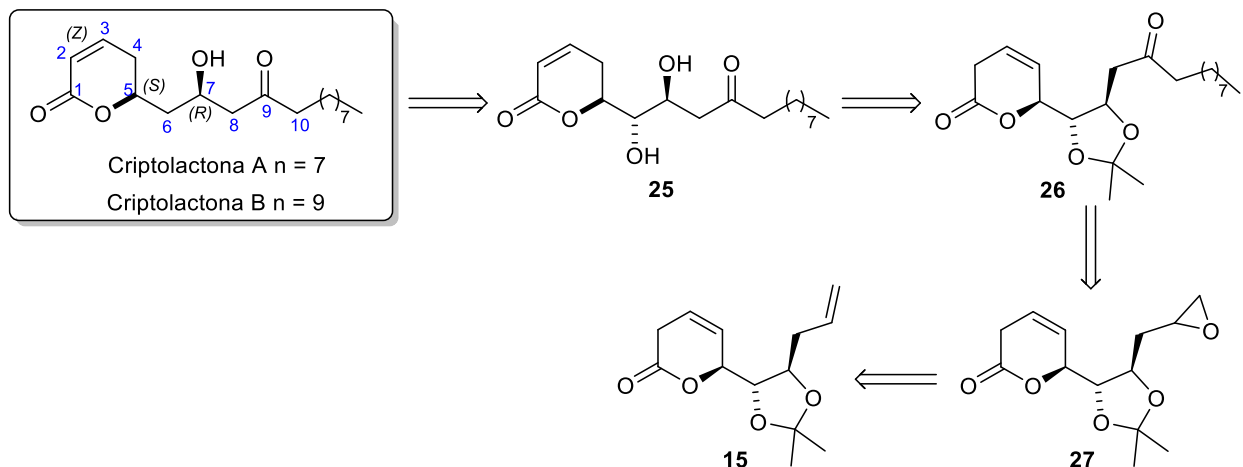


Figura 5. *Criptolactona A y B*.

1.5.3.1 Análisis retrosintético para la obtención de los *Criptolactonas A y B*

Para la síntesis de *Criptolactonas A y B* se propuso el siguientes análisis retrosintético, estas serían obtenidas mediante la reducción selectiva de **C1'** del compuesto **25**, este a su vez sería obtenido por la desprotección del grupo cetálico presente en **26**, el compuesto **26** se obtendría por la apertura regioselectiva del epóxido **27** seguido de una oxidación, el compuesto **27** sintetizaría por medio la epoxidación del alilado **15** (Esquema 19).

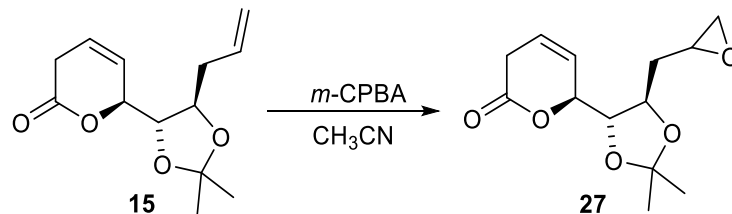


Esquema 19. Análisis retrosintético para la síntesis de las *Criptolactonas A y B*.

1.5.3.2 Reactividad de los grupos hidroxilo en la posición C1' y C2' para la obtención de las *Criptolactona A y B*

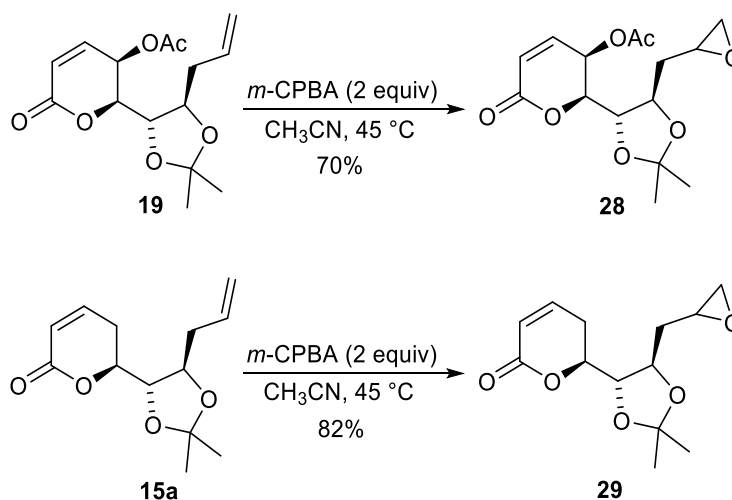
En la búsqueda de precursores avanzados, el alilado **15** se sometió a la epoxidación selectiva del alqueno terminal tratándolo con ácido meta-cloroperbenzoico. Como primer ensayo se realizó con 1.2 eq de *m*-CPBA y como solvente el diclorometano, bajo estas condiciones no se observó la formación del epóxido. Después, en el ensayo dos se aumentó la temperatura a 30 °C y se cambió el disolvente por acetonitrilo observando la formación del epóxido **27** en un rendimiento de 30%, cabe señalar que a pesar de tener en la molécula dos dobles enlaces ricos en electrones, la reacción es quimioselectiva, solo el doble enlace de cadena lateral es epoxidado. En el ensayo número 3 se aumentó el número de equivalentes de *m*-CPBA a 2 equivalentes y la temperatura a 45 °C obteniendo al epóxido **27** en un mejor rendimiento del 79%, a pesar del aumento de equivalentes en el agente oxidante y la temperatura, la oxidación continuó siendo selectiva.

Tabla 2. Epoxidación del alilado **15**.



Ensayo	<i>m</i> -CPBA (equiv)	Disolvente	T (°C)	Rendimiento
1	1.2	CH ₂ Cl ₂	t.a.	Sin reaccionar
2	1.2	CH ₃ CN	30 °C	30%
3	2	CH ₃ CN	45 °C	79%

Una vez que se encontraron las condiciones para epoxidar, se realizó la epoxidación de **19** y **15a** selectivamente obteniendo favorablemente los epóxidos en la cadena lateral **28** y **29** respectivamente.

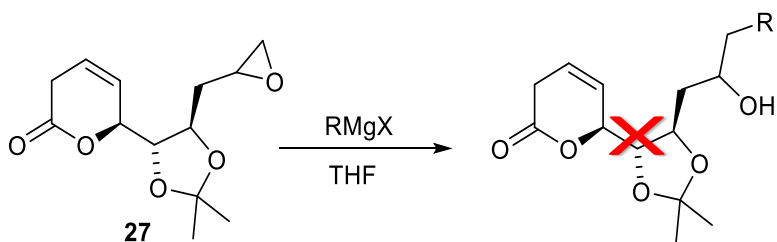


Esquema 20. Epóxidos generados en la cadena lateral **28** y **29**.

Continuamos con la apertura del epóxido **27** con Bromuro de nonilmagnesio a 0 °C se observó el consumo de la materia prima, sin embargo, después de purificar en el espectro de RMN ¹H se observó la degradación de la materia prima. Se realizaron otros ensayos con cloruro de butilmagnesio, pero en el espectro de resonancia no se observó el producto de apertura del epóxido.

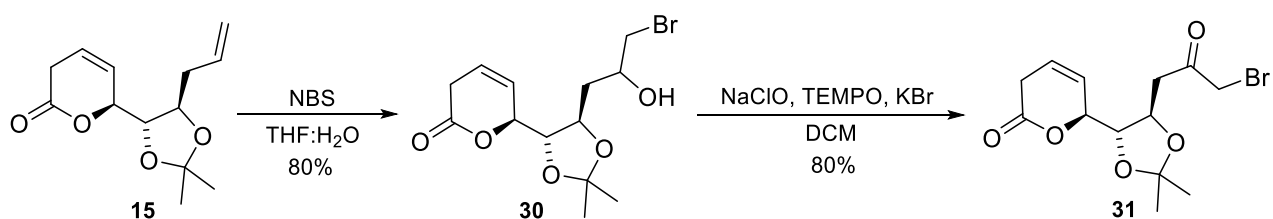
También se realizaron pruebas de alquilación en **C5'** recurriendo a la transmetalación con CuI, sin embargo, solo se observó la degradación de la materia prima.

Tabla 3. Apertura del epóxido.



Ensayo	RMgX	Sal	Producto
1	n-nonilMgBr	-----	Degradación
2	n-BuMgCl	-----	Degradación
3	n-BuMgCl	CuI	Degradación

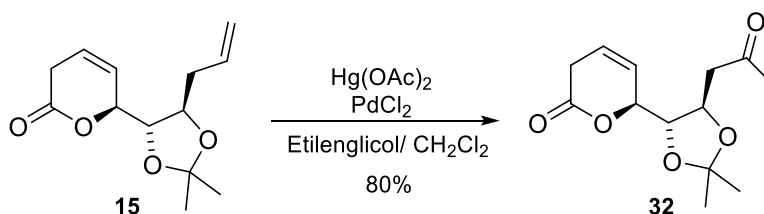
Ante estos resultados, se propuso la síntesis de las *Criptolactonas A y B*, por medio de reacciones de acoplamiento, a partir del alilado **15**, con esta idea en mente se realizó la síntesis de la bromo-cetona **31**, de esta forma, al ser tratado **15** con *N*-Bromosuccinimida (NBS) se accedió a la halohidrina **30** en un rendimiento del 80%, después **30** fue oxidado con NaClO, TEMPO y KBr accediendo a la bromo-cetona **31** en un rendimiento del 80% (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis de la bromo-cetona **31**.

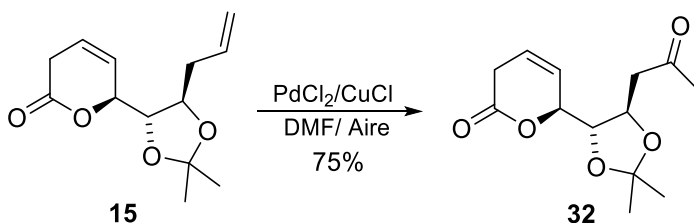
Otra ruta que permitió la síntesis de la bromo-cetona **31**, fue mediante la formación de la cetona **32** seguido de una alfa bromación. El alilado **15** fue tratado con Hg(OAc)₂ y etilenglicol en

diclorometano, manteniéndose en agitación durante 4 horas seguido de la adición de PdCl₂ accediendo al compuesto de oxidación **32** en un rendimiento del 80% (Esquema 22).



Esquema 22. Oxidación tipo Wacker.

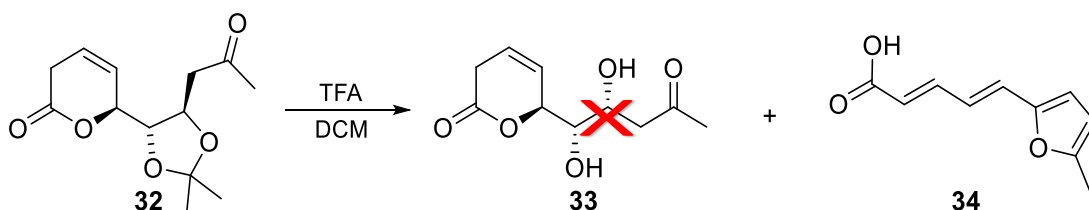
Una vez logrado la formación de la cetona, se planteó utilizar reactivos menos tóxicos y amigables con el medio ambiente. En esta oxidación tipo Wacker se utilizó CuCl como agente oxidante, PdCl₂, bajo un flujo de aire en DMF de esta manera se accedió a la cetona **32** en un rendimiento del 75% (Esquema 23).



Esquema 23. Oxidación tipo Wacker con CuCl.

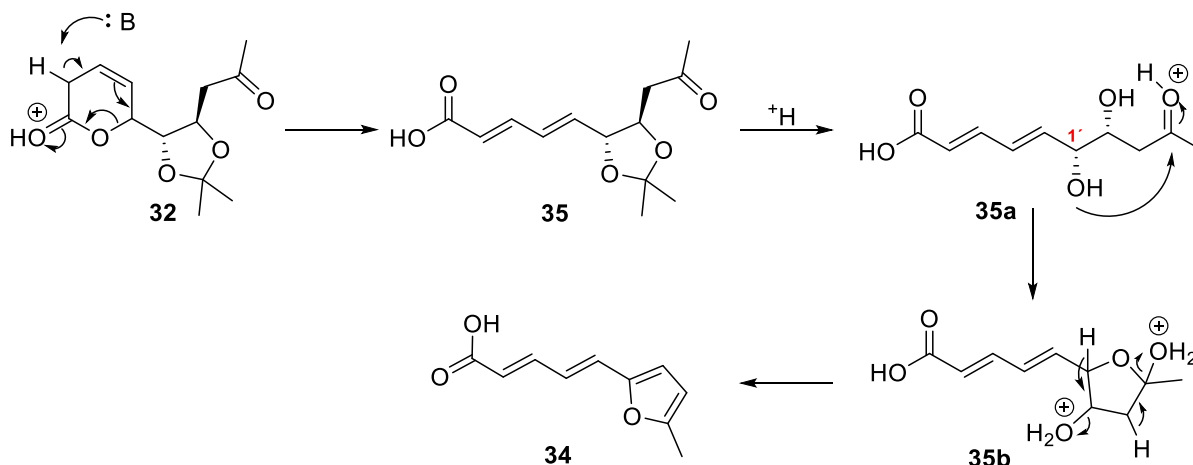
1.5.3.3 Estudio de la reactividad del precursor avanzado **32**.

De acuerdo a la estrategia retrosintética para lograr la síntesis de las *Criptolactonas A* y *B*, se obtuvo un precursor análogo al intermediario **26**, por lo que se planteó estudiar su reactividad. Se realizó la hidrólisis de la cetona **32** al ser tratada con TFA en diclorometano a 0 °C, sin embargo, como producto observamos el compuesto de deshidratación **34** y no el diol esperado **33** (Esquema 24).



Esquema 24. Hidrólisis de la cetona **32**.

El compuesto **34** pudo ser formado mediante el siguiente mecanismo de reacción, como primer paso se propone la protonación del grupo éster de δ -lactona **32**, seguido de la extracción de un hidrógeno alfa al éster, así, el par de electrones entra en resonancia con el doble enlace β,γ al carbonilo, realizando la eliminación del grupo éster generando **35**, posteriormente se protona la cetona, seguido de un ataque nucleofílico intramolecular por parte del grupo hidroxilo de la posición **C1'** de **35a** y finalmente la deshidratación de **35b** generando el furano **34** (Esquema 25).



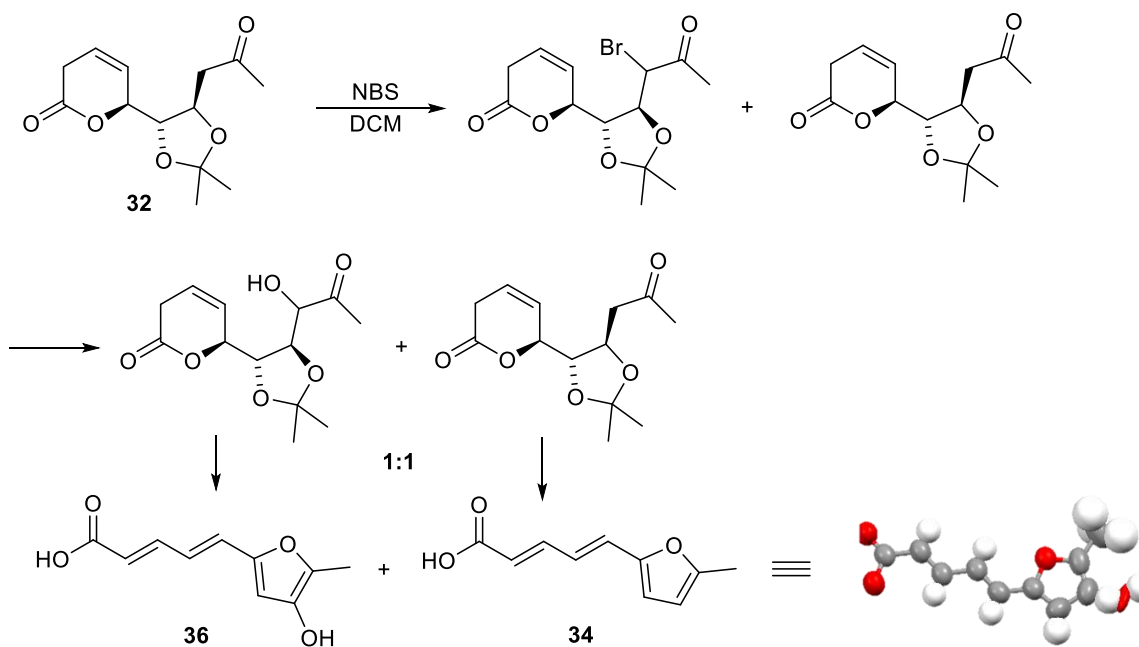
Esquema 25. Mecanismo de reacción para obtener **34**.

Esta deshidratación también se observó al tratar a la cetona **32** con NBS, en el primer ensayo se trató con 1.2 equivalentes de NBS disuelto en THF, bajo estas condiciones no se observó el consumo de la materia prima, en un segundo ensayo se mantuvo la concentración de NBS y se agregó 1 mL de agua y se observó el consumo total de la materia prima, generando al ácido (2*E*,4*E*)-5-(4-hidroxi-5-metilfuran-2-il) penta-2,4-dienoico **36** debido a la apertura del anillo de la lactona, seguido de la bromación en la posición **C3'**, posteriormente la sustitución y la formación del furano por deshidratación. El compuesto **36** cristalizó y pudimos elucidar la estructura por

difracción de rayos X (Figura 6), en la celda unitaria se ve una mezcla de furanos uno con el OH en C4 y uno con H, en una proporción 1:1 (tabla 3). Esto se explica por la bromación parcial del metileno alfa al carbonilo de **32**, el cual debido a la presencia de agua sufre una sustitución nucleofílica cambiando el bromo por el grupo hidroxilo, la presencia de agua también provoca la formación de ácido bromhídrico facilitando la hidrólisis del acetal y en consecuencia la deshidratación (Esquema 26).

Tabla 4. Bromación de la cetona **32**.

Ensayo	NBS (equiv)	H ₂ O (mL)	Producto
1	1.2	-----	Sin reacción
2	1.2	1 ml	34 + 36



Esquema 26. Bromación de la cetona **32**.

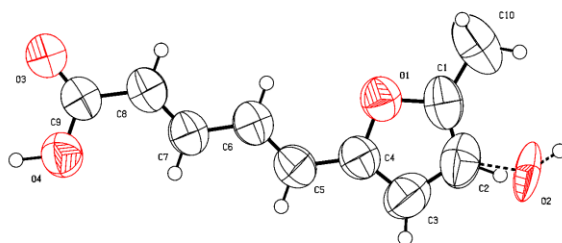
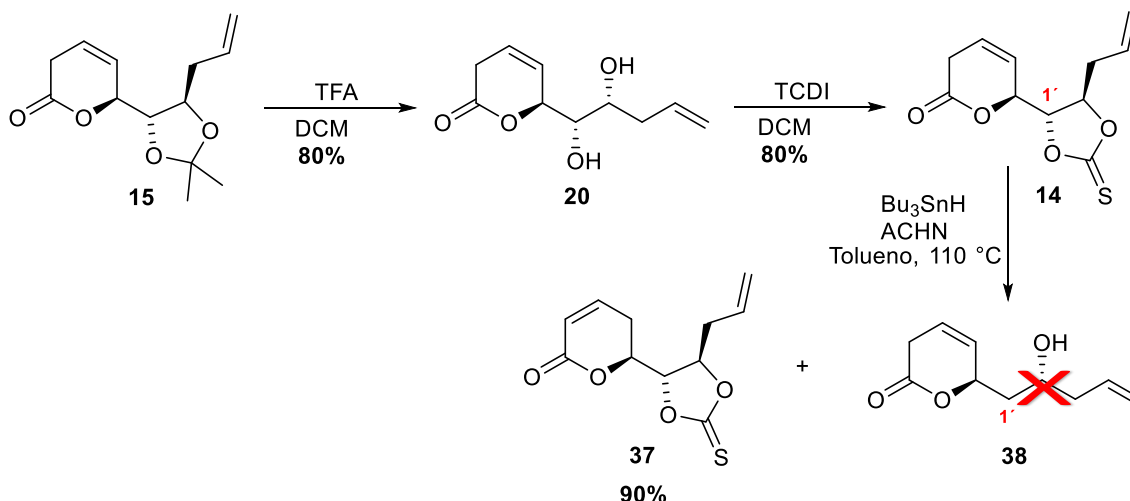


Figura 6. Estructura de rayos X de **36**.

Debido a la reactividad del grupo hidroxilo en el **C1'** del (*S*)-6-((*4S,5R*)-2,2-dimetil-5-(2-oxopropil)-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **32** bajo condiciones ácidas, no permite acceder las *Criptolactonas A* y *B* por medio de esta ruta.

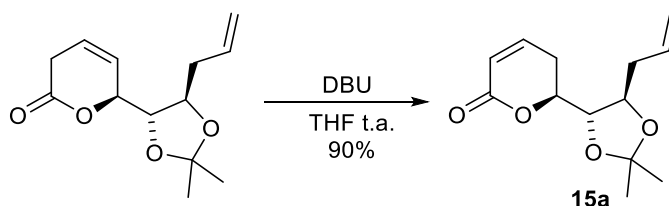
1.5.3.4 Deshidroxilación selectiva del **C1'**

En las *Criptolactonas* el carbono **C1'** es un CH₂, por lo que iniciamos la búsqueda de las condiciones óptimas para llevar a cabo la deshidroxilación selectiva de **C1'**, para obtener **38**, así partiendo del compuesto **20** el cual posee dos grupos hidroxilo se realizó la formación del tiocarbonato **14** en un rendimiento 80%, el cual fue sometido a una reducción vía radicales con Bu₃SnH, en presencia de 1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (ACHN) en tolueno a reflujo observando en el espectro de RMN como resultado la isomerización del doble enlace generando la lactona α,β-insaturada **37** en lugar de **38** (Esquema 27).



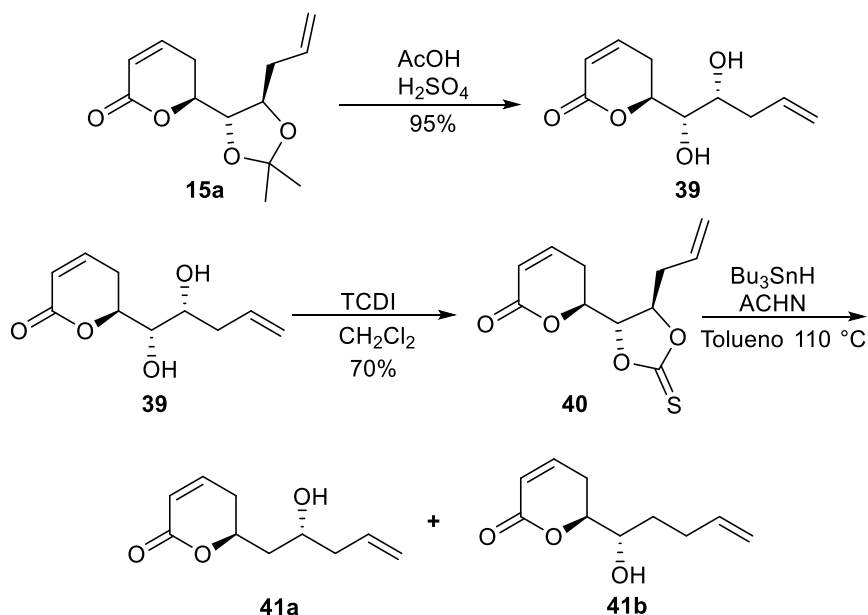
Esquema 27. Reducción de tiocarbonil **14**.

Los intentos por reducir el carbono **C1'** no fueron satisfactorios bajo las condiciones de reducción con Bu_3SnH , en donde los radicales promueven la isomerización del doble enlace, evitando que los radicales reaccionen con el tiocarbonato. Para evitar este problema se planteó, llevar a cabo la isomerización del doble enlace para formar el compuesto α,β -insaturado **15a** a partir del compuesto **15**, esto se logró tratándolo con DBU disuelto en THF seco a 0°C durante 1.5 horas se accedió compuesto α,β -insaturado **15a** en un rendimiento del 90% (Esquema 28).



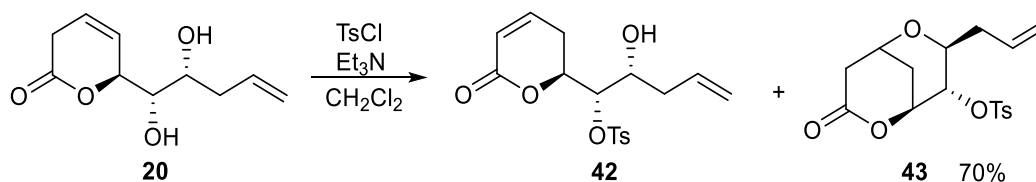
Esquema 28. Síntesis del compuesto **15a**.

Partiendo de este intermediario **15a**, se realizó la hidrólisis, seguido de la formación del tiocarbonato **40** y la reducción vía radicales libres bajo las mismas condiciones mencionadas, obteniendo los compuestos de reducción **41a** y **41b** en un rendimiento del 50% y una relación 1:1 (Esquema 29).



Esquema 29. Reducción por medio de la reacción Barton-McCombie.

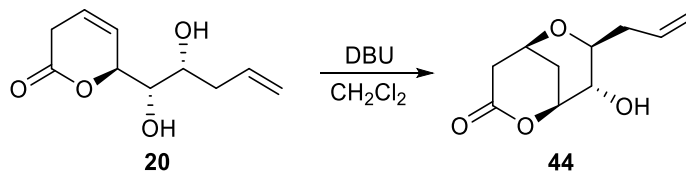
Con la finalidad de evitar el uso de Bu₃SnH, se propuso realizar la reducción de **C1'** por medio de la reducción del derivado tosilado **42**, por lo que se realizó la tosilación del diol **20** con cloruro de tosilo en presencia de trietilamina en CH₂Cl₂, lo cual generó la formación de tosilado **42**, en trazas y se observó la formación del derivado **43** en un rendimiento del 70%. Se realizaron diferentes pruebas observando que bajo condiciones básicas se promueve la formación del compuesto de adición de Michael (Esquema 30).



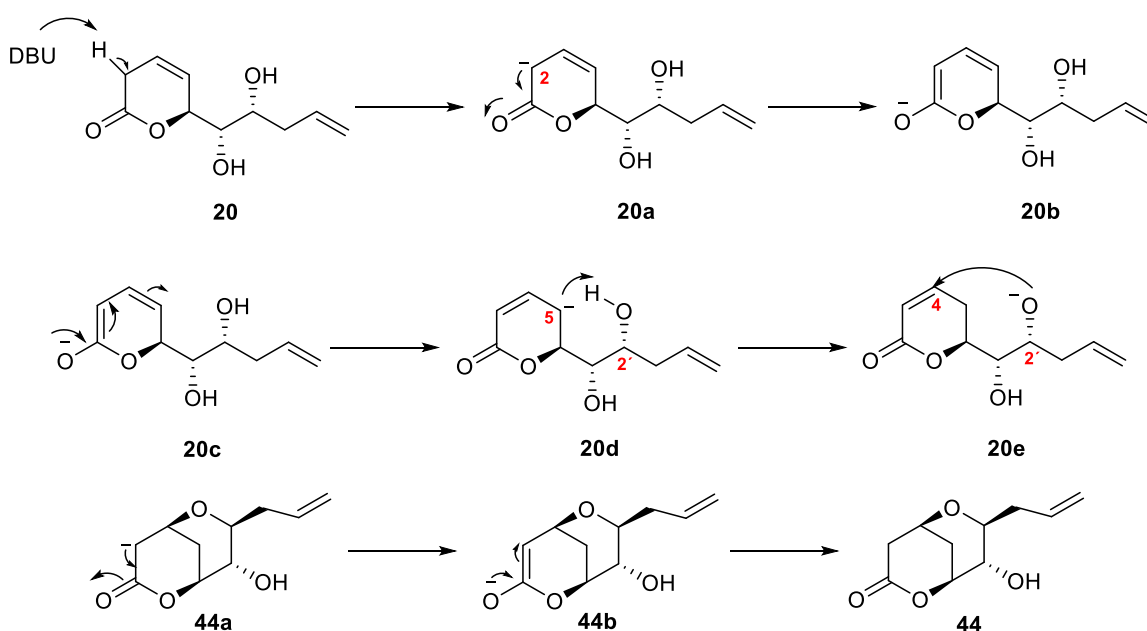
Esquema 30. Síntesis del tosilado **43**.

Para comprobar esto se decidió estudiando la reactividad del diol **20**, de esta forma **20** se trató con DBU en DCM, se observó el producto de ciclación intramolecular **44** (Esquema 31). Esto se debe a la formación del carbanión en la posición del **C2** por la extracción de un hidrógeno ácido por medio del DBU que es estabilizado por el carbonilo del intermediario **20b**. Posteriormente al regresar la carga al anillo este carbanión migra a la posición **C5** del intermediario **20d**, este realiza

la extracción del protón del alcohol del **C2'**, formándose un ion alcóxido **20e**, este realiza un ataque nucleofílico al carbono **C4** desplazando un par de electrones hacia el carbonilo que posteriormente es protonado en el medio generando el compuesto **44** (Esquema 32).



Esquema 31. Formación del biciclo **44** bajo condiciones básicas.



Esquema 32. Mecanismo de formación del derivado **44**.

Por otro lado, la hidrólisis del alilado isomerizado **15a** bajo condiciones ácidas (Esquema 27) no genera la ciclación, esto solo se observa bajo condiciones básicas. Por lo que se confirma que la formación del carbocatión en la posición γ al carbonilo α,β -insaturado, extrae el protón del grupo hidroxilo de la posición **C2'**, este realiza la ciclación oxa-Michael generando los productos de ciclación **43** y **44**.

1.5 Conclusiones

El quirón acetato (*4R,5R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il (**16**), resulta ser una materia prima ideal para la síntesis estereoselectiva de:

- La (*R*)- δ -Delcalactona en 5 pasos en un rendimiento global de 46%.
- La síntesis de la Tetrahidro-6-(1-penten-1-il)-2*H*-piran-2-ona en un rendimiento global del 51%.
- También se lograron los precursores avanzados en la síntesis de las *Criptolactonas A* y *B*, como:
- La epoxidación quimioselectiva del doble enlace de la cadena lateral sin afectar el doble enlace del anillo de la lactona, dando como resultado los epóxidos **27**, **28** y **29** en buenos rendimientos.
- La bromo cetona **31**
- La cetona **32**
- El derivado selectivamente deshidroxilado en **C2'**, **41a**
- Se observó un cambio de reactividad de la cetona **32**, debido a esto se generó el furano **34**, cambiando totalmente la estructura del compuesto, por tal motivo no fue posible la síntesis de las *Criptolactonas A* y *B* por esta ruta.

CAPÍTULO 2

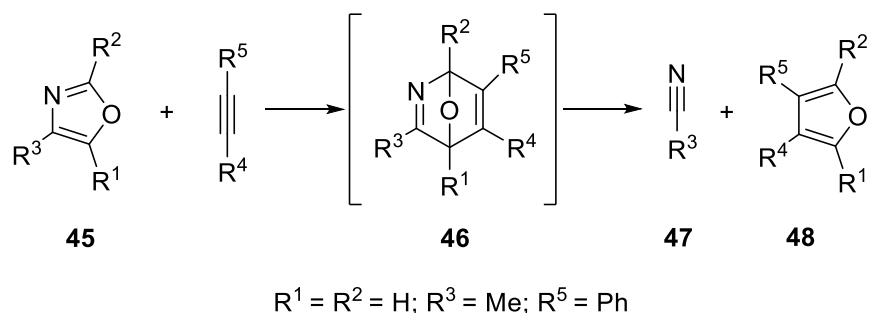
Síntesis de furanos 2,5-disustituídos y 2,3,5-trisustituídos a partir del Quirón acetato (*4R,5R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il (16)

2.1 Antecedentes

Los furanos son una clase de compuestos aromáticos que se encuentran en muchos productos naturales, en compuestos farmacéuticos y agroquímicos, así como en las industrias de sabores y fragancias.²³ Los furanos también se utilizan habitualmente como componentes básicos en la síntesis orgánica.²⁴ Por lo tanto, se ha desarrollado una gran cantidad de métodos sintéticos para construir la estructura de furano.²⁵ En particular, sigue siendo un objetivo importante el desarrollo de rutas que permitan el fácil ensamblaje de furanos sustituidos en condiciones suaves a partir de materiales simples y fácilmente disponibles. Los enfoques clásicos para la síntesis de furanos sustituidos han implicado la cicloadición de Diels-Alder en combinación con la estrategia de la reacción retro Diels-Alder, o por cicloisomerización de precursores acíclicos por medio de compuestos organometálicos.

2.1.1 Síntesis de furanos por cicloadición de Diels-Alder y estrategia de reacción retro Diels-Alder

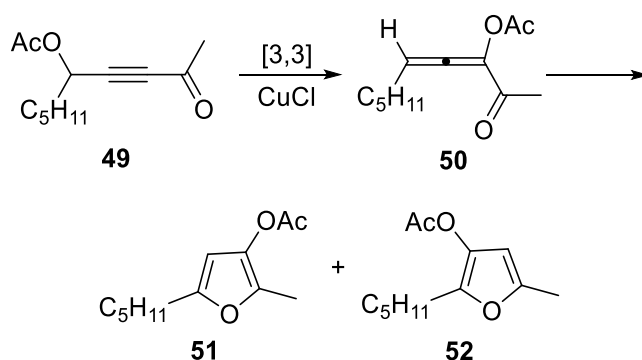
Los furanos 3-sustituídos se pueden sintetizar empleando la cicloadición de Diels-Alder y la estrategia de reacción retro de Diels-Alder. Usando derivados de oxazol **45** y dienófilos como materiales de partida. Los aductos de Diels-Alder **46** experimentan las reacciones retro Diels-Alder relativamente fáciles para producir un fragmento estable **47**, y el furano deseado **48**. Los intermedios bicíclicos **46** no fueron aislados, proporcionando directamente furanos **48** sustituidos en **C3** en condiciones térmicas (Esquema 33).²⁶



Esquema 33. Síntesis de furanos por medio de reacción retro Diels-Alder.

2.1.2 Síntesis de furanos partir de precursores acíclicos

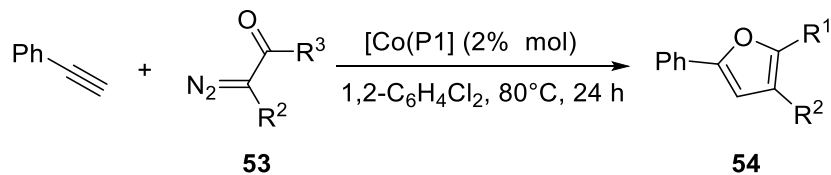
La cicloisomerización de alquínilcetonas e iminas catalizadas por Cu, recientemente descubierta, es un método eficaz para la síntesis de heterociclos trisustituídos.²⁷ Al intentar expandir el alcance de esta reacción de cicloisomerización, exploraron la posibilidad de utilizar la migración [3,3] del acetóxido para pasar del **49** al aleno **50** en dirección al furano **51** sustituido con acetóxido (Esquema 34). Como era de esperar, el furano **51** fue formado, aunque en rendimientos moderados; sin embargo, estuvo acompañado por trazas del inesperado regioisómero **52**. La adición de trietilamina a la mezcla de reacción cambió la distribución del producto hacia la formación predominante de furano **52**.



Esquema 34. Síntesis de furanos 2,3,5 trisustituídos a partir de alquínilcetonas.

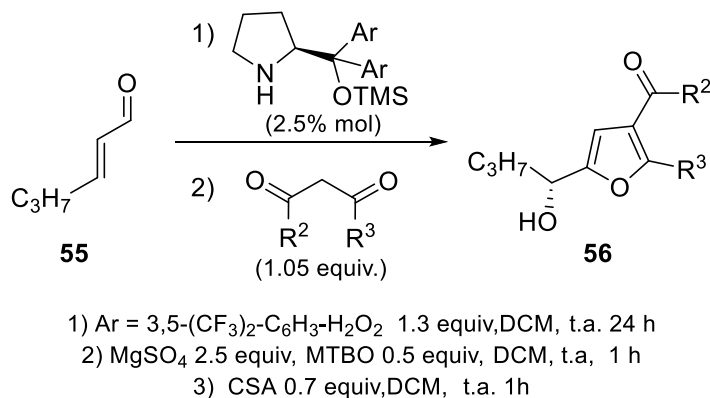
Reacciones de ciclación catalizadas por metales de transición, especialmente ciclaciones intermoleculares de materiales de partida estructuralmente simples, se encuentran entre los métodos más directos y prácticos para la construcción de furanos sustituidos.²⁸ Se ha demostrado

que los radicales Co(III)-carbeno generados a partir de la activación de α -diazocarbonilos **53** por complejos de Co(II)-porfirina experimentan un nuevo tipo de reacción de adición tándem de radicales con alquinos que produce la estructura de furano **54**.



Esquema 35. Síntesis de furanos 2,3,5 trisustituídos a partir de α -diazocarbonilos.

Jørgensen y colaboradores reportaron el primer método enantioselectivo para la preparación de 2-hidroxialquil y 2-aminoalquil furanos pobres en electrones que se basa en reacciones en cascada organocatalíticas formadoras de enlaces múltiples. El enfoque presentado procede para una variedad de R, aldehídos α,β -insaturados **55** y diferentes compuestos de 1,3-dicarbonilo y permite la preparación altamente estereoselectiva de los furanos objetivo **56** en condiciones de reacción suaves utilizando bajas cargas de catalizador.²⁹



Esquema 36. Síntesis de furanos quirales a partir de aldehídos α,β -insaturados y 1,3-dicarbonilos.

Durante el desarrollo de la síntesis de las *Criptomolactonas* en el capítulo 1, se observó la formación de furanos debido a la reactividad de nuestro sustrato, por lo que nos propusimos los siguientes objetivos.

2. 2 Objetivo General

Relizar la síntesis de furanos 2,5-disustituídos y 2,3,5-trisustituídos a partir del Quirón acetato (*4R,5R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il (**16**).

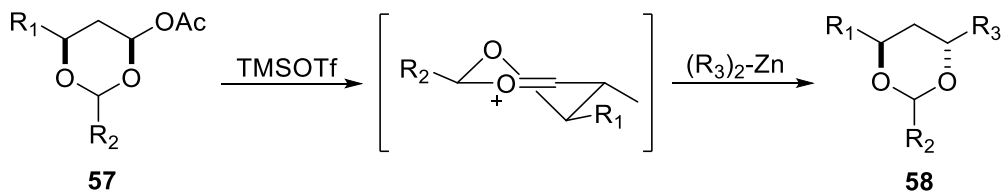
2.2.1 Objetivos particulares

Encontrar las condiciones óptimas para la sustitución del OAc en la posición C2' por enolatos.

Sintetizar de furanos 2,5-disustituídos y 2,3,5-trisustituídos quirales.

2.3 Discusión de resultados

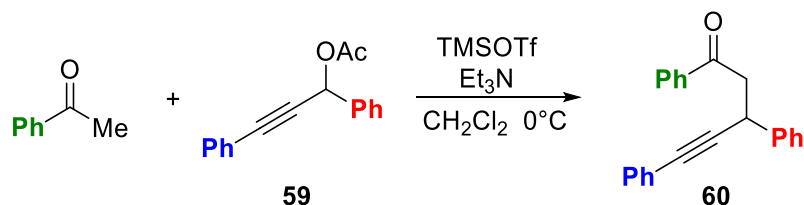
En el capítulo 1 se pudo observar la alilación del acetato (*4R,5R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il **16** de forma diastereoselectiva debido a la formación de ion oxocarbenio promovido por el ácido de Lewis ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}$). Sin embargo, ha resultado difícil introducir otro grupo diferente al alilo. El TMSOTf se ha utilizado como ácido de Lewis para la alquilación, por Powell y Rychnovsky, quienes realizaron la reacción de dialquilzinc con 4-acetoxi-6-alkil-1,3-dioxanos **57** en presencia de trimetilsilil triflato (TMSOTf) para formar *trans*-4,6-dialquil-1,3-dioxanos **58** con excelentes diastereoselectividades.³⁰



Esquema 37. Alquilación de con 4-acetoxi-6-alkil-1,3-dioxanos promovidas por TMSOTf.

En la búsqueda de diferentes nucleófilos potenciales para la sustitución del OAc en la posición C2', encontramos que los enolatos son excelentes nucleófilos para la sustitución de un OAc, por medio la alquilación de cetonas promovida por TMSOTf en presencia de una base y el agente alquilante. Por ejemplo, Downey y colaboradores³¹ reportaron la alquilación de cetonas, estas se convierten fácilmente en trimetilsilil enol éteres en presencia de una base como la trialkilamina y TMSOTf. Estos nucleófilos se añaden a los cationes propargilo **59** para producir β -alquinil cetonas **60**. Los cationes propargilo se generan en el mismo matraz de reacción a través

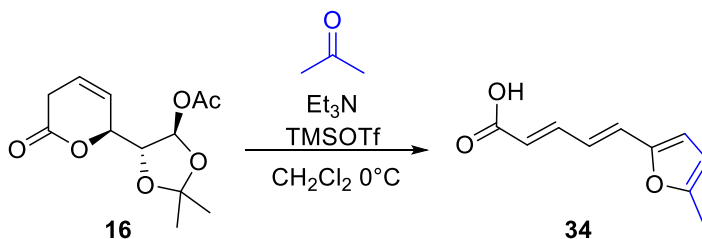
de la ionización promovida por TMSOTf de acetatos de propargilo o propionatos de propargilo (Esquema 38).



Esquema 38. Alquilación de cetonas promovidas con TMSOTf.

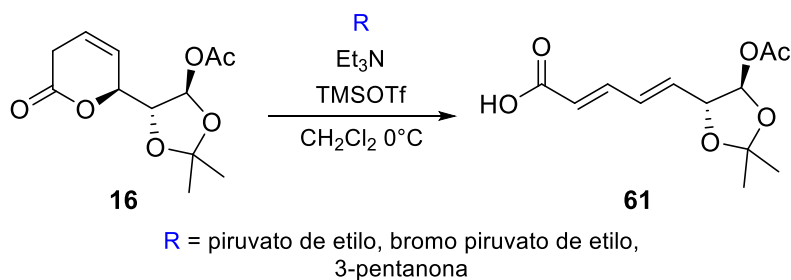
De acuerdo con lo anterior, se propuso realizar la alquilación del derivado **16** para generar un intermediario avanzado que permitan la síntesis de furanos sustituidos. En la primera prueba se trató el desacetoxilado **16** con Et₃N y TMSOTf en presencia de acetofenona. Bajo estas condiciones se planteó la formación del trimetilsilil enol. Por otro lado, se proyectó la formación del ion oxocarbenio el cual será atacado por este nucleófilo (silil enol) generando el producto de alquilación seguido de la deshidratación para generar los furanos sustituidos.

En los primeros ensayos se trató al Quirón **16** con Et₃N, TMSOTf y acetona a 0 °C observamos como producto el ácido (2*E*,4*E*)-5-(5-fenilfuran-2-il)penta-2,4-dienoico **34** en un rendimiento del 70% (Esquema 39).



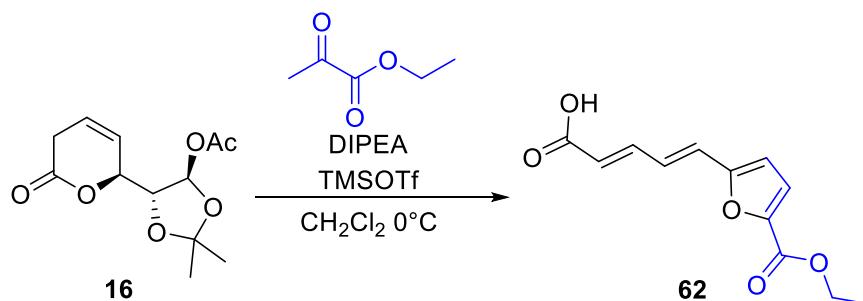
Esquema 39. Síntesis de ácido (2*E*,4*E*)-5-(5-fenilfuran-2-il)penta-2,4-dienoico **34**.

Los experimentos realizados con piruvato de etilo, bromo piruvato de etilo y 3-pentanona mostraron la apertura del anillo de la δ -lactona generando el derivado **61** (Esquema 40), este hecho nos ayudó a elucidar parte del mecanismo de reacción de la síntesis de furanos por esta metodología.



Esquema 40. Apertura del anillo de la δ -lactona.

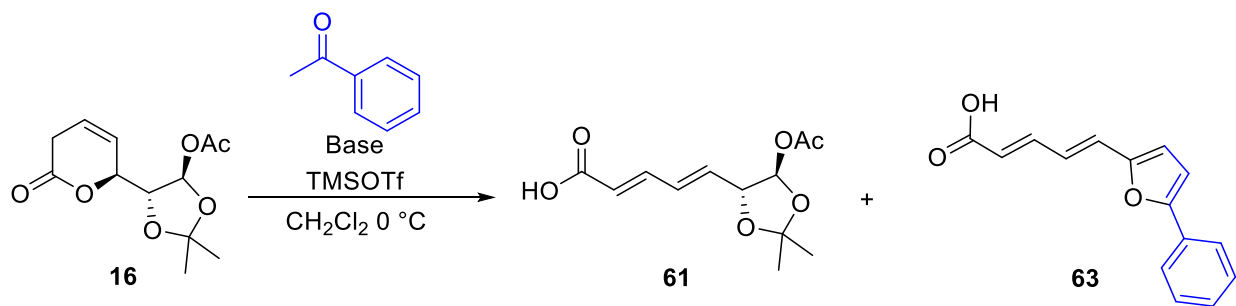
Al cambiar la base por *N,N*-Diisopropiletil amina (DIPEA) y piruvato de etilo se generó el correspondiente furano 2,5-disustituidos **62** (Esquema 41). Ya que la DIPEA es más voluminosa que la trietilamina permitió la generación del enolato *in situ* obteniendo así el producto de sustitución seguido de la deshidratación.



Esquema 41. Síntesis de furanos promovida por DIPEA.

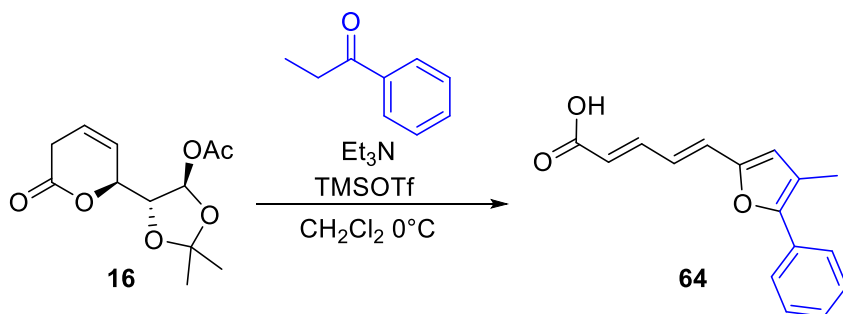
Se realizaron los ensayos para determinar las condiciones óptimas para la síntesis de furanos Aril-sustituidos. Como primer ensayo se trató a **16** con 1.2 equivalentes de TMSOTf y 1.3 equivalentes de trietilamina observando la degradación de la materia prima. En el segundo ensayo se aumentó a 1.5 equivalentes de la base y 2 equivalentes de TMSOTf a -20°C observando el producto de apertura del anillo de la δ -lactona obteniendo **61** en un rendimiento del 30%. Al cambiar la base por DIPEA (3 equiv.) y 3.5 equivalentes de TMSOTf a -20°C se observó la formación del ácido (*2E,4E*)-5-(5-fenilfuran-2-il)penta-2,4-dienoico **63** en un rendimiento del 70% (ensayo 4).

Tabla 5. Alquilación promovida por TMSOTf.



Ensayo	Fenil cetona (eq)	TMSOTf (eq)	Base (eq)	Temperatura °C	Producto (%)
1	1	1.2	Et ₃ N (1.3)	0 °C	Degradación
2	1.2	1.5	Et ₃ N (1.5)	-20 °C	61 (30%)
3	1.2	1.5	DIPEA (1.5)	-20 °C	63 (30%)
4	1.5	3.5	DIPEA (3)	-20 °C	63 (70%)

De acuerdo con lo anterior, se realizó la alquilación del derivado **16** para generar diferentes furanos 2,5-disustituídos. El desacetoxilado **16** se trató con Et₃N y TMSOTf en presencia de la propiofenona. Bajo estas condiciones se esperaba la formación del sililenolato y el ion oxocarbenio que será atacado por este nucleófilo generando el producto de alquilación. Como resultado se observó la formación del furano 2,3,5-trisustituído **64** en un 75% de rendimiento (Esquema 42).



Esquema 42. Síntesis del furano 2,3,5-disustituídos **64** mediante una alquilación promovida por TMSOTf.

Este compuesto se pudo corroborar por difracción de rayos X confirmando la síntesis de furano 2,3,5 trisustituidos (Figura 7).

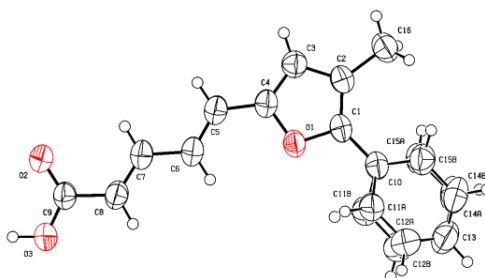
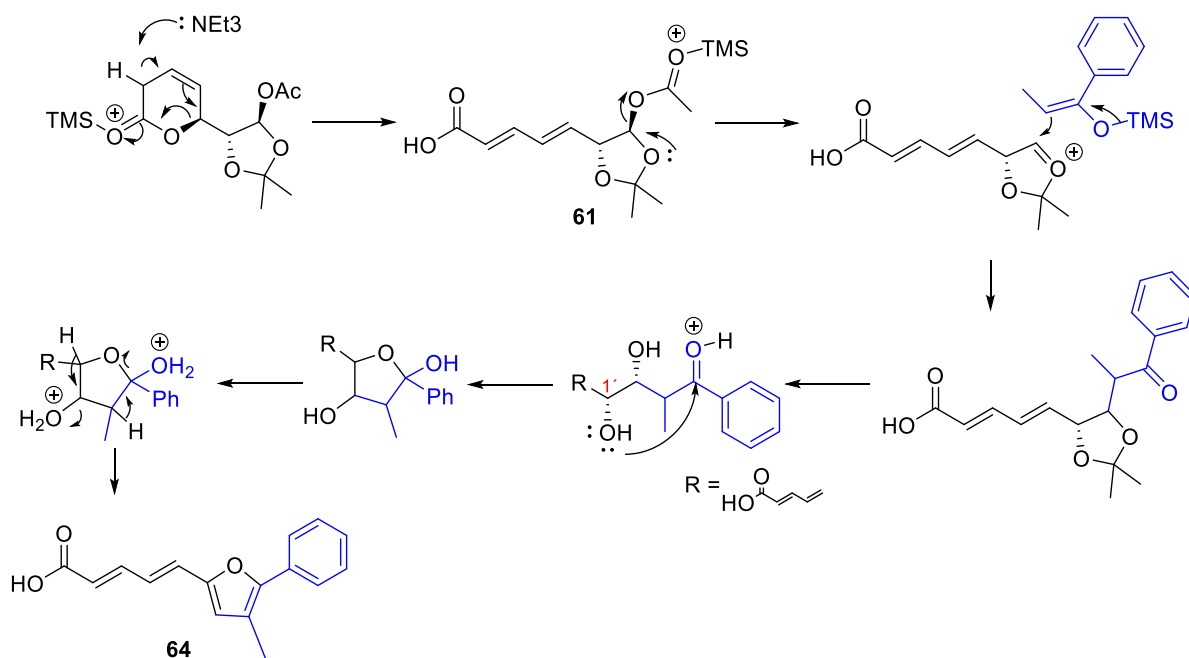


Figura 7. Difracción de rayos de furano 2,3,5 sustituidos **64**.

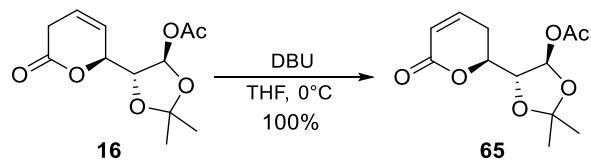
De acuerdo con los resultados se puede proponer el siguiente mecanismo de reacción, en el primer paso se lleva a cabo la apertura del anillo de δ -lactona seguido de la condensación y finalmente la formación de anillo de furano mediante el ataque del grupo hidroxilo de la posición **C1'** seguida de la deshidratación (Esquema 43).



Esquema 43. Mecanismo de reacción en la síntesis del furano 2,3,5- trisustituido.

2.3.1 Avances en la síntesis de furanos 2,3,5-trisustituidos quirales

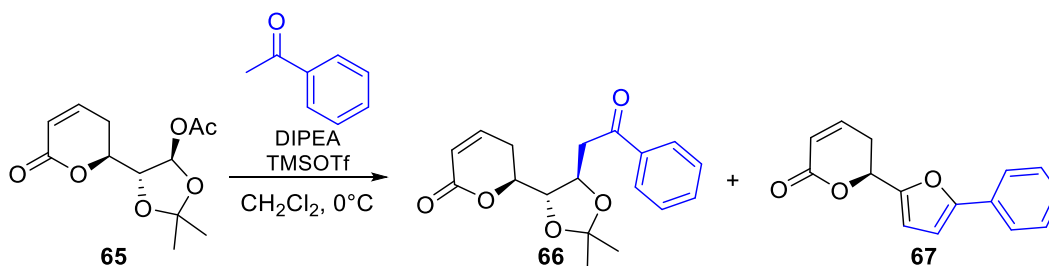
Para conservar la quiralidad en la posición **C6** del anillo de la δ -lactona, se isomerizó el doble enlace con DBU en THF a 0 °C obteniendo el acetato (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il **65** en un rendimiento cuantitativo.



*Esquema 44. Isomerización del acetato (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il).*

Se realizaron los ensayos para acceder a los furanos quirales, en el primer ensayo se trató a **65** con 1.3 equivalentes de TMSOTf y 1.2 equivalentes de trietilamina a 0 °C accediendo al producto de sustitución (*S*)-6-((4*S*,5*R*)-2,2-dimetil-5-(2-oxo-2-feniletíl)-1,3-dioxolan-4-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-one **66** en un 36% y al (*S*)-6-(5-fenilfuran-2-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **67** en un rendimiento del 16%. En el segundo ensayo se aumentó a 1.5 equivalentes de la base y el ácido de Lewis observando una mayor conversión de la materia prima, en el tercer ensayo se cambió la base por DIPEA manteniendo los equivalentes y se observó únicamente la formación del producto de sustitución.

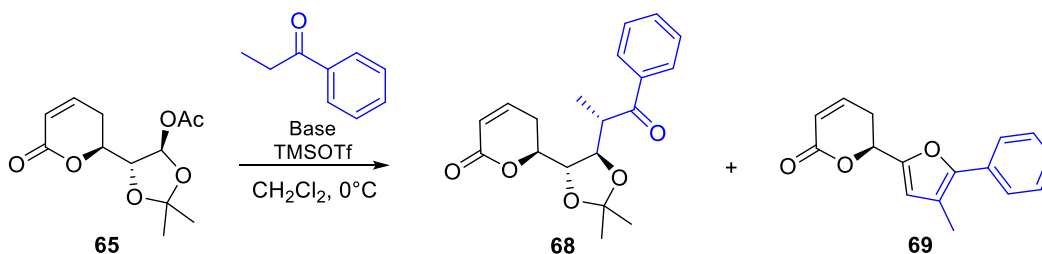
Tabla 6. Síntesis de furano 2,5-disustituidos quirales 66.



Ensayo	Ácido de Lewis (equiv)	Base (equiv)	Producto (%)
1	TMSOTf (1.3)	Et ₃ N (1.2)	66 (36%) 67 (16%)
2	TMSOTf (1.5)	Et ₃ N (1.5)	66 (70%) 67 (20%)
3	TMSOTf (1.5)	DIPEA (1.5)	66 (90%)

Los experimentos realizados para la obtención del furano **69** por medio de la sustitución del OAc por la propiofenona se observó solo el producto de adición **68**, en la difracción de rayos X (Figura 8) se confirma la obtención de un solo diastereoisómero, por lo que se sugiere que esta adición va vía la formación del ion oxocarbenio promovida por el TMSOTf, este ion es atacado por la (cara Re) el cual es antiperiplanar con respecto al grupo más voluminoso, de acuerdo con el modelo Felkin-Anh (Esquema 45).

Tabla 7. Síntesis del (*S*)-6-((4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-1-oxo-1-fenilpropan-2-il)-1,3-dioxolan-4-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **68**.



Ensayo	Ácido de Lewis (equiv)	Base (equiv)	Producto
1	TMSOTf (1.5)	Et ₃ N (1.2)	68 (35%)
2	TMSOTf (1.5)	DIPEA (1.5)	68 (70%)

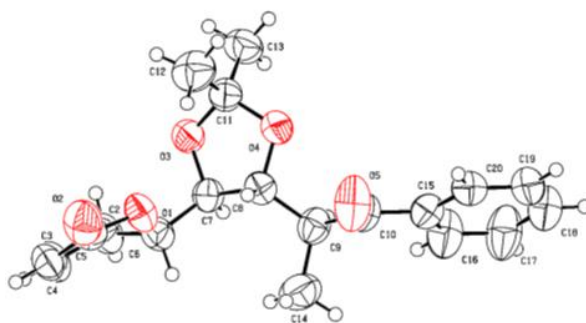
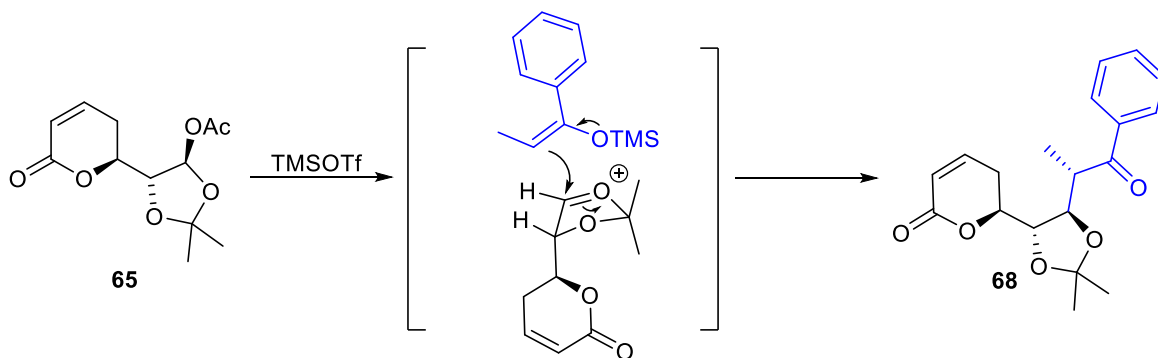
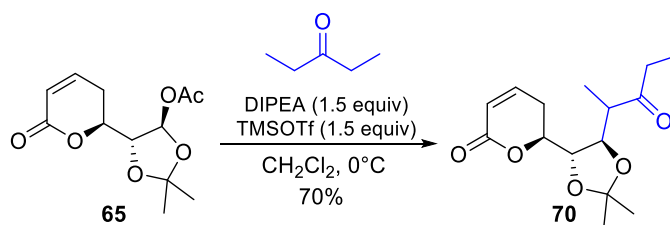


Figura 8. Estructura del compuesto **68** obtenida por difracción de rayos X.



Esquema 45. Estado de transición para la síntesis de **68**.

Aplicando las mismas condiciones de reacción para la sustitución del OAc por la 3-pentanona se observó la formación de **70** en un rendimiento del 70% (Esquema 46).



Esquema 46. Síntesis del compuesto **70**.

2.3 Conclusiones

Debido a la reactividad de nuestro sustrato el quirón acetato (*4R,5R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il **16** frente a reacciones de sustitución del grupo acetoxi permite acceder a furanos 2,5-disustituídos **34**, **62** y **63**, y el furano 2,3,5-trisustituído **64** en rendimientos moderados. Se ha logrado conservar la quiralidad del **C6** del anillo de la δ -lactona accediendo a furano quiral (*S*)-6-(5-fenilfuran-2-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **67** y los productos de sustitución diastereoselectiva **66**, **68** y **70**. Esto abre las puertas para una nueva ruta de obtención de furanos sustituidos, bajo condiciones suaves y en un solo paso.

Parte experimental

Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico y directamente sin purificar. Los disolventes anhidros empleados en las reacciones químicas como tetrahidrofurano (THF) y tolueno se destiló en presencia de sodio y benzofenona, mientras que el diclorometano (CH_2Cl_2) y acetonitrilo (CH_3CN) se destilaron en presencia de CaH_2 .

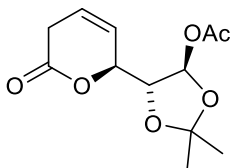
El análisis de los productos de reacción se realizó también por cromatografía en capa fina, CCD, y para ello se utilizaron cromatofolios de sílicagel 60 F254 de 0,20 mm de espesor sobre soporte de aluminio (Merck). En general, el sistema de solventes empleado fue adaptado según lo requería el sistema. El revelado se realizó por exposición a luz ultravioleta ($\lambda=254$ nm), por exposición a vapores de I_2 , solución de molibdato de amonio y solución de *p*-anisaldehído.

Se purificaron los compuestos mediante la técnica de cromatografía en columna utilizando gel de sílice, grado técnico, con un tamaño de poro de 60 Å y un tamaño de partícula de 40-63 μm .

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Varian Mercury 300, operando a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , los espectros bidimensionales se realizaron en un espectrómetro Bruker 500, operando a 500 MHz para ^1H y 125 MHz para ^{13}C . Los valores de los desplazamientos químicos de ^1H están referidos a TMS a $\delta=0$ ppm, y los correspondientes a ^{13}C están referidos a CDCl_3 a $\delta=77.0$ ppm, en todos los casos se expresan en partes por millón, ppm. Se utilizaron tubos de 5 mm de diámetro interno y las mediciones se realizaron a 20°C (aprox.). Las abreviaturas corresponden a: s = simple, d = doble, t = triple, m = múltiple, c = cuádruple, q = quinteto, dd = doble-doble, td = triple-doble, tt = triple triplete, ddd = dobledobledoble.

La medición de las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se llevó a cabo en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 341, en celdas de 1dm de longitud, a temperatura ambiente y empleando una lámpara de sodio ($\lambda=589$ nm). El solvente y concentraciones utilizadas se indica en cada caso.

Acetato (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il (16)



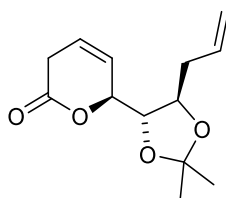
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se pesó (0.5 g, 1.59 mmol) del compuesto **17**, posteriormente se disolvió con 25 mL de THF. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente, posteriormente se agregó (0.5g, 7.95 mmol) de Zn en polvo, seguido de la adición de una solución saturada de NH₄Cl hasta observar que el zinc formara un precipitado en la mezcla. Después de 3 h, se filtró el exceso de Zinc y al filtrado se le realizaron 3 extracciones con AcOEt. La combinación de las fases orgánicas se secó con NaSO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice utilizando una mezcla (80/20, Hexano/AcOEt). Obteniendo 366 mg de **16** como un sólido blanco cristalino en un rendimiento del 90%. P. f. = 86-88 °C.

Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -22.1$ (*c* 1.0, CHCl₃)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.47 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.06-3.17 (m, 2H), 4.31 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.86 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6.01-6.02 (m, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.2, 26.2, 26.4, 30.3, 77.1, 83.8, 97.1, 113.6, 121.8, 124.4, 168.3, 170.4.

(*S*)-6-((4*S*,5*R*)-5-allyl-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (15)



En un matraz de bola de 25 mL se pesó (400 mg, 1.56 mmol) del acetato (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il **16**, se disolvió con 5 mL DCM bajo una

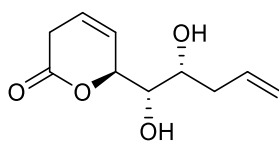
atmósfera de argón, posteriormente se agregaron (0.533 mL, 3.12 mmol) de aliltrimetil silano. El matraz de reacción se llevó a -40 °C y se agregó (0.421 mL, 3.12 mmol) de BF₃OEt, después de 4 horas de reacción se observó el consumo total de la materia prima. Se neutralizó con NaHCO₃, posteriormente se realizaron 3 extracciones con AcOEt. La combinación de las fases orgánicas, se secó con NaSO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice utilizando una mezcla (95/5, Hexano/AcOEt). Obteniendo 333 mg de (*S*)-6-((*4S,5R*)-5-allyl-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona **15** como un aceite transparente incoloro en un rendimiento del 85%.

Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -44.43$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.36 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.36-2.48 (m, 2H), 3.09 (d, $J = 21.8$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 21.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.31 (dt, $J = 8.0, 6.2$ Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.15 (m, 2H), 5.85 (m, 2H), 5.95 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 26.2, 27.4, 30.4, 36.9, 74.5, 76.5, 81.8, 109.4, 118.1, 123.0, 123.5, 133.1, 168.9.

(*S*)-6-((*1S,2R*)-1,2-dihidroxipent-4-en-1-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (20**)**



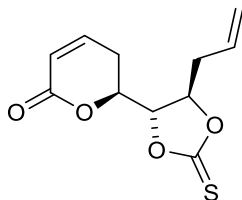
En un matraz de 10 mL provisto de un agitador magnético se colocó (*S*)-6-((*4S,5R*)-5-allyl-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**15**) (300 mg, 1.25 mmol) y se disolvió en 4 mL de diclorometano, posteriormente se adicionaron 0.47 mL de ácido trifluoroacético, se dejó en agitación por 2 horas, se siguió por TLC observando consumo total de la materia prima, el crudo de reacción se neutralizó con NaHCO₃, se extrajo con AcOEt (3 veces). La fase orgánica se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla (70:30 Hexano/AcOEt) obteniendo 199 mg de (*S*)-6-((*1S,2R*)-1,2-dihidroxipent-4-en-1-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**20**) como un aceite incoloro en un rendimiento del 80%.

Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -49.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.31-2.42 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 22$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 22$ Hz, 1H), 3.57 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.11-5.17 (m, 2H), 5.81-5.86 (m, 1H), 5.89-5.91 (m, 1H), 5.94-5.96 (m, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 30.1, 38.1, 70.4, 74.7, 81.1, 118.2, 123.0, 123.3, 133.9, 169.7.

(S)-6-((4R,5R)-5-alil-2-tioxo-1,3-dioxolan-4-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (38)



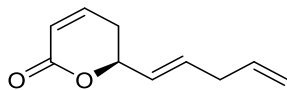
En un matraz de 10 mL provisto de un agitador magnético se pesó de (S)-6-((1S,2R)-1,2-dihidroxipent-4-en-1-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ona (**20**) (150 mg, 0.75 mmol) y tiocarbonilimidazol (175 mg, 0.98 mmol) se disolvió en 9 mL de diclorometano anhidro bajo una atmósfera inerte, se dejó en agitación durante 4 horas observando por TLC en consumo total de la materia prima, se neutralizó la reacción con una solución de HCl, se extrajo con AcOEt 3 veces. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla (70:30 Hexano/AcOEt) obteniendo 162 mg de (S)-6-((4R,5R)-5-alil-2-tioxo-1,3-dioxolan-4-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (**38**) como un aceite incoloro en un rendimiento del 90%.

Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -132.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.43 (ddd, $J = 18.3, 6.3, 3.9$ Hz, 1H), 2.59-2.69 (m, 2H), 2.80 (ddt, $J = 18.5, 12.5, 3$ Hz, 1H), 4.58 (ddd, $J = 12.7, 3.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 1H), 5.17 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.28-5.31 (m, 2H), 5.71-5.80 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.98 (ddd, $J = 9.6, 6.3, 2.5$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25.1, 37.4, 74.5, 80.9, 83.6, 121.1, 121.6, 129.1, 144.6, 162.0, 190.3.

(*S,E*)-6-(penta-1,4-dien-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (13)



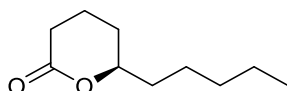
En un matraz 10 mL se pesó (*S*)-6-((4*R*,5*R*)-5-alil-2-tioxo-1,3-dioxolan-4-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**14**) (100 mg, 0.41 mmol), trietilfosfita (1 mL), posteriormente se adaptó un refrigerante, se purgó al alto vacío, se colocó un globo de argón y se dejó a reflujo durante 2 horas. Observando por TLC en consumo total de la materia prima. Se evaporó la trietilfosfita y el residuo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla (95:5 Hexano/AcOEt) obteniendo a (*S,E*)-6-(penta-1,4-dien-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**13**) 56 mg como un aceite incoloro en un rendimiento del 80%.

Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -128.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.43-2.45 (m, 2H), 2.83 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.91 (td, $J = 7.3, 0.5$ Hz, 1H), 5.04-5.08 (m, 2H), 5.63 (dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.80 (ddd, $J = 16.6, 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 5.86 (dt, $J = 15, 6.25$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.88 (dt, $J = 9.5, 4.5$, Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 29.7, 36.1, 78.0, 116.2, 121.5, 127.8, 132.9, 135.4, 144.7, 164.0.

(+)-(R)-δ-Decalactona



En un matraz de 10 mL se pesó la (*S,E*)-6-(penta-1,4-dien-1-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**13**) (13 mg, 0.078 mmol) y Pd/C (20% en peso), se disolvió en acetato de etilo bajo una atmósfera de

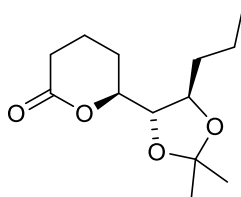
hidrógeno y se dejó en agitación durante 4 horas observando por TLC el consumo total de la materia prima. Se filtró y se evaporó el disolvente. Obteniendo 13 mg de (+)-(*R*)- δ -Decalactona.

Aceite incoloro

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.89 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.25-1.30 (m, 4H), 1.48-1.57 (m, 3H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.89-1.92 (m, 1H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 4.25-4.29 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 18.5, 22.5, 24.6, 27.8, 29.2, 31.6, 35.8, 80.6, 172.1.

(*S*)-6-((4*S*,5*R*)-2,2-dimetil-5-propil-1,3-dioxolan-4-il)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (22)



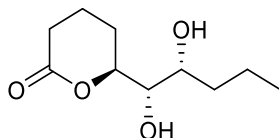
En un matraz de bola de 10 mL se pesó la (*S*)-6-((4*S*,5*R*)-5-alil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**15**) (232 mg, 0.97 mmol) y Pd/C un 20% en peso 46 mg, posteriormente se disolvió con 5 mL etanol, se selló el matraz de reacción con un tapón y se colocaron dos globos llenos de hidrógeno. Después de 4 horas de reacción, la mezcla de reacción se filtró. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla (95/5, Hexano/AcOEt). Obteniendo (*S*)-6-((4*S*,5*R*)-2,2-dimetil-5-propil-1,3-dioxolan-4-il)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (**22**) 211 mg como un aceite transparente incoloro en un rendimiento del 100%.

Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = +19.5$ (*c* = 0.9, CHCl₃)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.49-1.57 (m, 5H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 2.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.48-3.50 (m, 1H), 3.51-3.53 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1H) 3.93-3.97 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1, 19.3, 21.2, 27.0, 27.5, 33.9, 34.3, 35.4, 69.8, 77.1, 83.6, 108.6, 173.5.

(S)-6-((1S,2R)-1,2-dihidroxipentil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (23)



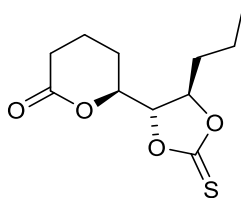
En un matraz de 10 mL provisto de un agitador magnético se colocó la (S)-6-((4S,5R)-2,2-dimetil-5-propil-1,3-dioxolan-4-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona (**22**) (100 mg, 0.41 mmol) y se disolvió en 1 mL de etanol, posteriormente se adicionó 0.02 mL de HCl concentrado, se dejó en agitación durante 2 horas observando por TLC en consumo total de la materia prima. Se evaporó el etanol bajo presión reducida, el crudo de reacción se neutralizó con NaHCO₃, se extrajo con AcOEt (3 veces). La combinación de las fases orgánicas se secó (NaSO₄) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla Hexano/AcOEt (70:30). Obteniendo (S)-6-((1S,2R)-1,2-dihidroxipentil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (**23**) 75 mg como un aceite incoloro en un rendimiento del 90%.

Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = + 8.6$ ($c = 1.0$, MeOH)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (t, $J = 7.5$, 3H), 1.35-1.43 (m, 1H), 1.45-1.52 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 4.5$, 3 Hz, 1H), 3.75 (ddd, $J = 8.37$, 4.5, 3 Hz, 1H), 4.44 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.0, 18.4, 18.8, 24.0, 29.6, 36.0, 71.0, 74.9, 82.5, 171.4.

(S)-6-((4R,5R)-5-propil-2-tioxo-1,3-dioxolan-4-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona (24)



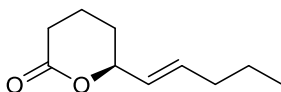
En un matraz de 10 mL provisto de un agitador magnético se pesó la (*S*)-6-((*1S,2R*)-1,2-dihidroxi-pentil)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (**23**) (80 mg, 0.39 mmol) y tiocarbonilimidazol (84 mg, 0.47 mmol) se disolvió en 6 mL de diclorometano anhidro, se dejó en agitación durante 4 horas observando por TLC en consumo total de la materia prima, se neutralizó la reacción con una solución de HCl, se extrajo con AcOEt (3 veces). La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla (70:30 Hexano/AcOEt). Obteniendo a (*S*)-6-((*4R,5R*)-5-propil-2-tioxo-1,3-dioxolan-4-il)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (**24**) 77 g como un sólido cristalino en un rendimiento del 80%

Sólido cristalino, $[\alpha]_D^{20} = + 52.7$ ($c = 0.9$, CHCl₃)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.00 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.44-1.51 (m, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.81-1.88 (m, 2H), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 6.64-2.69 (m, 1H), 4.44 (ddd, $J = 10.12, 4.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 6.5, 2$ Hz, 1H), 5.00 (ddd, $J = 7.75, 6.7, 5$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.6, 17.8, 18.5, 23.6, 29.6, 35.6, 76.7, 82.4, 85.3, 169.1, 190.6.

Tetrahidro-6-(1-penten-1-il)-2H-piran-2-ona



En un tubo de 10 mL se pesó la (*S*)-6-((*4R,5R*)-5-propil-2-tioxo-1,3-dioxolan-4-il)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (**24**) (15 mg, 0.06 mmol) y trietilfosfita (0.5 mL) se dejó en agitación en un tubo sellado durante 72 h a 165 °C. Observando por TLC en consumo total de la materia prima, se evaporó la trietil fosfita a presión reducida, el residuo se purificó cromatografía en columna en gel de sílice

con una mezcla (95:5 Hexano/AcOEt) obteniendo 9 mg un aceite incoloro en un rendimiento del 90%.

Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = +15$ (c 0.28, CHCl_3)

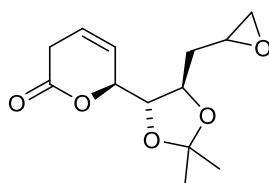
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.37-1.44 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.04 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 4.76 (ddd, $J = 9.6, 6.5, 3$ Hz, 1H), 5.50 (ddt, $J = 15.5, 6.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.76 (dtd, $J = 15.5, 7, 1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.6, 18.2, 22.0, 28.4, 29.5, 34.2, 80.7, 128.0, 134.4, 171.4.

Síntesis de los epóxidos de la cadena lateral

Procedimiento general: En un matraz de 10 mL provisto de un agitador magnético se colocó el alilado, se disolvió en acetonitrilo a 0.08 M y se llevó a 45 °C, se agregaron 2 equivalentes de ácido metacloroperbenzoico, se dejó en agitación por 3 horas a 45°C, se siguió por TLC observando el consumo total de la materia prima. Se evaporó el residuo y este se purificó por cromatografía en columna con una mezcla (Hexano/AcOEt).

(6S)-6-((4S,5R)-2,2-dimetil-5-(oxiran-2-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ona (27)



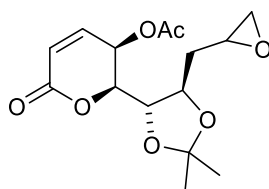
La preparación de **27** se efectuó a partir de **15**. Se purificó con una mezcla (80:20 Hexano/AcOEt) obteniendo 205 mg del epóxido **27** como un aceite incoloro en un rendimiento del 70%.

Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -27.5$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.97-5.91 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 2.45 (dd, *J* = 6.97, 13.95 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.83 (dt, *J* = 4.11, 16.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.39 (m, 3H), 1.38 (m, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.9, 123.6, 123.1, 109.5, 82.4, 76.2, 73.8, 49.2, 47.3, 36.6, 30.4, 27.4, 26.2.

Acetato (2*S*,3*R*)-2-((4*S*,5*R*)-2,2-dimetil-5-(oxiran-2-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il)-6-oxo-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-il (28)



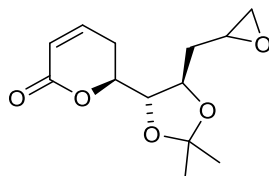
La preparación de **28** se efectuó a partir de **19**. Se purificó con una mezcla (80:20 Hexano/AcOEt) Se obtuvo 74 mg como una mezcla de diastereoisómeros **28** en un rendimiento del 70%.

Aceite incoloro [α]_D²⁰ = - 86.6 (*c* = 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): (1.38 (1.7H, s)), (1.41(3H, s)), 1.42 (3H, s), 1.49 (1H, ddd, *J* = 5.65, 8.2, 14.05 Hz), (1.69 (0.8H, m)), (2.02 (0.6H, dt, *J* = 3.85, 14.95 Hz)), 2.10 (3H, s), (2.12 (2.7H, s)), 2.52 (1H, dt, *J* = 2.4, 4.7 Hz), 2.81 (1H, dt, *J* = 4.45, 19.25 Hz), 3.05 (1H, dt, *J* = 3.3, 6.9 Hz), (3.15 (0.8H, dt, *J* = 3.8, 6.9 Hz)), 3.97 (1H, dd, *J* = 2.8, 8.17 Hz), (4.16 (0.8H, dd, *J* = 3.1, 8.5 Hz)), (4.29 (1H, m)), 4.41 (1H, dd, *J* = 7.6, 13.4 Hz), (4.54 (0.9H, t, *J* = 3.4 Hz)), 4.67 (1H, t, *J* = 3.1 Hz), 5.56 (1H, m), 6.20 (1H, t, *J* = 9.1 Hz), 6.85 (1H, ddd, *J* = 5, 7.4, 9.8 Hz).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): (20.8), 20.8, 26.5, (26.6), (27.1), 27.3, (34.5), 36.7, (46.3), 47.48, (48.5), 49.2, 62.4, (62.5), (73.9), 74.5, (75.5), 75.5, (77.4), 79.1, 109.7, (109.8), (124.5), 124.7, 140.2, (140.3), (161.9), 161.2, 170.1, (170.2).

(6S)-6-((4S,5R)-2,2-dimetil-5-(oxiran-2-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-one (29)

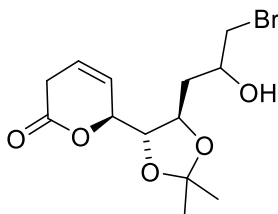


La preparación de **29** se efectuó a partir de **15a**. Se purificó con una mezcla (80:20 Hexano/AcOEt). Obteniendo 0.238 g como una mezcla diastereoisómeros de **29** en un rendimiento del 82%. Aceite incoloro $[\alpha]_D^{20} = -64.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): (1.42 (3H, s)), 1.45 (6H, s), 1.55 (1H, ddd, $J = 5.8, 8.0, 14.0$ Hz), (1.74 (0.8H, dt, $J = 6.4, 14.9$ Hz)), (2.04 (0.8 H, dt, $J = 4.0, 14.9$ Hz)), 2.15 (1H, ddd, $J = 3.4, 7.2, 14.2$ Hz)), 2.38 (1H, dt, $J = 5.02, 18.5$ Hz), 2.54 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.81 (1H, dt, $J = 4.5, 12.5$ Hz), 3.07 (1H, dt, $J = 3.5, 10.8$ Hz), (3.17 (0.8H, m)), 3.78 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), (3.94 (0.8H, dd, $J = 2.4, 8.5$ Hz)), (4.39 (0.8H, ddd, $J = 3.7, 6.5, 8.8$ Hz)), 4.48 (1H, ddd, $J = 3.7, 6.5, 8.8$ Hz), 4.64 (1H, ddd, $J = 2.5, 3.9, 12.0$ Hz), 6.02 (1H, dd, $J = 2.5, 3.9, 12.6$ Hz), 6.93 (1H, m).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.4, (26.5), 26.6, (26.6), 27.4, (27.3), (34.5), 36.9, (46.4), 47.3, (48.7), 49.3, (72.9), 73.5, (74.4), 74.6, (80.1), 81.5, 109.4, (109.465), (121.1), 121.2, 145.1, (163.6), 163.7

(6S)-6-((4S,5R)-5-(3-bromo-2-hidroxipropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ona (30)



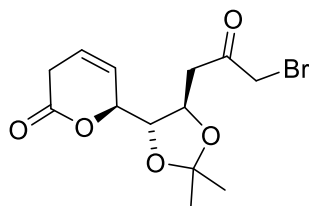
En un matraz de bola de 25 ml se pesó (437 mg, 1.83 mmol) del (*S*)-6-((4*S*,5*R*)-5-allyl-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**15**), se disolvió con 16 mL THF/ H_2O (1:1), posteriormente se agregó (0.48 g, 2.19 mmol) de NBS. El matraz de reacción se dejó en agitación

a temperatura ambiente, después de 3 horas de reacción se observó el consumo total de la materia prima. Posteriormente se realizaron 3 extracciones con AcOEt. La combinación de las fases orgánicas se secó (NaSO₄) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice utilizando una mezcla (80/20 Hexano/AcOEt). Obteniendo 492 mg de **30** como un aceite transparente incoloro en un rendimiento del 80%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.36 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 21.8 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 21.8 Hz, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.84 (ddd, *J* = 19.1, 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.98 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 26.3, 27.3, 30.3, 37.9, 39.3, 68.5, 73.2, 76.3, 82.1, 110.1, 122.6, 123.8, 168.9.

(*S*)-6-((*4S,5R*)-5-(3-bromo-2-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (31**)**

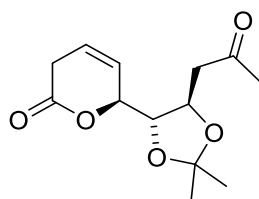


En un matraz de bola de 25 mL se pesó (130 mg, 0.38 mmol) del (*6S*)-6-((*4S,5R*)-5-(3-bromo-2-hidroxiopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**30**), se disolvió con 10 mL DCM, posteriormente se agregó (72 mg, 0.46 mmol) de TEMPO. Posteriormente se adicionó 1.53 ml de NaClO₃ al 5%, después se agregó (49 mg, 0.38 mmol) de KBr. El matraz de reacción se dejó en agitación durante 1 hora. Posteriormente se realizaron 3 extracciones con AcOEt. La combinación de las fases orgánicas se secó (NaSO₄) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice utilizando una mezcla (85/15, Hexano/AcOEt). Obteniendo 103 mg de (*S*)-6-((*4S,5R*)-5-(3-bromo-2-oxopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**31**) como un aceite transparente incoloro en un rendimiento del 80%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.38 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.58 (s, 2H), 2.87-3.03 (m, 2H), 3.10 (dd, *J* = 25, 6.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 21.9 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.58 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.88-5.90 (m, 1H), 5.97-5.99 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 26.4, 27.3, 30.4, 34.8, 48.8, 71.8, 76.4, 81.6, 110.1, 122.6, 123.8, 168.48, 199.8.

(*S*)-6-((4*S*,5*R*)-2,2-dimetil-5-(2-oxopropil)-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (32)



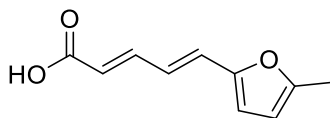
En un matraz de bola de 100 mL se pesó (200 mg, 0.83 mmol) del (*S*)-6-((4*S*,5*R*)-5-alil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**15**), se disolvió con 10 mL DMF y 2 mL de agua, posteriormente se agregaron (0.029 g, 0.16 mmol) de PdCl₂ y (0.124 g, 1.24 mmol) de CuCl. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24 horas bajo una atmósfera de O₂. Se neutralizó con NaHCO₃, posteriormente se realizaron 3 extracciones con AcOEt. La combinación de las fases orgánicas se secó (NaSO₄) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice utilizando una mezcla (80/20, Hexano/AcOEt). Obteniendo 179 mg de (*S*)-6-((4*S*, 5*R*)-2,2-dimetil-5-(2-oxopropil)-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**32**) como un aceite transparente amarillo en un rendimiento del 75%.

Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -217$ (*c* = 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.72 (dd, *J* = 16.5, 5.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 16.5, 6.9 Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 14.1, 6 Hz 1H), 5.13 (s, 1H), 5.87-5.89 (m, 1H), 5.96-5.98 (m, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 26.3, 27.3, 30.4, 30.7, 47.1, 71.9, 76.6, 81.9, 109.8, 122.8, 123.6, 168.6, 205.9.

Ácido (2E,4E)-5-(5-metilfuran-2-il)penta-2,4-dienoico (34)

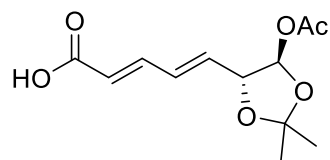


En un matraz de bola de 25 mL se pesó (40 mg, 0.15 mmol) del (*S*)-6-((4*S*,5*R*)-2,2-dimetil-5-(2-oxopropil)-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**32**), se disolvió con 2 mL DCM. El matraz de reacción se llevó a 0 °C y se agregó 0.1 mL de TFA, después de 1 horas de reacción se observó el consumo total de la materia prima. Se neutralizó con NaHCO₃, posteriormente se realizaron 3 extracciones con AcOEt. La combinación de las fases orgánicas se secó (NaSO₄) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice utilizando una mezcla (85/15, Hexano/AcOEt). Obteniendo 4 mg de ácido (2*E*,4*E*)-5-(5-metilfuran-2-il)penta-2,4-dienoico (**34**) como un aceite transparente incoloro en un rendimiento del 15%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.38 (s, 3H), 5.90-5.95 (d, *J* = 15 Hz 1H), 6.05 (m, 1H), 6.37-6.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.65 (m, 2H), 7.41-7.50 (dd, *J* = 15, 10.8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.8, 108.7, 114.1, 119.0, 122.7, 128.1, 146.8, 150.6, 154.6, 172.1.

Ácido (2E,4E)-5-((5*R*)-5-acetoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)penta-2,4-dienoico (61)



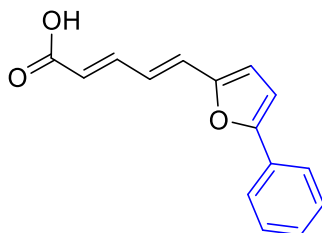
En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se pesó (30 mg, 0.11 mmol) de **16**, se disolvió en 3 mL de diclorometano anhidro, el matraz de reacción se colocó en un recipiente con hielo. Posteriormente se adicionó (0.012 mL, 0.17 mmol) de Et₃N, después de 15 min se inyectó (0.029 mL, 0.17 mmol) de TMSOTf se dejó en agitación durante 2 horas observando por TLC en consumo total de la materia prima. Se neutralizó la reacción a un pH = 7 con NaCO₃. Se realizaron

extracciones con 3 porciones de AcOEt (3 x 10 mL), el crudo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 80:20). Obteniendo 11 mg de **63** en un rendimiento del 36 %. Aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.53 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 4.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 6.12-6.04 (m, 2H), 6.69 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.2, 26.7, 27.6, 82.2, 98.7, 113.4, 118.6, 129.1, 138.5, 144.9, 170.3, 170.9

Ácido (2E,4E)-5-(5-phenylfuran-2-yl)penta-2,4-dienoico (**63**)



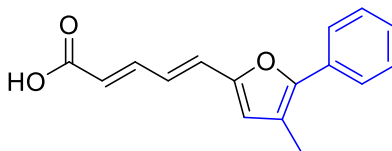
En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se pesó (40 mg, 0.15 mmol) de **16**, se disolvió en 3 mL de diclorometano anhidro, el matraz de reacción se colocó en el ultraenfriador a -20°C. Posteriormente se adicionó (0.029 mL, 0.23 mmol) de fenilcetona, (0.09 mL, 0.52 mmol) de DIPEA, después de 15 min se inyectó (0.126 mL, 0.45 mmol) de TMSOTf se dejó en agitación durante 2 horas observando por TLC en consumo total de la materia prima. Se neutralizó la reacción a un pH = 7 con NaCO₃. Se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 10 mL), el crudo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 80:20). Obteniendo 25 mg como un sólido cristalino blanco en un rendimiento del 70 %.

Sólido cristalino, P.f.= 181-183 °C

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.73 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.5, 1H), 6.68 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.80 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.99 (dd, *J* = 15.3, 12.1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 107.8, 114.9, 115.8, 122.9, 124.2 (2C), 128.0 (2C), 128.8, 130.0, 142.0, 146.5, 151.8, 155.45, 171.3.

Ácido (2E,4E)-5-(4-metil-5-fenilfuran-2-il) penta-2,4-dienoico (64)



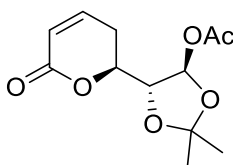
En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se pesó (50 mg, 0.19 mmol) de **16**, se disolvió en 3 mL de diclorometano anhidro, el matraz de reacción se colocó en el ultraenfriador a -20°C. Posteriormente se adicionó (0.019 mL, 0.28 mmol) de propiofenona, (0.035 mL, 0.28 mmol) de Et₃N, después de 15 min se inyectó (0.050 mL, 0.28 mmol) de TMSOTf se dejó en agitación durante 2 horas observando por TLC en consumo total de la materia prima. Se neutralizó la reacción a un pH = 7 con NaCO₃. Se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 10 mL), el crudo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 80:20). Obteniendo 37 mg como un sólido cristalino blanco en un rendimiento del 75 %.

Sólido cristalino, P.f.= 207-210 °C

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 5.99 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 15.2, 11.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 14.0, 6.3 Hz, 1H), 7.42-7.52 (m, 4H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12.0, 108.7, 114.1, 118.9, 122.6, 124.1 (2C), 128.1 (2C), 128.15, 130.0, 142.0 146.8, 150.6, 154.6, 171.1.

Acetato (4R,5R)-2,2-dimetil-5-((S)-6-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il 65

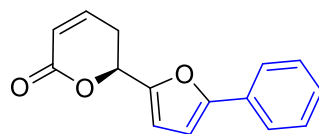


En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se colocó el acetato (*4R,5R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il (**16**) (312 mg, 1.21 mmol) y se disolvió en 5 mL de THF, el matraz de reacción se colocó en un recipiente con hielo. Posteriormente se adicionó (0.240 mL, 1.69 mmol) de DBU, se dejó en agitación durante 2 horas observando por TLC en consumo total de la materia prima. Se hicieron extracciones con 3 porciones de AcOEt (3 x 10 mL), el crudo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 95:5). Obteniendo 300 mg de **65** como un sólido blanco en un rendimiento del 100%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.52 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.38 (dt, *J* = 11.1, 2.7 Hz 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.2, 25.1, 26.7, 26.8, 75.3, 82.6, 96.5, 113.9, 121.1, 144.7, 163.2, 170.5.

(*S*)-6-(5-fenilfuran-2-il)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-one (69**)**

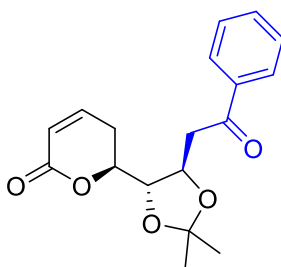


En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se pesó (30 mg, 0.11 mmol) de **65**, se disolvió en 3 mL de diclorometano anhidro, el matraz de reacción se colocó en un recipiente con hielo. Posteriormente se adicionó (0.014 mL, 0.17 mmol) de fenilcetona, (0.024 mL, 0.017 mmol) de Et₃N, después de 15 min se inyectó (0.031 mL, 0.17 mmol) de TMSOTf se dejó en agitación durante 2 horas observando por TLC en consumo total de la materia prima. Se neutralizó la reacción a un pH = 7 con NaHCO₃. Se realizaron extracciones con 3 porciones de AcOEt (3 x 10 mL), el crudo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 80:20). Obteniendo 5 mg de **69** en un rendimiento del 20 %. Aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.72 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 17.4, 12.1 Hz, 3H), 5.56 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 27.7, 72.5, 105.6, 111.1, 121.6, 124.0 (2C), 127.8, 128.7 (2C), 130.2, 144.5, 149.8, 154.5, 163.4.

(6*S*)-6-((5*R*)-2,2-dimetil-5-(2-oxo-2-feniletíl)-1,3-dioxolan-4-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona
(68)



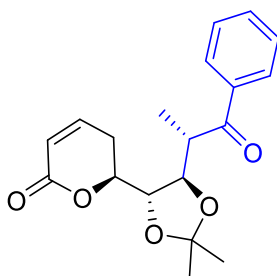
En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se pesó (36 mg, 0.14 mmol) de **65**, se disolvió en 3 mL de diclorometano anhidro, el matraz de reacción se colocó en un recipiente con hielo. Posteriormente se adicionó (0.026 mL, 0.21 mmol) de fenilcetona, (0.039 mL, 0.21 mmol) de DIPEA, después de 15 min se inyectó (0.040 mL, 0.21 mmol) de TMSOTf se dejó en agitación durante 2 horas observando por TLC en consumo total de la materia prima. Se neutralizó la reacción a un pH = 7 con NaHCO₃. Se realizaron extracciones con 3 porciones de AcOEt (3 x 10 mL), el crudo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 80:20). Obteniendo 40 mg de **69** en un rendimiento del 90 %. Sólido cristalino. P.f. 134°C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.43 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.41 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 2.67-2.78 (m, 1H), 3.26 (dd, *J* = 16.8, 5.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 17, 5.5 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 7.4 Hz,

1H), 4.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.86 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.0, 26.8, 27.5, 42.9, 72.2, 75.3, 81.2, 109.9, 121.3, 128.2 (2C), 128.7 (2C), 133.5, 136.6, 145.0, 163.5, 197.4.

(S)-6-((4R,5R)-2,2-dimetil-5-((S)-1-oxo-1-fenilpropan-2-il)-1,3-dioxolan-4-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (68)



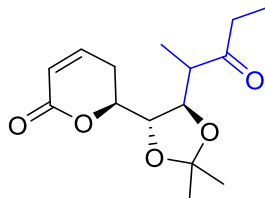
En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se pesó (36 mg, 0.14 mmol) de **65**, se disolvió en 3 mL de diclorometano anhidro, el matraz de reacción se colocó en un recipiente con hielo. Posteriormente se adicionó (0.026 mL, 0.21 mmol) de propiofenona, (0.039 mL, 0.21 mmol) de DIPEA, después de 15 min se inyectó (0.029 mL, 0.21 mmol) de TMSOTf se dejó en agitación durante 2 horas observando por TLC en consumo total de la materia prima. Se neutralizó la reacción a un pH = 7 con NaHCO_3 . Se realizaron extracciones con 3 porciones de AcOEt (3 x 10 mL), el crudo se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano/AcOEt 80:20). Obteniendo 40 mg como un sólido cristalino blanco en un rendimiento del 70 %.

Sólidos cristalinos, P.f.=155 °C

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H) 2.36 (dd, $J = 18.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 13.4, 6.6$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.4, 26.6, 26.8, 27.5, 43.7, 75.6, 75.8, 78.6, 109.5, 121.1, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 133.4, 136.3, 145.1, 163.5, 202.0.

(S)-6-((4R,5R)-2,2-dimetil-5-((S)-3-oxopentán-2-il)-1,3-dioxolan-4-il)-5,6-dihidro-2H-pirán-2-ona (70)



En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se pesó (30 mg, 0.11 mmol) de **65**, se disolvió en 3 mL de diclorometano anhidro, el matraz de reacción se colocó en un recipiente con hielo. Posteriormente se adicionó (0.020 mL, 0.17 mmol) de 3-pentanona, (0.032 mL, 0.17 mmol) de DIPEA, después de 15 min se inyectó (0.034 mL, 0.17 mmol) de TMSOTf se dejó en agitación durante 2 horas observando por TLC en consumo total de la materia prima. Se neutralizó la reacción a un pH = 7 con NaHCO₃. Se realizaron extracciones con 3 porciones de AcOEt (3 x 10 mL), el crudo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano/AcOEt 80:20). Obteniendo 23 mg de **70** como un sólido cristalino blanco en un rendimiento del 70%. Sólido cristalino, P.f. 125-127°C

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.05 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.9, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.34 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 2.57 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 16.7, 13.6 Hz, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.46-4.51 (m, 2H), 6.02 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.4, 12.4, 26.5, 26.7, 27.4, 35.4, 49.0, 75.3, 76.1, 79.0, 109.5, 121.1, 145.1, 163.56, 212.9.

REFERENCIAS

- ¹ Pagot Y.; Endrizzi A.; Nicaud J.; Belin J. *Lett. Appl. Microbiol.* **1997**, 25, 113–116.
- ² Jolly R. C. Frank V. Kosikowski F.V. *J. Agric. Food Chem.*, **1975**, 23, 1175-1176.
- ³ Coulombel, Stephanie; Chaumontet, Manon, WO 2020002522, 2 Enero, **2020**.
- ⁴ Li G.; Roze U.; Locke D. *J. Chem Ecol.* **1997**, 23, 2737–2754.
- ⁵ Menger, D. J.; Van Loon, J. J. A.; Takken, W., *Med. Vet. Entomol.* **2014**, 28, 407–413.
- ⁶ Martello, M. T.; Burns, A.; Hillmyer, M. *ACS Macro Lett.* **2012**, 1, 131–135.
- ⁷ Schneiderman, D. K.; Gilmer, C.; Wentzel, M. T.; Martello, M. T.; Kubo, T.; Wissinger, J. E. *J. Chem. Educ.* **2014**, 91, 131–135.
- ⁸ Marco J. A., Carda M., Murgab J.; Falomirb E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 63 2929–2958.
- ⁹ Ghosh K. A. Liu C. *Chem. Commun.* 1999, 1743–1744, Ramachandran, P. V.; Reddy, M. V. R.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 583–586.
- ¹⁰ Utaka M.; Watabu H.; Takeda A. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4363-4368. Jue L.; Hsu J.; Fang J.; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8573-8584.
- ¹¹ Manning J.; Tavanti M.; Porter J.; Kress N.; De Visser S.; Turner N.; Flitsch S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 17, 5668-5671.
- ¹² Kayser M.; Chen G.; Stewart J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7103-7106.
- ¹³ Hsu J.; Fang J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8573-8584.
- ¹⁴ Horikawa M.; Inai M.; Oguri Y.; Kuroda E.; Tanaka M.; Suzuki S.; Ito T.; Takahashi S.; Kaku H.; Tsunoda T. *J. Nat. Prod.* **2014**, 77, 2459-2464.
- ¹⁵ Bautista P.; Meza-León, R.L.; Cruz G.; Quintero; Sartillo P.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4560–4562.
- ¹⁶ Schmitt A.; Reißig U.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3893-3901.
- ¹⁷ Ueno Y.; Tanaka C.; Okawara M.; *Chem. Lett.*, **1983**, 795-796.
- ¹⁸ Shimotori Y.; Sekine K.; Miyakoshi T. *Flavour Fragr. J.* **2007**, 22, 531–539.
- ¹⁹ Putter C.; Wonschik J. WO 2013/079187 A2 ,6 junio, **2013**.
- ²⁰ Chou, T. H.; Chen, J. J.; Lee, S. J.; Chiang, M. Y.; Yang, C. W.; Chen, I. S. *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 1470-1475.
- ²¹ Wu, T. S.; Lin, F. W. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1404-1407.
- ²² Liu Y.; Rakotondraibe L.; Brodie P.; Wiley J.; Cassera M.; Miller J.; Ratovoson F.; Rakotobe E.; Rasamison V.; Kingston D. *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 1330-1338.
- ²³ Keay B.; Hopkins J.; Dibble P. *Furans and their Benzo Derivatives: Applications. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands*, **2008**, 571–623.
- ²⁴ Lipshutz B. H. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 795–819. Balme G.; Bouyssi D.; Monteiro N. *Heterocycles*, **2007**, 73, 87–124.
- ²⁵ Hou X.; Cheung H.; Hon T.; Kwan P.; Lo T.; Tong S.; Wong H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 54, 1955–2020.
- ²⁶ Liotta, D.; Saindane, M.; Ott, W. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2473-2476.
- ²⁷ Sromek W.; Kel'in V.; Gevorgyan V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2280–228.
- ²⁸ Cui X.; Xu X.; Wojtas L.; Kim M.; Zhang P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19981–19984.
- ²⁹ Łukasz A.; Ransborg K.; Gschwend B.; Jørgensen A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 50, 17886-17893.
- ³⁰ Powell A.; Rychnovsky D. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6, 2026-2037.
- ³¹ Downey W.; Confair N.; Liu Y.; Heafner D. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 12931–12938.