



# Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas  
Laboratorio de Síntesis Orgánica

Tesis de licenciatura

## **“Nuevo reordenamiento oxa-Ferrier mediado por la sal de TEMPO<sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup> para la obtención de $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ - Insaturadas quirales”**

Para obtener el título de  
**Licenciatura en Química**

Presenta

**Jocelyn Bautista Nava**

Director interno

**Dr. Fernando Sartillo Piscil**

Codirectora interna

**Dra. Leticia Quintero Cortés**

Director externo

**Dr. Pedro López Mendoza**

Marzo 2024

El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Investigación en Síntesis Orgánica 101, edificio FCQ-8, perteneciente a la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección de la Dra. Leticia Quintero Cortés, el Dr. Fernando Sartillo Piscil y el Dr. Pedro López Mendoza, contando con el apoyo económico otorgado por el CONAHCyT con clave **A1-S-21450**.

# Índice

Abreviaturas .....	1
Generalidades .....	2
1. Introducción .....	3
2. Antecedentes .....	5
2.1 Sales de TEMPO <sup>+</sup> X <sup>-</sup> .....	5
2.2 Reordenamiento de Ferrier .....	5
2.3 Síntesis de $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de glicales .....	6
2.4 N- y C-glicosilación de Ferrier mediadas por el catión TEMPO <sup>+</sup> .....	8
3. Planteamiento .....	9
4. Objetivos.....	10
4.1 Objetivo general .....	10
4.2 Objetivos específicos .....	10
5. Resultados y discusión.....	11
5.1 Síntesis del glicial .....	11
5.2 Obtención de $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas.....	11
6. Conclusión .....	17
7. Perspectivas.....	17
8. Sección experimental.....	18
9. Referencias .....	20

## Abreviaturas

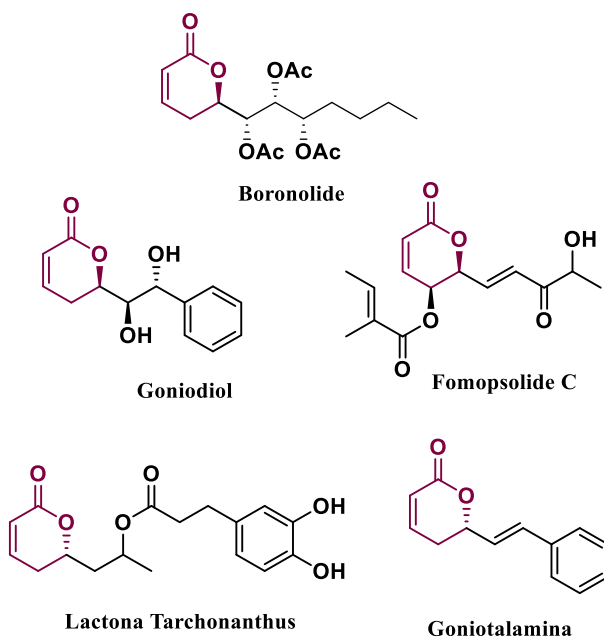
ATMS	Aliltrimetilsilano
CAN	Nitrato amónico de cerio (IV)
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,8-Diazobiciclo[5.4.0]undec-7-ene
IBX	Ácido 2-yodobenzoico
Hz	Hertz
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico
PCC	Clorocromato de piridinio
RMN	Resonancia magnética nuclear
SET	Transferencia de un electrón
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo
TEMPO <sup>+</sup>	2,2,6,6-tetrametilpiperidinium
TEMPO <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Tetrafluoroborato de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxoamónio
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
TMSN <sub>3</sub>	Azida de trimetilsililo

## Generalidades

El acetonitrilo empleado como disolvente se secó en presencia de  $\text{CaH}_2$  y fue destilado antes de utilizarse. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno en tubos secados a la flama, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasmas (ALUGRAM Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>), visualizándose mediante una lámpara de UV (MINERALIGHT LAMP, Multibanda UV- 256/366 nm) y reveladores como molibdato de amonio, permanganato de potasio y vainillina. Para purificar por cromatografía en columna, se empleó gel de sílice 60 Å. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron empleando un espectrómetro Bruker de 500 MHz. Las muestras se analizaron en  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y usando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz. La multiplicidad de las señales en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se designaron de la siguiente manera: s, simple; d, doble; t, triple; c, cuádruple; m, múltiple; a, ancha y todas sus combinaciones.

# 1. Introducción

Las  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas quirales son unidades estructurales presentes en un gran número de productos naturales con importante actividad biológica, por ejemplo, la goniotalamina y goniodiol presentan actividad anticancerígena<sup>1,2</sup> el boronolide es un antimalárico<sup>3</sup> y la lactona tarchonathus y fomopsolide C son potentes antimicóticos (**Figura 1**).<sup>4,5</sup>



**Figura 1.** Productos naturales de tipo  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Debido a su importancia biológica, se han desarrollado diversas aproximaciones para la obtención estereoselectiva de este tipo de lactonas,<sup>6</sup> por ejemplo, a partir de reacciones hetero-Diels-Alder,<sup>7</sup> reacciones asimétricas de Mukaiyama,<sup>8</sup> la anulación de Keck,<sup>9</sup> y a partir de  $\beta,\delta$ -diceto ésteres.<sup>10</sup> Una de las estrategias más empleadas para la síntesis de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas quirales es a partir de derivados de piranosas (glicales),<sup>11</sup> mediante el uso de agentes oxidantes como ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA),<sup>12</sup> clorocromato de piridinio (PCC),<sup>13</sup> y ácido 2-yodobenzoico (IBX) en presencia de  $\text{InCl}_3$ .<sup>14</sup> Sin embargo, estas aproximaciones presentan ciertas desventajas como, la difícil eliminación del subproducto generado a partir del *m*-CPBA, la alta toxicidad de las sales de cromo generadas a partir de PCC y el precio elevado de las sales de indio. Debido a esto, es importante el desarrollo de

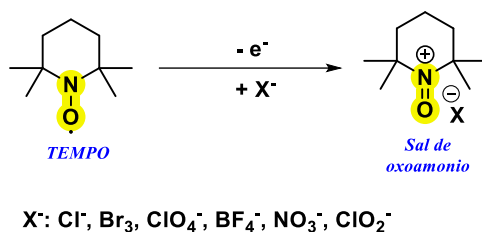
nuevas metodologías que permitan la obtención de este tipo de compuestos a través del uso de reactivos económicos y amigables con el medio ambiente.

En este contexto, el uso de sales de oxoamonio en combinación con clorito de sodio han demostrado ser un sistema oxidante selectivo, económico y amigable con el medio ambiente, utilizado ampliamente por nuestro grupo de investigación en la funcionalización selectiva y múltiple de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H de *N*-heterociclos.<sup>15</sup>

## 2. Antecedentes

### 2.1 Sales de TEMPO<sup>+</sup> X<sup>-</sup>

Desde su descubrimiento en 1965 por Golubev,<sup>16</sup> las sales derivadas del 2,2,6,6-tetrametilpiperidinio (TEMPO<sup>+</sup> X<sup>-</sup>) han sido ampliamente utilizadas para la oxidación de alcoholes primarios y secundarios a los respectivos aldehídos y cetonas,<sup>17</sup> así como en funcionalizaciones C-H de aminas cíclicas.<sup>18</sup> El uso del catión TEMPO<sup>+</sup> para realizar este tipo de procesos representa una alternativa libre de metales de transición y amigables con el medio ambiente. Las sales de TEMPO<sup>+</sup> X<sup>-</sup> son preparadas por la oxidación del radical nitroxilo TEMPO a través de un proceso de oxidación que involucra a un electrón empleando diversos agentes oxidantes, por ejemplo, HBF<sub>4</sub> e NaClO (Esquema 1).<sup>19</sup>



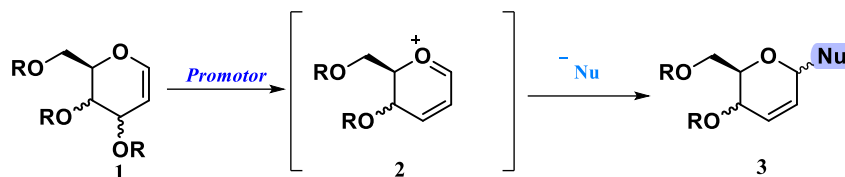
*Esquema 1. Oxidación del TEMPO para la formación de las sales de oxoamonio.*

Las sales de oxoamonio son reactivos muy valiosos para efectuar diversas transformaciones químicas. Se ha demostrado que son fáciles de usar y se pueden emplear en cantidades catalíticas,<sup>17</sup> por tanto, su estudio para nuevas aplicaciones es fundamental.

### 2.2 Reordenamiento de Ferrier

Ferrier reportó por primera vez en 1962 la conversión de glicales a derivados de glicósidos 2,3-insaturados.<sup>20</sup> El reordenamiento de Ferrier, como se le conoce ahora, es el resultado de un reordenamiento alílico promovido por un ácido de Lewis para formar el intermediario catión oxocarbenio vinílico **2**, el cual reacciona con diferentes especies nucleofílicas en el centro anomérico generando glicósidos 2,3-insaturados **3** (Esquema 2). En la literatura se encuentra reportado el uso de una gran cantidad de promotores para el reordenamiento de Ferrier, que incluyen ácidos de Lewis como, InCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, FeCl<sub>3</sub>, SbCl<sub>5</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, Sc(OTf)<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, etc.<sup>21</sup> Además de ácidos de Lewis, existen promotores oxidativos que promueven

la reacción a través de la transferencia de un electrón (SET), entre los que se encuentran 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ),<sup>22</sup> nitrato de cerio y amonio (IV) (CAN)<sup>23</sup> y dodecatungstocobaltato de potasio trihidratado (K<sub>5</sub>CoW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>·3H<sub>2</sub>O).<sup>24</sup> Una tercera clase de promotores son los metales de transición como el oro, renio y paladio.<sup>25-27</sup> La variedad de especies nucleofílicas empleadas en el reordenamiento de Ferrier permite acceder a diversos intermediarios hacia la síntesis de productos naturales.



*Esquema 2. Reordenamiento de Ferrier.*

### 2.3 Síntesis de $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de glicales

Las  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas quirales pueden sintetizarse a partir de glicales derivados de carbohidratos. En la literatura existen algunos métodos para la síntesis de este tipo de lactonas, y en su mayoría se llevan a cabo a través del reordenamiento de Ferrier, que involucra la formación del catión oxocarbenio vinílico **2** como intermediario clave.

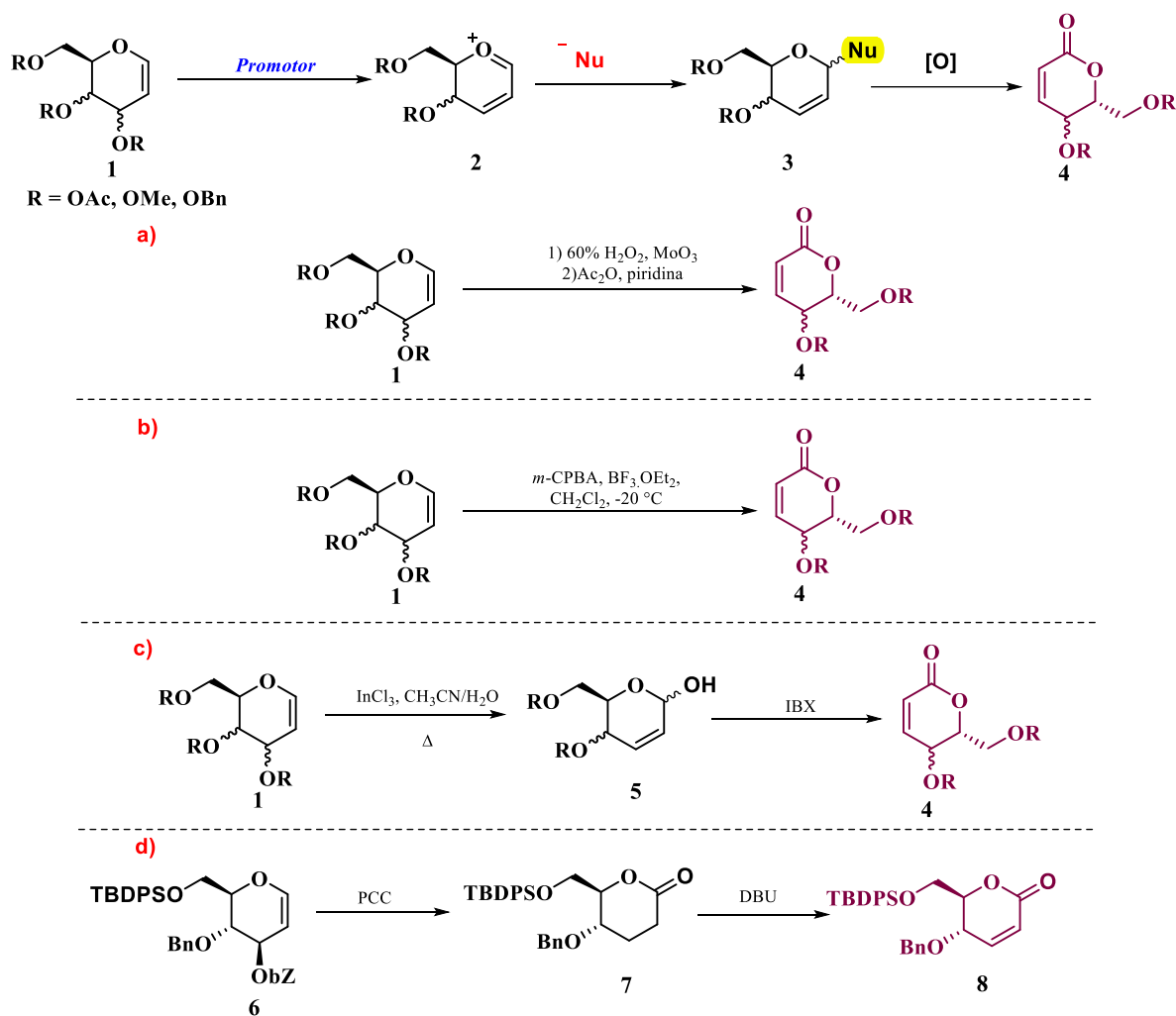
En 1987, Fehlhaver y colaboradores llevaron a cabo la hidroperoxidación de glicales **1** con peróxido de hidrógeno.<sup>28</sup> Más tarde, en 1998, Mostowicz empleó MoO<sub>3</sub> como catalizador para generar el catión oxocarbenio vinílico **2**. De esta manera, **1** se transforma en la lactona **4** por tratamiento con anhídrido acético en piridina (**Esquema 3a**).<sup>29</sup>

En 1988, Lichtenthaler y colaboradores reportaron un protocolo para la síntesis de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de glicales **1**, utilizando BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> como promotor para la formación del catión oxocarbenio vinílico **2**, seguida de la peroxidación con *m*-CPBA para dar lugar a la formación de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **4** en buenos rendimientos. Una desventaja de esta metodología es la complicada eliminación del subproducto (ácido *m*-clorobenzoico) generado a partir del *m*-CPBA (**Esquema 3b**).<sup>12</sup>

En 2004, Yadav y colaboradores introdujeron un nuevo protocolo para la síntesis de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de glicales **1**, empleando InCl<sub>3</sub> como ácido de Lewis e IBX como agente oxidante. El InCl<sub>3</sub> se emplea en cantidades catalíticas para promover la

formación del catión oxocarbenio vinílico **2**, un posterior ataque nucleofílico del agua genera el lactol **5** que se oxida por el IBX para generar **4**. Cabe resaltar que esta metodología funciona con otros catalizadores como  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{In}(\text{OTf})_3$  y  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ . Una desventaja de este método son los largos tiempos de reacción a temperaturas relativamente altas (**Esquema 3c**).<sup>14</sup>

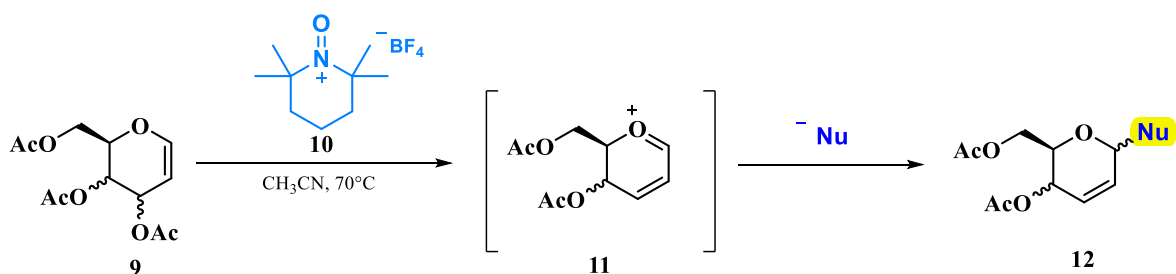
La oxidación con PCC es una de las metodologías comúnmente empleadas para la síntesis de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas de glicales. Existen algunas variaciones empleando el glicol **6** que al reaccionar con PCC genera la lactona **7**, que posteriormente sufre una deshidrogenación promovida por DBU para generar la  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada **8** (**Esquema 3d**).<sup>30</sup>



*Esquema 3. Oxidación de glicales.*

## 2.4 *N*- y *C*-glicosilación de Ferrier mediadas por el catión TEMPO<sup>+</sup>

Recientemente, nuestro grupo de investigación desarrolló un nuevo protocolo para la síntesis de glicósidos 2,3-insaturados **12** a partir de glicales a través de un reordenamiento de Ferrier, empleando al catión TEMPO<sup>+</sup> **10** como ácido de Lewis (**Esquema 4**). Bajo este protocolo, se pudo llevar a cabo reacciones de *N* y *C*-glicosilación utilizando diversos nucleófilos suaves derivados de TMS.<sup>31</sup> La formación del catión oxocarbenio vinílico **11** promovida por el catión TEMPO<sup>+</sup> **10** permite la introducción de diferentes nucleófilos y representa una nueva utilidad sintética de las sales de TEMPO<sup>+</sup> X<sup>-</sup>.

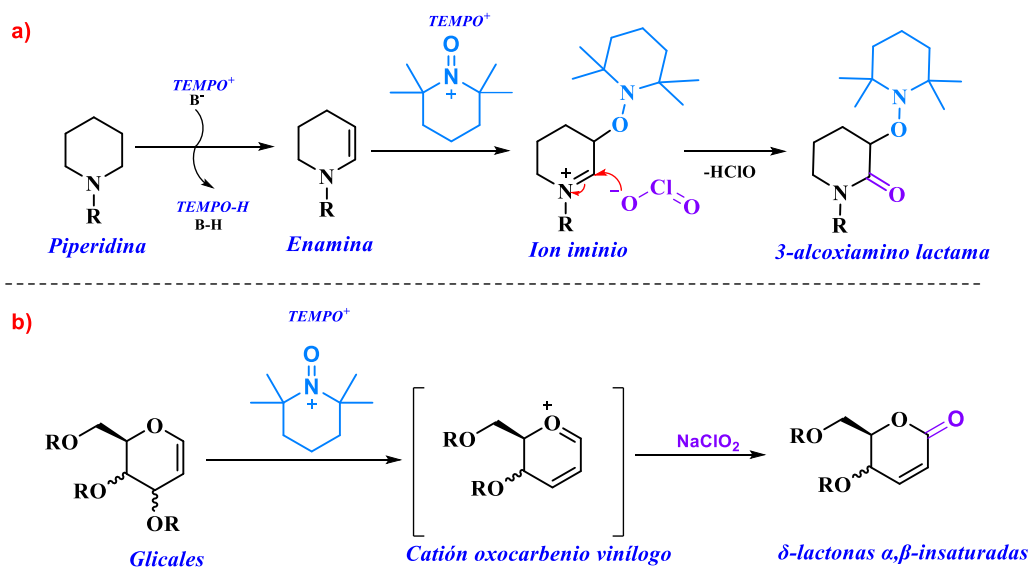


Nu: ATMS, TMSN<sub>3</sub>, TMSCN, propargilo TMS, furano

*Esquema 4. Síntesis de glicósidos 2,3-insaturados.*

### 3. Planteamiento

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha desarrollado diferentes aplicaciones sintéticas del catión TEMPO<sup>+</sup>, por ejemplo, la conversión de piperidinas *N*-sustituidas a 3-alcoxiaminolactamas, donde el catión TEMPO<sup>+</sup> promueve la formación del ion iminio.<sup>18</sup> Posteriormente, la adición nucleofílica del clorito de sodio sobre el ion iminio genera la formación de la 3-alcoxiaminolactama (**Esquema 5a**). En este sentido, considerando que el catión TEMPO<sup>+</sup> promueve la formación del ion oxocarbenio vinílico en glicales,<sup>33</sup> nos cuestionamos la posibilidad de atrapar a este intermediario con clorito de sodio de manera análoga al ion iminio, para la obtención de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas quirales a partir de glicales (**Esquema 5b**).



**Esquema 5.** Propuesta para la obtención de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Con esta oxidación se podría acceder fácilmente a este tipo de sistemas utilizando reactivos económicos, no tóxicos y bajo condiciones libres de metales de transición.

## 4. Objetivos

### 4.1 Objetivo general

- Desarrollar un nuevo protocolo para la síntesis de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de glicales empleando la sal de TEMPO<sup>+</sup> y NaClO<sub>2</sub> como reactivos.

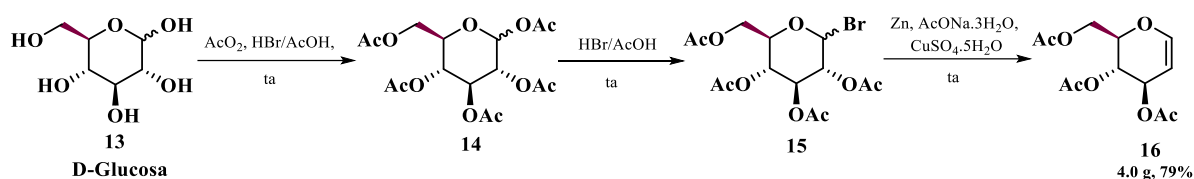
### 4.2 Objetivos específicos

- Establecer las condiciones óptimas de reacción para la oxidación de glicales empleando la sal de TEMPO<sup>+</sup> y NaClO<sub>2</sub>.
- Emplear al glical derivado de la glucosa como reactivo modelo de la obtención de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.
- Sintetizar al glical utilizado como materia prima.

## 5. Resultados y discusión

### 5.1 Síntesis del glicial

Para estudiar la síntesis de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas se decidió emplear como reactivo modelo al glicial **16** derivado de la glucosa. Para sintetizarlo, se partió de la D-glucosa **13**, una fuente natural de quiralidad. La síntesis comenzó con una protección de los grupos hidroxilos con anhídrido acético bajo catálisis ácida para formar el correspondiente éster de glucosa **14**. Posteriormente, se llevó a cabo la bromación en la posición anomérica con HBr/AcOH para formar el bromuro de glicosilo **15** y por último una eliminación reductiva empleando zinc. El mecanismo propuesto de esta eliminación reductiva involucra un proceso de reducción con transferencia de dos electrones, localizados en el centro anomérico, seguido de la eliminación del anión acetoxonio de la posición vecinal. De esta manera, siguiendo este protocolo se obtuvo al glicial **16** en escala de gramos en un procedimiento *one-pot* (**Esquema 6**).<sup>32</sup>



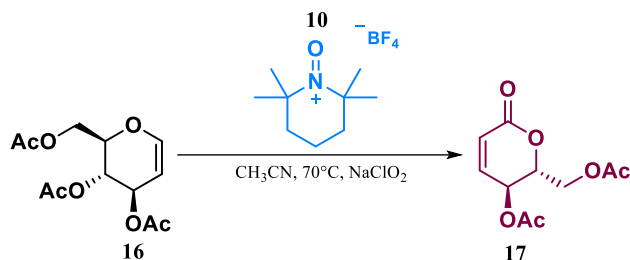
### 5.2 Obtención de $\delta$ -lactonas $\alpha,\beta$ -insaturadas

Basados en los resultados previamente reportados por nuestro grupo de investigación sobre la síntesis de glicósidos 2,3-insaturados, se exploró la posibilidad de emplear al NaClO<sub>2</sub> como nucleófilo para la obtención de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas utilizando el glicial **16** como reactivo de modelo.

En un primer ensayo, se usaron las condiciones de temperatura y disolvente empleadas en la síntesis de 2,3-glicósidos propuesta por nuestro grupo de investigación (70 °C y CH<sub>3</sub>CN). En un tubo sellado herméticamente se introdujo al glicial **16**, 3.0 equivalentes de la sal de TEMPO<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> **10**, 1.65 equivalentes de NaClO<sub>2</sub>, en acetonitrilo y se calentó por irradiación

de microondas a 70 °C durante 40 minutos. Después de este tiempo se observó un completo consumo del glicial **16** y después de purificar por columna cromatográfica se obtuvo la  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada **17** en un 65% de rendimiento (**Tabla 1, entrada 1**). Con este primer resultado positivo, nos propusimos realizar una búsqueda de las mejores condiciones de reacción para obtener a **17** (**Tabla 1**). Entonces, se disminuyeron los equivalentes de **10**, sin embargo, el rendimiento de la reacción disminuyó y **16** no reaccionó por completo, inclusive un aumento de la temperatura no modificó el rendimiento (**Entrada 2 y 3**). Al aumentar los equivalentes de NaClO<sub>2</sub> observamos un descenso en el rendimiento (**Entrada 4**) por lo que decidimos incrementar en 0.5 los equivalentes de **10**. Sorprendentemente, observamos una disminución en el tiempo de reacción, de 40 minutos a 20 minutos, con un aumento en el rendimiento de la reacción a un 75% (**Entrada 5**). Teniendo los equivalentes óptimos de **10** para llevar a cabo la reacción probamos disminuyendo y aumentando los equivalentes de NaClO<sub>2</sub> (1.24 y 2.0 equivalentes), sin embargo, para ambos casos el rendimiento de la reacción disminuyó (**Entrada 6 y 7**). De esta manera, se establecieron como condiciones óptimas de reacción las obtenidas en la **entrada 5**, es decir, 3.5 equivalentes de la sal de TEMPO<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, 1.65 equivalentes de NaClO<sub>2</sub>, en acetonitrilo a una temperatura de 70 °C. Adicionalmente se llevó a cabo una prueba con las condiciones óptimas de reacción, pero empleando calentamiento convencional (baño de aceite), después de 4 h se observó un completo consumo del glicial **16** y se obtuvo un rendimiento del 58% para **17** (**Entrada 8**).

**Tabla 1.** Optimización de la reacción de oxidación con sal de TEMPO<sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup> y NaClO<sub>2</sub>



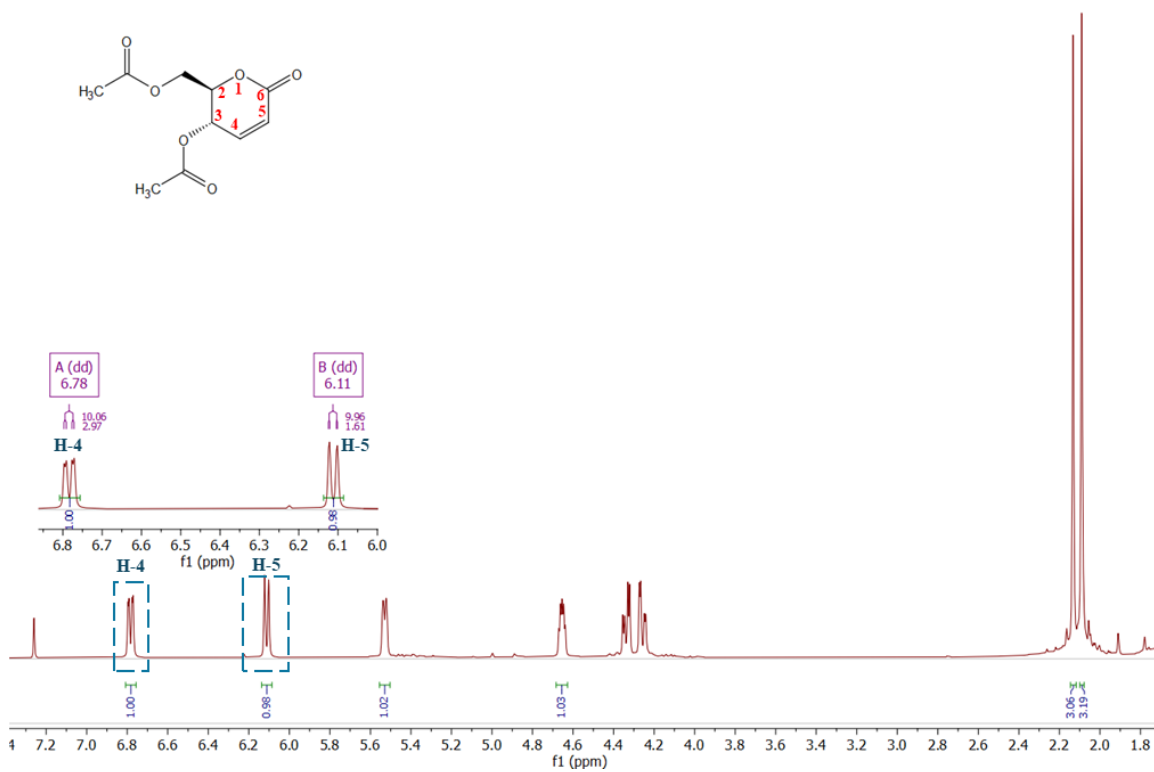
Entrada <sup>a</sup>	Sal de TEMPO <sup>+</sup> (eq)	NaClO <sub>2</sub> (eq)	Tiempo (minutos)	Temperatura (°C)	Rendimiento
1	3.0	1.65	40	70	65
2	2.0	1.65	60	70	17 <sup>b</sup>
3	2.0	1.65	40	90	11 <sup>b</sup>
4	3.0	2.4	40	70	44
<b>5</b>	<b>3.5</b>	<b>1.65</b>	<b>20</b>	<b>70</b>	<b>75</b>
6	3.5	1.24	20	70	54
7	3.5	2.0	20	70	50
8	3.5	1.65	4 h	70	58 <sup>c</sup>

a) concentración de reacción 0.5 M

b) Trazas de materia prima

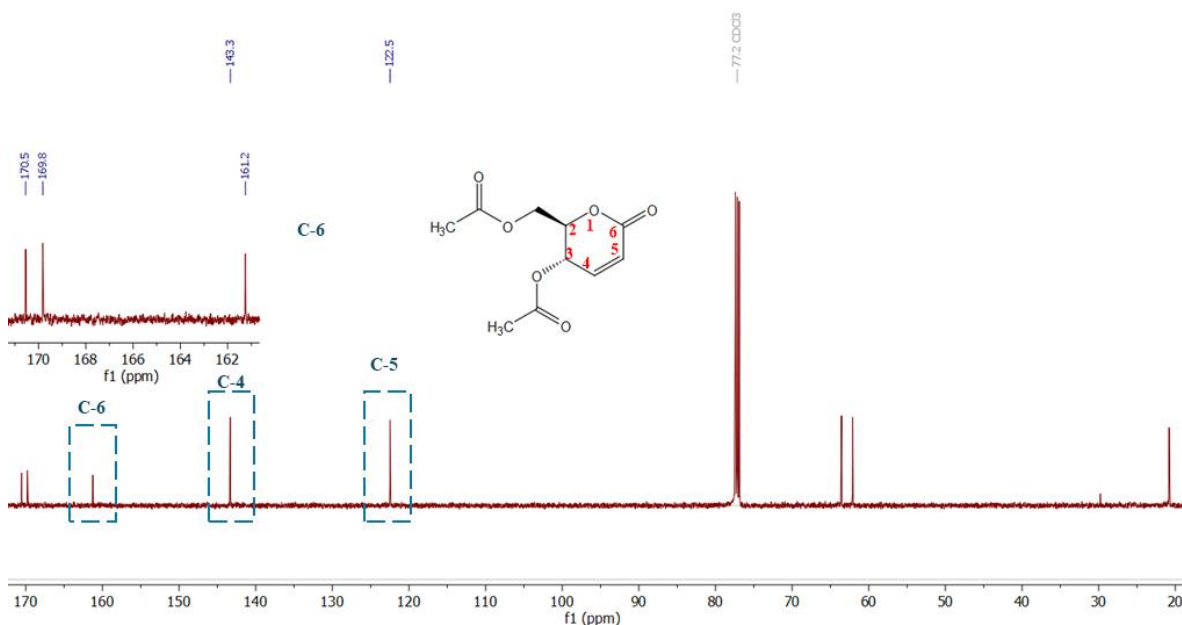
c) Calentamiento convencional

La estructura de la lactona **17** fue confirmada mediante un análisis por resonancia magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. En el espectro de RMN <sup>1</sup>H se observa la presencia de dos señales en 6.78 ppm y 6.11 ppm correspondientes a los hidrógenos del doble enlace contenidos en el sistema α,β-insaturado con una <sup>3</sup>J<sub>Hα-Hβ</sub> = 10.0 Hz, indicando que se trata de protones que están en relación *cis*. De igual manera, se observan dos señales simples presentes en 2.0 ppm, pertenecientes a los 6 hidrógenos de los dos grupos acetilo.



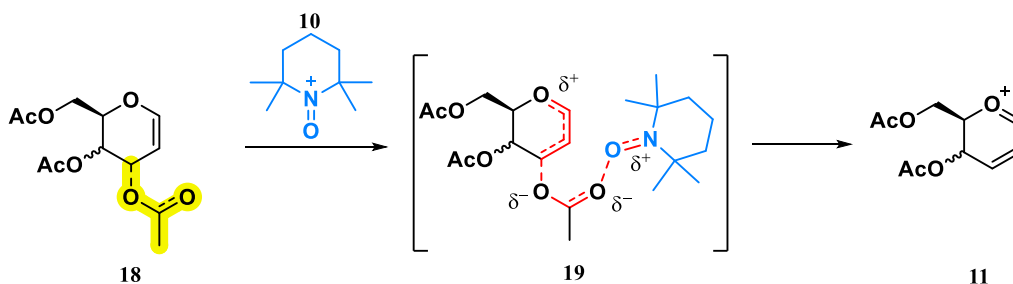
**Figura 2.** Espectro  $\text{RMN}^1\text{H}$  de 17.

Asimismo, en el espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  se observa la presencia de la señal del grupo carbonilo de lactona en 161.2 ppm. Adicionalmente, se observan dos señales pertenecientes a los dos carbonos del doble enlace en 143.3 y 122.5 ppm, y dos señales alrededor de 170 ppm pertenecientes a los grupos carbonilo acetilo.



**Figura 2.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de **17**.

En la obtención de glicósidos 2,3-insaturados mediado por la sal de  $\text{TEMPO}^+ \text{BF}_4^-$  se propuso y se confirmó mediante estudios computacionales que el catión  $\text{TEMPO}^+$  actúa como un ácido de Lewis no clásico,<sup>33</sup> a través de la interacción con el átomo de oxígeno del grupo acetilo en C3 del glicial **19**, para promover la formación del catión oxocarbenio **11**, el intermediario clave en el reordenamiento de Ferrier (**Esquema 7**).

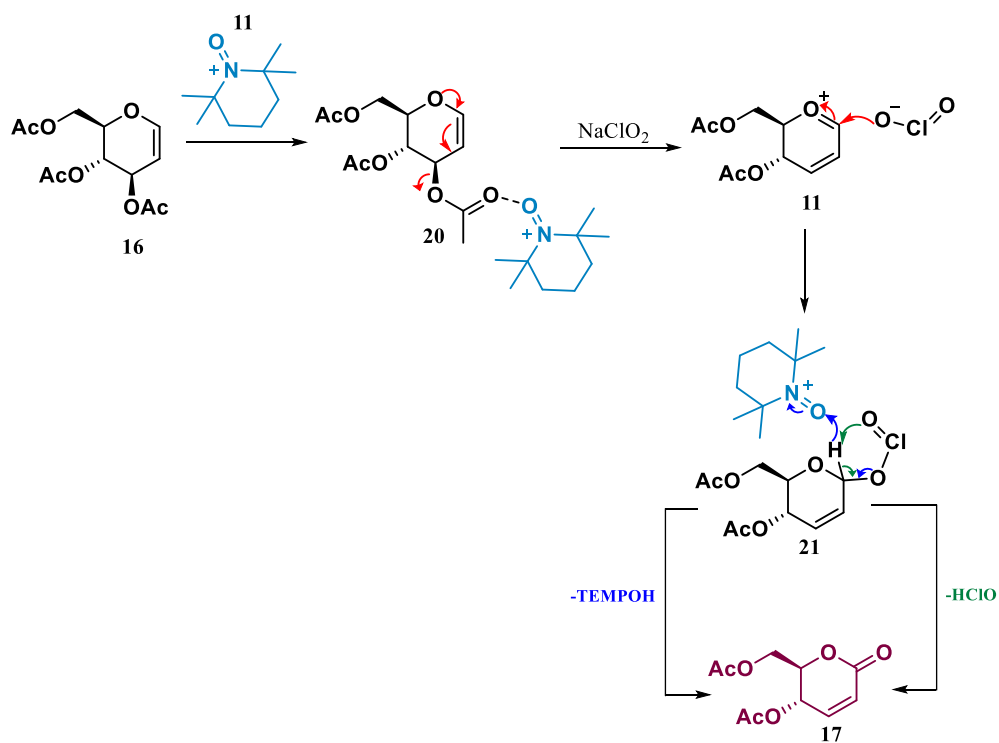


**Esquema 7.** Mecanismo para la formación del catión oxocarbenio mediada por  $\text{TEMPO}^+$ .

Basados en esto y en la oxidación C-H de aminas cíclicas,<sup>18</sup> el probable mecanismo para la formación de la  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada **17** a partir del glicial **16** se muestra en el esquema

8. En el primer paso, se lleva a cabo la formación del ion oxocarbenio vinílico **11** promovida por el catión TEMPO<sup>+</sup>, seguido por el ataque nucleofílico del clorito de sodio (**11** a **21**) y finalmente la abstracción intramolecular de un protón para generar HClO (mecanismo en verde) (**Esquema 8**).

Sin embargo, basados en los resultados experimentales y en que son necesarios 3 equivalentes de la sal de TEMPO<sup>+</sup> (en la N- y C-glicosilación descrita previamente solo se requieren 2 equivalentes) no se descarta la posibilidad de que el catión TEMPO<sup>+</sup> participe en el proceso de oxidación del intermediario **21** a través de una abstracción de hidruro (mecanismo en azul) (**Esquema 8**).



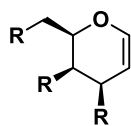
**Esquema 8.** Mecanismo propuesto para la obtención de lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

## 6. Conclusión

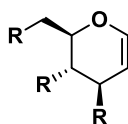
Se ha desarrollado una nueva aplicación sintética del catión TEMPO<sup>+</sup> para la síntesis de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de glicales, en condiciones suaves de reacción empleando irradiación con microondas o calentamiento convencional y evitando el uso de metales de transición. Adicionalmente, se demostró que el clorito de sodio es un nucleófilo adecuado para llevar a cabo la oxidación de glicales a las correspondientes lactonas. Estos resultados sugieren su aplicabilidad para la síntesis de diversas  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas quirales como precursores de productos naturales.

## 7. Perspectivas

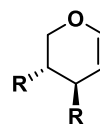
Se planea seguir explorando el alcance de esta metodología para una serie de diversos glicales derivados de carbohidratos para acceder a la síntesis de productos naturales que contengan en su estructura una  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada.



Derivados de la galactosa  
R: OBn, OMe, OBz

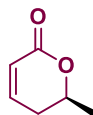
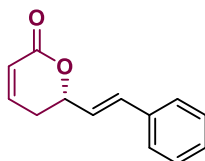


Derivados de la glucosa  
R: OBn, OMe, OBz



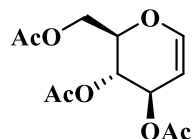
Derivados de la glucosa  
R: OBn, OMe, OBz

### Aplicación



## 8. Sección experimental

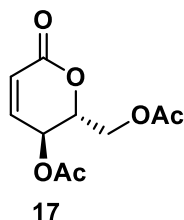
Diacetato de (2*R*,3*S*,4*R*)-2-(acetoximetil)-3,4-dihidro-2*H*-piran-3,4-diilo



16

A una suspensión de D-glucosa (1.0 g, 5.55 mmol) en anhídrido acético (3.63 mL, 38.5 mmol) a temperatura ambiente, se añadió gota a gota 0.7 ml de una solución de HBr/ácido acético al 33% y se agitó durante 1 h. Posteriormente, a la mezcla de reacción se añadió una cantidad adicional de HBr/ácido acético (3.8 mL) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Al crudo de reacción se añadió acetato de sodio anhidro (1.0 g, 12.2 mmol) para neutralizar el exceso de HBr. En otro matraz se preparó una suspensión de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.315g, 1.25 mmol), zinc (6.0 g, 91.7 mmol) y acetato de sodio (9.45 g, 115.2 mmol) en una solución de H<sub>2</sub>O (10 mL) y ácido acético (15 mL). El crudo de reacción anterior neutralizado se adicionó lentamente al matraz de la suspensión con zinc y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica del filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó en columna cromatográfica sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 8:2) para obtener compuesto **16** (1.20 g, 79%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.47 (d, *J* = 6.47 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.22 (dd, *J* = 7.63, 5.70, 1H), 4.85 (dd, *J* = 6.23, 3.27, 1H), 4.40 (dd, *J* = 12.11, 5.75, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.20 (dd, *J* = 12.11, 3.09 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.6, 170.4, 169.6, 145.6, 99.0, 73.9, 67.4, 67.2, 61.4, 21.0, 20.8, 20.7

((2*R*,3*S*)-3-acetoxi-6-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metil acetato



En un tubo de microondas previamente secado a la flama se añadió **16** (25 mg , 0.091 mmol), **11** (77 mg , 0.318 mmol), NaClO<sub>2</sub> (80-85%, 16.4 mg, 0.15 mmol) y se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (0.18 ml, 0.5 M) anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente el tubo de reacción se selló herméticamente y se introdujo en un reactor de microondas a 70 °C durante 20 minutos. Se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida y el crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 7:3) para obtener el compuesto **17** (15.7 mg, 75% rendimiento) como un aceite ligeramente amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.78 (dd, *J* = 10.06, 2.97 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 9.96, 1.61 Hz, 1H), 5.53 (dt, *J* = 9.48, 1.64 Hz, 1H), 4.65 (dt, *J* = 8.15, 4.14 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.41, 4.64 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.46, 3.62 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.5, 169.8, 161.2, 143.3, 122.5, 63.6, 62.1, 29.8, 20.8, 20.6

## 9. Referencias

1. Braga, C. B.; Kido, L. A.; Lima, E. N.; Lamas, C. A.; Cagnon, V. H. A.; Ornelas, C.; Pilli, R. A. Enhancing the Anticancer Activity and Selectivity of Goniiothalamine Using pH-Sensitive Acetalated Dextran (Ac-Dex) Nanoparticles: A Promising Platform for Delivery of Natural Compounds. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2020**, *6* (5), 2929-2942.
2. Tate, E. W.; Dixon, D. J.; Ley, S. V. A Highly Enantioselective Total Synthesis of (+)-Goniodiol. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4* (9), 1698-1706.
3. Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. Stereochemical Studies on Boronolide, an  $\alpha$ -Pyrone from *Tetradenia Barberae*. *Phytochemistry* **1987**, *26* (11), 3047-3050.
4. Michaelis, S.; Blechert, S. Total Synthesis of (+)-Phomopsolide C by Ring-Size Selective Ring-Closing Metathesis/Cross-Metathesis. *Org. Lett.* **2005**, *7* (24), 5513-5516.
5. Garaas, S. D.; Hunter, T. J.; O'Doherty, G. A. An Enantioselective Synthesis of Tarchonanthuslactone. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (8), 2682-2685.
6. **a)** Gumus, A.; Gumus, S.; Büyükkadalı, N.; Aslan, N. Synthesis of Chiral Heteroaryl-Substituted Dihydropyran Derivatives via Ring Closing Ene Metathesis Reaction. In *Proceedings of the 21st International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*; MDPI: Basel, Switzerland, **2017**.  
**b)** Marco, J. A.; Carda, M. Recent Advances in the Field of Naturally Occurring 5,6-dihydropyran-2-ones. *Natural Lactones and Lactams*. Wiley October 23, **2013**, pp 51-100.
7. Stefaniak, M.; Buda, S.; Mlynarski, J. Asymmetric hetero-Diels-Alder Reaction of *Trans*-1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-but-1,3-diene Catalyzed by Zinc Complexes. *European J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (33), 5388-5393.
8. Bluet, G.; Bazán-Tejeda, B.; Campagne, J.-M. Catalytic Asymmetric Access to  $\alpha,\beta$  Unsaturated  $\delta$ -Lactones through a Vinylogous Aldol Reaction: Application to the Total Synthesis of the Prelog-Djerassi Lactone. *Org. Lett.* **2001**, *3* (23), 3807-3810.
9. Keck, G. E.; Li, X.-Y.; Knutson, C. E. A Versatile Preparation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Lactones from Homoallylic Alcohols. *Org. Lett.* **1999**, *1* (3), 411-414.
10. Job, A.; Wolberg, M.; Müller, M.; Enders, D. Asymmetric Synthesis of S-(+)-Argentilactone and S-(-)-Goniiothalamine. *Synlett* **2001**, *2001* (11), 1796-1798.
11. Xavier, N. M.; Rauter, A. P.; Queneau, Y. Carbohydrate-Based Lactones: Synthesis and Applications. In *Carbohydrates in Sustainable Development II*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010; pp 19-62.
12. Lichtenhaler, F. W.; Rönninger, S.; Jarglis, P. Enantiomerically Pure Building Blocks from Sugars, 9 an Expedient Approach to Pyranoid Ene and Enol Lactones by  $\text{BF}_3$ -catalyzed Peroxidation of Glycol and Hydroxyglycol Esters. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, *1989* (12), 1153-1161.

13. Rollin, P.; Sinaÿ, P. A Convenient, One-Step Oxidation of Glycals to Lactones Using Pyridinium Chlorochromate. *Carbohydr. Res.* **1981**, *98* (1), 139-142.
14. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, C. S. InCl<sub>3</sub>/IBX: A Novel Reagent System for the Conversion of Glycals into  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\delta$ -Lactones. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (23), 4583-4585.
15. Sartillo-Piscil, F.; Romero-Ibañez, J.; Fuentes, L. Transition-Metal-Free Functionalization of Saturated and Unsaturated Amines to Bioactive Alkaloids Mediated by Sodium Chlorite. *Synlett* **2021**, *32* (14), 1385-1261.
16. Golubev, V. A.; Rozantsev, É. G.; Neiman, M. B. Some Reactions of Free Iminoxyl Radicals with the Participation of the Unpaired Electron. *Russ Chem Bull* **1965**, *14* (11), 1898-1904.
17. Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; ten Brink, G.-J.; Dijkstra, A. Green, Catalytic Oxidations of Alcohols. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (9), 774-781.
18. Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. Transition Metal-Free Selective Double Sp<sup>3</sup> C–H Oxidation of Cyclic Amines to 3-Alkoxyamine Lactams. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (18), 8625-8632.
19. Merbough, N.; Bobbitt, J. M.; Brückner, C. Preparation of tetramethylpiperidine-1-oxoammonium salts and their use as oxidants in organic chemistry. a review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36* (1), 1-31.
20. Ferrier, R. J.; Overend, W. G.; Ryan, A. E. 712. The Reaction between 3,4,6-Tri-O-Acetyl-D-Glucal and p-Nitrophenol. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3667-3670.
21. Toshima, K.; Sasaki, K. O-Glycosidation Methods. In *Comprehensive Glycoscience*; Elsevier, 2007; pp 261-311
22. Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M.; Kinoshita, M. Glycosidation of Glycals by 2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-p-Benzoquinone (DDQ) as a Catalytic Promoter. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, (8), 704-706.
23. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Kumar Pandey, S. Ceric(IV) Ammonium Nitrate-Catalyzed Glycosidation of Glycals: A Facile Synthesis of 2,3-Unsaturated Glycosides. *New J Chem* **2001**, *25* (4), 538-540.
24. Rafiee, E.; Tangestaninejad, S.; Habibi, M. H.; Mirkhani, V. A Mild, Efficient and  $\alpha$ -Selective Glycosidation by Using Potassium Dodecatungstocobaltate Trihydrate as Catalyst. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (13), 3611-3614.
25. Kashyap, S.; Hotha, S. Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -Glucosides from 3-O-Propargyl Protected Glucal Exploiting the Alkynophilicity of AuCl<sub>3</sub>. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (12), 2021-2023.
26. Sherry, B. D.; Loy, R. N.; Toste, F. D. Rhenium(V)-Catalyzed Synthesis of 2-Deoxy- $\alpha$ -Glycosides. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (14), 4510-4511.
27. Babu, R. S.; O'Doherty, G. A. A Palladium-Catalyzed Glycosylation Reaction: The de Novo Synthesis of Natural and Unnatural Glycosides. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (41), 12406-12407.

28. Fehlhäber, H.-W.; Snatzke, G.; Vlahov, I. Synthese von 1 $\alpha$ -Hydroperoxy-Zuckerderivaten. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1987 (7), 637-638.
29. Mostowicz, D.; Jurczak, M.; Hamann, H.-J.; Höft, E.; Chmielewski, M. Oxidation of Glycals with Hydrogen Peroxide. *European J. Org. Chem.* **1998**, 1998 (11), 2617-2621.
30. Baba, T.; Huang, G.; Isobe, M. Synthesis of the JKLM-Ring Fragment of Ciguatoxin. *Tetrahedron* **2003**, 59 (35), 6851-6872.
31. Porras-Santos, L.F. C-glicosilaciones de ferrier mediadas por la sal de tempo y síntesis de la (2*R*,3*aR*,7*aR*)-2-propil-2,3,3*a*,7*a*-tetrahidro-5H-furo[3,2-*b*]piran-5-ona como precursor sintético avanzado de la lasionectrina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 2024.
32. Shull, B. K.; Wu, Z.; Koreeda†, M. A Convenient, Highly Efficient One-Pot Preparation of Peracetylated Glycals from Reducing Sugars. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15 (8), 955-964.
33. Porras-Santos, L.F.; Sandoval-Lira, J.; Quintero, L.; Hernández-Pérez, J.M.; López-Mendoza, P.; Sartillo-Piscil, F. Ferrier Glycosylation mediated by TEMPO Oxoammonium Cation. *Manuscrito en preparación*.