



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Químicas y
Centro de Química-Instituto de Ciencias
Posgrado en Ciencias Químicas

"Síntesis enantioselectiva de la (-)-tetradenolida truncada a partir de la lactona 7,3-LXF y avances en la síntesis del (-)-pestalotin"

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas

Presenta: **Álvaro Dávila García**

Directores de tesis:

Dra. Rosa Luisa Meza León

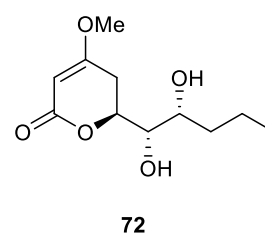
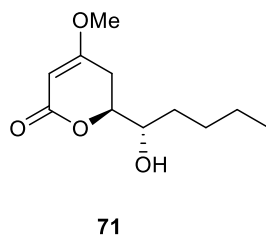
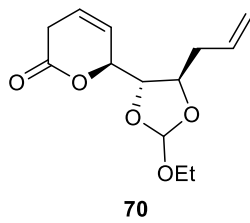
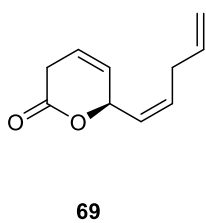
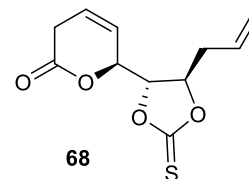
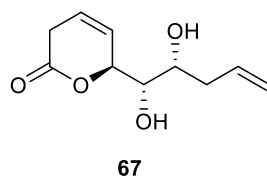
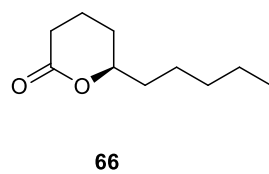
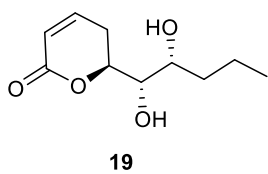
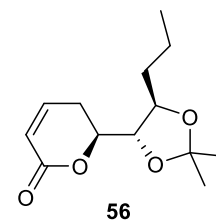
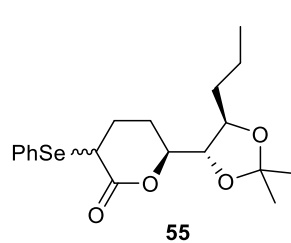
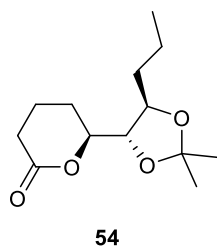
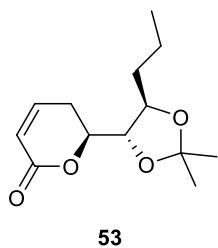
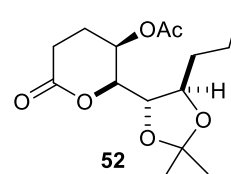
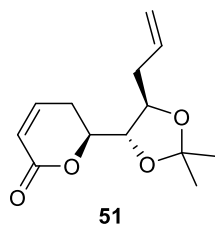
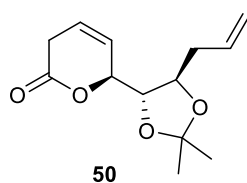
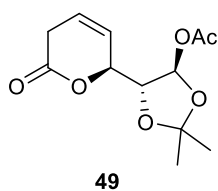
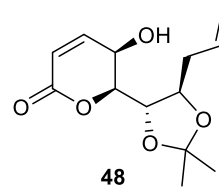
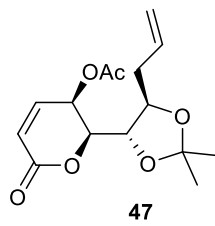
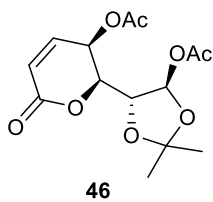
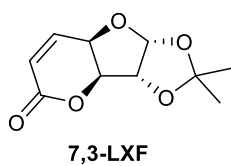
Dr. Fernando Sartillo Piscil

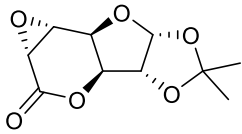
Febrero 2021

ÍNDICE

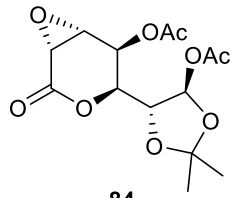
	Pág.
1. RESUMEN	7
2. PROLOGO	8
3. INTRODUCCIÓN	12
4. ANTECEDENTES	14
5. (+)-DEACETILBORONOLIDA	18
5.1. Deacetilboronolidas naturales	18
5.2. Deacetilboronolides sintéticas	20
6. OBJETIVOS	25
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	26
8. TETRADENOLIDA	32
9. SÍNTESIS DE LA TETRADENOLIDA TRUNCADA	42
10. CONCLUSIONES	55
11. DECALACTONA	56
12. (-)-PESTALOTIN Y 7-HIDROXIPESTALOTIN	61
12.1. Propuesta sintética	65
12.2. Discusión de resultados	65
12.3. Conclusiones	79
13. PARTE EXPERIMENTAL	80

ÍNDICE DE COMPUESTOS

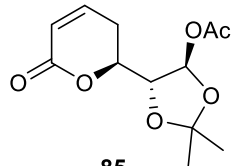




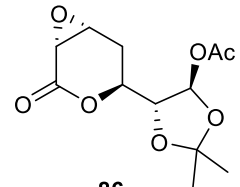
83



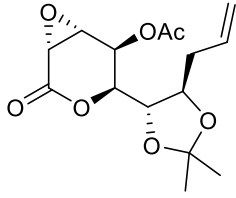
84



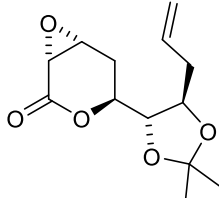
85



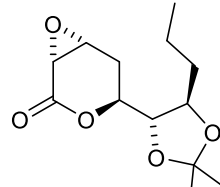
86



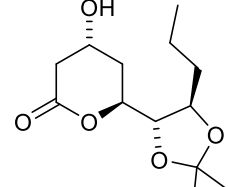
87



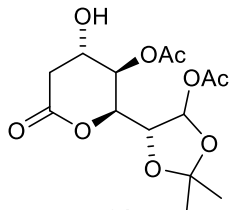
88



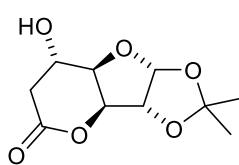
89



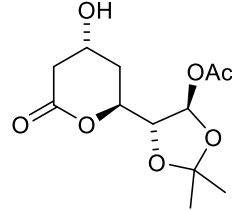
90



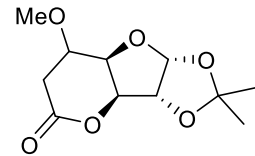
91



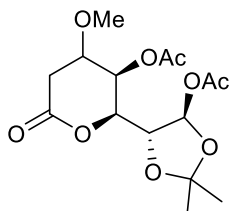
92



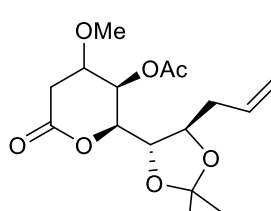
93



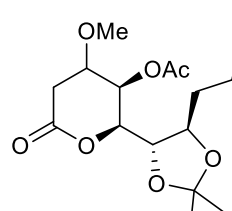
96



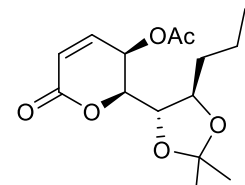
97



98



99



100

ABREVIATURAS

$[\alpha]_D$	Rotación óptica específica
AcOAc	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ATMS	Alil trimetilsilano
Bn	Bencilo
Br	Bromo
Bz	Benzoílo
CD	Dicroísmo circular
d	Señal doble
DAG	Diacetona- <i>D</i> -glucosa
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIBALH	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPHOS	2,2-bis(difenilfosfino) etano
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropilamido de litio
LDBIPA	Hidruro de Diisobutil-iso-propoxialuminio
m	Señal múltiple
m/z	Relación masa/carga
MHz	Mega Hertz

<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
OEE	Etoxi-etoxi
Ph	Fenilo
PhSeBr	Bromuro de fenilselenio
PMB	<i>p</i> -Metoxibenciléter
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
s	Señal simple
TBDPS	<i>Ter</i> -butildifenilsililo
TBS	<i>Ter</i> -butildimetilsililo
TCDI	tiocarbonildiimidazol
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THF	Tetrahidrofurano
TMSCN	Cianuro de trimetil silano
U.S.	Ultra sonido
δ	Desplazamiento químico
7,3-LXF	7,3-lactonaxilofuranosa
HLADH	Alcohol deshidrogenasa de hígado de caballo
YADH	Alcohol deshidrogenasa de lavadura

1. RESUMEN

La siguiente tesis está dividida en dos partes, en la primera se analiza la configuración de la tetradenolida, a través de la comparación de datos de RMN reportados sobre los diastereoisómeros de la tetradenolida. De esta forma encontramos algunas discrepancias en sus desplazamientos químicos tanto de RMN ^1H como RMN ^{13}C lo que nos hace cuestionar, si se trata de la misma molécula. Nuestro análisis se basa en el estudio espectroscópico comparativo con un análogo de la tetradenolida, la cual obtuvimos a partir del quirón **7,3-LXF** al cual llamamos tetradenolida truncada **19**.

La segunda parte se enfoca en la síntesis enantiopura de la decalactona **66**, el pestalotin **71** y el 7-hidroxipestalotin **72** a partir del quirón **7,3-LXF**, estudiando su reactividad y su versatilidad para la obtención de un sinfín de compuestos naturales con importante actividad biológica.

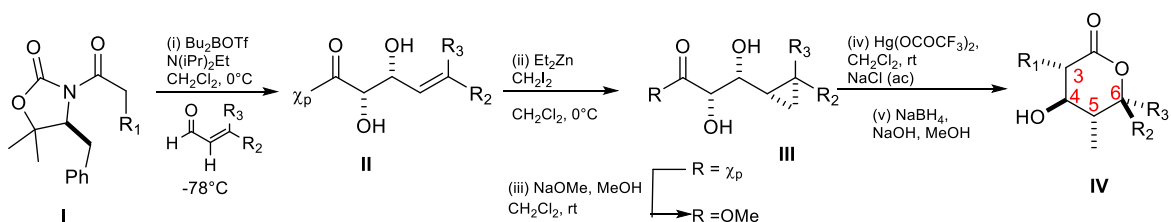
1. SUMMARY

The following thesis is divided into two parts, the first one analyses the configuration of tetradenolide, through the comparison of NMR data reported on the diastereoisomers of tetradenolide. In this way, we find some discrepancies in their chemical shifts in both ^1H and ^{13}C NMR, which makes us question whether it is the same molecule. Our analysis is based on a comparative spectroscopic study with an analog of tetradenolide, which we obtained from chiron **7,3-LXF**, which we call truncated tetradenolide **19**.

The second part focuses on the enantiopure synthesis of decalactone **66**, (-)-pestalotin **71** and 7-hydroxypestalotin **72** from chiron **7,3-LXF**, studying its reactivity and versatility to obtain a myriad of natural compounds with important biological activity.

2. PROLOGO

Las 5,6-dihidro- α -pironas 6-sustituidas, llamadas δ -lactonas- α,β -insaturadas, están ampliamente distribuidas en la naturaleza en plantas, hongos, algas y otros microorganismos. Estas δ -lactonas- α,β -insaturadas poseen actividad biológica diversa por ejemplo, han sido reportadas como inhibidores de crecimiento de plantas, repelentes de insectos, agentes antitumorales y antifúngicos.¹ Las 5,6-dihidropirran-2-onas de origen natural son quirales, los carbonos estereogénicos responsables de esta quiralidad residen en el propio anillo de pirona (C-5 / C-6) y / o en las cadenas laterales. Para lograr la síntesis de estos anillos con la estereoquímica correcta se han utilizado organocatalizadores, un ejemplo de ello lo encontramos en la síntesis de δ -lactonas que contienen hasta cuatro estereocentros contiguos y que fue reportada por Peed y cols. en 2011, quien empleo una *N*-acil-oxazolidin-2-ona quiral **I** para preparar ésteres enantioméricamente puros con un ciclopropano **III** fueron sometidos a reacciones de apertura de anillo regioselectivas mediadas con Hg (II) para producir las δ -lactonas **IV** con excelentes niveles de stereocontrol.² (Esquema 1)



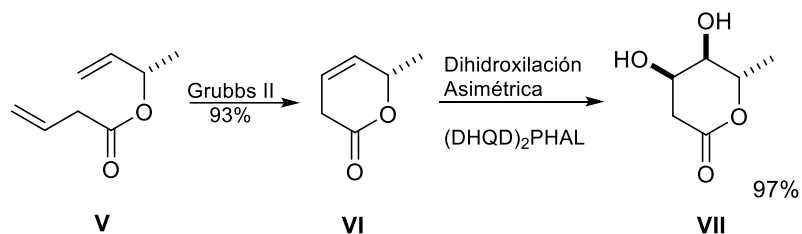
Esquema 1. Síntesis de δ -lactonas de Peed.

La síntesis de Scott en 2012 está basada en el uso de catalizadores con metales pesados, primero para la formación de la lactona β,γ -insaturada en una reacción de metátesis utilizando un catalizador de Grubbs de segunda generación, y después en una reacción de

¹ Devies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. Progress in Chemistry of Organic Natural Products, **1989**, 55, 1-35.

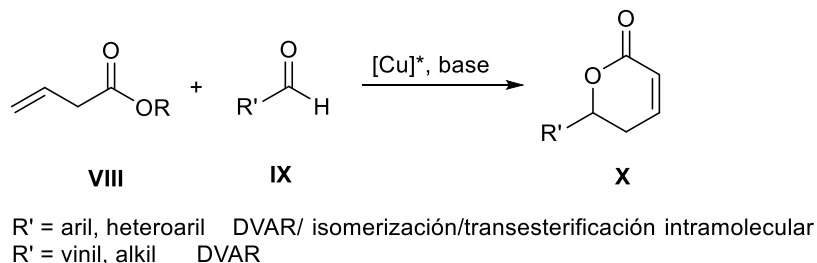
² Jennifer Peed, J.; Peñan-Domínguez, I.; Davies, I. R.; Cheeseman, M.; Taylor, J.E.; Kociok-Köhn, G.; Bull, S.D. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3592-3595.

dihidroxiación de Sharpless modificada por Wang usando 2,2-bis (difenilfosfino)etano (DIPHOS) obteniendo la lactona dihidroxilada **VII** en excelentes rendimientos.³ (Esquema 2)



Esquema 2. Síntesis de lactonas β,γ -insaturadas por metátesis.

En 2018 Zhang reportó la síntesis de δ -lactonas a partir de una reacción aldólica vinílica directa catalizada con un catalizador de Cu(I) de aldehídos y ésteres β,γ -insaturados, que rápidamente conduce a una matriz de α,β - δ -lactonas quirales insaturadas en alta regio y enantioselectividad, para una amplia gama de sustratos.⁴ (Esquema 3)



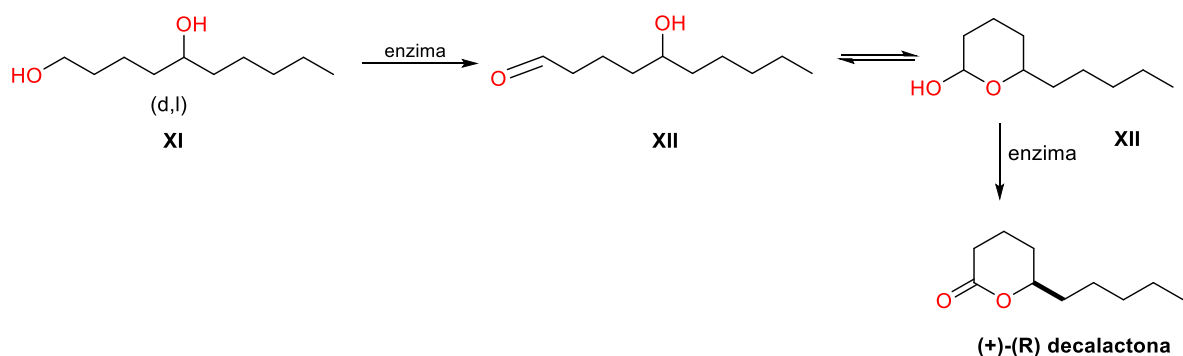
Esquema 3. Síntesis de Zhang para β - δ -lactonas quirales.

Por su parte Boratyński reportó una síntesis quimioenzimática para obtener γ - y δ -decalactonas enriquecidas enantioméricamente, las cuales se prepararon a partir de los correspondientes 1,4- y 1,5-dioles racémicos primarios-secundarios, como productos de oxidación enzimática catalizada por diferentes alcoholes deshidrogenasas (HLADH, YADH), la decalactona es obtenida con un exceso enantiomérico del 30-50%.⁵ (Esquema 4)

³ Scott, R. W.; Mazzetti, C.; Simpson, T. J.; Willis, C. L. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 2639–2641

⁴ Zhang, H.-J.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 12270–12279.

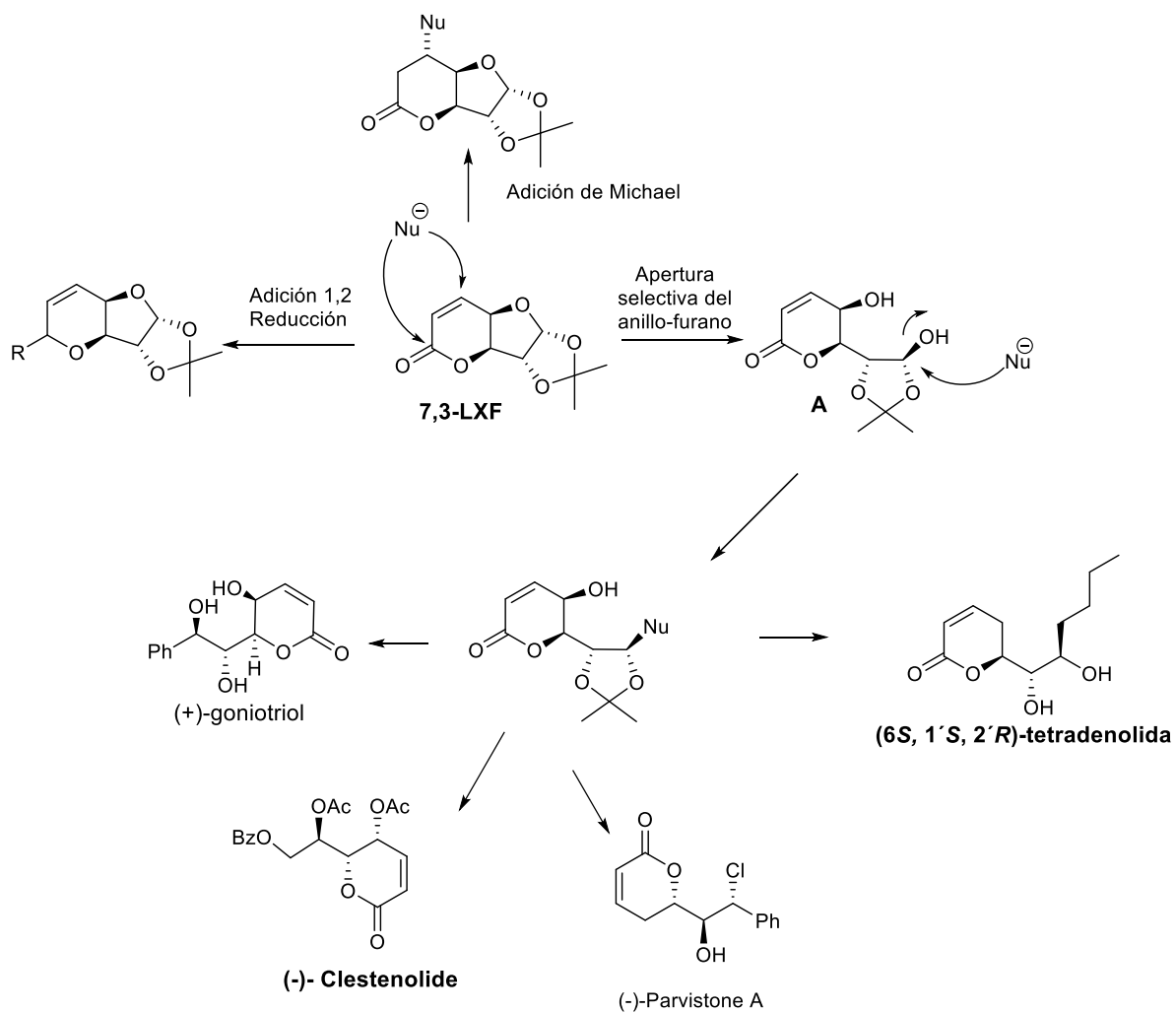
⁵ Boratyński, F.; Dancewicz, K.; Paprocka, M.; Gabrys, B.; Wawrzęczyk, C. *PLOS ONE.*, **2016** 11(1), e0146160.



Esquema 4. Síntesis de decalactonas de Boratynski.

Con el objetivo de reducir el uso de catalizadores e incrementar la economía atómica para la síntesis de compuestos naturales con estructuras complejas que contienen a la δ -lactona α,β -insaturada, los químicos orgánicos sintéticos están dirigiendo sus esfuerzos hacia la síntesis de intermediarios quirales cuya materia prima sea de origen natural como los carbohidratos, pero con una estructura conformacionalmente restringida. En este sentido la lactona 7,3-LXF, obtenida a partir de la diacetona-*D*-glucosa ha resultado ser un quiron versátil. Debido a su alta funcionalidad ortogonal, se puede realizar una serie de transformaciones químicas selectivas, como las que se presentan en el Esquema 5 lo cual nos llevaría a la obtención de una gran cantidad de compuestos con la estereoquímica adecuada.

Por tanto, la presente investigación se enfocó en utilizar a la 7,3-LXF como sintón (o equivalente sintético) para la síntesis de productos sintéticos y naturales que preservan la funcionalidad δ -lactona. (Esquema 5)



Esquema 5. Productos accesibles a partir de la lactona 7,3-LXF.

3. INTRODUCCIÓN

En la búsqueda de nuevos fármacos se ha encontrado que las 5,6-dihidro- α -pironas 6-sustituidas, también llamadas δ -lactonas α,β -insaturadas tanto de origen natural como sintéticas, exhiben relevantes y variadas actividades farmacológicas. Por ejemplo, el goniiodiol **1**,⁶ las pectinolidas A-C **2**,⁷ la passifloricina A **3**⁸ y la (-)-pironetina **4**,⁹ por nombrar algunas (Figura 1). En un análisis sobre la actividad biológica de estas lactonas, Wilson y cols.¹⁰ encuentran que los compuestos con mayor actividad biológica son aquellos que presentan grupos hidroxilo en la cadena lateral y la citotoxicidad disminuye entre más cerca se encuentre el hidroxilo de la cadena lateral del anillo a la lactona. El tamaño de la cadena alifática también tiene efectos sobre la actividad de estos compuestos, ya que una cadena larga incrementa la lipofilidad, pero decrece su actividad.

La *Tetradenia riparia*¹¹ es una planta muy importante en la etnomedicina y tradiciones populares en Madagascar y Sudafrica por su actividad quimioterapéutica utilizada como remedio para un amplio rango de enfermedades incluyendo la malaria, diarrea, fiebre y dolor de cabeza. Entre los compuestos activos de la planta está el ibozol y varios diterpenos, así como una α -pirona denominada Tetradenolida **5**. Aunque fue aislada por primera vez en 1998 por Puyvelde,¹² su actividad biológica no ha sido estudiada debido a que solo se ha aislado en muy pequeñas cantidades. Por consiguiente, la síntesis de la tetradenolida es un

⁶ Alkofahi, A.; Ma, W.-W.; McKenzie, A. T.; Byrn, S. R.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1371-1373.

⁷ Pereda-Miranda, R.; Hernández, L.; Villavicencio, M. J.; Novelo, M.; Ibarra, P. J. *Nat. Prod.* **1993**, *56*, 583-593.

⁸ Cardona G., W.; Quiñones F., W.; Echeverri L., F. *Molecules* **2004**, *9*, 666–672

⁹ BouzBouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2005**, *5*, 1995-1997.

¹⁰ Cardona, G. W.; Saez, V. J. *Trop J Pharm Res* **2011**, *10*, 671.

¹¹ Van Puyvelde, L.; Nyirankuliza, S.; Panebianco, R.; Boily, Y.; Geizer, I.; Sebikali, B.; De Kimpe, N.; Schamp, N. *J. Ethnopharmacology*, **1986**, *17*, 269-275.

¹² Van Puyvelde, L.; De Kimpe, N. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1157-1158.

reto para los químicos sintéticos. A pesar de no poseer una estructura molecular compleja, existe controversia en torno a su estereoquímica. Makabe y cols.¹³ en un intento por asignar la estereoquímica de la tetradenolida natural, sintetizó cuatro de sus diastereoisómeros **5a-d**, pero, en lugar de esclarecer su estructura, Makabe concluye que en lugar de aislar a **5** lo que en realidad había aislado era la (+)-deacetylboronolida **6**. (Figura 1)

Esto llevó a plantearnos la siguiente pregunta ¿si la síntesis de una tetradenolida truncada (con un CH₂ menos en la cadena lateral) puede ofrecer evidencias espectroscópicas que confirmen que la tetradenolida aislada es en realidad la deacetylboronolida? Para este fin, utilizamos a la lactona 7,3-LXF, la cual tiene los centros estereogénicos del diastereoisomero **5b**, obtenido por Makabe.

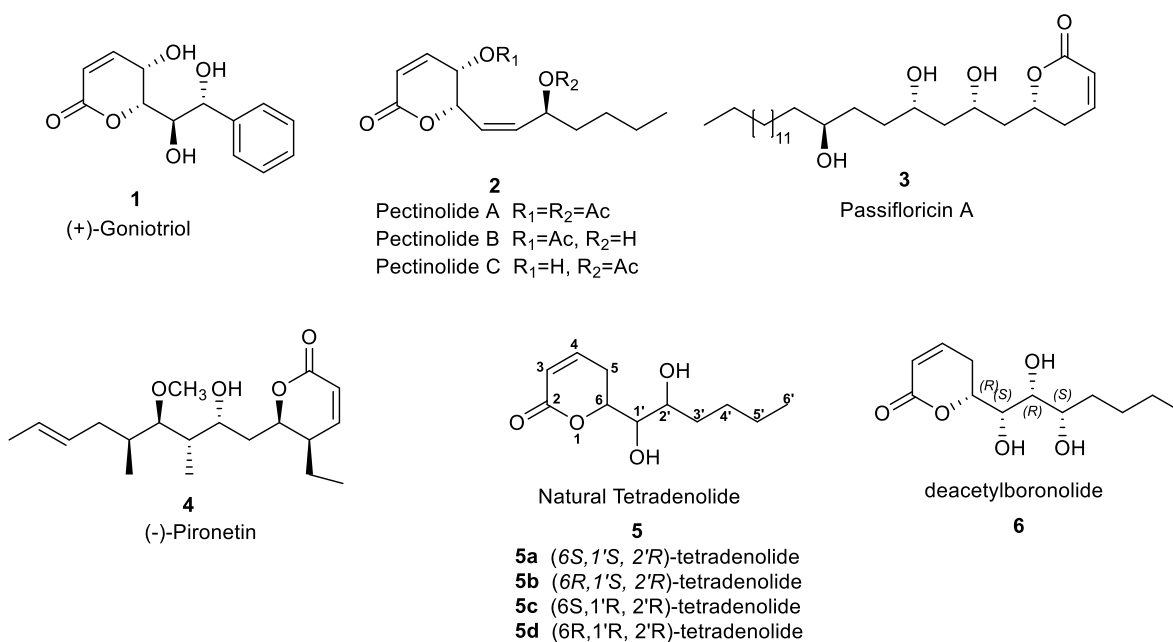


Figura 1. Compuestos naturales con actividad biológica que poseen un δ -lactona en su estructura.

¹³ Tokuda, M.; Kurogome, Y.; Katoh, R.; Nohara, Y.; Hattori, Y.; Makabe, H. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 4189-4192.

4. ANTECEDENTES

El hallazgo de nuevos compuestos naturales conlleva un gran reto, elucidar su estructura, además el nuevo compuesto presenta actividad biológica como fitotoxicidad, citotoxicidad en contra de células tumorales, actividad antifúngica o antimicrobial es de primordial importancia determinar la configuración absoluta de los centros estereogénicos que posea la molécula. Los métodos que utilizan los químicos de productos naturales para asignar la configuración absoluta de un compuesto son principalmente: a) método de quiralidad de excitón de CD (dicroísmo circular)¹⁴ acoplado con cálculos teóricos DFT, b) método de Mosher¹⁵ el cual utiliza reactivos de desplazamiento para la formación de ésteres lo que limita su uso a alcoholes quirales, y c) difracción de monocristales por rayos X.

A pesar de que los métodos para determinar la configuración absoluta son cada vez más sofisticados, aún existen controversias sobre certeza de tener la estructura real de una molécula que es reportada por diferentes investigadores, las diferencias en sus resultados llevan a cuestionarse sobre quien tiene la razón, ¿cuál es la estructura correcta? La respuesta en la mayoría de las ocasiones la proporciona un químico orgánico sintético quien, mediante una síntesis estereocontrolada logra obtener un compuesto con estereoquímica definida, para poder compararla con la estructura propuesta para el producto natural, de esta manera confirmarla o rectificarla. Un trabajo controversial sucedió cuando Makabe sintetizó cuatro posibles diastereoisómeros de la tetradenolida **5a-d**. Makabe concluye que ninguno de ellos coincidió con los datos reportados por Puyvelde del compuesto natural, quién no reporta la

¹⁴ Harada, N.; Nakanishi, K. *Circular dichroic spectroscopy—exciton coupling in organic stereochemistry*. Mill Valley, CA: University Science Books; **1983**.

¹⁵ Dale, J.A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3732-3738.

rotación específica de **5** haciendo la asignación de la configuración absoluta más difícil. Como una coincidencia en el mismo año, Curran y cols.¹⁶ proponen utilizar el método de comparación de los desplazamientos químicos de resonancia magnética nuclear de ¹³C, de compuestos que se suponen idénticos para posteriormente utilizarlos como referencia para la determinación de la estereoquímica de un compuesto análogo, él considera que los desplazamientos químicos de 4,6,8,10,16,18-hexametildocosano del cual se tiene la configuración bien definida de sus centros estereogénicos y por comparación determinan la estereoquímica del C16 en el compuesto natural 4,6,8,10,16-pentametildocosano.

Hoffmann y Weidmann¹⁷ en 1985 publican su artículo denominado **“*threo/erythro*-Assignment of 1,3-diol derivatives based on ¹³C NMR spectra”** (Asignación *threo/eritro* de 1,3 - dioles basados en espectros de RMN ¹³C); en la cual se deduce gracias a los espectros de RMN de ¹³C, que compuestos como 1,3-dioles y γ -alcoxi alcoholes, existen predominantemente en una conformación silla unida por un puente de hidrógeno. Por lo que los diastereómeros *threo* (*anti*) y *erythro* (*syn*) muestran diferencias en sus espectros de RMN ¹³C que pueden usarse para asignar la configuración de cada carbono en el sistema 1,3-diol, de un par de diastereoisómeros. Incluso si existe un cierto grado de flexibilidad conformacional en estos compuestos, en una conformación *anti*, con una torcedura en cualquiera de los dos carbonos portadores de oxígeno, es más probable que dicho carbono esté estéricamente más impedido que en los isómeros *syn* correspondientes.

¹⁶ Basar, N.; Damodaran, K.; Liu, H.; Morris, G.A.; Sirat, H. M.; Thomas, E. J.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7477–7490.

¹⁷ Hoffmann, R. W.; Weidmann, U. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3980-3992.

La razón de este comportamiento es que las conformaciones unidas vía un puente de hidrógeno intramolecular, colocan un sustituyente en una orientación *pseudo-axial* en los isómeros *anti*, por lo tanto, sus señales se desplazan a campos altos, mientras que todos los sustituyentes pueden ser ecuatoriales en el isómero *syn*. Se encuentran efectos de cambio similares en los ésteres de ácido borónico, donde este efecto conformacional es más rigurosamente aplicado.¹⁸ (Figura 2)

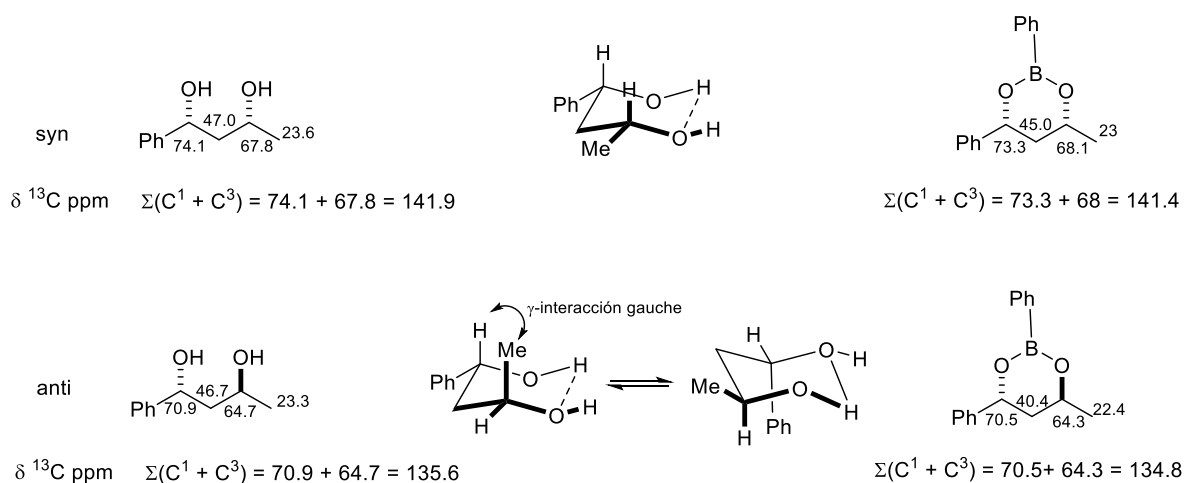


Figura 2. Conformaciones *syn* y *anti* según la sumatoria de desplazamientos químicos de RMN ¹³C.

Así, tanto en γ -alcoxi alcoholes o compuestos β -hidroxicarbonilos, las señales de RMN de ¹³C de estos carbonos C-O deben, en promedio, ocurrir en un campo más alto en los isómeros *anti* con respecto a los correspondientes isómeros *syn*. El efecto se cuantifica fácilmente sumando los valores δ de los dos carbonos C-O, el que tenga la menor suma corresponderá al isómero *anti*.

¹⁸ Hoffmann, R.W.; Froech, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1643-1646.

Independientemente de si esta deducción es correcta o no, está claramente confirmada por los espectros de una serie de 1,3-dioles y β -alcoxi alcoholes de estructura conocida. Este conjunto de datos se amplifica mediante los siguientes dos pares de γ -hidroxi lactonas que también obedecen la regla. (Figura 3)

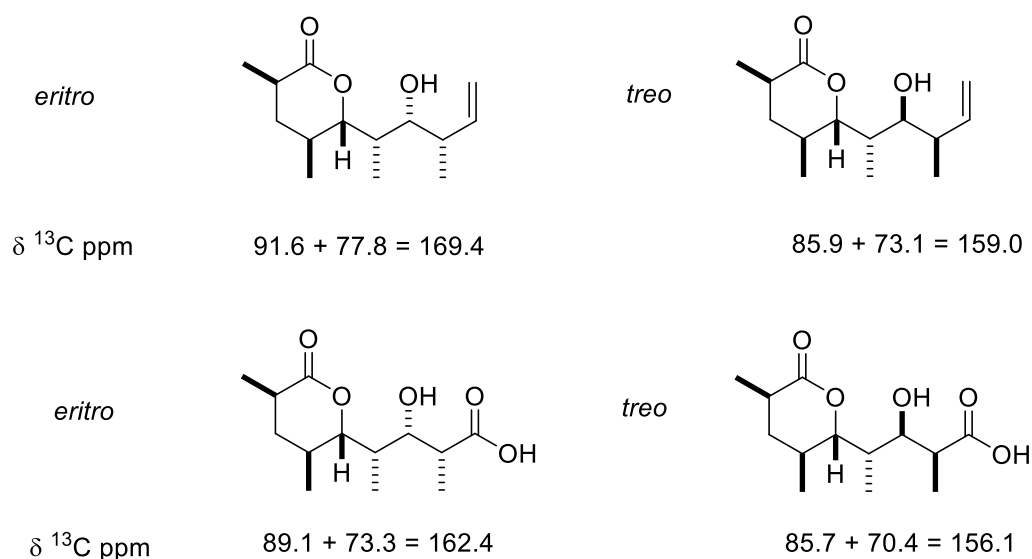


Figura 3. Conformaciones *eritro* y *treo* según la sumatoria de desplazamientos químicos de RMN ^{13}C .

Esta regla está restringida a γ -alcoxi alcoholes que puedan y prefieran conformaciones en las que se forme un puente de hidrógeno intramolecular. Tomando en cuenta esta restricción, esta regla puede usarse para asignar la configuración relativa de 1,3-dioles y γ -alcoxi alcoholes.

Por tanto, nos propusimos aplicar el método de comparación, para revisar la controversia de si la tetradenolida es en realidad la deacetilboronolide, como lo propone

Makabe. Recopilamos los datos de la (+)-deacetilboronolida **6** que fue aislada por Puyvelde¹⁹ en 1979 de la *Tetradenia riparia*, por Rivett² en 1987 de la *Tetradenia Barberae* y por Rivett²⁰ en 1994 de *Syncolostemon Densiflorous*, y obtenido por métodos sintéticos entre otros por Singh²¹ en 2003, donde **6** fue obtenido de un derivado de *D*-mannitol, por Trost²² en 2002 quien obtiene **6** de hidroxiacetilfurano y valeraldehído, y por Makabe²³ en 2014.

5. (+)-DEACETILBORONOLIDA.

5.1 Deacetilboronolidas obtenidas de fuentes naturales.

Puyvelde 1979. Obtenido del extracto de la *tetradenia riparia* CHCl₃-CH₃OH (19:1) como un sólido cristalino con un p.f. 105.5-106°C, no reporta su rotación específica y en masas no logra detectar el pico ion molecular por lo que utiliza un reactivo de derivatización BSTFA (*N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida) para formar el derivado **TMS-6** del cual obtiene el siguiente patrón de fragmentación. (Figura 4) Su espectro de RMN ¹³C δ(ppm): 164.15, 120.95, 146.24, 77.37, 74.16, 70.57, 38.44, 27.81, 25.82, 22.71, 14.03. Tomando en consideración que son doce carbonos, falta una señal.

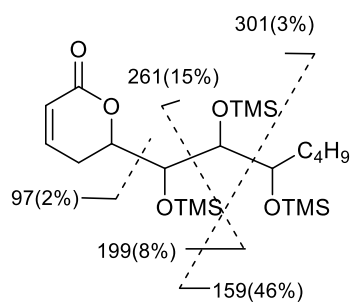
¹⁹ Van Puyvelde, L.; Dube, S.; Uwimana, E.; Uwera, C.; Domisse, R. A.; Esmans, E. L.; Van Schoor, O.; Vlietinck, A. *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1215-1218.

²⁰ Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1590-1592.

²¹ Chandrasekhar, M.; Chandra, K. L.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4039-4045.

²² Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3513-3516.

²³ Kurogome, Y.; Hattori, Y.; Makabe, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2822-2824.



p.f. 105.5-106°C

Figura 4. Patrón de fragmentación Masas EI
TMS-Desacetilboronolida **6**.

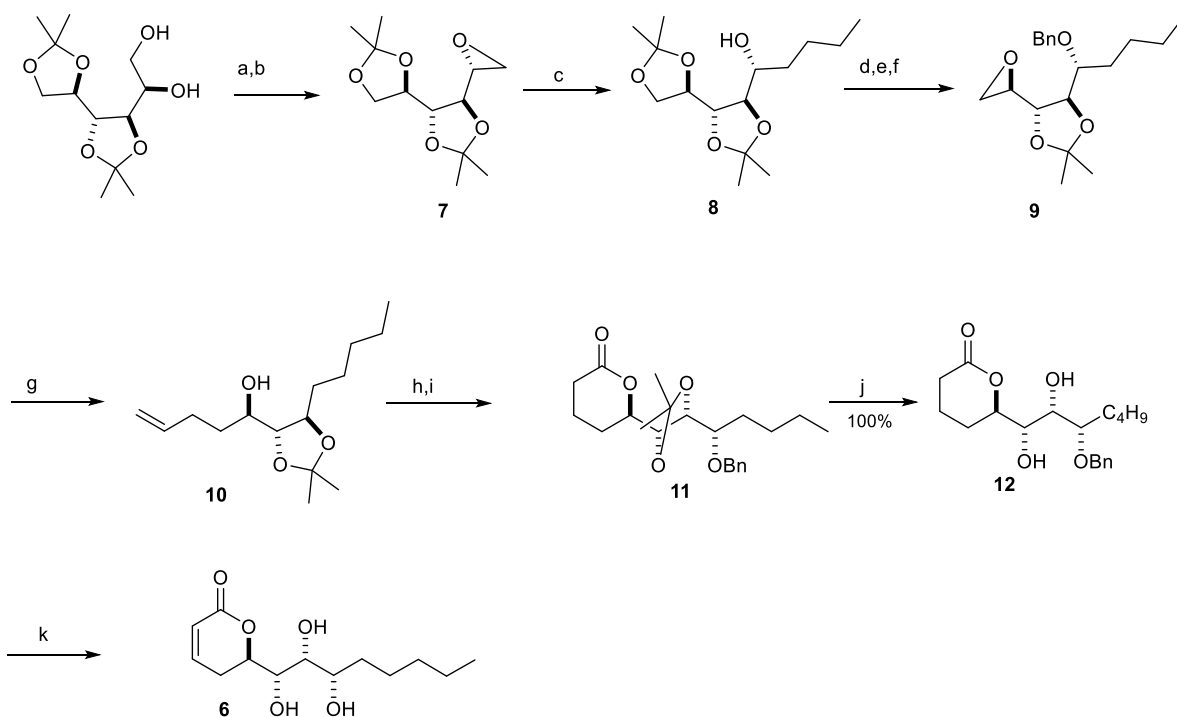
Rivett 1987. Rivett y cols. aíslan la (+)-deacetilboronolide, la cual someten a una degradación con peryodato de sodio seguida por una ozonólisis con lo que los C4, C5, C6 y C1' producen el dibutylester del (+)-ácido málico, asignando así al C6 la configuración (R). El compuesto **6** es obtenido por saponificación de la (+)-boronolida obteniendo un sólido con un p.f. 99-100°C y una rotación específica de $[\alpha]_D^{22} +56$ (c 0.07; EtOH) y un espectro de RMN ^{13}C δ (ppm): 163.9, 120.79, 145.8, 76.40, 74.14, 70.06, 33.29, 27.47, 25.49, 22.40, 13.77. En este caso también sólo hay once carbonos, falta la caracterización de uno de ellos.

Rivett 1994. Rivett y cols. aíslan **6** de *S. Densiflorous* como un sólido cristalino con p.f. 99-100°C con una rotación específica $[\alpha]_D^{22} +59$ (CHCl₃; c 0.2) con un espectro de RMN ^{13}C δ (ppm): 163.6, 145.7, 121.1, 76.7, 74.7, 74.5, 70.1, 33.6, 27.6, 25.9, 22.6, 13.9. En este caso todos los carbonos están caracterizados.

5.2 Deacetilboronolidas sintéticas.

Singh 2003. En 2003 Singh y cols.²⁰ reportan, la síntesis de la (+)-deacetilboronolida a partir del 1,2:3,4-Di-O-isopropilideno-D-mannitol en una síntesis de once pasos, en los cuales se involucra la inversión del C3' para tener la configuración del compuesto natural. El anillo de la lactona fue obtenido tras una serie de reacciones considerando como materia prima un derivado del D-manitol teniendo como pasos claves dos reacciones S_N2 hacia los epóxidos **7** y **9**, posteriormente el doble enlace del alilo fue oxidado a un alcohol primario para generar el grupo carboxílico que se ciclará al reaccionar con el C2-OH del manitol para llegar al compuesto **11**, el cuál fue transformado al deacetilboronolida después de una desprotección y eliminación del grupo OBn. (Esquema 6)

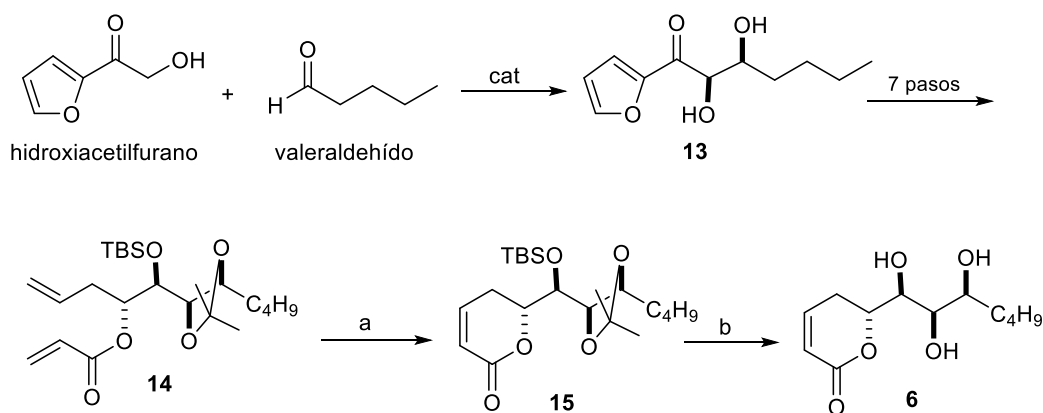
Singh obtiene la (+)-deacetilboronolida **6** como un sólido blanco con p.f. 101 °C con una rotación específica $[\alpha]_D^{22} + 54.0$ (c 0.55, EtOH), con un espectro de RMN ¹³C δ(ppm): 163.7, 145.8, 121.1, **76.7**, 74.6, 74.5, 70.0, 35.6, 27.6, 25.8, 22.6, 13.9. Todos los carbonos están caracterizados y menciona que la señal en 76.7 ppm se traslapa con una de las señales del cloroformo.



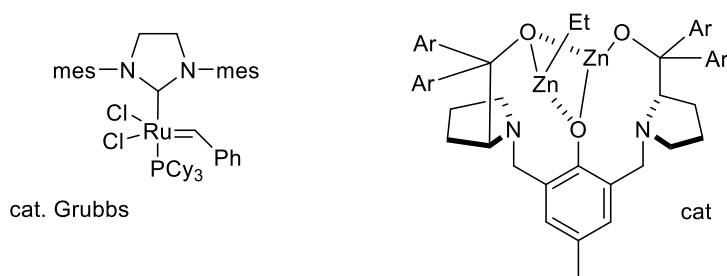
Condiciones de reacción: (a) PhCOCl, Py, DMAP (cat.), DCM, -80 a -20 °C, 4 h; (b) (i) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -80 a -20 °C, 10 h, (ii) K₂CO₃, MeOH, Ta, 2.5 h; (c) Pr₂CuCNLi, THF, -80 °C, 8 h; (d) NaH, BnBr, THF, Ta, 12 h; (e) CuCl₂, H₂O, MeCN, 0 °C, 45 min; (f) (i) TsCl, Py, CH₂Cl₂, 0 °C, 24 h, (ii) K₂CO₃, MeOH, 0 °C, 1 h, (g) allylMgBr, CuCN, THF, -80 a -40 °C, 12 h; (h) (i) BH₃.DMS, PhCH₃, 0 °C to Ta, 12 h, (ii) EtOH, 3 M NaOH, 30% H₂O₂, 2 h; (i) Ag₂CO₃-Celite, PhH, 85 °C, 12 h; (j) CuCl₂.2H₂O, MeCN, Ta, 24 h; (k) H₂, Pd-C, EtOH, Ta, 12 h

Esquema 6. Síntesis de la (+)-deacetylboronolida de Singh.

Trost 2002. Por su parte Trost en 2002 reporta, la síntesis de la (+)-deacetylboronolida **6** a partir de hidroxiacetilfurano y valeraldehído, los cuales reaccionan de manera altamente enantioselectiva mediante una reacción aldólica utilizando un catalizador de zinc para dar el producto **syn 13**, después de siete pasos se obtiene el compuesto **14** el cual es sometido a una reacción de metátesis utilizando un reactivo de Grubbs para obtener **15**, éste último es hidrolizado a la (+)-deacetylboronolida **6** en medio acuoso. (Esquema 7)



Condiciones de reacción: (a) 2 % mol cat.Grubbs, CH₂Cl₂, 40°C, 92%; (b) HF aq, CH₃CN, 65%.

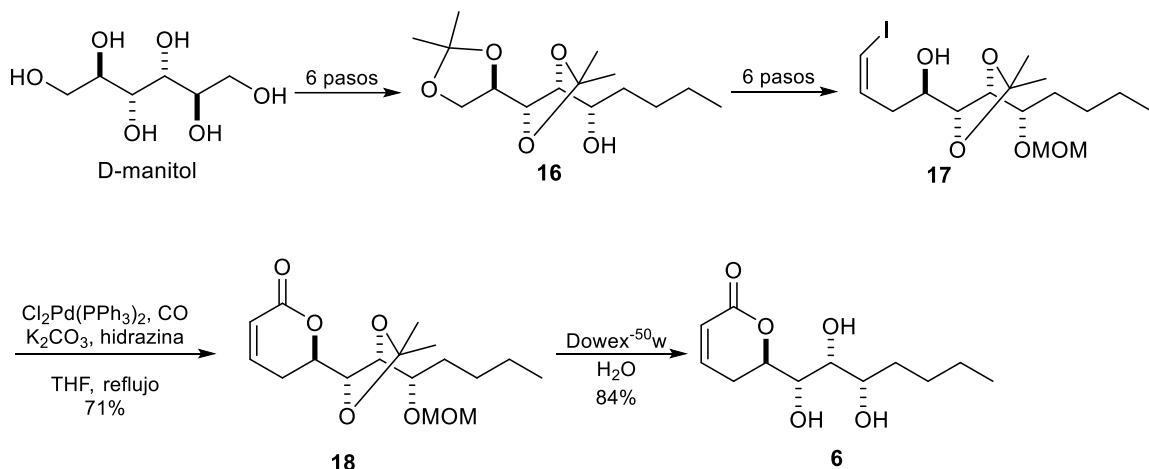


Esquema 7. Síntesis de la (+)-deacetilboronolida de Trost.

Sin embargo, no especifica el estado físico de **6**, y reporta una rotación específica $[\alpha]_D^{22}$ +75.9 (c 2.87, EtOH) la cual es mayor que la reportada por otros investigadores. El espectro de RMN ¹³C δ(ppm): 163.98, 146.09, 120.90, 77.12, **76.77**, 74.30, 70.14, 33.42, 27.64, 25.75, 22.59, 13.98. Se reportan todos los átomos de carbono.

Makabe 2014. Makabe por su parte reporta, la síntesis del (+)-deacetilboronolida **6** siguiendo el procedimiento de Singh, parte del D-manitol para obtener el derivado **16**, después de seis pasos obtiene el derivado yodado **17** sobre el cual aplica el paso clave de la reacción que es la carbonilación de **17**, utilizando un catalizador de paladio en medio básico

para favorecer la formación del anillo de la lactona **18**, el cual después de una desprotección con Dowex en medio acuoso obtiene **6** con un rendimiento del 84%. (Esquema 8)



Esquema 8. Síntesis del (+)-deacetilboronolida de Makabe.

Makabe reporta **6**²³ como un sólido blanco con p.f. 101-102 °C una rotación específica de $[\alpha]_D^{22} +54.4$ (c 1.13, EtOH), su espectro de RMN ¹³C d(ppm): 164.1, 146.2, 120.8, 77.2, 74.2 (2 X C), 70.2, 33.4, 27.6, 25.7, 22.6, 14.0 ppm, caracteriza los doce carbonos. Hace una observación en relación a los datos obtenidos, porque nunca observa una señal alrededor de 76 ppm, pero por resonancia de dos dimensiones HMQC-RMN si logra observar el traslape de dos carbonos en 74.2 ppm, como lo reporta, y propone revisar los resultados obtenidos por Trost.

Basándonos en el estudio realizado por Curran y cols, antes mencionado. Ellos encuentran entre las diferencias, tres relaciones posibles: a) son los mismos desplazamientos, b) son desplazamientos confiablemente diferentes, c) son desplazamientos inciertos, éstos últimos no son de utilidad.

-Primero, los carbonos de las resonancias "confiablemente diferentes" se agrupan alrededor de las partes de las moléculas que son diferentes, mientras que los carbonos que tienen las "mismas" resonancias se agrupan en regiones alejadas de las diferencias.

-Segundo, si los valores son pequeños y constantes. Se estandarizan los desplazamientos químicos del producto natural (PN), si el error de calibración es significativo en comparación con los valores de los desplazamientos químicos "confiablemente diferentes".

-Tercero, si los valores de resta de los "mismos" grupos dan valores variables, entonces probablemente haya una diferencia en las condiciones de la muestra entre los diferentes experimentos. Esto debe tenerse en cuenta cuando los valores de resta de los "mismos" grupos se acercan o superan los valores "confiablemente diferentes" anteriores.

Entonces, en dos muestras diferentes con espectros de RMN ^{13}C muy similares, las diferencias de desplazamiento químico causadas son pequeñas. Debemos considerar que, si todos los valores de resta son iguales a cero dentro de la incertidumbre experimental, entonces esta es la coincidencia natural del producto, es decir, la estructura del producto natural. Si todos los valores de sustracción son iguales a valores confiablemente diferentes identificados en el paso 1, entonces este es el desajuste, es decir, no corresponde al producto natural.

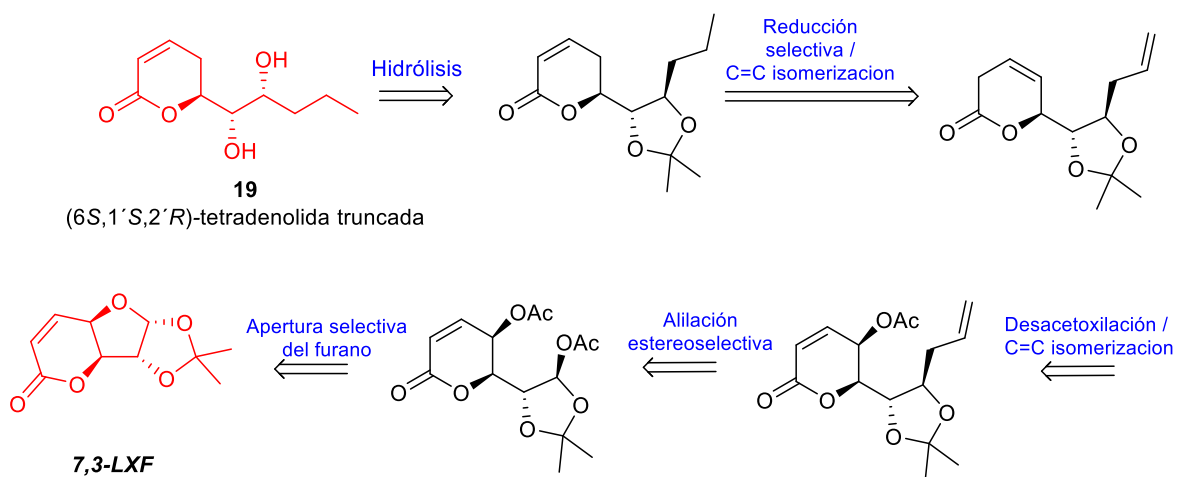
6. OBJETIVOS

Con base en estos antecedentes nos proponemos que:

Mediante desplazamientos de ^{13}C RMN analizaremos las diferentes fuentes de procedencia de la (+)-deacetilboronolida **6**, con la finalidad de encontrar diferencias en las mediciones que nos ayuden a determinar si se trata del mismo compuesto o si se tratan de productos diferentes.

Gracias al análisis anterior asignaremos la configuración de la tetradenolida natural.

Para corroborar lo establecido anteriormente también realizaremos la síntesis de la tetradenolida truncada a partir del sintón quiral **7,3-LXF**, comparando también estos resultados. (Esquema 9)



Esquema 9. Plan retrosintético para la síntesis de la tetradenolida truncada **19**.

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Primero llevamos a una tabla los desplazamientos de ^{13}C RMN de la (+)-deacetilboronolida **6** para facilitar su análisis, tanto de fuentes naturales como sintéticas (Tabla 1) y obtendremos sus diferencias. (Tabla 2a, Tabla 2b, Tabla 2c).

Tabla 1. Desplazamientos químicos de desacetilboronolida natural vs desacetilboronolida sintética.

C	6^a p.f. 105.5-106°C	6^b p.f. 99-100°C [α] $^{22}_D$ +56 (c 0.07; EtOH)	6^c p.f. 99-100°C [α] $^{25}_D$ +59 (CHCl ₃ ; c 0.2)	6^d p.f. 101°C [α] $^{25}_D$ + 54.0 (c 0.55, EtOH)	6^e [α] $^{25}_D$ +75.9 (c 2.87, EtOH)	6^f p.f. 101-102 °C [α] $^{22}_D$ +54.4 (c 1.13, EtOH)
2	164.15	163.79	163.6	163.7	163.98	164.10
3	120.95	120.79	121.1	121.1	120.90	120.84
4	146.24	145.8	145.7	145.8	146.09	146.21
5	25.82	25.49	25.9	25.8	25.75	25.73
6	77.37	76.40	76.7	76.7	77.12	77.15
1'			74.7	74.6	76.77	74.24
2'	74.16	74.14	74.5	74.5	74.30	74.24
3'	70.57	70.06	70.1	70.0	70.14	70.20
4'	38.44	33.29	33.6	35.6	33.42	33.36
5'	27.81	27.47	27.6	27.6	27.64	27.64
6'	22.71	22.4	22.6	22.6	22.59	22.59
7'	14.03	13.77	13.9	13.9	13.98	13.99

^{24a}Puyvelde (a), ^{19b}Rivett 1987 (b), ^{19c}Rivett 1994 (c), ^{19d}Singh (d), ^{19e}Trost (e), ^{19f}Makabe (f)

²⁴ a) Van Puyvelde, L.; Dube, S.; Uwimana, E.; Uwera, C.; Dommisset, R. A.; Esmant, E. L.; Van Schoor, O.; Vlietinck, A. J. *Phytochemistry*, **1979**, *18*, 1215. b) Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3047-3050. c) Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1590-1592. d) Chandrasekhar, M.; Kusum L. Chandra, K.L.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4039-4045. e) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3513-3516. f) Kurogome, Y.; Hattori, Y.; Makabe, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2822-2824.

En los puntos de fusión, podemos ver variaciones de 99-106°C para el mismo compuesto obtenido de diferentes fuentes, recordar que un punto de fusión muy preciso sólo lo tienen estructuras cristalinas puras.

Tabla 2a. diferencia entre desplazamientos químicos RMN ^{13}C .

Diferencias entre $\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$ PN (6 ^a) obtenida por Puyvelde con las otras fuentes					
C	$\Delta = \delta 6^a - \delta 6^b$	$\Delta = \delta 6^a - \delta 6^c$	$\Delta = \delta 6^a - \delta 6^d$	$\Delta = \delta 6^a - \delta 6^e$	$\Delta = \delta 6^a - \delta 6^f$
2	0.36	0.55	0.45	0.17	0.05
3	0.16	-0.15	-0.15	0.05	0.11
4	0.44	0.54	0.44	0.15	0.03
5	0.33	-0.08	0.02	0.07	0.09
6	0.97	0.67	0.67	0.25	0.22
1'	0	-74.7	-74.6	-76.77	-74.24
2'	0.02	-0.34	-0.34	-0.14	-0.08
3'	0.51	0.47	0.57	0.43	0.37
4'	5.15	4.84	2.84	5.02	5.08
5'	0.34	0.21	0.21	0.17	0.17
6'	0.31	0.11	0.11	0.12	0.12
7'	0.26	0.13	0.13	0.05	0.04

En la Tabla 2a se muestran las diferencias entre desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C obtenidos para el producto natural aislado por Puyvelde en comparación con los obtenidos por Rivett en 1987 y en 1994, así como los obtenidos de forma sintética por Singh, Trost y Makabe. Se puede observar que las mayores diferencias se encuentran en el C1' debido a que Puyvelde no reporta desplazamiento para este carbono, este valor por lo tanto es incierto. Otra diferencia que llama la atención es la del C4', este carbono no es quiral, por lo que la diferencia se debe a un determinado arreglo conformacional. Las diferencias disminuyen en gran medida cuando se comparan los desplazamientos del compuesto de

Puyvelde con los obtenidos sintéticamente, estos tienen una estereoquímica definida porque han sido obtenidos de manera estereoselectiva, en general las diferencias no superan 1 ppm.

Tabla 2 b. Rivett 1987 vs Rivett 1994.

Diferencias entre $\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$ PN (6) obtenida por Rivett 1987 con las otras fuentes					Diferencias entre $\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$ PN (6) obtenida por Rivett 1994 con las otras fuentes			
C	$\Delta = \delta 6^b - \delta 6^c$	$\Delta = \delta 6^b - \delta 6^d$	$\Delta = \delta 6^b - \delta 6^e$	$\Delta = \delta 6^b - \delta 6^f$	C	$\Delta = \delta 6^c - \delta 6^d$	$\Delta = \delta 6^c - \delta 6^e$	$\Delta = \delta 6^c - \delta 6^f$
2	0.19	0.09	-0.19	-0.31	2	-0.1	-0.38	-0.5
3	-0.31	-0.31	-0.11	-0.05	3	0	0.2	0.26
4	0.1	0	-0.29	-0.41	4	-0.1	-0.39	-0.51
5	-0.41	-0.31	-0.26	-0.24	5	0.1	0.15	0.17
6	-0.3	-0.3	-0.72	-0.75	6	0	-0.42	-0.45
1'	-74.7	-74.6	-76.77	-74.24	1'	0.1	-2.07	0.46
2'	-0.36	-0.36	-0.16	-0.1	2'	0	0.2	0.26
3'	-0.04	0.06	-0.08	-0.14	3'	0.1	-0.04	-0.1
4'	-0.31	-2.31	-0.13	-0.07	4'	-2	0.18	0.24
5'	-0.13	-0.13	-0.17	-0.17	5'	0	-0.04	-0.04
6'	-0.2	-0.2	-0.19	-0.19	6'	0	0.01	0.01
7'	-0.13	-0.13	-0.21	-0.22	7'	0	-0.08	-0.09

En la Tabla 2b se comparan los desplazamientos del compuesto **6** aislado por Rivett de la *tetradenia Barberae* (izquierda), en este caso tampoco se reporta el desplazamiento del C1' por lo que la diferencia es incierta, pero la diferencia con el resto de los carbonos es menor que 0.5 ppm incluso alguna llega a ser cero, a excepción del C4' cuando se compara con el desplazamiento de dicho carbono reportado por Singh que rebasa las 2 ppm, sin embargo, este carbono no es quiral por lo que su desplazamiento químico es susceptible a un arreglo conformacional. Cuando se comparan los desplazamientos del compuesto natural

obtenido por Rivett en 1994 de la *S. Desinflaros* (derecha tabla 2b) los desplazamientos con relación a los de Singh casi son cero, sólo una diferencia de 2 ppm del C4' que puede verse afectada por la conformación. Pero cuando se compara con los datos reportados por Trost hay una diferencia muy grande con relación a C1' de 2.07 ppm lo cual llama nuestra atención porque este carbono es quiral, pero no hay herramienta que nos ayuden a determinar cuál es la causa. La relación con los datos reportados por Makabe todas las diferencias son menores de 0.5 ppm

Tabla 2c. Diferencias entre δ (ppm) ^{13}C de 6 Sintetizadas.

C	$\Delta = \delta 6^d - \delta 6^e$	$\Delta = \delta 6^d - \delta 6^f$	$\Delta = \delta 6^e - \delta 6^f$
2	-0.28	-0.4	-0.12
3	0.2	0.26	0.06
4	-0.29	-0.41	-0.12
5	0.05	0.07	0.02
6	-0.42	-0.45	-0.03
1'	-2.17	0.36	2.53
2'	0.2	0.26	0.06
3'	-0.14	-0.2	-0.06
4'	2.18	2.24	0.06
5'	-0.04	-0.04	0
6'	0.01	0.01	0
7'	-0.08	-0.09	-0.01

De la tabla 2c, las diferencias entre desplazamientos químicos de RMN ^{13}C de **6** obtenido por diferentes métodos de síntesis son menores de 0.5 ppm a excepción de C1' de Trost, porque si una diferencia de 2 ppm en C4' se debe a diferencias en arreglos conformacionales.

Podemos decir que, en la incertidumbre de las mediciones que incluirían errores en el manejo de la muestra, temperatura, etc. se puede considerar para este compuesto **6**, que diferencias menores a 1 ppm, caen dentro del error permitido. Las diferencias superiores a 2 ppm generan dudas sobre si las configuraciones de los carbonos quirales son correctas.

Aplicamos la regla de Hoffman realizando las sumatorias para cada compuesto **6** (Tabla 3), lo cual nos llevó a revisar las conformaciones de los 1,3-alcoxi alcoholes (Figura 5). Puede verse que en todos los datos reportados por los diferentes investigadores generan el mismo valor indicando que tienen la misma relación *anti*. A excepción de los datos reportados por Trost, en la suma de C1'+C3' presenta una diferencia que lleva a dudar sobre la estereoquímica de C1'.

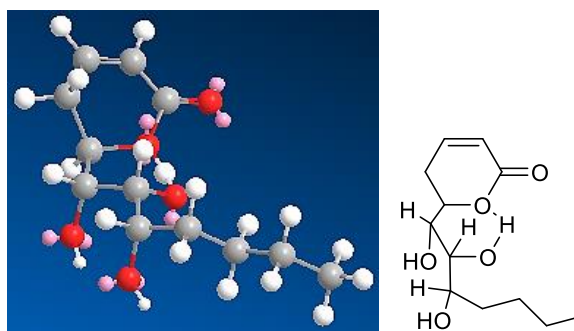


Figura 5. Relación anti de los alcoxi alcoholes.

Tabla 3. Suma de desplazamiento de ^{13}C para carbonos 1,3-alcoxi alcoholes y 1,2-dioles.

	6 Puyvelde	6 Rivett 1987	6 Rivett 1994	6 Singh	6 Trost	6 Makabe	
1,3-diol $\Sigma\text{C6+C2}'$	151.53	150.54	151.2	151.2	151.42	151.39	
1,3-diol $\Sigma\text{C1'+C3}'$			144.8	144.6	146.91	144.44	
1,2-diol $\Sigma\text{C6+C1}'$			151.4	151.3	153.89	151.39	180° Ángulo diedro
1,2-diol $\Sigma\text{C1'+C2}'$			149.2	149.1	151.07	148.48	180° Ángulo diedro
1,2-diol $\Sigma\text{C2'+C3}'$	144.73	144.2	144.6	144.5	144.44	144.44	180° Ángulo diedro

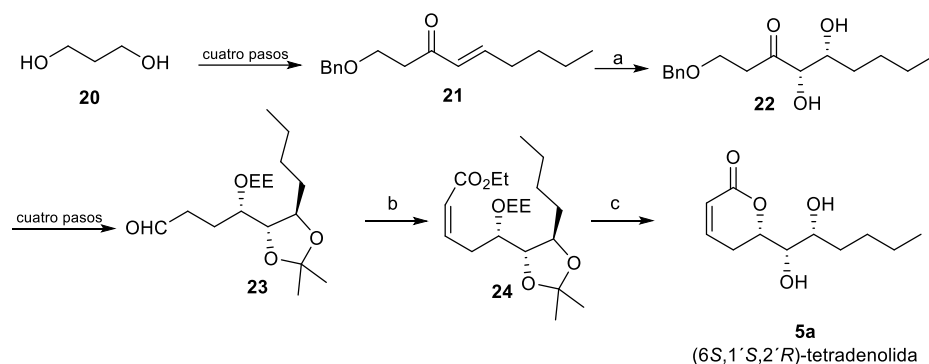
En este sentido podemos concluir que el compuesto es el mismo, tanto el de procedencia natural como sintética a pesar de las diferencias aparentes, tienen la misma

relación *anti* entre C6 y C2', lo mismo sucede entre C1' y C3' guardan la misma relación *anti*, por consiguiente tienen la misma configuración; en la suma de desplazamientos de carbonos vecinos podemos observar una diferencia de 0.69 en la sumatoria, donde el ángulo diedro entre C1'-OH y C2'-OH es de 180°, podríamos decir que se debe a la relación *anti* tanto para C6 y C2' como para C1' y C3', la conformación de bote torcido sería sensible una variación de pocos grados en el ángulo diedro entre C1'-OH y C3'-OH sin que eso signifique un cambio de configuración, la diferencia se debe al arreglo conformacional. La excepción son los datos reportados por Trost tiene variaciones superiores a las 2 ppm que no pueden justificarse.

En este contexto resulta de mayor confiabilidad el método de Hofmann que el método de comparación para asignar la configuración absoluta de un compuesto de origen natural.

8. TETRADENOLIDA

*Síntesis reportada por Makave.*²⁵ La síntesis del diastereoisómero (6*S*,1'*S*,2'*R*)-tetradenolida **5a**, parte del propano-1,3-diol **20** para llegar a la cetona α,β -insaturada **21** después de cuatro pasos, la reacción clave es la hidroxilación asimétrica de Sharpless para obtener el diol **22** con un *e.e.* del 97%. El cual al someterse a cuatro reacciones adicionales les permite la obtención del aldehído **23**, este fue sometido a una reacción Z-selectiva de Horner-Emmons usando 2-(difenoilfosforil) acetatofosfonoacetato de etilo obteniendo la olefina **24** con una relación E/Z 1:19, finalmente este compuesto se trató con medio ácido en THF/H₂O bajo condiciones de reflujo, para lograr la desprotección del grupo hidroxilo, logrando a su vez la formación de la (6*S*,1'*S*,2'*R*)-tetradenolida **5a**. (Esquema 10)



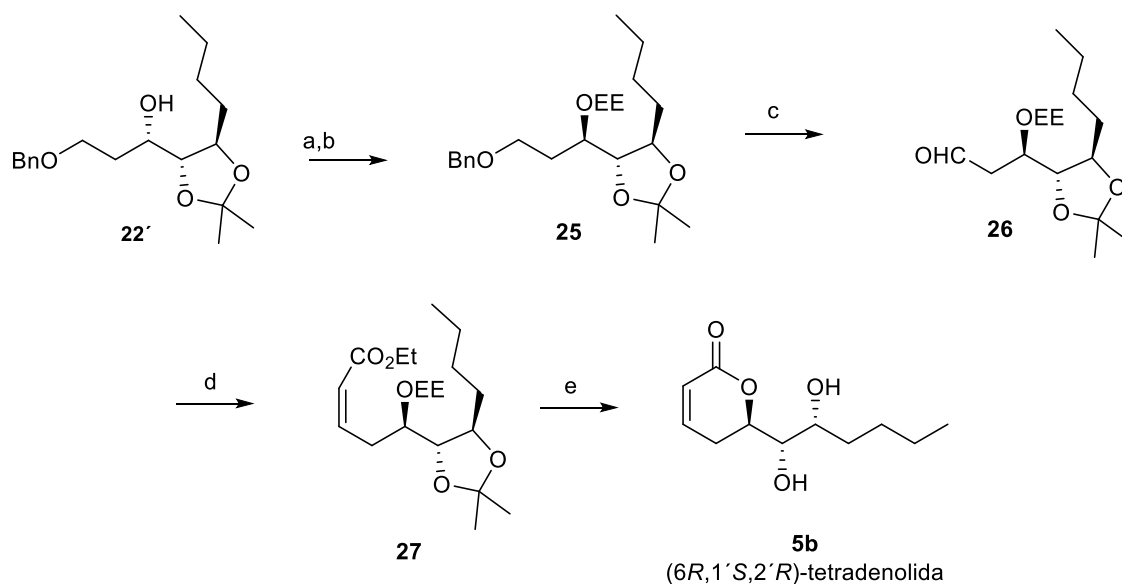
Condiciones de reacción: (a) mezcla β AD, MeSO₂NH₂, 78%; (b) (PhO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, 66%; (c) HCl, THF-H₂O, 51%.

Esquema 10. Síntesis de **5a** a partir del propano-1,3-diol **20**.

El diastereoisomero (6*R*,1'*S*,2'*R*)-tetradenolida **5b** fue obtenido a partir de la inversión de la configuración del C secundario con el grupo hidroxilo en **22'** utilizando una reacción de

²⁵ Makabe, H.; Tokuda, M.; Kurogome, Y.; Katoh, R.; Nohara, Y.; Hattori, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4189.

Mitsunobu en presencia de ácido *p*-nitrobenzoico, DEAD y PPh₃. Los siguientes pasos para llegar a **5b** son los mismos para **5a**. (Esquema 11)

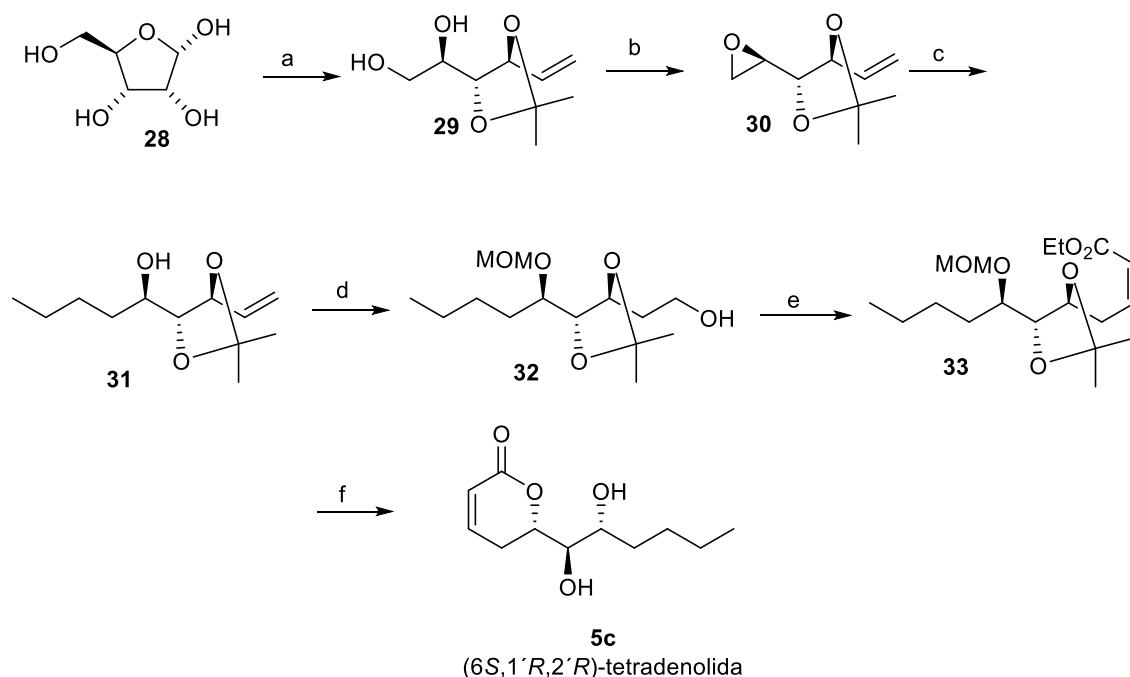


Condiciones de reacción:

(a) (i) *p*-NBA, DEAD, PPh₃, (ii) NaOH, MeOH, 85%; (b) etil vinil eter, PPTS, 96%; (c) (i) Na, NH₃, (ii) Dess–Martin periodinano, 60%; (d) (PhO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, 66%; (e) HCl, THF–H₂O, 55%.

Esquema 11. Síntesis de **5b** a partir del intermediario **22'**.

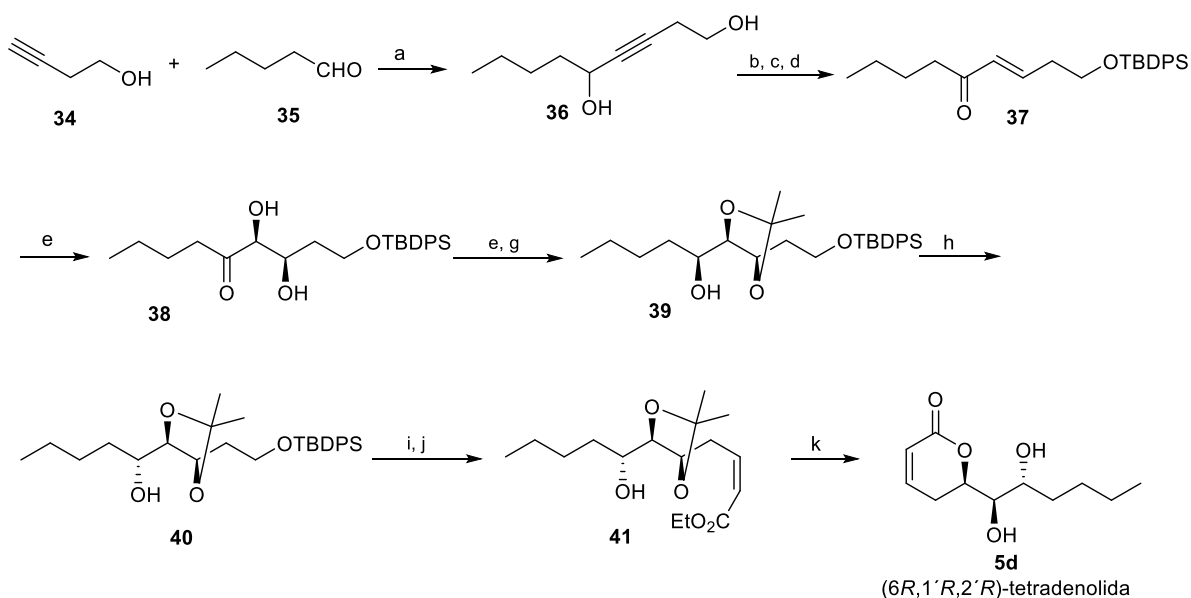
Para la síntesis de (6*S*,1'*R*,2'*R*)-tetradenolida **5c** se partió de la *D*-ribosa **28** como sintón quiral, aumentando la cadena con una reacción de Wittig para obtener **29**, posteriormente una epoxidación **30** y alquilación. A partir del compuesto **31** sigue los mismos pasos para obtener **5a**. (Esquema 12)



Condiciones de reacción: (a) (i) H₂SO₄, acetona, (ii) CH₃P⁺Ph₃l , *t*-BuOK, 71%; (b) (i) TrisCl, Py; (ii) NaH, 63%; (c) C₃H₇MgCl, CuI; 69%; (d) (i) MOMCl, *i*-Pr₂NEt, (ii) 9-BBN, NaOH, H₂O₂; 44%; (e) (i) Dess–Martin periodinano, (ii) (PhO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, 30%; (f) HCl, THF–H₂O, 60%.

Esquema 12. Síntesis de **5c** a partir de la D-ribosa **28**.

Para la síntesis de (6R,1'R,2'R)-tetradenolida **5d** se partió del but-4-in-1-ol **34** con pentanal **35** para obtener **36** el cual fue sometido a una serie de tres reacciones para obtener la cetona α,β -insaturada **37** esta sufre una reacción de hidroxilación de Sharpless para dar el diol **38** con un 97% *e.e.* Después de reacciones de protección, el grupo carbonilo de la cetona **38** fue reducido con *L*-selectride para obtener el alcohol **39**, mismo que fue invertido con una reacción de Mitsunobu para obtener **40**, siguiendo la ruta para obtener **5a** se llega a **5d**. (Esquema 13)



Condiciones de reacción: (a) n-BuLi, 64%; (b) LiAlH₄, THF reflex, 69%; (c) TBDPSCI, Et₃N, DMAP, 88%; (d) Dess–Martin periodinano, 83%; (e) AD mix b, MeSO₂NH₂, 84%; (f) 2,2-dimetoxipropano, PPTS, 89%; (g) L-Selectrida, 96%; (h) (i) p-NBA, DEAD, PPh₃, (ii) NaOH, MeOH, 73%; (i) (i) MOMBr, i-Pr₂NEt, (ii) TBAF, 93%; (j) (i) Dess–Martin periodinane, (ii) (PhO)₂P(O)CH₂CO₂Et, NaH, 44%; (k) HCl, THF–H₂O, 75%.

Esquema 13. Síntesis de 5d a partir del but-4-in-1-ol 34.

Para determinar la configuración absoluta de la Tetradenolida **5** hicimos el mismo análisis que realizamos para **6**, sólo que ahora consideramos los desplazamientos reportados por Makabe para los cuatro diastereoismeros **5a-b** y los compararemos con los desplazamientos de la tetradenolida natural **5** reportada por Puyvelde, quien la obtuvo de la *Tetradenia riparia*. Se compararon los datos de desplazamiento químico de RMN ¹³C tanto de **5** como de los diastereoismeros a una tabla y obtenemos las diferencias. (Tabla 4 y 5)

Tabla 4. Desplazamientos químicos resultados de la síntesis de Makabe.

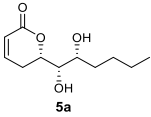
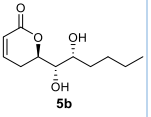
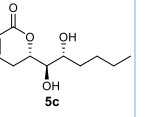
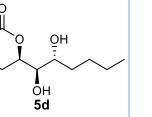
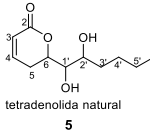
$\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$ de diastereoismeros obtenidos por Makabe y PN (5)					
					
C	5a Jarabe [α] _D ¹⁷ -54 (c 0.30, CHCl ₃)	5b p.f. 88-90 °C, [α] _D ²² +104 (c 0.200, CHCl ₃)	5c Jarabe [α] _D ¹⁷ -37 (c 0.050, CHCl ₃)	5d p.f. 80-84 °C, [α] _D ¹⁸ +83 (c 0.29, CHCl ₃)	5 p.f. 102.8- 103°C
2	163.41	163.88	164.05	163.99	164.02
3	120.76	120.97	120.74	120.45	120.95
4	145.69	145.9	146.12	146.49	146.11
5	25.73	25.49	23.99	25.97	25.79
6	80.05	77.88	78.39	77.4	77.16
1'	73.92	74.09	74.15	74.34	74.36
2'	71.24	69.24	71.61	71.38	70.2
3'	33.6	33.42	32.63	33.28	33.46
4'	27.77	27.74	27.62	27.68	27.67
5'	22.6	22.62	22.65	22.61	22.62
6'	14.01	14	14.01	14	14

Tabla 5. Diferencias en los desplazamientos químicos en la síntesis de Makabe.

Diferencias $\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$						
Diastereoismeros de tetradenolida obtenidos por Makabe y PN						
C	$\Delta = \delta 5^a - \delta 5^b$	$\Delta = \delta 5^a - \delta 5^c$	$\Delta = \delta 5^a - \delta 5^d$	$\Delta = \delta 5^b - \delta 5^c$	$\Delta = \delta 5^b - \delta 5^d$	$\Delta = \delta 5^c - \delta 5^d$
2	-0.47	-0.64	-0.58	-0.17	-0.11	0.06
3	-0.21	0.02	0.31	0.23	0.52	0.29
4	-0.21	-0.43	-0.8	-0.22	-0.59	-0.37
5	0.24	1.74	-0.24	1.5	-0.48	-1.98
6	2.17	1.66	2.65	-0.51	0.48	0.99
1'	-0.17	-0.23	-0.42	-0.06	-0.25	-0.19
2'	2	-0.37	-0.14	-2.37	-2.14	0.23
3'	0.18	0.97	0.32	0.79	0.14	-0.65
4'	0.03	0.15	0.09	0.12	0.06	-0.06
5'	-0.02	-0.05	-0.01	-0.03	0.01	0.04
6'	0.01	0	0.01	-0.01	0	0.01

De la tabla 5 podemos observar que los carbonos que no son quirales tienen diferencias menores a 0.5 ppm, por el análisis de la (+)-deacetilboronolida **6** podemos concluir que son iguales, también considerar que los cambios en desplazamientos de carbonos que no son quirales se deben a arreglos conformacionales. Sin embargo, en este caso que conocemos la estereoquímica de las estructuras de los diastereoisómeros **5a-d**. Además, sabemos que hay cambios en las configuraciones de los carbonos quirales de los diferentes diastereoisómeros, por lo que podríamos deducir que la diferencia de desplazamiento de C6 en **5a** y **5b** es de 2 ppm y sabemos que la estereoquímica cambio de *S* a *R*, pero en C2' no hay un cambio de configuración y la diferencia de desplazamientos también es de 2 ppm. Por otro lado, las diferencias entre **5a** y **5c** hay un cambio de configuración en C1' y, sin embargo, la diferencia de desplazamientos es menor de 1 ppm, esto más que una solución nos lleva a concluir que una diferencia de 2 ppm no significa un cambio de configuración.

Para explicar estas diferencias, debemos aplicar la regla de Hoffman,¹⁷ en la Tabla 6 donde se encuentran las sumas de los desplazamientos en relación 1,3-alcoxi alcoholes y 1,2-dioles; podemos ver que para **5a** la suma C6+C2' es de 151.27 ppm mientras para **5b** es de 147.12 ppm, esto indica que en **5a** C6-O y C2'-O tienen una relación *syn* mientras que en **5b** C6-O y C2'-O guardan una relación *anti*, recordamos que la diferencia en estas sumatorias se debe a la conformación silla que da lugar la interacción por puente de hidrógeno (Figura 6, 7), lo que provoca que la relación *anti* en la conformación de silla tenga interacciones *gauche* que hacen que la señal del carbono de C6 en **5b** se desplace a campos altos.

La suma de los desplazamientos de C6+C2' es de 150.0 ppm para **5c** en relación con **5a** sabemos que no cambia la estereoquímica de los carbonos C6 y C2', es decir la relación *syn* se mantiene, pero cambia la configuración de C1' por lo que, al adoptar la conformación de

silla por la interacción por puente de hidrógeno, el O-H en C1' pasa de estar en axial en **5a** a estar ecuatorial en **5c** suprimiendo las interacciones atractivas 1,3-sin diaxiales; de esta manera sólo se ve afectado el C6 que sufre un desplazamiento a campos altos en **5c**.

La diferencia en la suma de desplazamientos para C6+C2' para **5d** es de 148.78 ppm, en relación a **5a** hay una diferencia de 2.51 ppm lo que refleja el cambio de conformación de *syn* en **5a** a *anti* en **5d**, pero además la modificación que tiene el anillo de la lactona por el equilibrio conformacional provoca una diferencia mayor ya que el O-H en C1'.

La diferencia de desplazamientos de **5b** y **5d** es de -2.14 ppm, para C2', por lo que se mantiene la relación *anti* entre C6-O y C2'-OH, pero cambia la configuración de C1' lo que afecta el desplazamiento de C2' ya que en **5b** son probables las interacciones atractivas 1,3-sin diaxiales porque el OH en C1' estaría en posición axial afectando el desplazamiento de C2', mientras que en **5d** no.

La diferencia entre **5c** y **5d** se tiene un cambio de relación de *syn* a *anti*, la configuración de C1' se mantiene por lo que en **5c** no hay interacciones *gauche* pero en **5d** si, esto se refleja en una leve diferencia en C6.

Tabla 6. Sumatoria de los desplazamientos químicos para los diastereoismeros de la tetradenolida.

	5a	5b	5c	5d	5
$\Sigma C6+C2'$	151.29	147.12	150	148.78	147.36
1,3-diol	<i>syn</i>	<i>anti</i>	<i>syn</i>	<i>anti</i>	<i>anti</i>
$\Sigma C6+C1'$	153.97	151.97	152.54	151.74	151.52
1,2-diol	-60°	-60° <i>gauche</i>	180°	60° <i>gauche</i>	<i>gauche</i>
$\Sigma C1'+C2'$	145.16	143.33	145.76	145.72	144.56
1,2-diol	-60°	-60°	180°	60°	

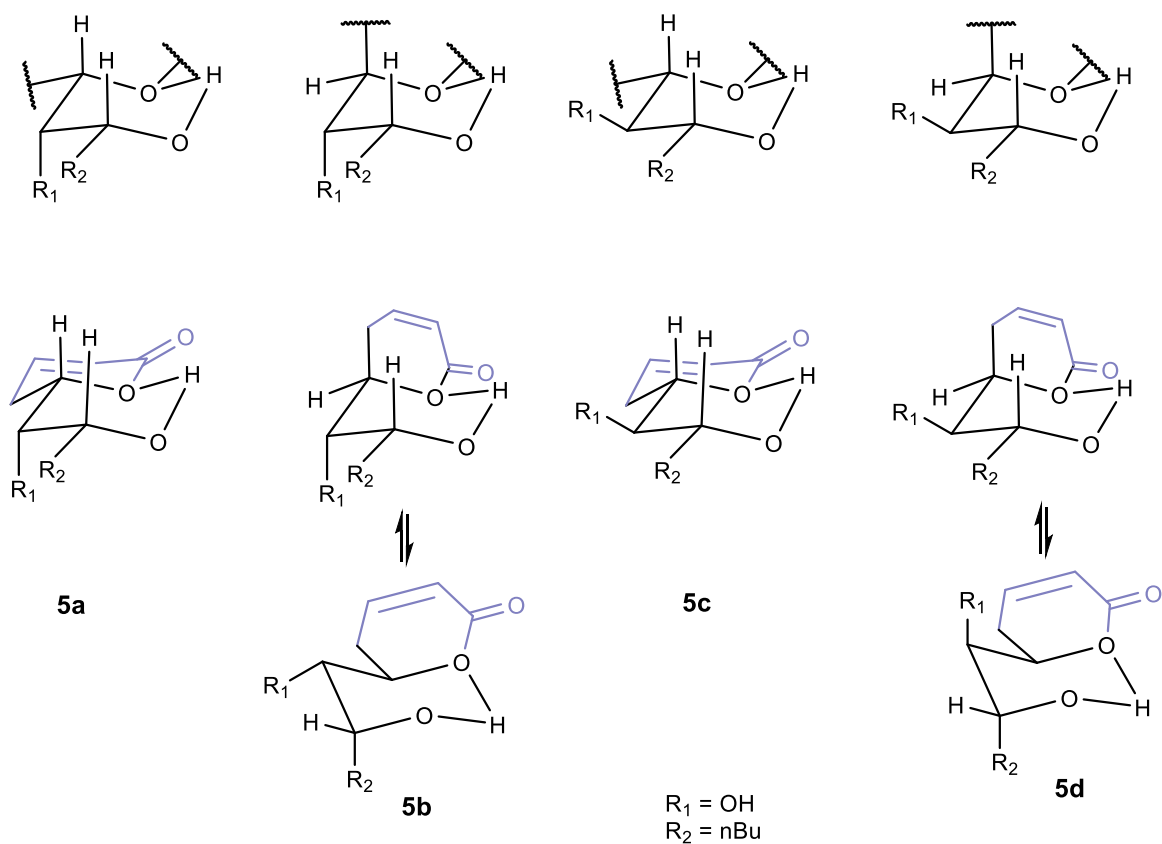
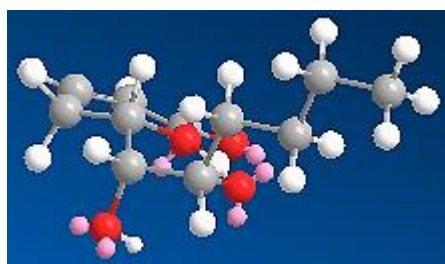
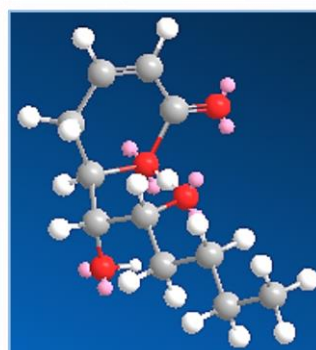


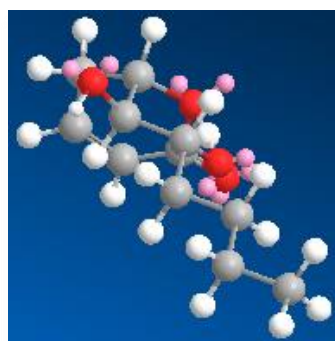
Figura 6. Relaciones *syn* y *anti* entre los diastereoismeros de la tetradenolida.



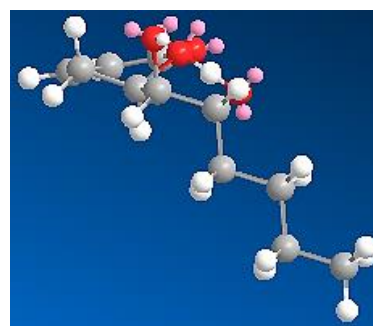
5a



5b



5c



5d

Figura 7. Representación en 3D de los diastereoisómeros de la etradenolida.

Ahora, llevaremos a cabo la comparación entre los desplazamientos de la tetradenolida natural y los diferentes diastereoisómeros y saber si algunos de ellos coinciden y por consiguiente proponer su estereoquímica (Tabla 7).

Tabla 7. Diferencias en desplazamientos químicos de **5a-d** vs **5**.

Diferencias $\delta(\text{ppm})^{13}\text{C}$				
Diastereoisomeros 5a-d y 5				
	$\Delta =$ $\delta_{5a} - \delta_5$	$\Delta =$ $\delta_{5b} - \delta_5$	$\Delta =$ $\delta_{5c} - \delta_5$	$\Delta =$ $\delta_{5d} - \delta_5$
2	-0.61	-0.14	0.03	-0.03
3	-0.19	0.02	-0.21	-0.5
4	-0.42	-0.21	0.01	0.38
5	-0.06	-0.3	-1.8	0.18
6	2.89	0.72	1.23	0.24
1'	-0.44	-0.27	-0.21	-0.02
2'	1.04	-0.96	1.41	1.18
3'	0.14	-0.04	-0.83	-0.18
4'	0.1	0.07	-0.05	0.01
5'	-0.02	0	0.03	-0.01
6'	0.01	0	0.01	0

Primero descartamos las diferencias menores a 0.8 de carbonos que no son quirales y nos enfocamos a las diferencias de los carbonos quirales. Se observa que la diferencia de desplazamientos más grande es entre **5a** y **5**, esto indica que **5** tiene una relación *anti* entre C6-O y C2'-OH, podemos descartar entonces que **5** tenga la esteoquímica de **5a** o **5c**. De los otros diastereoisomeros podemos ver que las diferencias son mayores entre **5b** y **5** que entre **5d** y **5**, pero en **5d** hay una diferencia mayor de 1 ppm para C2'. Si analizamos la Tabla 6 vemos que las sumas 1,3-alcoxi alcoholes y 1,2-dioles para **5** son casi iguales a las de **5b**, no así con **5d**, las diferencias superan 1 ppm, debido al cambio en la configuración de C1' esto hace que en la conformación alternada de C6-Oy C1'-OH tienen un ángulo diedro de -60° en **5b** y de 60° en **5d**.

Por otro lado, si comparamos la suma C6+C2' para **6** con la suma para **5**, vemos que la suma para **6** es de 151.27 ppm en promedio mientras que para **5** es de 147.36 ppm, por lo que podemos concluir que la tetradenolida reportada por Puyvelde en realidad es un compuesto diferente de la (+)-deacetilboronolida, además podemos proponer que **5** tiene la misma estereoquímica de **5b**, (6*R*,1'*S*, 2'*R*)-tetradenolida y además es un sólido.

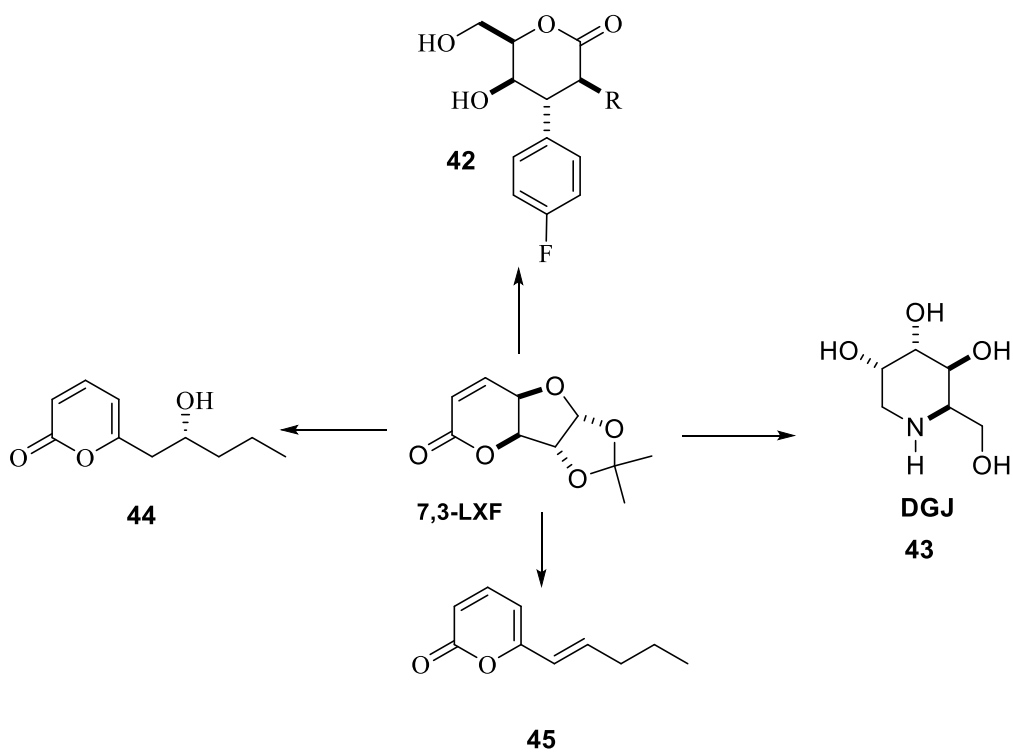
9. SÍNTESIS DE LA TETRADENOLIDA TRUNCADA.

Después de haber hecho el análisis sobre la (+)-deacetilboronolida **6** y confirmado que la estereoquímica propuesta para este compuesto es correcta y haber asignado la estereoquímica de la tetradenolida **5**, nos proponemos sintetizar una tetradenolida truncada **19** a partir de la lactona 7,3-LXF, esta lactona ha resultado ser un extraordinario quirón en la síntesis de **42**,²⁶ **43**,²⁷ **44**²⁸ y **45**.²⁷ (Esquema 14)

²⁶Ramírez, E.; Quintero, L.; Meza-León, R. L.; Sosa-Rivadeneira, M.; Cruz-Gregorio, S.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5751-5754.

²⁷Ramírez, E.; Meza-León, R.L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Cruz-Gregorio, S.; Sartillo-Piscil, F. *Chemistry Select*, **2017**, *2*, 1-5.

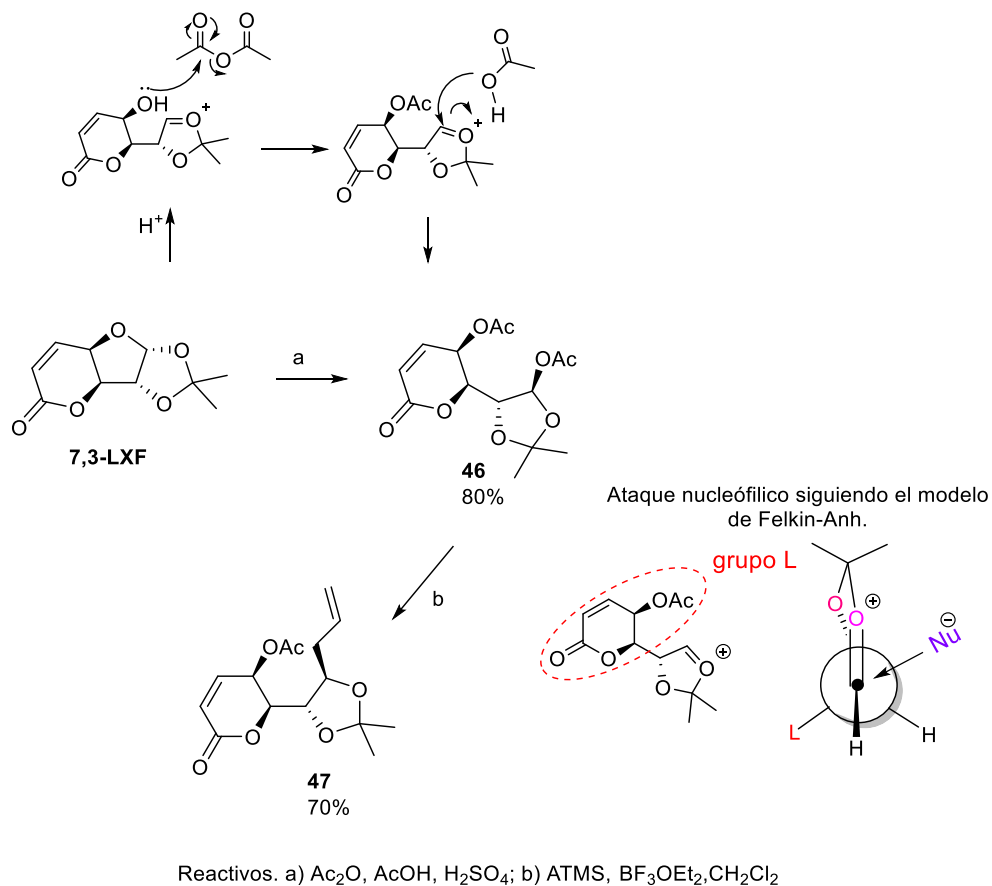
²⁸Pérez-Bautista, J. A.; Meza-León, R. L.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4560-4562.



Esquema 14

Siguiendo nuestra propuesta retrosintética planteada en el esquema 9, la lactona **7,3-LXF**, fue sometida a la apertura selectiva del anillo furánico, empleando una mezcla de Ac_2O , AcOH y H_2SO_4 dando como resultado el producto diacetoxilado **46** en un 80% de rendimiento. La formación de **46** sigue un curso termodinámico, donde la apertura del furano libera la tensión angular que genera el sistema de tres ciclos fusionados de cinco miembros. Con el objetivo de incrementar la cadena en el compuesto **46** fue sustituido el grupo OAc de la cadena lateral por un grupo alilo de forma diastereoselectiva utilizando aliltrimetilsilano (ATMS) como nucleófilo en presencia de BF_3OEt_2 como ácido de Lewis. El mecanismo de reacción nos indica la formación de un ion oxocarbenio, en donde el sistema

lactónico bloquea la cara *Si* de la molécula dirigiendo de esta manera la estereoselectividad del ataque nucleofílico, obteniendo **47** con un rendimiento del 70%. (Esquema 15)

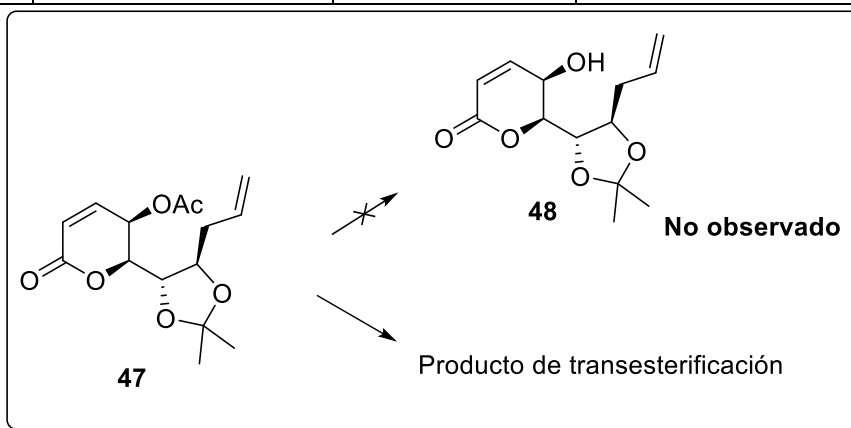


Esquema 15. Síntesis del precursor **47** a partir del quirón 7,3-LXF.

Posteriormente, se realizaron pruebas para hidrolizar el grupo OAc y obtener el alcohol **48** mediante condiciones básicas y ácidas, esto con la intención de llevar a cabo una desoxigenación de Barton. Los resultados de esta reacción no fueron satisfactorios ya que bajo condiciones básicas se lleva a cabo una transesterificación del anillo lactónico. En condiciones ácidas no se observa la formación de producto, solo se recupera la materia prima. (Tabla 8)

Tabla 8. Pruebas de hidrolisis del OAc mediante condiciones básicas y acidas.

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

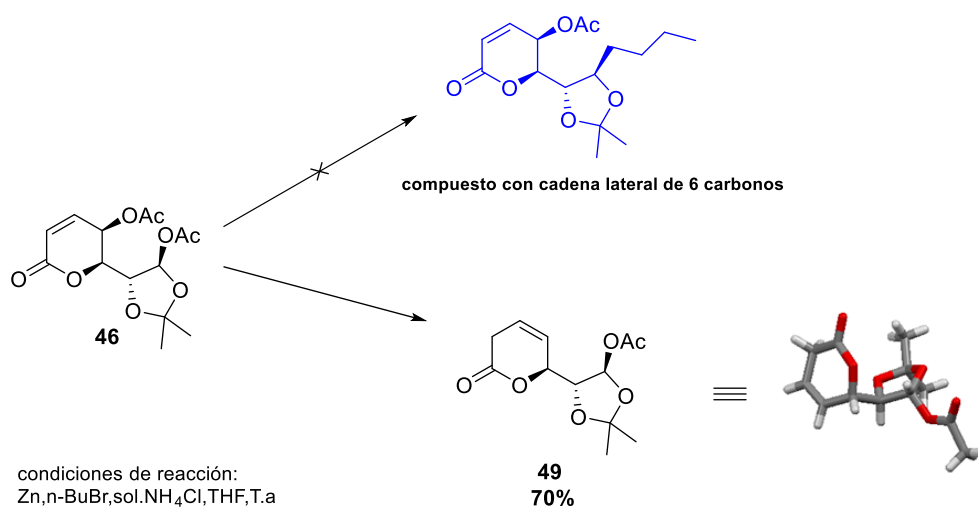


Por otro lado, se buscó ampliar la cadena lateral aplicando la metodología utilizada por Luche y colaboradores²⁹ para adicionar un grupo alilo a carbonilos de aldehídos y cetonas bajo condiciones acuosas. Esta metodología fue utilizada posteriormente por Das y colaboradores³⁰ quienes adicionan halogenuros de alquilo no activados a derivados acilos de aductos de Baylis–Hillman para producir alquenoatos. Al parecer los zincatos obtenidos de halogenuros de alquilo bajo estas condiciones son lo suficientemente nucleofílicos para ser adicionados a grupos carbonilo. Con esta información, decidimos probar estas condiciones

²⁹ C. Einhorn,; J. L. Luche. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1987**, 322, 177-183

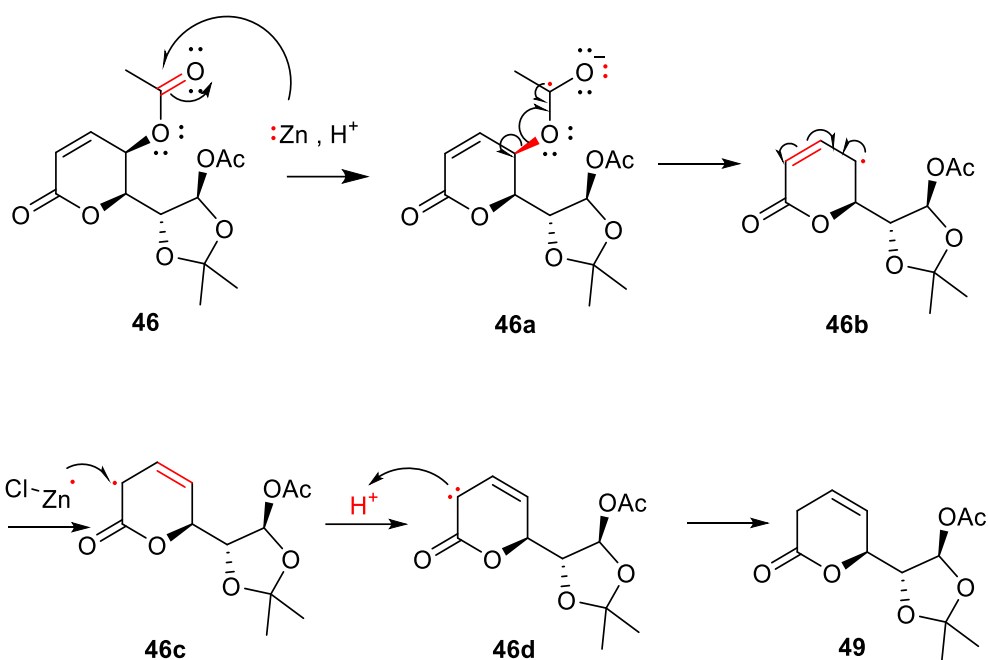
³⁰ B. Das,; J. Banerjee,; G. Mahender,; A. Majhi. *Org. Lett.* **2004**, 6, (19), 3349-3352.

(un halogenuro de alquilo, Zn en polvo y NH₄Cl solución acuosa) para la sustitución del OAc con un grupo *n*-butilo y alargar la cadena lateral del compuesto diacetilado **46**, a través de la formación de un organozinc con *n*-bromobutano con la intención de tener completa la cadena de 6 carbonos presentes en la (6*S*,1'*S*,2'*R*)-tetradenolida **5a**. No logramos llevar a cabo la sustitución del grupo OAc de la cadena lateral, pero sorprendentemente se observó la desacetoxilación-reductiva de **46** con un 70% de rendimiento, dando origen al compuesto **49**. (Esquema 16)



*Esquema 16. Desacetoxilación reductiva del compuesto **46** para obtener **49**.*

Debido a que el zinc tiene todos sus orbitales atómicos ocupados, este puede fungir como un agente donador de electrones y es en lo que nos basamos para construir una hipótesis del posible mecanismo de reacción. (Esquema 17)



Esquema 17. Mecanismo propuesto para la desacetoxilación reductiva.

El Zinc puede ser activado en medios ligeramente ácidos, lo que le permite poder donar electrones de una forma radicalaria, así, el zinc cede un electrón al oxígeno del grupo acetoxi del anillo de la lactona **46** rompiendo homolíticamente el enlace pi del carbonilo generando un anión en el oxígeno y un radical en el carbono **46a**, este radical a su vez evoluciona rompiendo homolíticamente el enlace C-O, desplazando un ion acetato y generando un radical carbono en posición alílica de **46b**; el cual puede ser estabilizado por resonancia llevando a un nuevo radical alílico pero a su vez alfa al carbonilo de la lactona **46c**, por lo que es más estable y por último el Zinc vuelve a donar otro electrón, permitiendo que en el carbono alfa al carbonilo se encuentre un carbanión **46d** que rápidamente atrapa un protón del medio, en cuanto al Zinc, es estabilizado con los iones cloro presentes en el medio formando ZnCl_2 y acetato de zinc. (Esquema 17)

La configuración del centro quiral C2' en **46** se confirmó mediante la determinación de la estructura monocristalina del compuesto **49**. Este compuesto cristaliza en el grupo espacial $P2_12_12_1$, y la configuración absoluta se determinó como (6*S*, 1'*R*, 2'*R*).

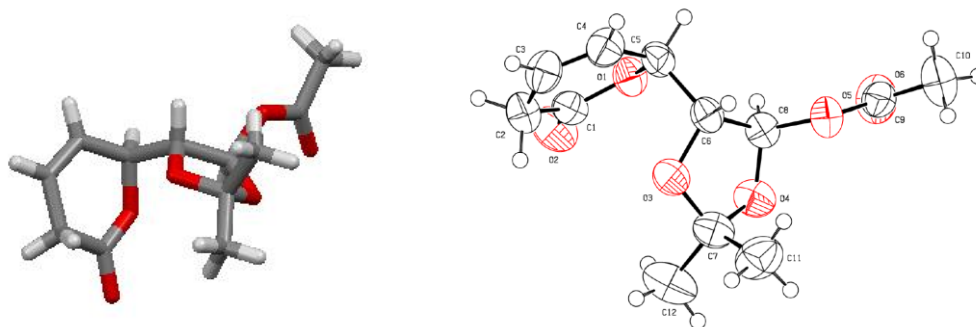
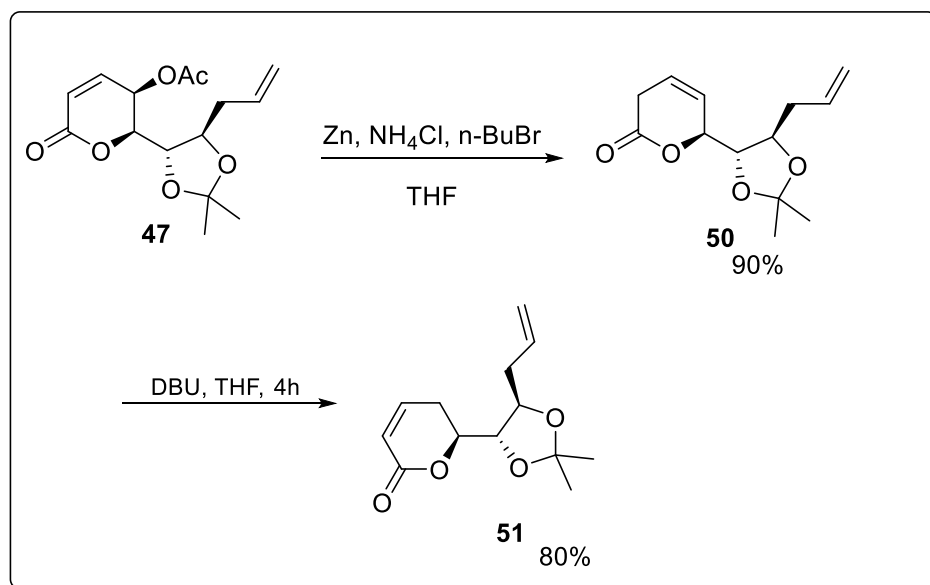


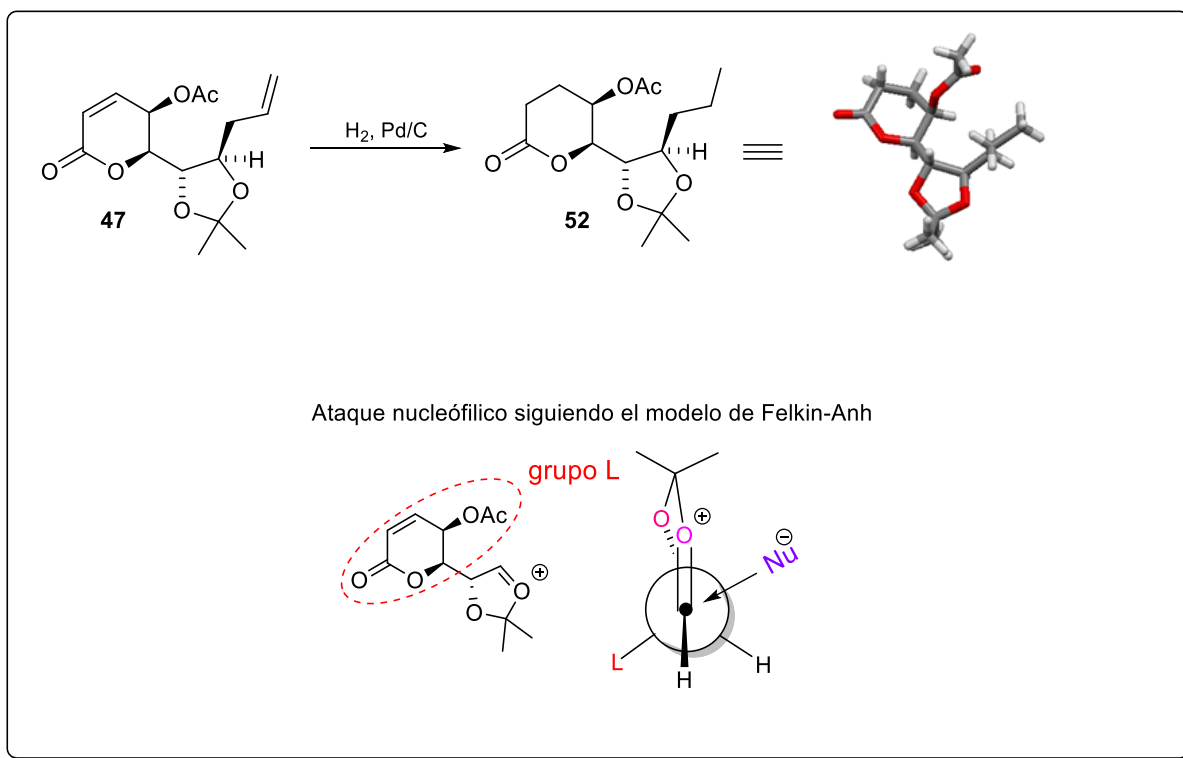
Figura 8. Estructura monocristalina, resultado del análisis de rayos X.

Una vez teniendo **49** aplicamos las mismas condiciones de reacción al compuesto alilado **47** con lo que se logró la desacetoxilación generando el compuesto desacetoxilado **50** en un 80% de rendimiento, este enseguida fue isomerizado con DBU para reestablecer el sistema α,β -insaturado generando el compuesto **51**. (Esquema 18)



Esquema 18. Desacetoxilación reductiva del compuesto alilado **47** y posterior isomerización.

Las primeras pruebas de la reducción selectiva del doble enlace del grupo alílico se realizaron con el compuesto alilado acetilado **47**. Sin embargo, nunca fue posible la reducción selectiva del doble enlace alílico. De este modo el compuesto obtenido fue **52** el cual al cristalizar permitió realizar el análisis de difracción de rayos X y de este modo conocer la estereoquímica de C2' y corroborar que efectivamente el paso de la reacción de alilación es explicada por el modelo de Felkin, generando una configuración absoluta de (5*R*,6*R*,1'*S*,2'*R*) para el compuesto **52**. (Esquema 19)

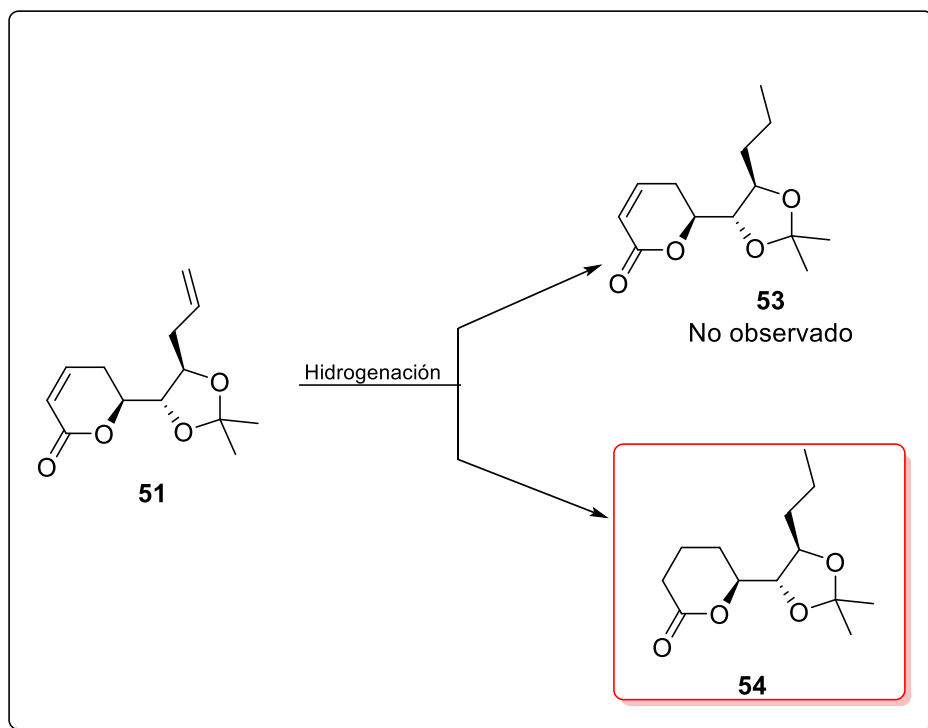


Esquema 19. Obtención de **52** por hidrogenación de **47**.

Observando lo anterior se realizaron pruebas buscando la reducción selectiva del grupo alilo sometiendo al compuesto **51** a una hidrogenación catalítica utilizando varios catalizadores de Pd y Pt esperando una hidrogenación selectiva que daría el compuesto **53**; sin embargo, se lleva a cabo una hidrogenación exhaustiva de ambos dobles enlaces. Se realizó una última prueba preparando el catalizador de Wilkinson,³¹ el cual se reporta en la literatura como un catalizador selectivo para reducción de dobles enlaces terminales; sin embargo, aun con este catalizador se produce la doble reducción generando el compuesto

³¹ Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. J. *Chem. SOC.*, **1966**, (A), 1711-1732.

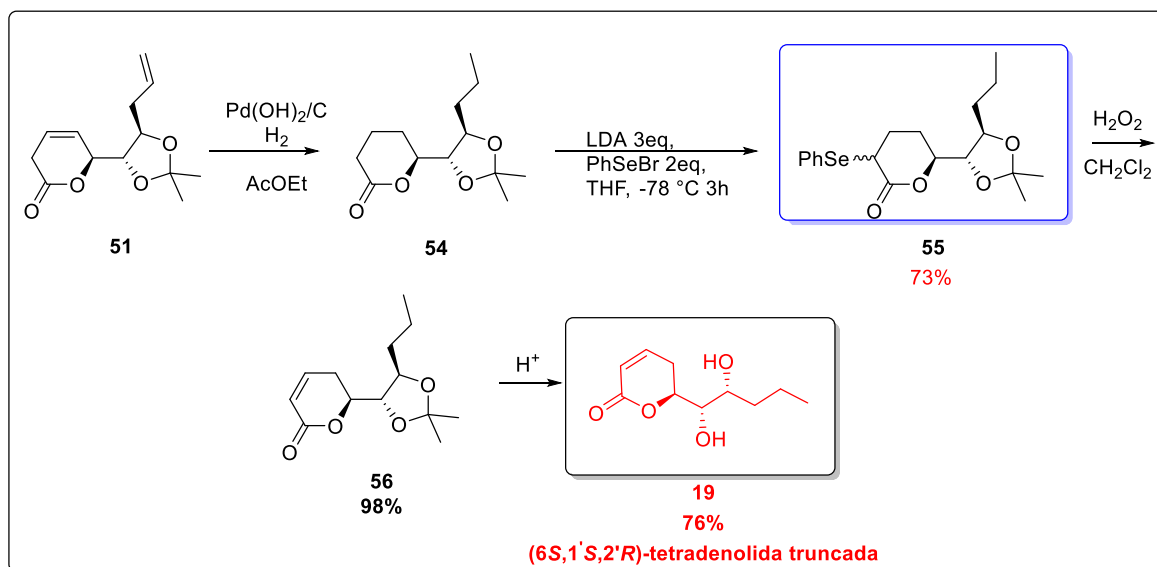
54, observando con esto que no es posible llevar a cabo una reducción selectiva del doble enlace alílico. (Esquema 20)



Ensayo	Producto
Pd(OH) ₂ /C, AcOEt, H ₂	54
Pd/C, AcOEt, H ₂	54
Pt/C, AcOEt, H ₂	54
Pd/C, TMSH, THF	54
Wilkinson Cat., AcOEt, H ₂	54

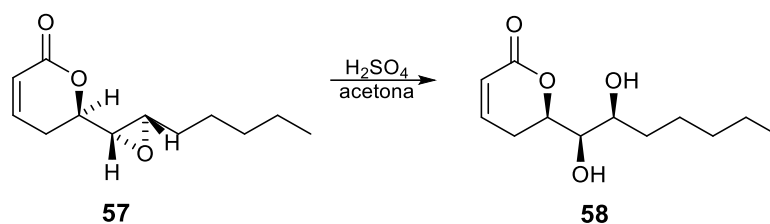
Esquema 20. Pruebas de reducción selectiva al doble enlace alílico.

Ya que no es posible la reducción selectiva al doble enlace alílico se prosiguió a realizar una α -selenación de **54** con LDA y PhSeBr a -78°C proporcionando el producto selenado **55**. Este compuesto selenado se sometió a una reacción de eliminación oxidativa utilizando H_2O_2 al 50%, generando la insaturación α,β al grupo carbonilo del anillo lactónico, correspondiente al compuesto deseado **56** con un rendimiento de 98%. Finalmente, a través de una hidrólisis ácida, este compuesto se convirtió a la (6*S*, 1'*S*, 2'*R*)-tetradenolida *Truncada* **19**. (Esquema 21)



Esquema 21. Obtención de la (6*S*, 1'*S*, 2'*R*)-tetradenolida truncada.

En 1988 Rúveda sintetiza el compuesto **58** a partir del hidrólisis del epóxido **57**, (esquema 22) el cual de acuerdo con la regla de Hoffmann tiene una relación C6-O y C2'-OH *syn*, lo reporta como un jarabe con un espectro de RMN de ^{13}C δ (ppm) 163.6, 145.8, 120.7, 25.3, 79.9, 73.9, 71.2, 33.6, 31.7, 25.7, 22.6, 14. Si lo comparamos con **5a** y **19**. (Tabla 9)



Esquema 22. Síntesis de 58 por hidrolisis del epóxido 57.

Tabla 9. Desplazamientos químicos de 5a vs 19 vs 58.

				$\Delta = \delta_{5a} - \delta_{19}$	$\Delta = \delta_{5a} - \delta_{58}$	$\Delta = \delta_{19} - \delta_{58}$
	5a Jarabe [α] _D ¹⁷ -54 (c 0.30, CHCl ₃)	19 Jarabe [α] _D ²² -50.9 (c 0.08, CHCl ₃)	58 Jarabe [α] _D ^T No reportada			
2	163.41	163.61	163.6	-0.2	-0.19	0.01
3	120.76	120.75	120.7	0.01	0.06	0.05
4	145.69	145.83	145.8	-0.14	-0.11	0.03
5	25.73	25.76	25.3	-0.03	0.43	0.46
6	80.05	80.04	79.9	0.01	0.15	0.14
1'	73.92	74.01	73.9	-0.09	0.02	0.11
2'	71.24	70.95	71.2	0.29	0.04	-0.25
3'	33.6	35.99	33.6	-2.39	0	2.39
4'	27.77	18.83	31.7			
5'	22.6	13.99	25.7			
6'	14.01		22.6			
7'			14.0			

Cuando analizamos las diferencias entre **5a**, **19** y **58**, nos llamó la atención el hecho de que estas son realmente marginales (Tabla 10). Podemos observar que incluso en los carbonos quirales C6, C1 'y C2' tienen desplazamientos químicos casi idénticos, aunque **58**

tiene una estereoquímica diferente en comparación con **5a** y **19**. En realidad, estos tres compuestos podrían formar una serie homóloga, donde la longitud de la cadena lateral varía, pero esta variación no parece afectar los desplazamientos químicos de RMN. Sorprende incluso que la rotación específica tiene el mismo signo en **5a** y **19** la diferencia cae dentro del error experimental, mientras en **58** esperaríamos tuviera el signo opuesto, pero con la misma magnitud. (Tabla 10)

Tabla 10. Comparación espectroscópica de rotación óptica y desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C .

	(6R,1'R,2'S)- homotetradenolide 58	(6S,1'S,2'R)- tetradenolide 5a	Truncated (6S,1'S,2'R)-tetradenolide 19
$[\alpha]_D$	No reportada	-54 (c 0.30, CHCl_3)	-50.9 (0.08, CHCl_3)
$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)	H6 = 4.45 H1' = 3.60 H2' = 3.97	H6 = 4.58 H1' = 3.53 H2' = 3.77	H6 = 4.56 H1' = 3.50 H2' = 3.79
$^{13}\text{C-NMR}$ δ (ppm)	C6 = 79.9 C1' = 73.9 C2' = 71.2	C6 = 80.05 C1' = 73.92 C2' = 71.24	C6 = 80.04 C1' = 74.01 C2' = 70.95

Aplicando la regla de Hoffman para sistemas 1,3-alcoxi alcoholes vemos que las sumas indican que los tres compuestos guardan la misma relación *anti* entre C6-O y C2'-OH, lo mismo sucede en la relación entre C6 y C1', C1' y C2', esto indica que los centros quirales guardan la misma relación espacial. (Tabla 11)

Tabla 11. Sumatoria de desplazamientos químicos de **5a**, **19** y **58**.

	5a	19	58
$\Sigma C6+C2'$	151.29	150.99	151.1
1,3-diol			
$\Sigma C6+C1'$	153.97	154.05	153.8
1,2-diol			
$\Sigma C1'+C2'$	145.16	144.96	145.1
1,2-diol			

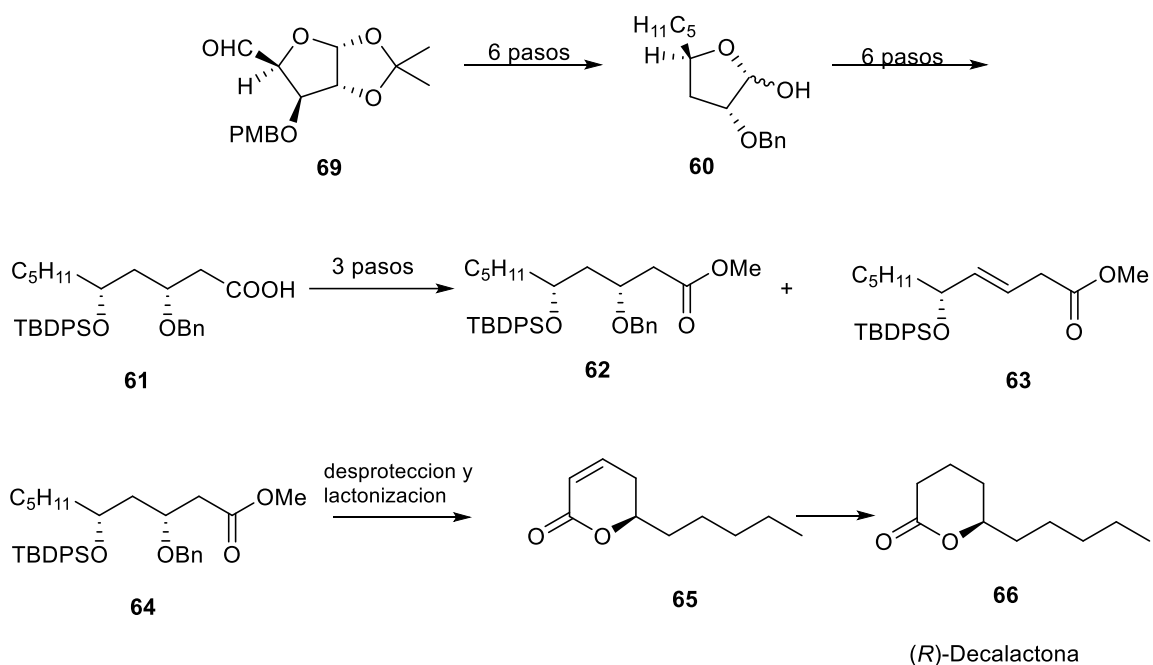
10. CONCLUSIONES

El uso de los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C mostró ser de gran ayuda para asignar la configuración de un compuesto natural. Aplicando el método de diferencias sólo nos indica para el caso de este tipo de sistemas como las 5,6-dihidro- α -pironas 6-sustituidas con cadenas hidroxiladas, las diferencias entre los desplazamientos inferiores a 1 ppm caen dentro del error experimental, por lo que pueden considerarse iguales. Sin embargo, diferencias superiores no dan certeza de que haya un cambio en la configuración. La regla de Hoffman para sistemas 1,3-alcoxi alcoholes resulta ser una herramienta útil para la asignación de la configuración relativa si se tienen por lo menos dos sistemas para comparar, o la configuración absoluta si tenemos sistemas de referencia como en el caso de los diastereoisómeros de Makabe y una incógnita que es el producto natural como la tetradenolida. La síntesis de un análogo como la tetradenolida truncada provee evidencias de la eficiencia del método al poder confirmar que una estereoquímica determinada da desplazamientos reproducibles sin importar el tamaño de la cadena hidrocarbonada.

11. DECALACTONA

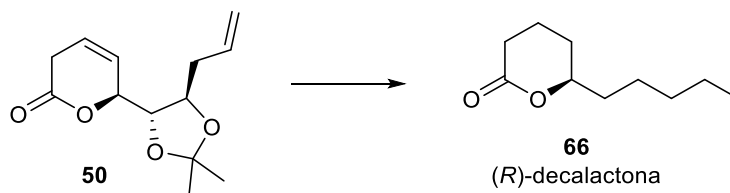
La (*R*)-decalactona aislada por primera vez en el producto de la manzana de anacardo *Anacardium occidentale*, un árbol de Brasil. Vinod K. Singh reporta la síntesis de la (*R*)-decalactona en 16 pasos partiendo de la *D*-glucosa como sintón quiral con la cuál obtiene el aldehído **59**.³² Este aldehído es sometido a una reacción de Wittig para alargar la cadena, una desoxigenación de Barton de la posición 3 para obtener al hemiacetal **60**. Posteriormente se lleva a cabo la apertura del anillo del furano y oxidación para obtener al intermediario **61**. Después de 6 pasos se generó **62** y **63**. Al realizar la eliminación del grupo TBDPS en el éster **64**, usando CBr₄/MeOH, dio como resultado el producto lactonizado **65** (*R*)-massoilactona el cual tras su hidrogenación con Pd/C en MeOH generó la (*R*)-decalactona **66**. (Esquema 23)

³² Garg, A.; Singh, Vinod, K.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8677–8682.



Esquema 23. Síntesis de la (R)-decalactona propuesta por Vinod.

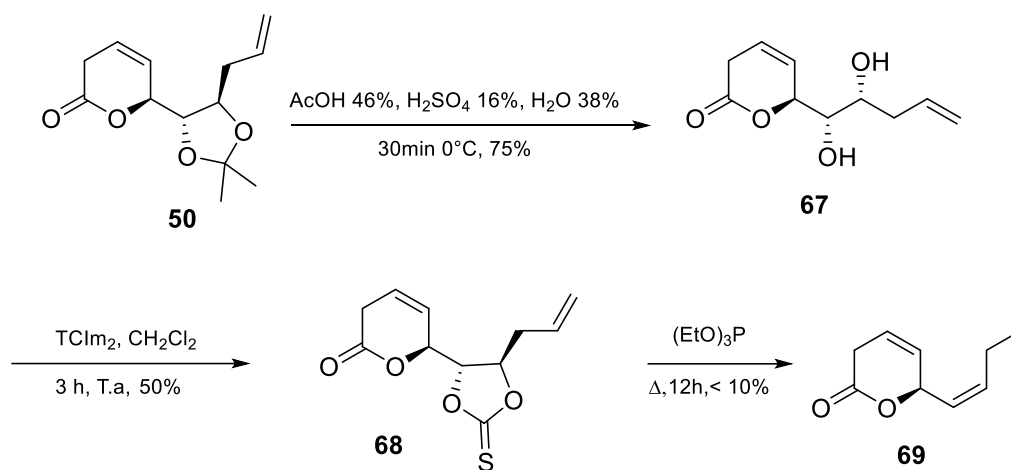
En nuestra síntesis de **66**, se partió del intermediario avanzado **50**, el cual es previamente obtenido a partir del sintón 7,3-LXF. (Esquema 24)



Esquema 24. Síntesis de **66** partiendo del intermediario avanzado **50**.

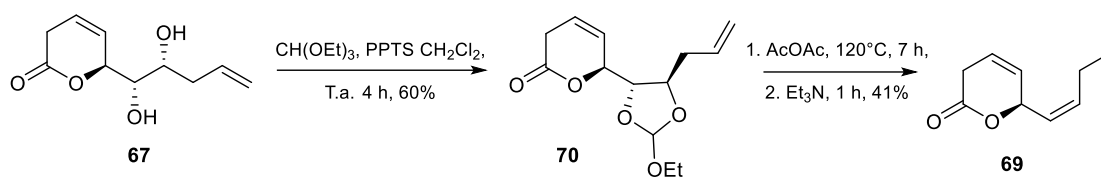
Empezamos la síntesis al remover el dimetil dioxolano, utilizando una solución de AcOH 46%, H₂SO₄ 16%, H₂O 38%. Después de 30 min a una temperatura de 0°C se obtuvo el diol

67 con un rendimiento del 75%. A continuación, se sometió a **67** a una olefinación de Corey-Winter con tiocarbonildiimidazol para formar la olefina **69** en bajos rendimientos. (Esquema 25)



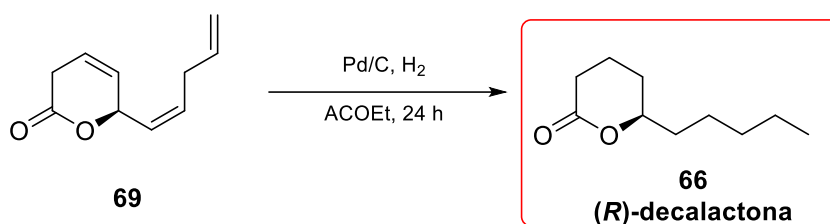
Esquema 25. Olefinación de **69** mediante olefinación de Corey-Winter.

Debido a la inestabilidad del compuesto tiocarbonato, nos dimos la tarea de hacer una reacción de olefinación de Eastwood la cual consiste en formar un carbonato con el 1,2 diol **67** con $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (ortoformiato de etilo) y PPTS en diclorometano como disolvente a temperatura ambiente durante 14 horas, obteniendo **69** con un rendimiento del 60% y posteriormente su olefinación se llevó a cabo con anhídrido acético en un tubo sellado a 120°C durante 7 horas al término del cual se enfrió y agregó Et_3N agitando por 1 hora más, dando como resultado la olefina **69** con un rendimiento del 41%. (Esquema 26)



Esquema 26. Olefinación de Eastwood

El último paso de nuestra síntesis fue la hidrogenación, esta se logró utilizando tanto $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ o Pd/C suspendido en una solución de **69** en AcOEt bajo presión de hidrógeno durante 24 horas dando como producto la decalactona **66**.



Esquema 27. Obtención de la (R)-decalactona **66**, mediante la hidrogenación catalítica.

Al comparar nuestra (R)-decalactona con dos de las que fueron reportadas en la literatura, nos dimos cuenta que existe una perfecta coincidencia con la reportada por Vinod³³, tanto en el espectro de RMN^1H como en el de RMN^{13}C , sin embargo, no es así con

³³ Ashish, G.; Vinod, K. S. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 8677-8682.

la que fue reportada por Yadav³⁴ en la cual existe una diferencia en el espectro de ¹H RMN: no reporta las señales arriba de 2 ppm. (Tabla 12)

Tabla 12. Comparación de RMN.

	(R)-decalactona Vinod	(R)-decalactona 66	(R)-decalactona Yadav
	No reportado	Líquido incoloro aroma a coco	Líquido incoloro
	No reportado	$[\alpha]_D^{20} = +56.7^\circ$	$[\alpha]_D^{25} = +52.2^\circ$
	$\delta(\text{ppm})/400\text{MHz}$	$\delta(\text{ppm})/500\text{MHz}$	$\delta(\text{ppm})/200\text{MHz}$
¹H-NMR δ (ppm)	0.89 (t, J=6.56 3H) 1.25-1.31 (m 12H) 2.46-2.56 (m 2H) 4.14-4.29 (m 1H)	0.89 (t, J=7.9 3H) 1.26-1.92 (m 12H) 2.41-2.6 (m 2H) 4.25-4.3 (m 1H)	0.9 (t, J=6.8 3H) 1.21-1.62 (m 14H) 4.19-4.3 (m 1H)
¹³C-NMR δ (ppm)	14.1 18.6 22.6 24.7 27.9 29.6 31.7 35.9 80.7 172.1	14.0 18.5 22.5 24.6 27.8 29.5 31.6 35.8 80.7 172.1	13.8 18.3 22.3 24.9 27.6 29.3 31.4 falta 80.5 172.0

³⁴ Sabitha, G.; Bhaskar, V.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8179–8181.

12. (-)-PESTALOTIN Y 7-HIDROXIPESTALOTIN

El (-)-Pestalotin **71** un metabolito producido por hongos como: *Pestalotia cryptomeriaeeola* (hongo patógeno de las plantas, Figura 9),³⁵ *Pencillium sp* y *Pestalotiopsis sp*,³⁶ ha mostrado una acción sinérgica con la Gibberellina A3 (GA3), una fitohormona que actúa como moderador del crecimiento de las plantas. Además, **71** ha mostrado poseer propiedades antifúngicas y citotóxicas contra células cancerígenas humanas.³⁷ El 7-hidroxipestalotin **72**, comparte las mismas actividades que **71**, aunque con un efecto moderado.³⁸

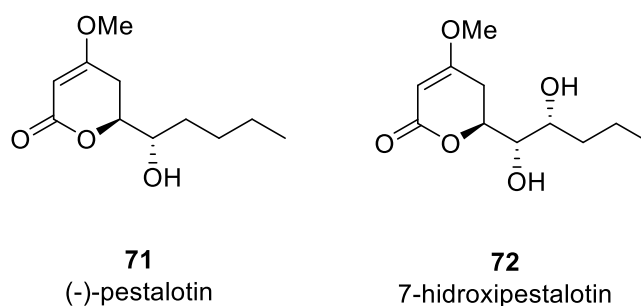


Figura 9. (-)-pestalotin y 7-hidroxipestalotin.

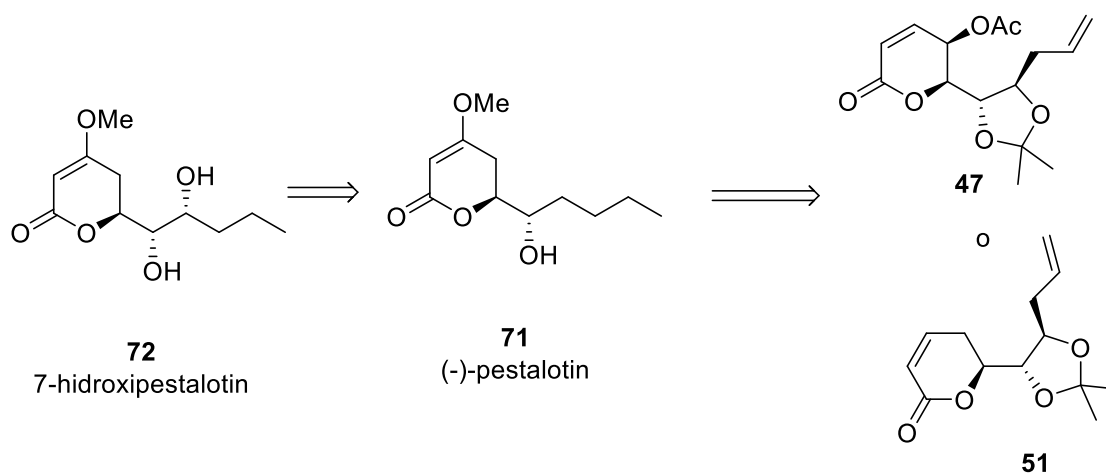
Nos propusimos que a partir de **47** o **51** podríamos obtener a **72** en primera instancia y después **71**, tomando en consideración que estos compuestos ya poseen los centros estereogénicos de C1' Y C2' definidos y que corresponden a las moléculas objetivo. (Esquema 28)

³⁵ Kimura, Y.; Tamura, S. *Agr. Biol. Chem.* **1972**, *36*, 1925-1930.

³⁶ Ellestad G. A.; Mcgahren W. J.; Kunstmann M. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2045-2057.

³⁷ Wu, L-S.; Jia, M.; Chen, L.; Zhu, B.; Dong, H-X.; Si, J.P.; Peng, W.; Han, T. *Molecules* **2016**, *21*, 14.

³⁸ Kimura Y.; Hamasaki T.; Nakajima H. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 1649-1650.



Esquema 28. Propuesta retrosintética para 72 y 71.

Por la importancia que reviste al (-)-pestalotin **71**, existen un gran número de propuestas sintéticas para obtener a **71** y a su enantiómero.^{39,40,41} La primera síntesis es la reportada por Wang Z.-M. en 1997.⁴² En 2004 Rao B. V. y colaboradores⁴³ llevaron a cabo una síntesis asimétrica para llegar al (-)-Pestalotin **71**. Usaron OsO₄ como catalizador en la dihidroxilación asimétrica de Sharpless para generar así dos centros quirales en **74**. La apertura regioselectiva del epóxido **78** utilizando un reactivo de Grignard produjo **79**, que enmascara un β-cetoéster el cual se obtiene después de una reducción de Birch y una respectiva ozonólisis (**77** a **78**). (Esquema 29)

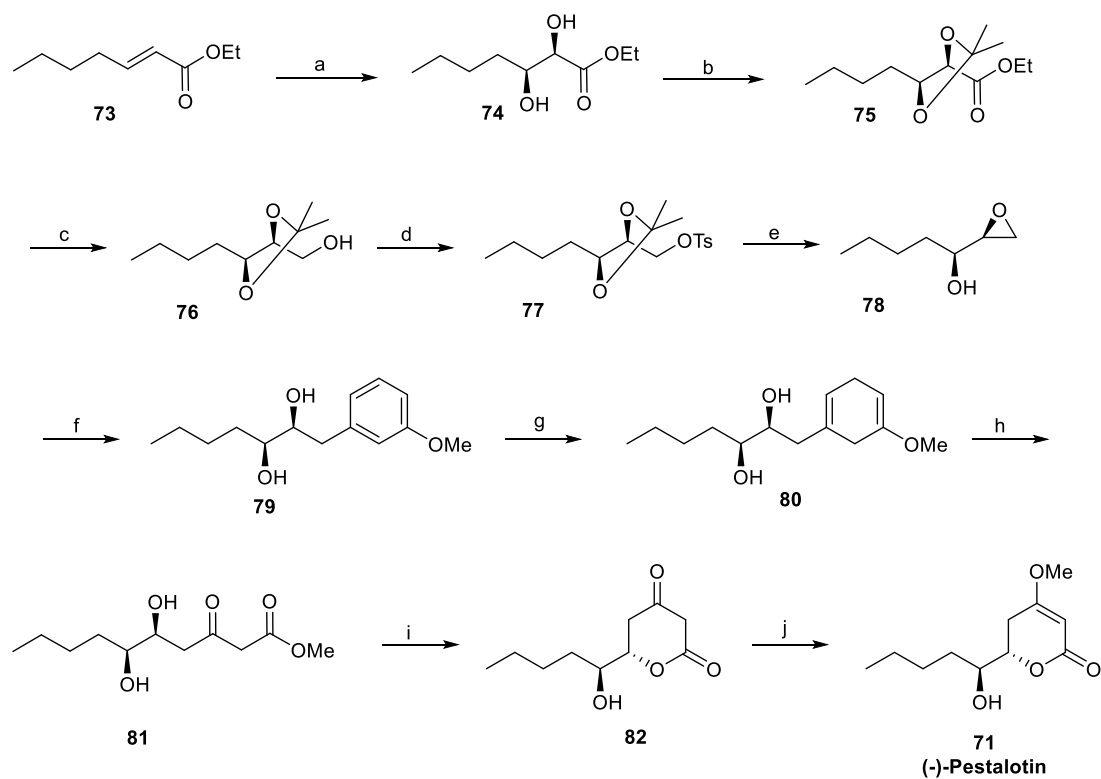
³⁹ Kimura, Y.; Tamura, S. *Agr. Biol. Chern.* **1974**, *38*, 875-876.

⁴⁰ Izawa, T.; Mukaiyama T. *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 409-412.

⁴¹ Midland, M.; Graham, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4294-4296.

⁴² Wang, Z.M.; Shen, M. *Tetrahedron Asym.* **1997**, *8*, 3393-3396.

⁴³ Kumar, A. S.; Bhaket, P.; Rao, B. V. *ARKIVOC* **2005**, *iii*, 74-82.

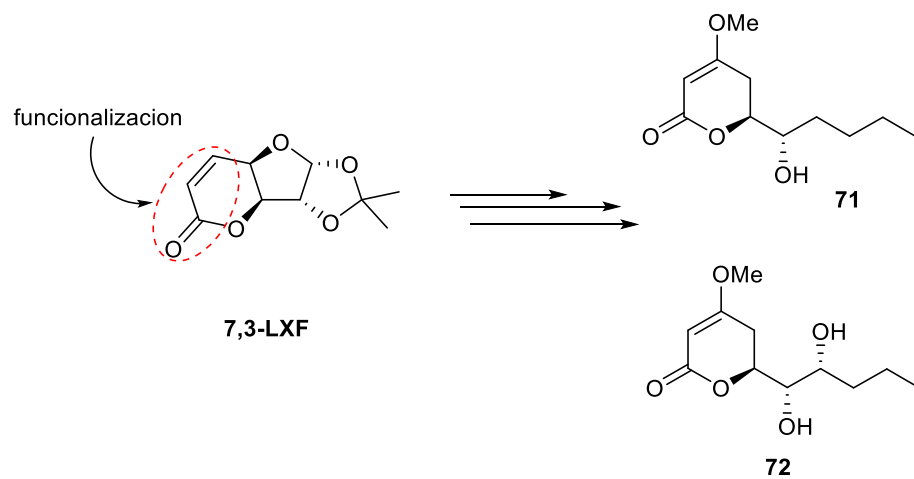


Condiciones de reaccion; a) OsO_4 , $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$, K_3FeCN_6 , K_2CO_3 , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1), 16h, 0°C , 71%, 97.35% ee; b) 2,2 DMP, cat. $p\text{-TsOH}$, CH_2Cl_2 , t.a., 16h, 98%; c) LiCl , NaBH_4 , EtOH , THF , 0°C a t.a. 16h, 76%; d) TsCl , Et_3N , cat. DMAP , CH_2Cl_2 , 0°C a t.a., 4h, 85%; e) i) $P\text{-TsOH}$, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1), t.a., 20h; ii) K_2CO_3 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1), 19h, t.a., 68%; f) Mg , 3-bromoanisole, cat. CuI , THF , -20°C , 3.5h, 75%; g) Li (80eq)/liq. NH_3 , THF , -78°C , EtOH , 1h; h) O_3 , CH_2Cl_2 , Sudan-III , -78°C , Me_2S , 30min.; i) NaOH , THF , t.a., 1.5h, 10%; j) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , CH_3COCH_3 , t.a., 14h, 60%.

Esquema 29. Síntesis de 71 por B. V. Rao y colaboradores.

12.1. Objetivo.

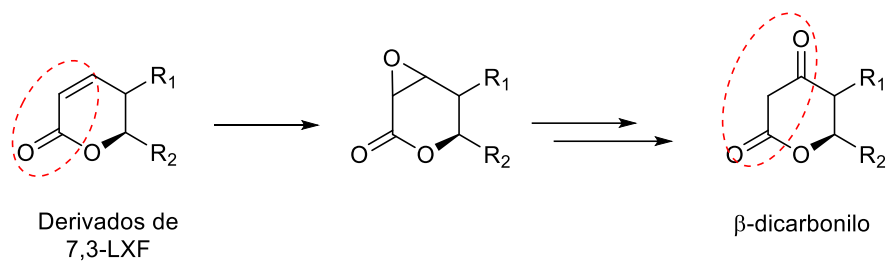
Nuestro objetivo particular en esta ocasión fue funcionalizar la posición β del anillo de la lactona.



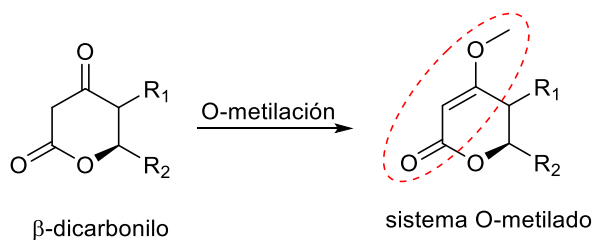
Esquema 30. **7,3-LXF** como materia de partida para la síntesis de **71** y **72**.

12.2. Planteamiento sintético.

1. Epoxidación del doble enlace para generar un sistema β -dicarbonílico.



2. Enolización y estabilización con una O-metilación del oxígeno en posición β , con MeI como electrófilo.

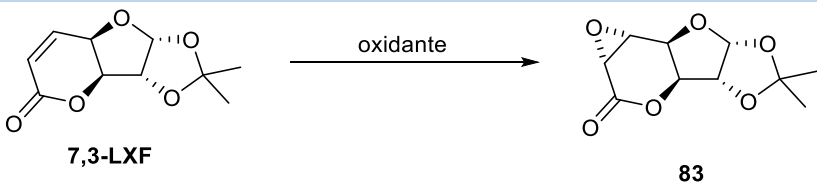


12.3. Discusión de resultados.

Para llevar a cabo la epoxidación, en primer lugar tomamos como molécula de estudio a la lactona **7,3-LXF**, se realizaron distintos experimentos para encontrar una técnica adecuada y condiciones óptimas para poder llevar a cabo la epoxidación del sistema α,β -insaturado.

Como se puede observar en la Tabla 13 el mejor agente oxidante es el dimetildioxirano,⁴⁴ el cual es generado *in situ*, mediante la reacción de OXONE® y acetona en un medio básico (CH₃CN: solución saturada de NaHCO₃). El ion del peroxiácido realiza un ataque nucleofílico al carbono carbonilo de la acetona, rompiendo el enlace pi (C-O) generando el ion alcóxido. El ion alcóxido realiza un ataque nucleofílico al oxígeno del peroxiácido llevando a cabo una sustitución nucleofílica, generando así al dimetildioxirano.

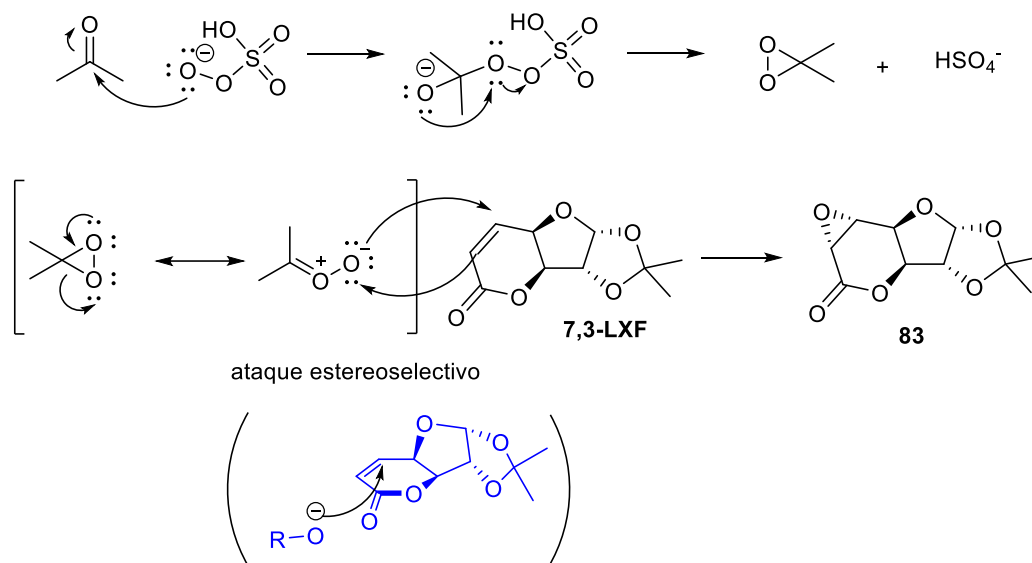
Tabla 13. Epoxidación de 7,3-LXF

				
Ensayo	Oxidante (eq)	Disolvente	condiciones	Epóxido (Rend)
1	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂	t.a. (24 h)	-
3	<i>m</i> -CPBA (1), H ₂ O ₂ (1 gota)	CH ₂ Cl ₂	t.a.(8 h)*	-
4	UHP (1), K ₂ CO ₃ .(1)22	CH ₂ Cl ₂	t.a (24 h)	-
5	CuCl ₂ (1), PdCl ₂ (1), (aire).	DMF:H ₂ O (7:1)	t.a. (24 h)	-
7	OXONE® (5), NaHCO ₃	CH ₃ CN: H ₂ O:Acetona (2:1:1)	t.a. (1 h)	83 (61%)

* Las reacciones se llevaron a cabo bajo condiciones de radiación ultrasónica.

⁴⁴ a) Baye,r A.: Villiger, V. *Chem. Ber.*, **1899**, 32, 3625. b) Murray, R. W.; Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2847-2853.

La estereoselectividad de la epoxidación se debe a que el oxidante realiza un ataque nucleofílico por la cara menos impedida del doble enlace, considerando que los sustituyentes en C5 y C6 son los que provocan este impedimento estérico. Se lleva a cabo una adición de Michael del dimetildioxirano al doble enlace generando un carbanión alfa a carbonilo, el cual a su vez lleva a cabo una sustitución nucleofílica sobre el oxígeno liberando acetona y formando el anillo del epóxido de **83**. (Esquema 31)



Esquema 31. Mecanismo de reacción de la epoxidación estereoselectiva de **7,3LXF**

La estereoquímica del epóxido se pudo corroborar a través del estudio de difracción de rayos X gracias a su cristalización, arrojando la siguiente estructura. (Figura 10)

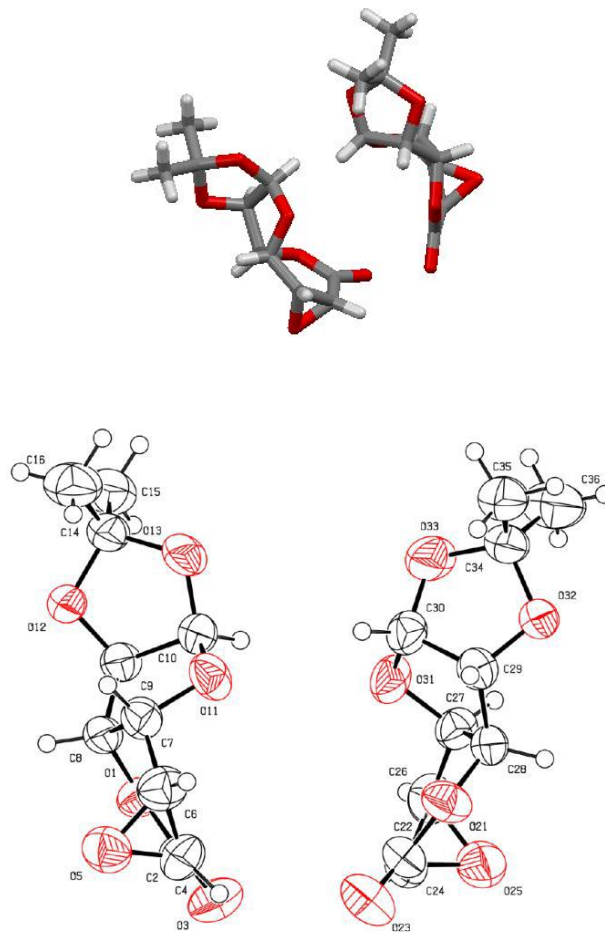
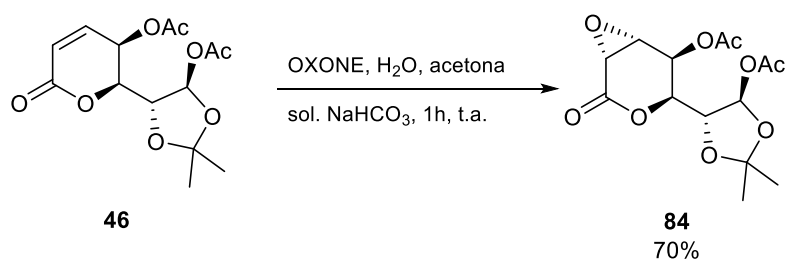


Figura 10. Estructura de rayos X de **83**.

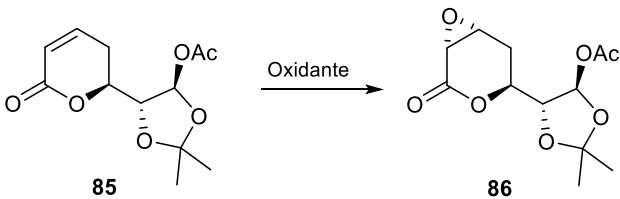
En condiciones óptimas se logró acceder al epóxido **84** hasta con un 70% de rendimiento. (Esquema 32)



Esquema 32. Epoxidación del diacetoxilado **46**.

Estas condiciones favorecieron muy bien la formación del epóxido para estos dos derivados, sin embargo, para nuestro sustrato **85** el cual resulta de la isomerización de **49** con DBU, no fueron favorables teniendo que realizar nuevos ensayos con diferentes oxidantes y nuevas condiciones.

Tabla 14. Nuevas condiciones de epoxidación para **85**.

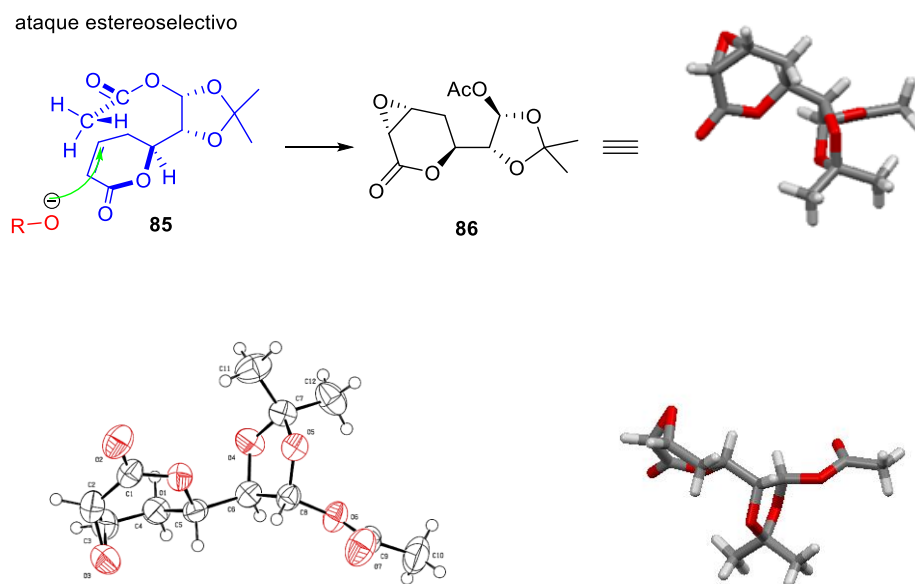


Ensayo	Oxidante (eq)	Disolvente	Condiciones	Epóxido (Rend)
1	H ₂ O ₂ , NaOH	CH ₂ Cl ₂	t.a. (12 h)	-
2	OXONE® (15), sol sat. NaHCO ₃ ,	CH ₃ CN:H ₂ Acetona (2:1:1)	t.a. (12 h)	-
3	mCPBA (2)	CH ₂ Cl ₂	t.a. (8 h)*	-
4	mCPBA (6)	CH ₂ Cl ₂ , NaHCO ₃ .	t.a (21h h) y (6 h)*	<10%
5	mCPBA (6)	THF, NaHCO ₃ , (9:1)	Reflujo (8 h)	<10%
6	OXONE® (6), mCPBA (6), NaHCO ₃	THF	t.a. (6 h)*	86 (44%)

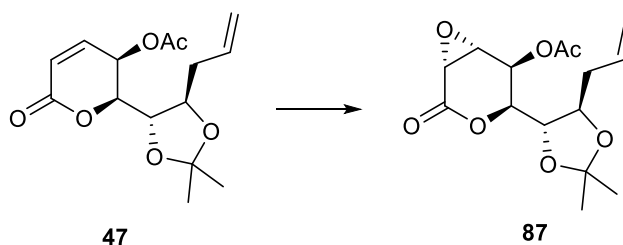
- Las reacciones se llevaron a cabo bajo condiciones de radiación ultrasónica.

Como se puede observar en la tabla anterior la combinación de OXONE y *m*-CPBA como oxidantes favorece hasta en un 44% de rendimiento la formación de epóxido **86**, cabe destacar que existía cierta incertidumbre con respecto a la estereoquímica de esta reacción ya que nuestro sustrato no tiene el sustituyente en C5, no sabíamos si la reacción produciría una mezcla de diastereoisómeros, por fortuna nuestro epóxido **86** cristalizó y nos fue posible

realizar un estudio de difracción de rayos X el cual nos permitió determinar que sigue el mismo curso estereoselectivo que en los compuestos anteriores, eso quiere decir que la estereoquímica de la reacción esta inducida principalmente por el sustituyente en C6. (Figura 11)



Por lo que respecta al sustrato **47**, éste se epoxidó de manera exitosa bajo las dos metodologías anteriores teniendo un mayor rendimiento con la mezcla de oxidantes (OXONE/*m*-CPBA) logrando hasta un 80% de rendimiento bajo el mismo curso estereoselectivo. (Esquema 33)



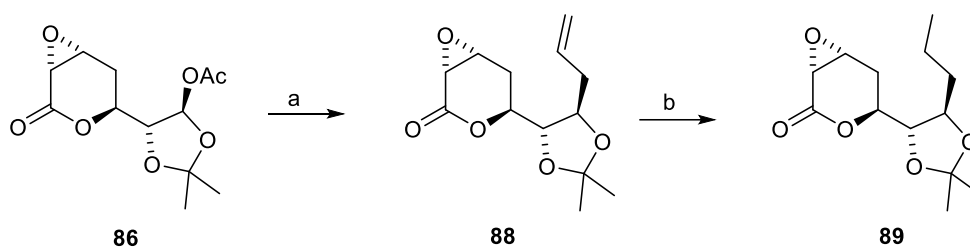
Condiciones: 1) OXONE 6 eq, CH₃CN/H₂O/acetona (2:1:1), sol. NaHCO₃, 6h, t.a. 76% rend.
 2) OXONE 6eq, MCPA 6eq, THF, sol. NaHCO₃, 3h, t.a. 80% rend.

Esquema 33. Epoxidación de 47.

Teniendo el epóxido **87**, nos enfocamos en encontrar la ruta más directa para la síntesis de los metabolitos (-)-pestalotin **71** y 7-hidroxipestalotin **72**, encontrando que la mejor opción fue trabajar con el epóxido **86** como producto de partida ya que este solo le falta la integración de la cadena lateral para llegar al intermediario más avanzado en nuestra síntesis.

Se llevó a cabo la alilación estereoselectiva de **86** utilizando BF₃-OEt₂ como ácido de Lewis y ATMS como nucleófilo bajo condiciones ya reportadas por nuestro equipo de trabajo, logrando de esta manera la incorporación de la cadena lateral generando el compuesto alilado **88** con un rendimiento del 85%. Posteriormente se llevó a cabo la hidrogenación catalítica de **88** logrando obtener el compuesto **89** con un 90% de rendimiento.⁴⁵ (Esquema 34)

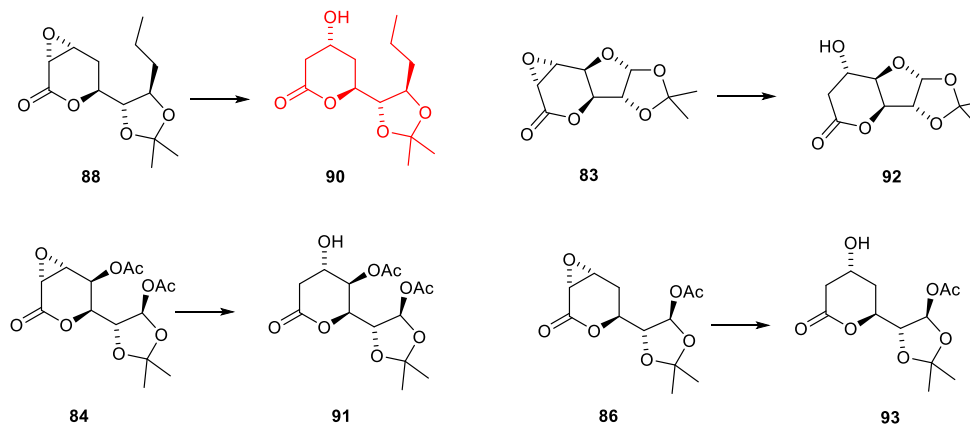
⁴⁵ Pérez-Bautista, J. A.; Meza-León, R. L.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4560–4562.



Condiciones reacciones: a) ATMS, $\text{BF}_3\text{O}(\text{Et})_2$, CH_2Cl_2 , -40°C a 0°C , 1.5h, 85%;
b) Pd/C, H_2 , OAcEt, 12h, 90%

Esquema 34. Incorporación de la cadena lateral en 86 por medio de una alilación estereoselectiva seguida de una hidrogenación catalítica.

Otro de los retos a los que nos enfrentamos fue la apertura selectiva del epóxido bajo condiciones reductoras, para lo cual probamos diferentes condiciones, logramos la apertura de los epóxidos utilizando la metodología descrita por Miyashita M.⁴⁶ quien utiliza PhSeSePh , NaBH_4 , EtOH, AcOH. Se logró obtener los alcoholes correspondientes y entre ellos el más importante que es nuestro alcohol **90** con un rendimiento del 70%. (Esquema 35)

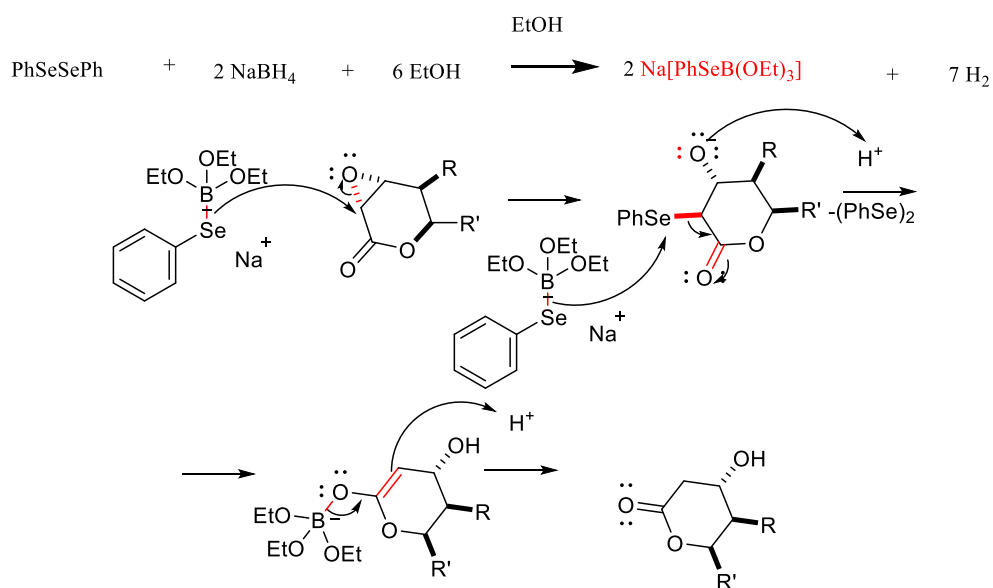


Condiciones de Reacción: PhSeSePh , NaBH_4 , AcOH, EtOH, 0°C , 1.5 Hrs.

Esquema 35. Apertura selectiva de los epóxidos.

⁴⁶ Miyashita, M., Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 12469-12486.

El complejo fenilselenio(trietil)borato de sodio es formado *in situ*, este libera PhSe- como nucleófilo atacando al carbono alfa al carbonilo de la epoxilactona, generando una alfa-selenolactona por la apertura del epóxido. Posteriormente otra molécula del reactivo de selenio ataca al átomo de selenio unido en la posición alfa regenerando difenilselenio y generando un carbanion alfa a carbonilo el cual es estabilizado formando el boroenolato, finalmente se protona dando la β -hidroxilactona. Basándonos en el mecanismo de M. Miyashita. (Esquema 36)



Esquema 36. Mecanismo de reacción para la apertura del epóxido.

De los alcoholes que se obtuvieron aplicando esta metodología, **93** resulto ser un sólido cristalino, por lo que se pudo obtener su estructura por difracción de rayos X. (Figura 12)

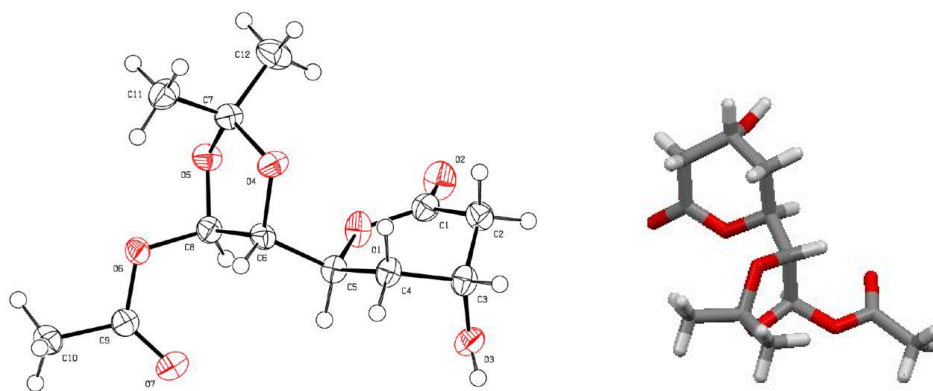


Figura 12. Estructura de difracción de rayos X para el compuesto **93**.

Seguindo nuestra metodología planteada al principio de este trabajo y con los alcoholes en nuestras manos, nos propusimos llevar acabo la oxidación de estos para obtener el compuesto dicarbonilo. Se trabajó con el compuesto **90** y las condiciones para lograr esta oxidación se resumen en la tabla 15.

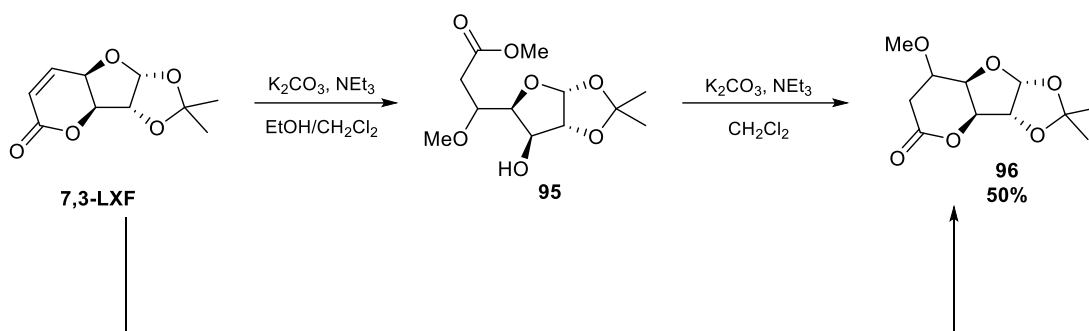
Tabla 15. Oxidación del alcohol **90**.

Reactivo (eq)	Disolvente	Temperatura	Tiempo (h)	Prod.
PCC (1.5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24	-
PCC(2), NaOAc (0.3)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	72	-
PCC (30% en peso), H ₅ IO ₄ (1.5)	CH ₃ CN	t.a.	12	-
PDC(1.5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	10	-
AcOAc (5)	DMSO (2L/mol)	t.a.	38	-
(COCl) ₂ (2), DMSO (3.5) Et ₃ N(13)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24	-
IBX (3)	CH ₃ CN	Reflujo	24	-
IBX (4)	AcOEt	Reflujo	72	-

TEMPO (1.2 eq), TBAHS (1.2), NaOCl (4),	CH ₂ Cl ₂	t.a	3	-
FeSO ₄ ·7H ₂ O (25), NHPI(25), H ₂ O ₂ (2.2)	Dioxano	t.a.	10	-
OXONE® (3), NaHCO ₃ ,	Acetona/H ₂ O	t.a	8	-
DMP (1.2)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	4	-
NMO (1.2), (Bu) ₄ RuO ₄ (5%mol)	CH ₂ Cl ₂	t.a	77	-
MnO ₂ (5)	CH ₃ Cl	t.a	96	-
MnO ₂ (20), KMnO ₄ (10)	-	t.a.	72	-
MnO ₂ (20), KMnO ₄ (10),	CH ₂ Cl ₂	t.a.	72	-
Ag ₂ CO ₃ (5), Celite (20%)	Benceno	Reflujo	8	-
I ₂ (1.2), KI (25% mol), KCO ₃ (2.3)	H ₂ O/ AcOEt	t.a.	6	-

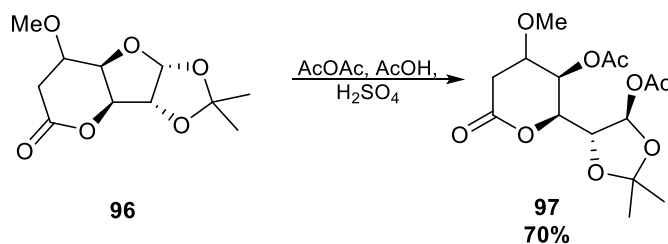
Lamentablemente no encontramos las condiciones de reacción adecuada para lograr la oxidación del grupo hidroxilo, en cada ensayo se recuperó materia prima, o solo se ve la degradación de la materia prima.

Nuestros esfuerzos se han visto frustrados ya que no hemos podido realizar la oxidación de este alcohol secundario por lo que nos dimos la tarea de realizar la síntesis a través de una ruta distinta en donde el primer objetivo que se planteó fue la adición 1,4 del grupo metoxilo. Esta fue lograda haciendo reaccionar al sintón quiral **7,3-LXF** con metanol como codisolvente en diclorometano (1:2, MeOH:CH₂Cl₂) en condiciones básicas mediante el uso de K₂CO₃ / NEt₃. Sin embargo, se observó también la transesterificación del sistema lactónico **95**, lo cual va en contra de la idea de mantener íntegro al sistema lactónico. Pese a esta situación, el compuesto **95** fue sometido a la regeneración del sistema lactónico, evaporando los disolventes de la reacción y adicionando solo diclorometano, llevándose a cabo una ciclación en medio básico, obteniendo así el compuesto *O*-metilado **96**. (Esquema 37)



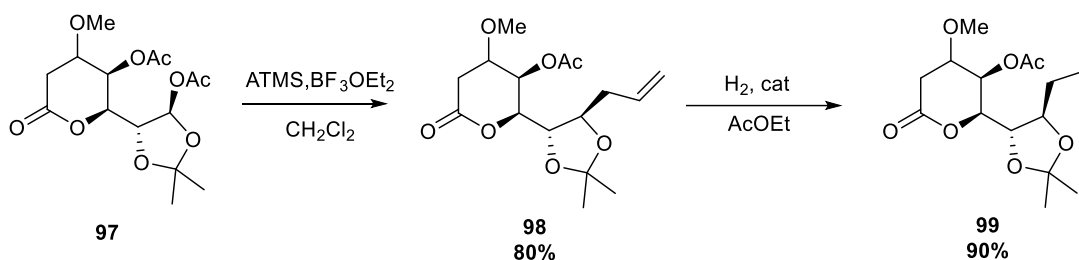
Esquema 37. Adición 1,4 del OMe hacia el sintón **7,3-LXF**

Una vez obtenido el compuesto **96** este fue sometido a la reacción de apertura selectiva del furano a través de la diacetilación con la mezcla de AcOAc, AcOH y H₂SO₄ obteniendo de esta forma el compuesto **97** con buenos rendimientos. (Esquema 38)



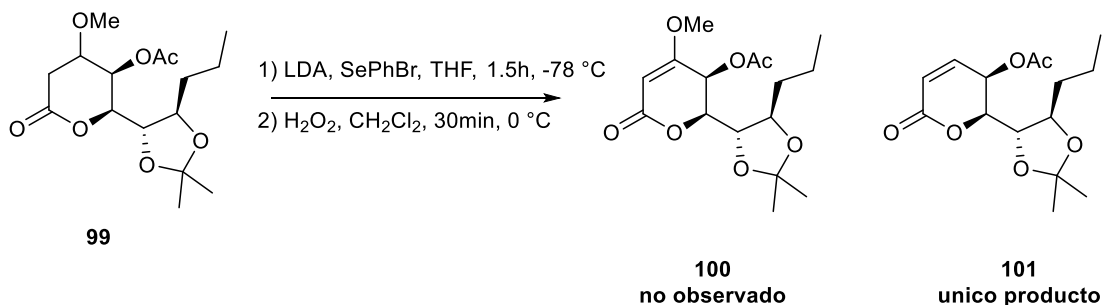
Esquema 38. Apertura selectiva del furano del compuesto **96**.

A continuación, se realizó el alargamiento de la cadena lateral por medio de la alilación estereoselectiva bajo las condiciones antes mencionadas llegando a la obtención del compuesto alilado **98** con un rendimiento del 80%. El siguiente paso fue la hidrogenación catalítica del doble enlace alílico de **98**, para ello se utilizó Pd/C, H₂ en AOcEt accediendo al intermediario avanzado **99** con un 90% de rendimiento. (Esquema 39)



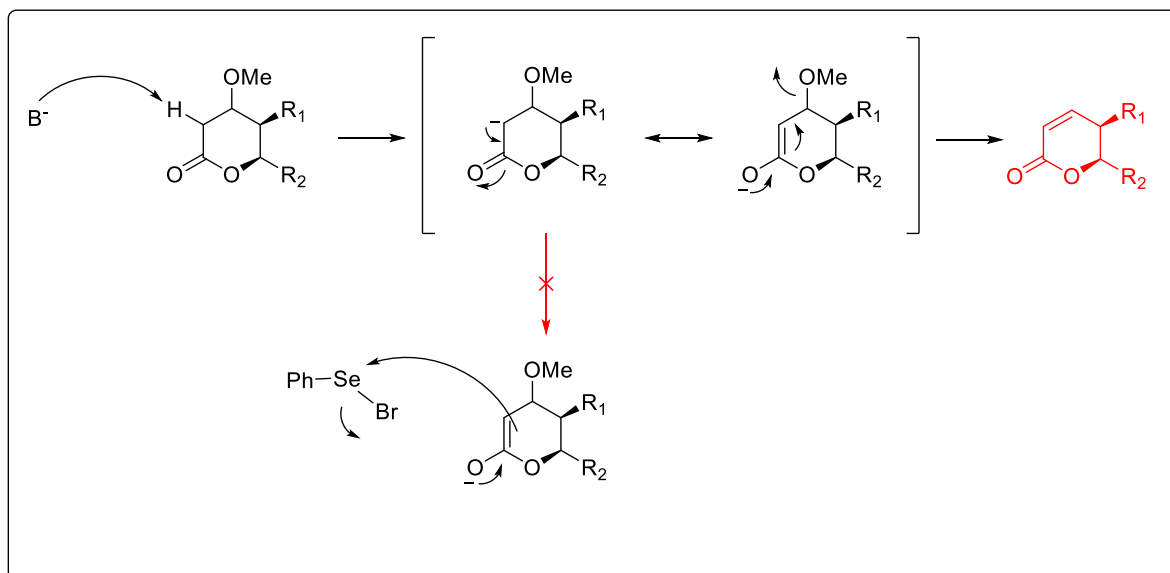
Esquema 39. Ruta sintética para la obtención del (-)-(7)-hidroxi pestalotin.

Una vez obtenido el intermediario **99**, como podemos observar, este tiene aún el grupo OAc en C5 del anillo lactónico por lo que, es necesario la regeneración del doble enlace δ, β insaturado de la lactona, para ello acudimos a las condiciones de seleno-oxidación descritas para la tetradenolida en el capítulo 1. De esta manera **99** fue sometido a una reacción de seleno-oxidación para generar el doble enlace δ, β insaturado y obtener a **100**. Sin embargo, esta reacción dio como resultado la eliminación del grupo OMe generando al compuesto **101** como único producto. (Esquema 40)



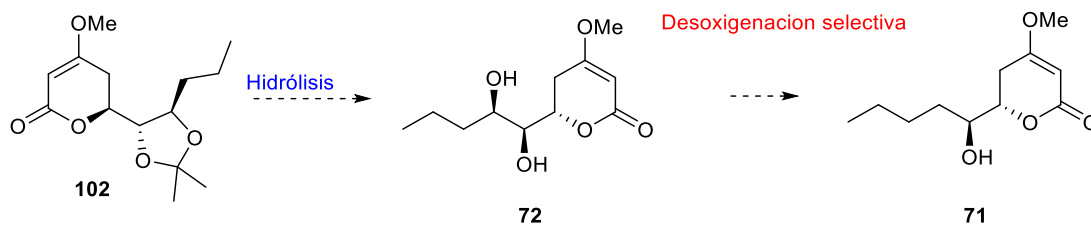
Esquema 40. Regeneración del doble enlace δ, β insaturado del anillo lactónico.

Analizando las estructuras moleculares de **99** y **101**, nos dimos cuenta que el grupo OMe es fácilmente eliminable a través de un mecanismo E1Cb. (Esquema 41)



Esquema 41. Mecanismo de reacción de eliminación del grupo OMe.

Una vez que logremos obtener el compuesto **102** sólo nos resta hacer una hidrólisis para obtener el 7-hidroxipestalotin **72** y después de una deshidroxilación selectiva se obtendrá el (+)-pestalotin **71**. (Esquema 42)



Esquema 42. Perspectiva para conclusión de la síntesis de **72** y **71**.

12.3. Conclusiones

Partiendo del quiron 7,3-LXF fue posible la obtención de manera enantiopura de la decalactona **66** conservando siempre la integridad del anillo lactónico sin comprometer el centro estereogénico en C6. Mencionando también la importancia de no generar residuos peligrosos ya que no utilizamos en ningún momento metales pesados ni catalizadores costosos haciendo además una síntesis económica.

De igual manera se lograron avances en la síntesis del (-)-pestalotin **71** y el 7-hidroxi-pestalotin **72** logrando acceder al intermediario avanzado **99** el cual nos llevará a obtener **102** y así poder concluir la síntesis enantiopura de estos compuestos.

Se logró funcionalizar las posiciones estratégicas del quiron 7,3-LXF, la epoxidación en la posición α,β carbonilo, así como la generación de la cadena lateral conservando intactos los centros estereogénicos que están presentes en los compuestos objetivos.

En resumen, la síntesis de la decalactona **66** y los avances de la síntesis del (-)-petalostin **71**, junto con la síntesis de otros compuestos reportados por nuestro grupo de investigación, pone en evidencia la importancia del quirón **7,3-LXF** como una plataforma sintética capaz de lograr síntesis con objetivos mucho más complejos y a la vez asequibles tanto en lo económico como en lo ambiental.

13. PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

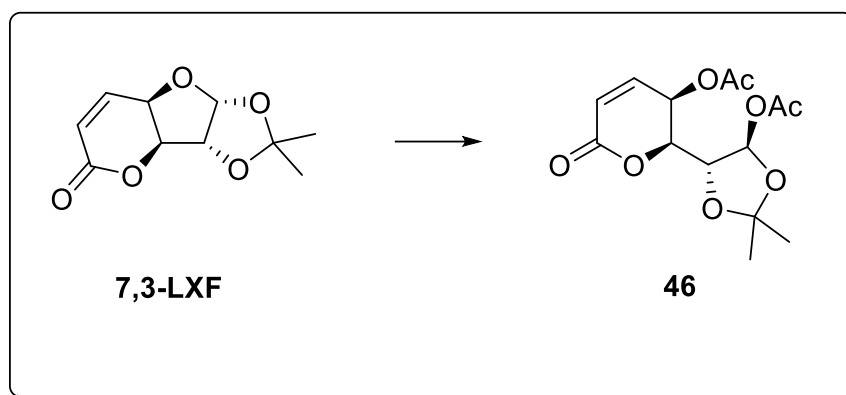
Los disolventes se secaron y destilaron según los procedimientos estándares. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón. Excepto en las que la técnica lo indique de forma diferente.

Los productos se caracterizaron por espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) tanto de ^{13}C , ^1H , COSY y HSQC. El equipo que se utilizó fue un espectrómetro BRUKER-500 operado a 500 MHz para el caso de ^1H , y 125 MHz para ^{13}C respectivamente, los espectros obtenidos contenían cantidades mínimas de tetrametilsilano (TMS) la cual es usada como referencia interna, también se utilizaron cloroformo deuterado (CDCl_3) y metanol deuterado como disolventes para preparar las muestras.

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

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

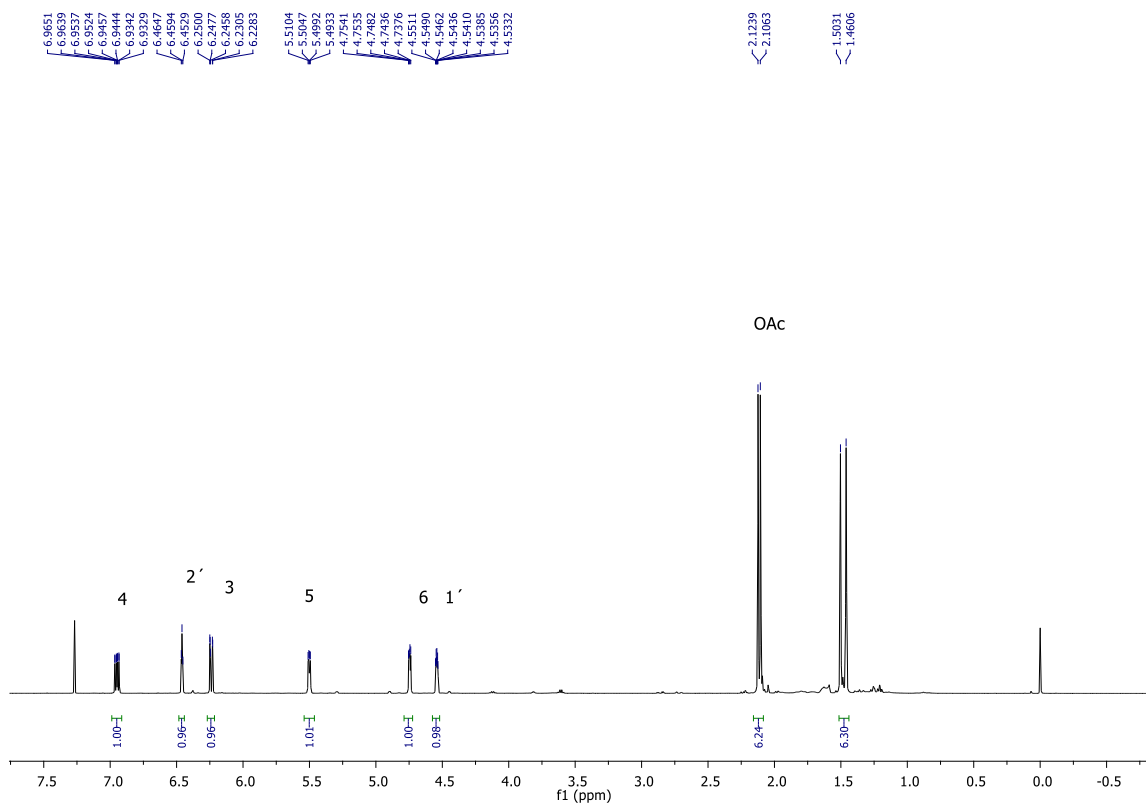
Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina con cromatoplasmas comerciales de gel sílice 60 utilizando una lámpara de luz ultravioleta, para su revelado se utilizaron soluciones de molibdato de amonio, *p*-anisaldehído y H_2SO_4 al 10%.



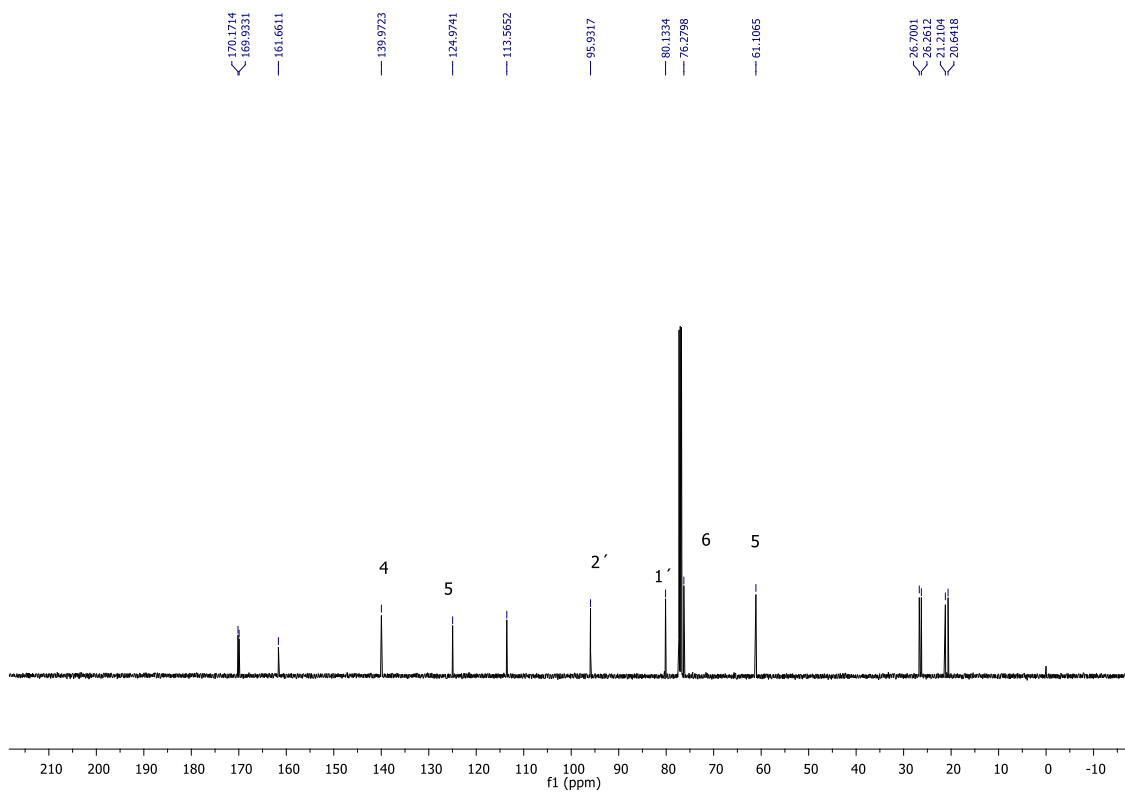
(2*S*,3*R*)-2-((4*R*,5*R*)-5-acetoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-6-oxo-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-il acetato(diacetoxilado), 46. A una solución en agitación de **7,3 –LXF** (2.2 g, 1 mmol) en anhídrido acético (3.13 mL, 3 mmol) a -10 °C se le agregó ácido acético (0.59 mL, 1 mmol), finalmente a la mezcla se le adicionó ácido sulfúrico como catalizador (0.07 mL) y se dejó en agitación durante 1.5 horas a -10°C. Completado el tiempo de reacción, le mezcla fue neutralizada con solución de NaHCO₃ y fue extraída con AcOEt (3x30 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada a presión reducida.

El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash con un sistema de eluyente 2:8 AcOEt-hexano obteniendo 2.5 g del diacetoxilado **46** (80% de rendimiento).

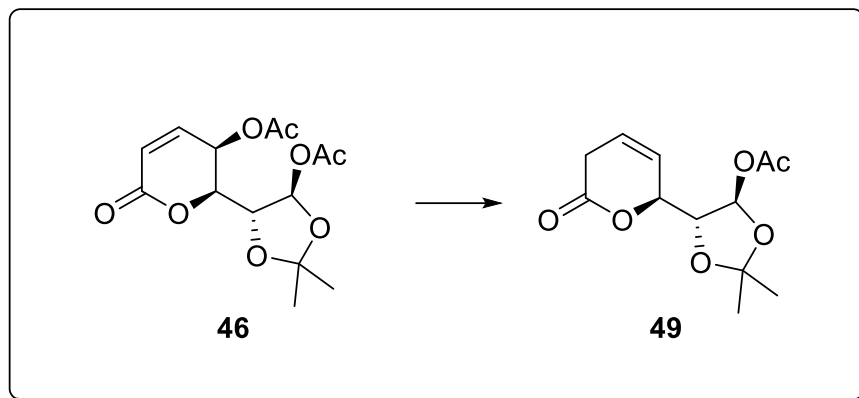
Líquido viscoso, $[\alpha]_D^{20} = -134.2^\circ$ (1.0, CHCl₃); HRMS-EI (m/z): [M]⁺ calculada para C₁₄H₁₈O₈ 314.1002, encontrada 314.0419; **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ : 6.95 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ : 169.8, 161.6, 139.9, 124.9, 113.5, 95.9, 80.1, 76.2, 61.0, 26.2, 25.8, 20.6, 20.5,



*Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **46**.*



*Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **46**.*

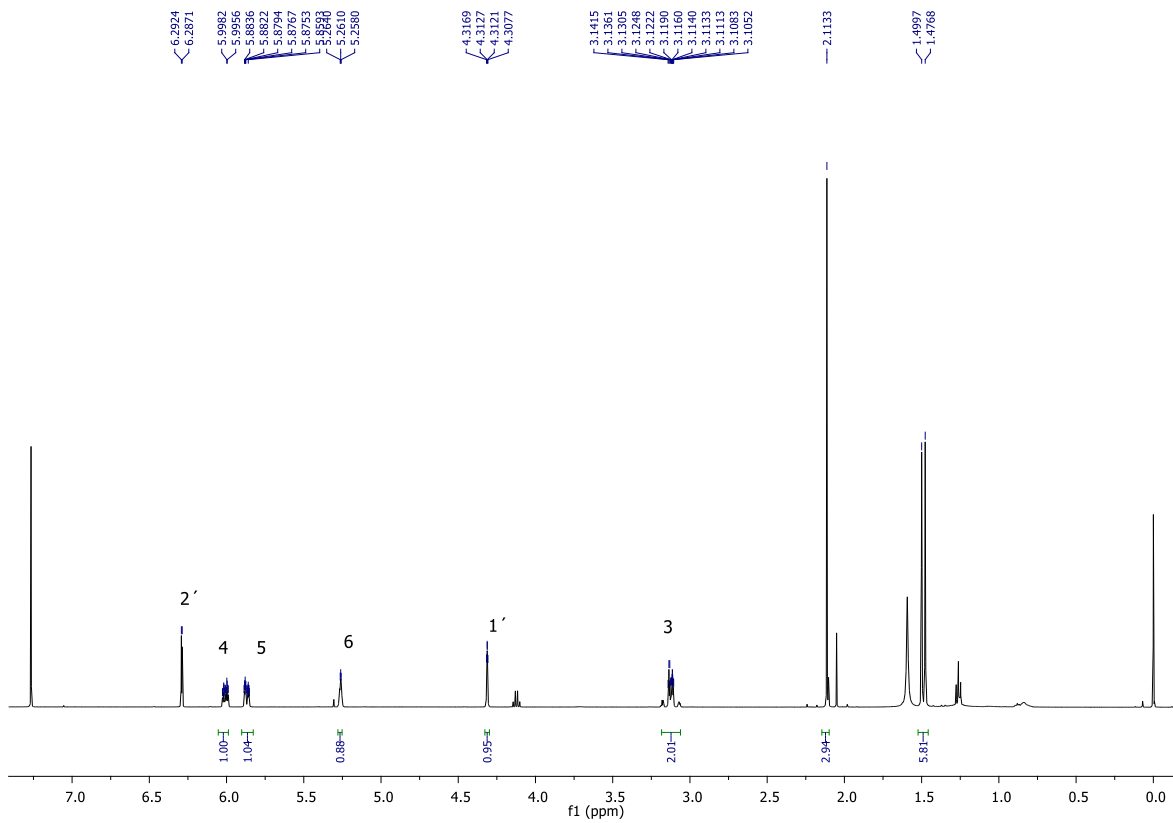


(4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-((*S*)-6-oxo-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-il)-1,3-dioxolan-4-il acetato

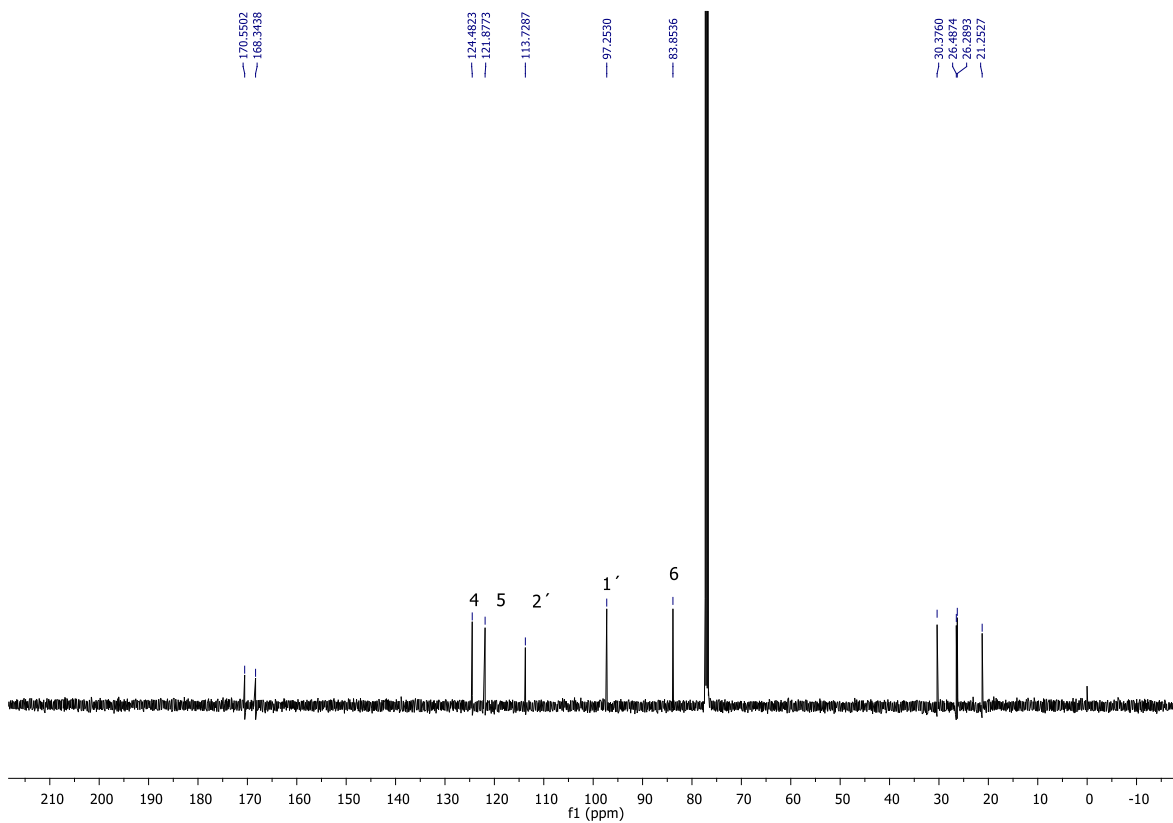
(desacetoxilado), 49. A una solución en agitación del diacetoxilado **46** (1 g, 0.007 mol) en THF (10 mL) se le adicionó cinc en polvo (4 g, 6 mmol) seguido de una solución saturada de cloruro de amonio (5 mL), la mezcla se dejó agitar por 1 h, después de este tiempo se adicionó agua y el producto fue extraído tres veces con AcOEt. La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada a presión reducida.

El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash con un sistema 2:8 AcOEt-hexano obteniendo 0.8 g del compuesto desacetoxilado **49** (98% de rendimiento).

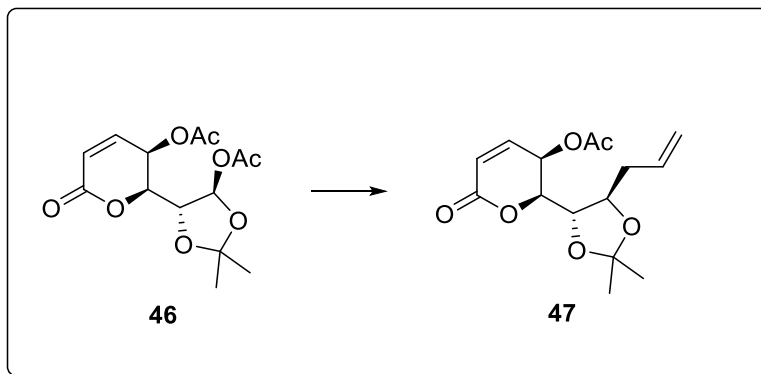
Solido blanco cristalino, p.f.= 86-88°, $[\alpha]_D^{22} = -13.3^\circ$ (1.0, CHCl₃); HRMS-EI (m/z): [M]⁺ calculada para C₁₄H₁₈O₈ 314.1002, encontrada 314.0419; **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ : 6.29 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.03 – 5.99 (m, 1H), 5.87 (dddd, *J* = 10.1, 3.7, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 5.26 (dt, *J* = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 4.32 – 4.31 (m, 1H), 3.19 – 3.06 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H). **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ : 170.5, 168.3, 124.4, 121.8, 113.7, 97.2, 83.8, 77.2, 30.3, 26.4, 26.2, 21.2.



*Especro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **49**.*



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **49**.



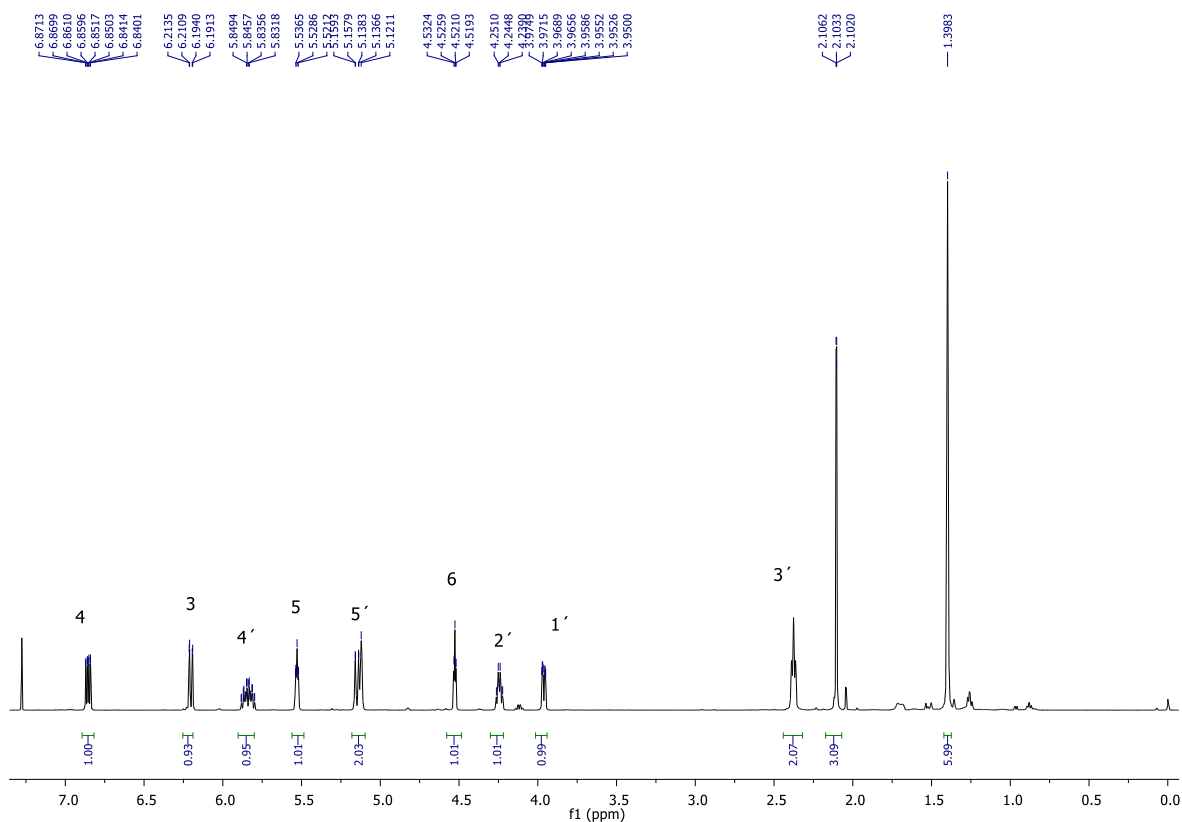
(2*S*,3*R*)-2-((4*S*,5*R*)-5-*alil*-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-6-oxo-3,6-dihidro-2*H*-piran-3-il

acetato (alilado), 47. A una solución en agitación del diacetoxilado **46** (1.0 g, 3.1 mmol) en CH_2Cl_2 seco (12 mL) se le agregó aliltrimetilsilano (3.14 mL, 19 mmol), la mezcla se enfrió a una temperatura de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ adicionando gota a gota BF_3OEt_2 (1.4 mL, 12 mmol), después de

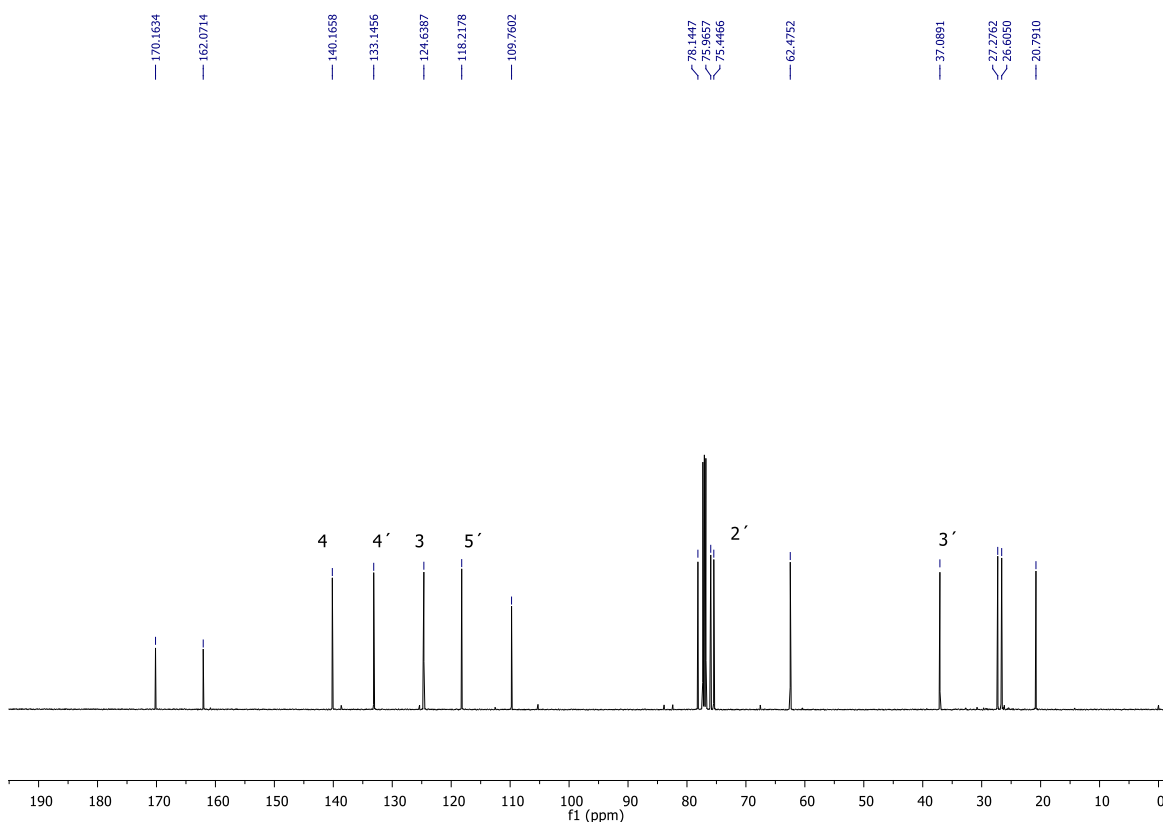
10 min la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. Finalmente fue neutralizada con solución de NaHCO_3 y extraída con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y concentrada a presión reducida.

El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash con un eluyente 2:8 AcOEt-hexano obteniendo 0.8 g del alilado **47** (85% de rendimiento).

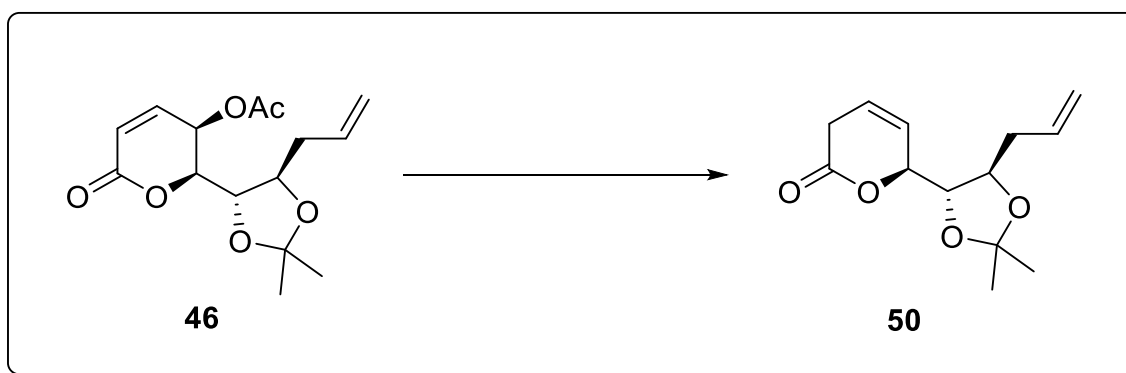
Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{22} = -99.2^\circ$ (1.0, CHCl_3); HRMS-FAB (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6$ 297.1338 encontrada 297.1332; **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 6.85 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 9.5, 0.5$ Hz, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.24 (dt, $J = 12.0, 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 8.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (s, 6H); **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 170.1, 162.0, 140.1, 133.1, 124.6, 118.2, 109.7, 78.1, 75.9, 75.4, 62.4, 37.0, 27.2, 26.6, 20.7.



*Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **47**.*



*Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **47**.*



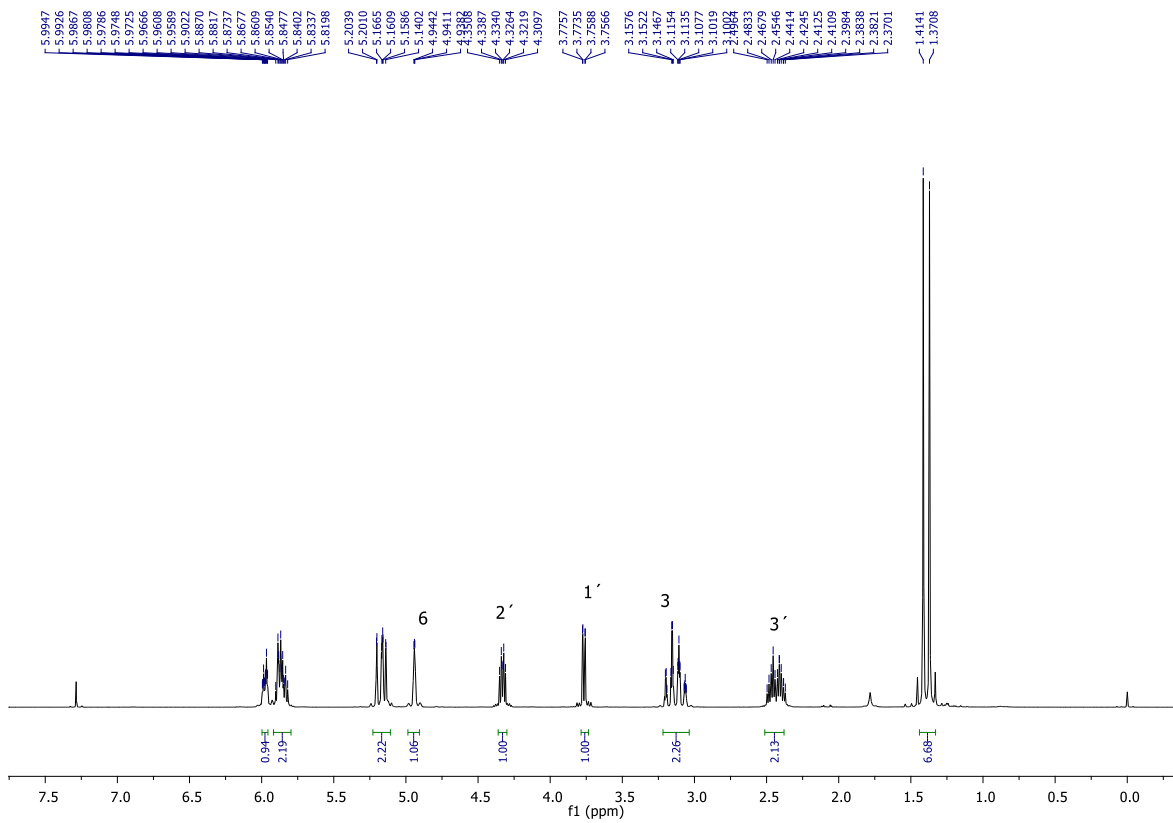
(S)-6-((4S,5R)-5-allyl-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ona

(desacetoxilado) 50. A una solución en agitación del alilado **46** (0.7 g, 2.2 mmol) en THF (10 mL) se le adicionó Zn en polvo (1.4 g, 22 mmol), seguido de una solución sobresaturada de NH_4Cl (10 mL) dejando la mezcla agitar durante 1 hora. Al finalizar, los sólidos son

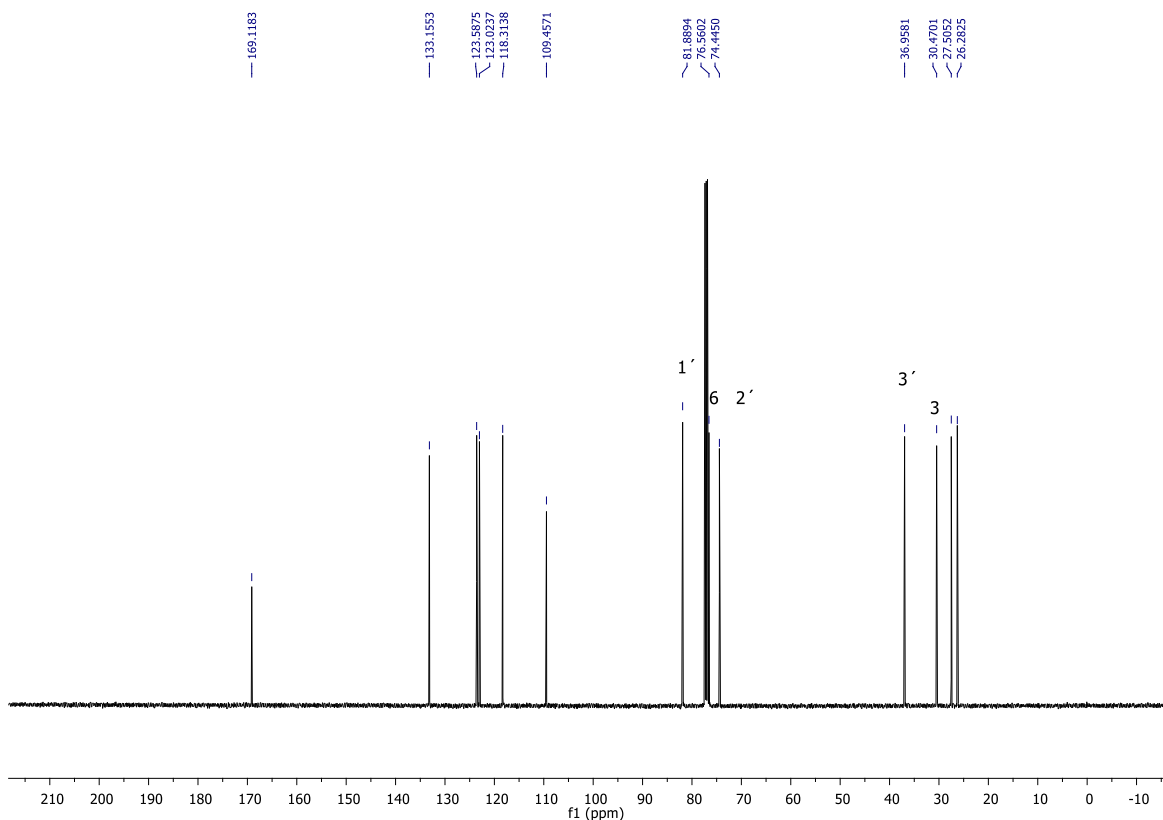
decantados y las fases son separadas haciendo extracciones con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada a presión reducida.

El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash con eluyente 20:8 AcOEt-hexano, obteniendo 0.47 g del compuesto desacetoxilado **50** (90% de rendimiento).

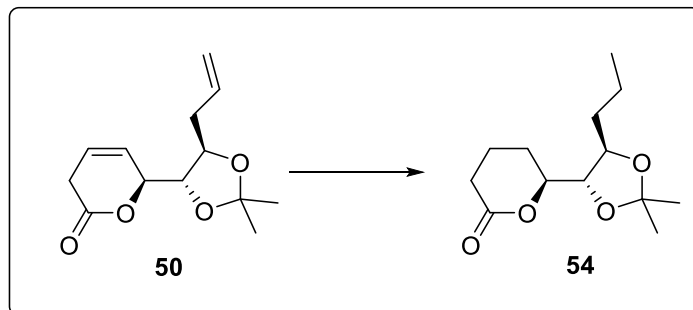
Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -5.8^\circ$ (0.3, CHCl₃);); HRMS-FAB (m/z): [M]⁺ calculada para C₁₃H₁₉O₄ 239.1283 encontrada 239.1289; **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 6.00 – 5.96 (m, 1H), 5.91 – 5.81 (m, 2H), 5.17 (ddd, *J* = 13.7, 11.4, 1.3 Hz, 2H), 4.96 – 4.93 (m, 1H), 4.33 (dt, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 3.21 – 3.05 (m, 2H), 2.50 – 2.37 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 169.1, 133.1, 123.5, 123.0, 118.3, 109.4, 81.8, 76.5, 74.4, 36.9, 30.4, 27.5, 26.2.



Espetro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 50.



*Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **50**.*

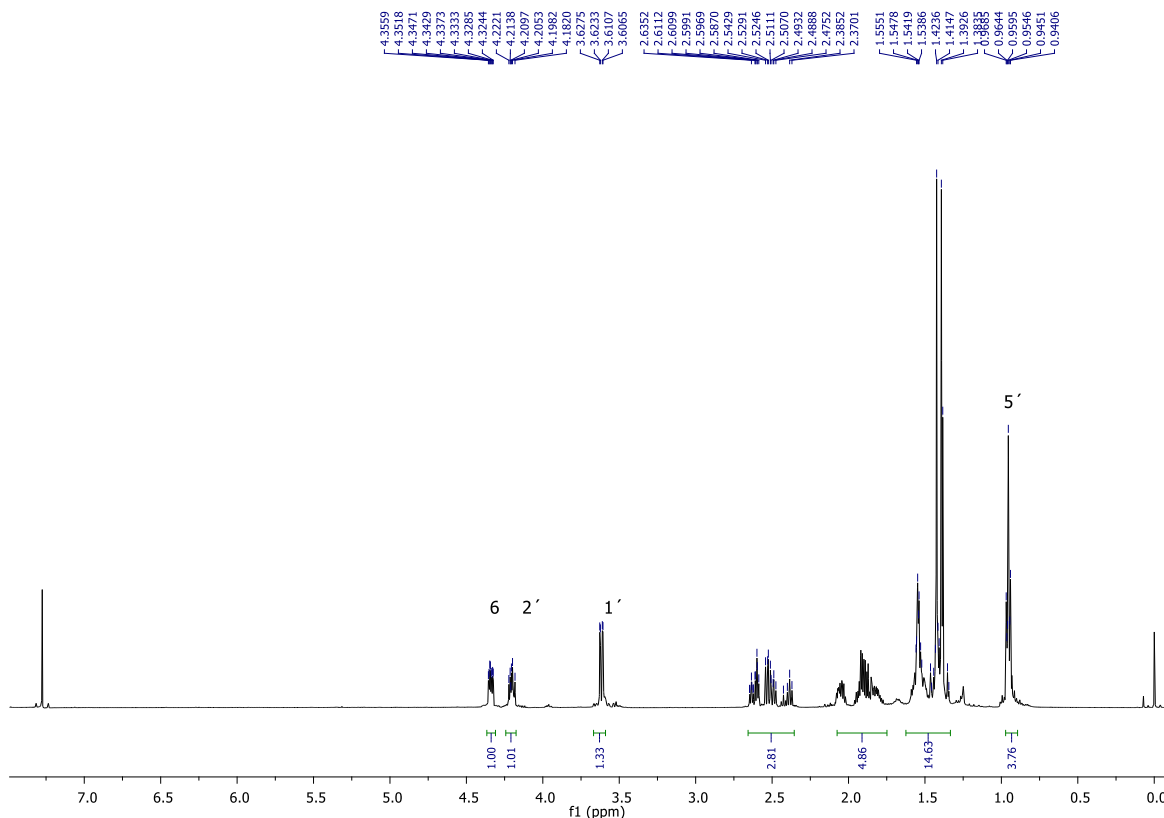


(S)-6-((4S,5R)-2,2-dimetil-5-propil-1,3-dioxolan-4-il)tetrahydro-2H-piran-2-ona

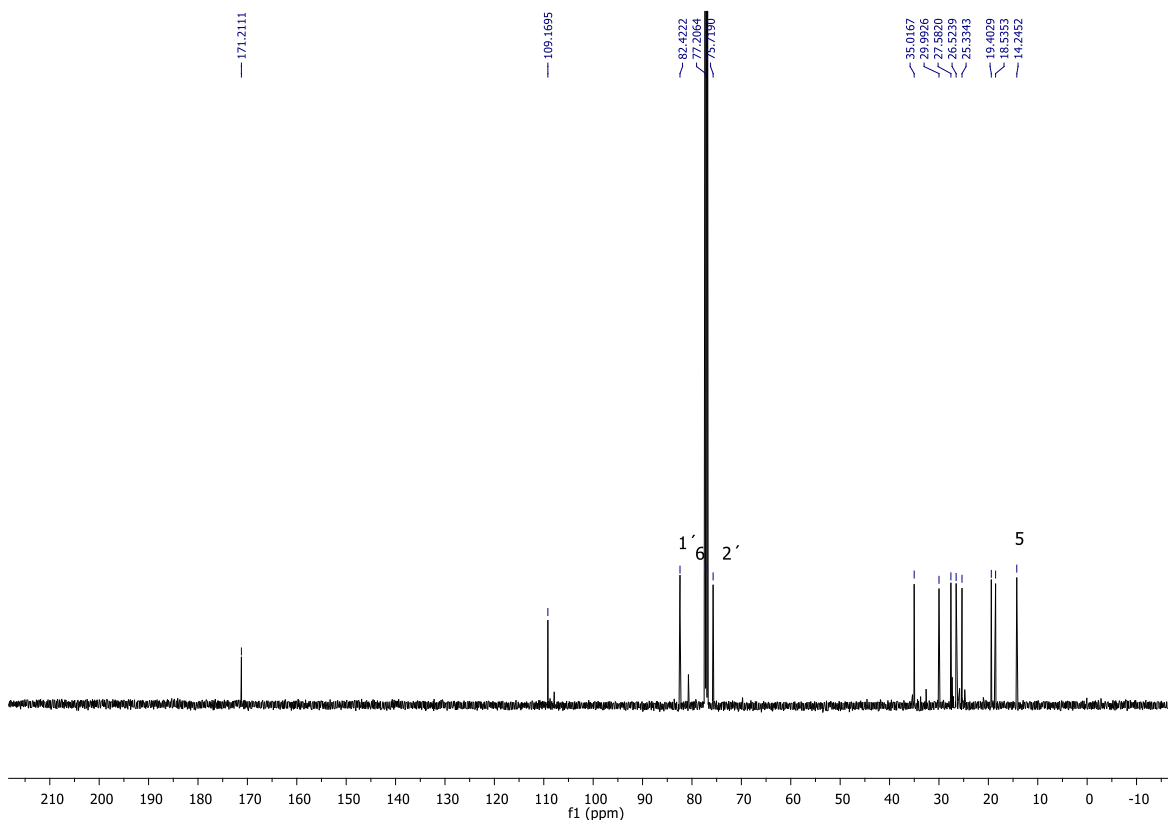
(hidrogenado), 54. A una solución de compuesto desacetoxilado **50** (0.4 g, 1.6 mmol) en AcOEt (5 mL) se le adicionó $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (8 mg, 20%/g), el matraz de reacción se colocó dentro de un hidrogenador con una presión de 10 atm de H_2 dejando en agitación durante 12 horas. Al finalizar la mezcla de reacción fue filtrada y concentra a presión reducida.

El crudo fue purificado por cromatografía flash con una mezcla 3:7 AcOEt-hexano obteniendo 0.35 g del compuesto hidrogenado **50** (87% de rendimiento).

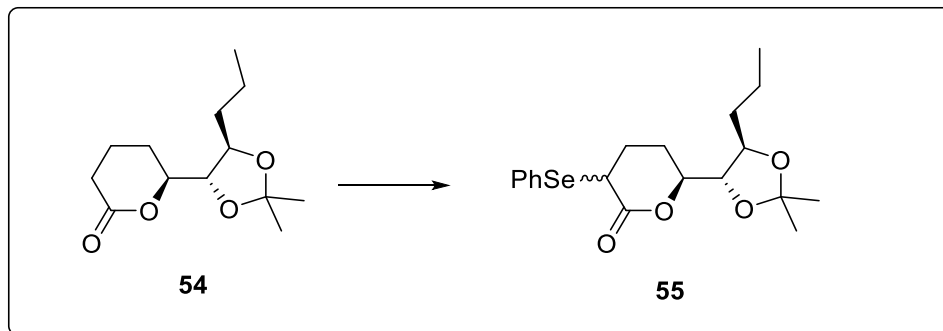
Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = +19.72^\circ$ (0.1, CHCl_3); HRMS-FAB (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_4$ 243.1564 encontrada 243.1596; **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ** : 4.33 (ddd, $J = 9.1, 4.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 17.8, 9.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 17.9, 8.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 3H), 1.58 – 1.50 (m, 3H), 1.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.95 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H); **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ** : 170.9, 109.1, 82.4, 77.1, 75.7, 35.0, 29.9, 27.5, 26.5, 25.3, 19.3, 18.5, 14.1.



*Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **54**.*



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **54**.

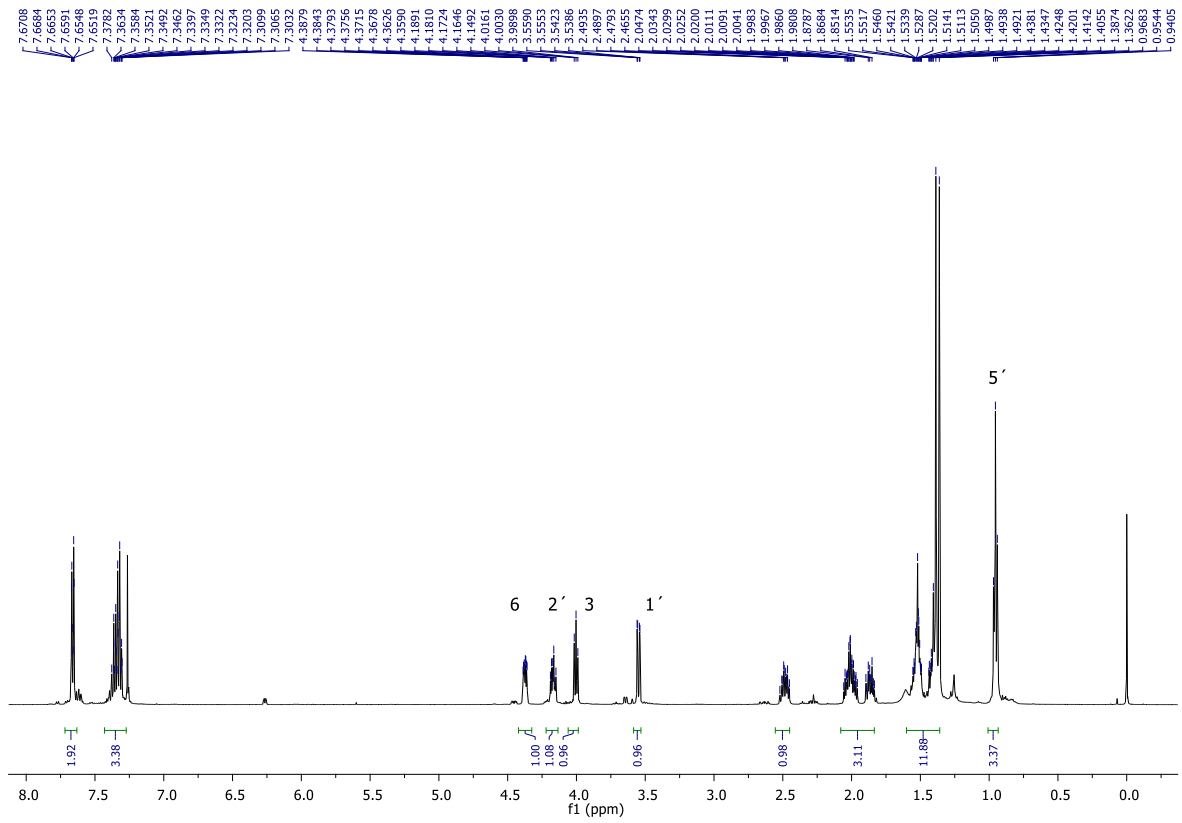


(6S)-6-((4S,5R)-2,2-dimetil-5-propil-1,3-dioxolan-4-il)-3-(fenylselanil) tetrahidro-2H-piran-2-ona (Selenado), 55. A una solución de LDA preparada en el momento con *n*-BuLi (1.0 mmol) y DIPA (1.2 mmol) en 3 mL de THF anhidro de 0 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min, se le adicionó el compuesto hidrogenado **54** (0.1 g, 0.41 mmol) disuelto en THF (3 mL) bajo atmosfera inerte. Después de 30 min fue adicionadó PhSeBr disuelto en THF anhidro (1 mL). La mezcla

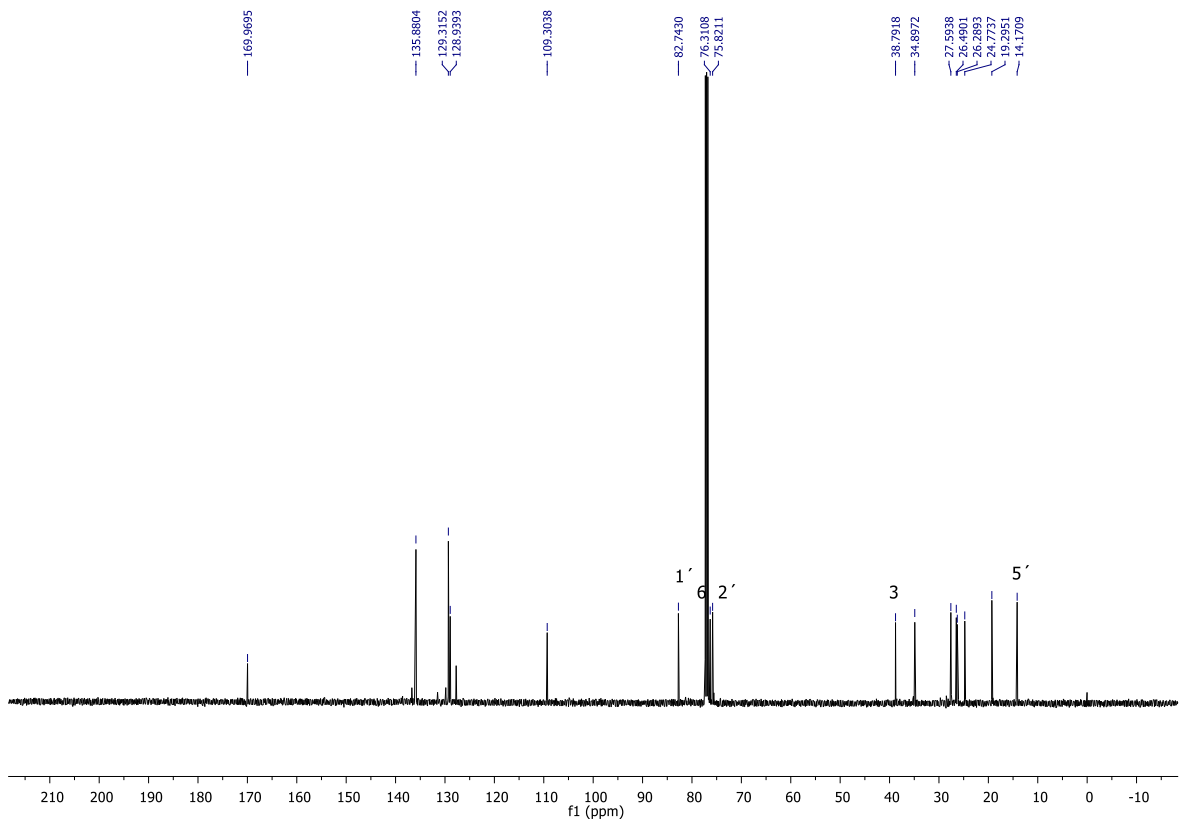
de reacción se dejó en agitación 4 horas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, una vez terminada la reacción, fue neutralizada con solución de NH_4Cl y extraída con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y concentrada a presión reducida.

El crudo de reacción fue purificado por columna flash con eluyente (100%) hexano, 5:95 AcOEt -hexano obteniendo 0.119 g del compuesto selenado **55**.

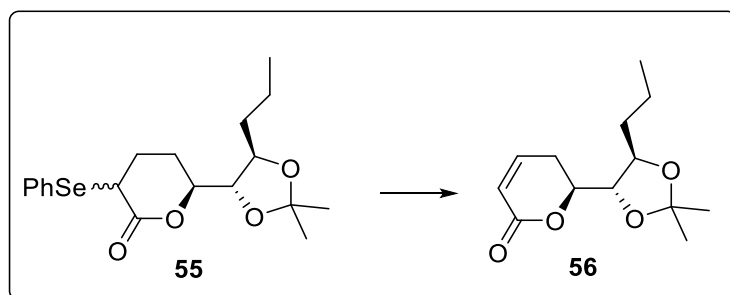
Líquido viscoso amarillo, HRMS-FAB (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Se}$ 398.0996 encontrada 398.0984; **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 3H), 4.37 (ddd, $J = 8.3, 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.17 (td, $J = 8.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 2.52 – 2.45 (m, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 3H), 1.44 – 1.40 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 169.9, 135.8, 129.3, 128.9, 127.7, 109.3, 82.7, 76.3, 75.8, 38.7, 34.9, 27.5, 26.4, 26.2, 24.7, 19.3, 14.1.



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **55**.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **55**.

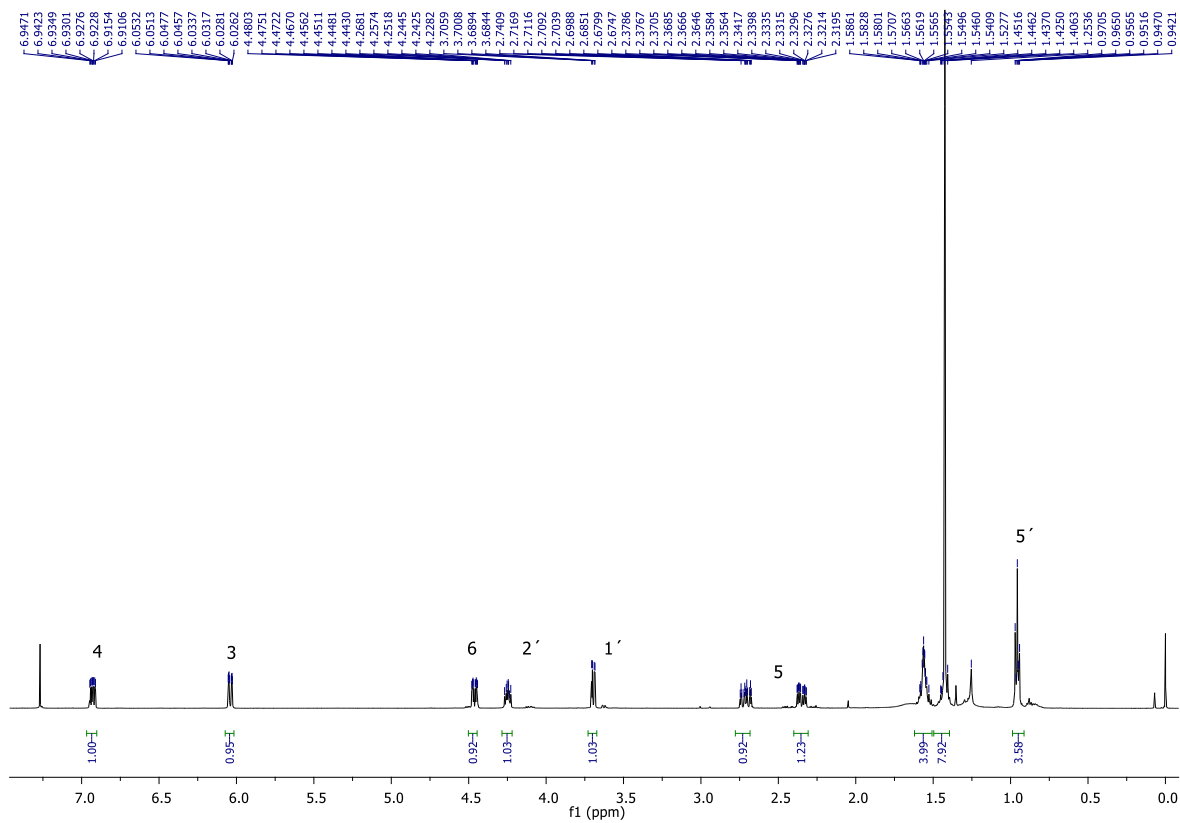


(S)-6-((4S,5R)-2,2-dimetil-5-propil-1,3-dioxolan-4-il)-5,6-dihidro-2H-piran-2-one (lactona α,β insaturada **56)**. A una solución en agitación del compuesto selenado **55** (0.096 g, 0.24 mmol) en CH_2Cl_2 a 0 °C se le adicionó gota a gota H_2O_2 (0.5 mL, [50%]). Después de 20 min la solución se vuelve incolora y fue neutralizada con solución de NaHCO_3 y extraída con AcOEt (3 x 5 ml). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y concentrada a presión reducida.

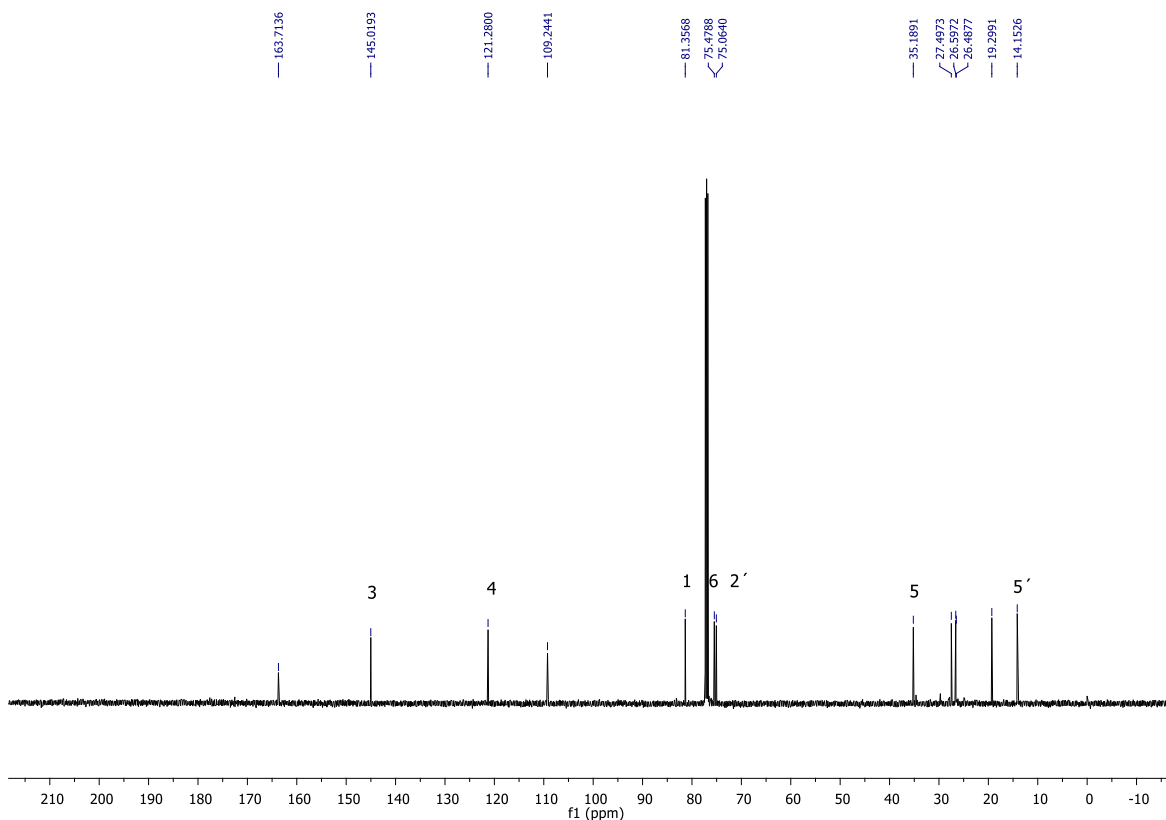
El crudo de reacción fue purificado en columna flash con una mezcla 2:8 AcOEt-hexano obtenido 0.058 g de la lactona α,β insaturada **56** (rendimiento cuantitativo).

Líquido viscoso incoloro, $[\alpha]_D^{20} = +19.72^\circ$ (0.1, CHCl_3); HRMS-FAB (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4$ 241.1440 encontrada 241.1458; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.93 (ddd, $J = 9.8, 6.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.04 (ddd, $J = 9.8, 2.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.46 (ddd, $J = 12.0, 4.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.27 – 4.23 (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.71 (ddt, $J = 18.4, 12.0, 2.6$ Hz, 1H), 2.35 (dddd, $J = 18.5, 6.0, 4.1, 1.0$ Hz, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 3H), 1.46 – 1.40 (m, 7H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H);

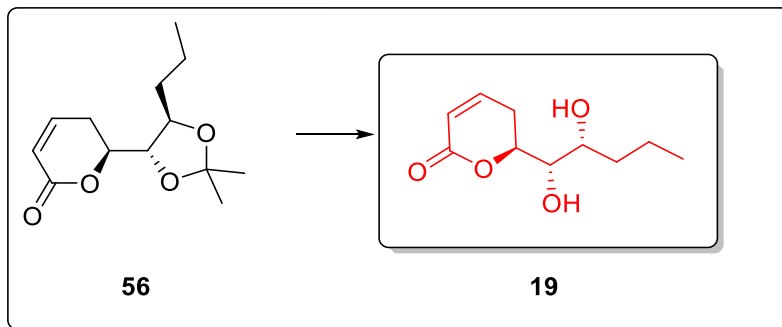
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 163.7, 145.0, 121.2, 109.2, 81.3, 75.4, 75.0, 35.1, 27.5, 26.6, 26.4, 19.3, 14.1.



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 56.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **56**.

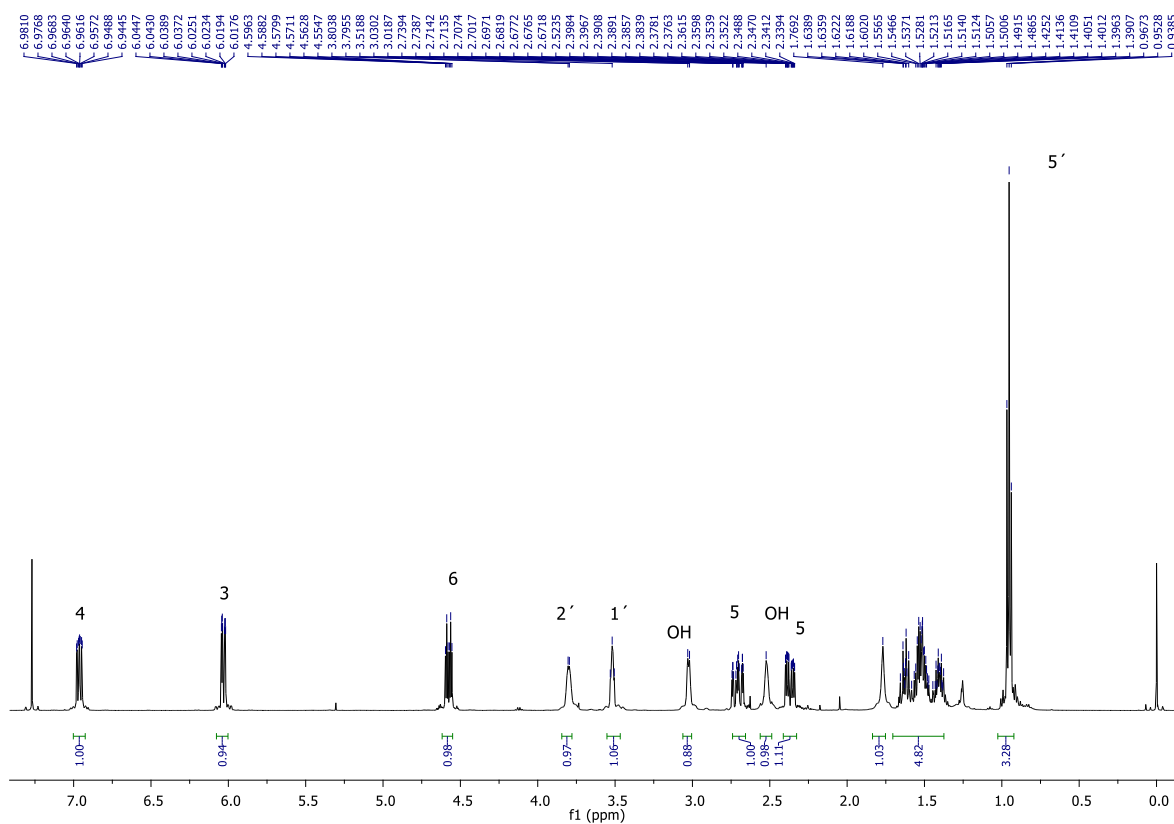


(S)-6-((1S,2R)-1,2-dihidroxiptil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (tetradenolida Truncada) 19.

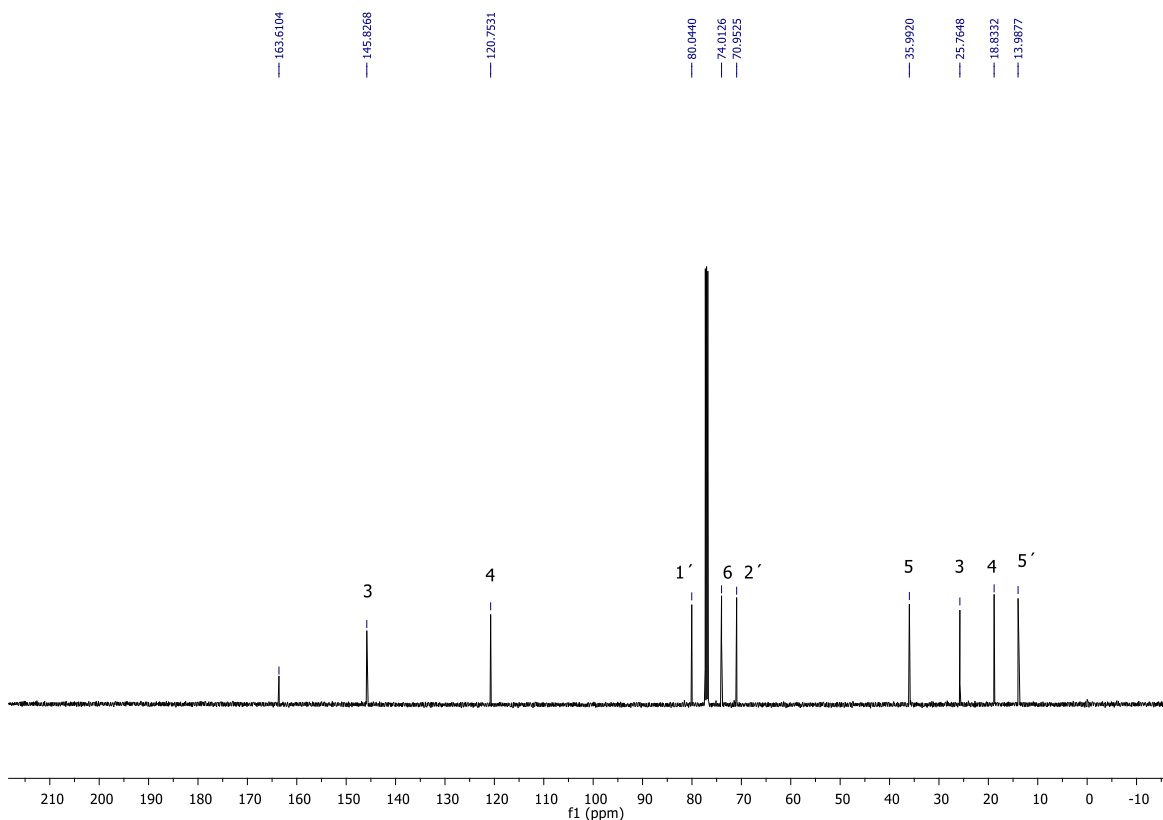
Se en un matraz de colocó la lactona α,β insaturada **56** (0.02 g, 0.08 mmol) a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y se le adiciónó 0.2 mL de una mezcla ácida compuesta por H_2O 38%, AcOH 46%, H_2SO_4 16%. Después de 30 min en agitación a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ la mezcla fue neutralizada con solución de NaHCO_3 y extraída con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y concentrada a presión reducida.

El crudo fue purificado en columna flash en una pipeta con un eluyente 5:5 AcOEt-hexano y 7:3 AcOEt-hexano, obteniendo 0.011 g de la tetradecolida truncada **19** (70% de rendimiento).

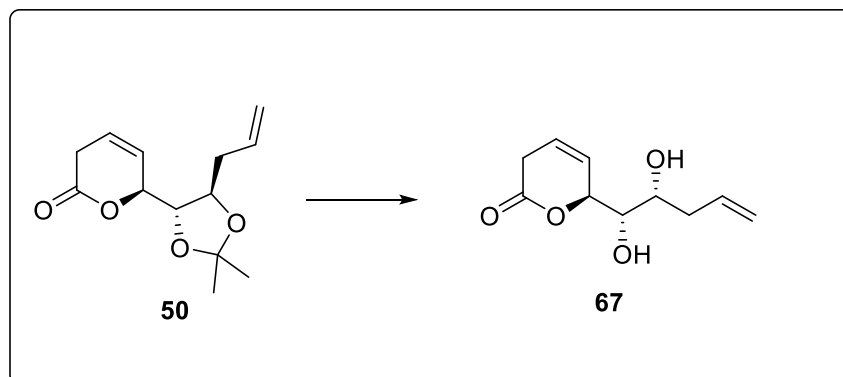
Líquido viscoso incoloro, 76% $[\alpha]_D^{20} = -50.9^\circ$ (0.08, CHCl_3); HRMS-FAB (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4$ 199.097 encontrada 199.0977; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.96 (ddd, $J = 9.7, 6.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.03 (ddd, $J = 9.8, 2.9, 0.9$ Hz, 1H), 4.58 (dt, $J = 12.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.74 – 2.67 (m, 1H), 2.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.37 (dddd, $J = 18.5, 6.4, 3.8, 0.9$ Hz, 1H), 1.80 – 1.34 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.6, 145.8, 120.7, 80.0, 74.0, 70.9, 35.9, 25.7, 18.8, 13.9.



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **19**.



*Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **19**.*

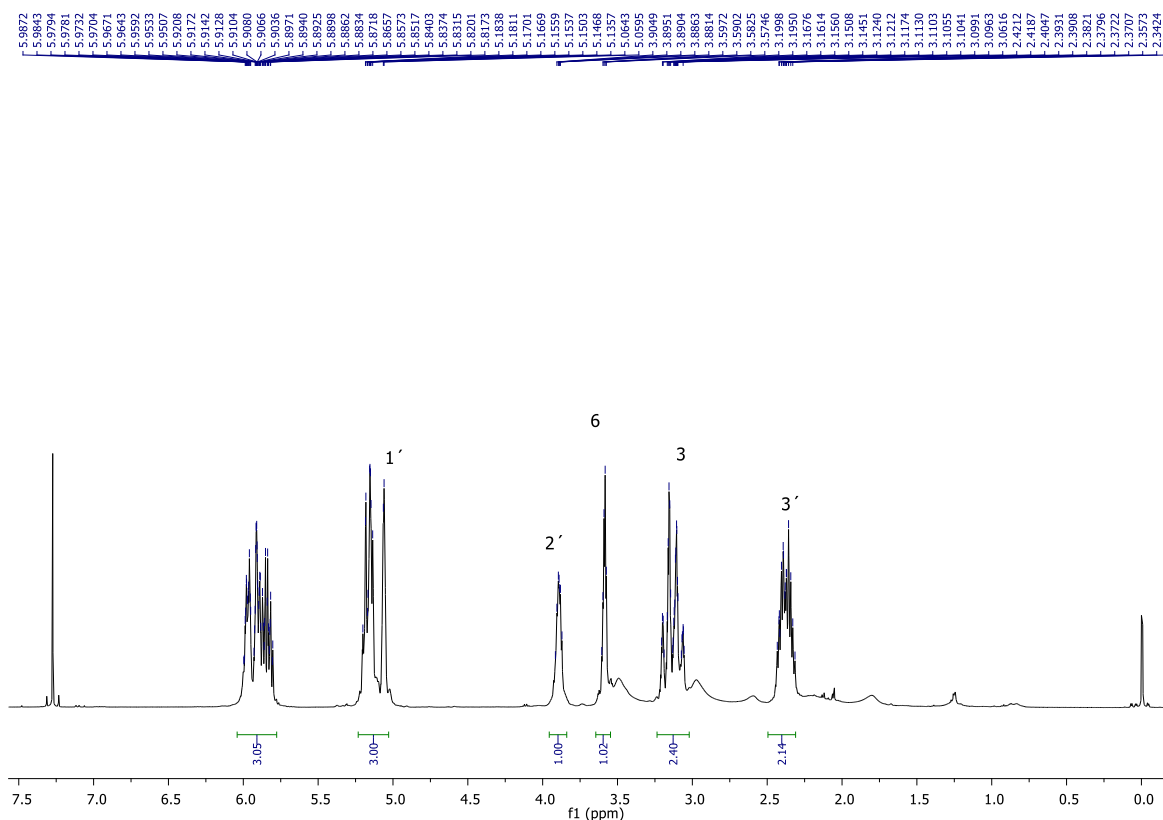


(S)-6-((1S,2R)-1,2-dihidroxipent-4-en-1-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ona, 67. A un matraz de reacción que contenía al compuesto alilado **50** (0.5 g, 2.0 mmol) se le adicionó una mezcla conformada por AcOH 46%, H_2SO_4 16% y H_2O 38% (5 mL) a una temperatura de 0°C (con ayuda de un baño de hielo) y se dejó agitando durante 30 min, después de los cuales la

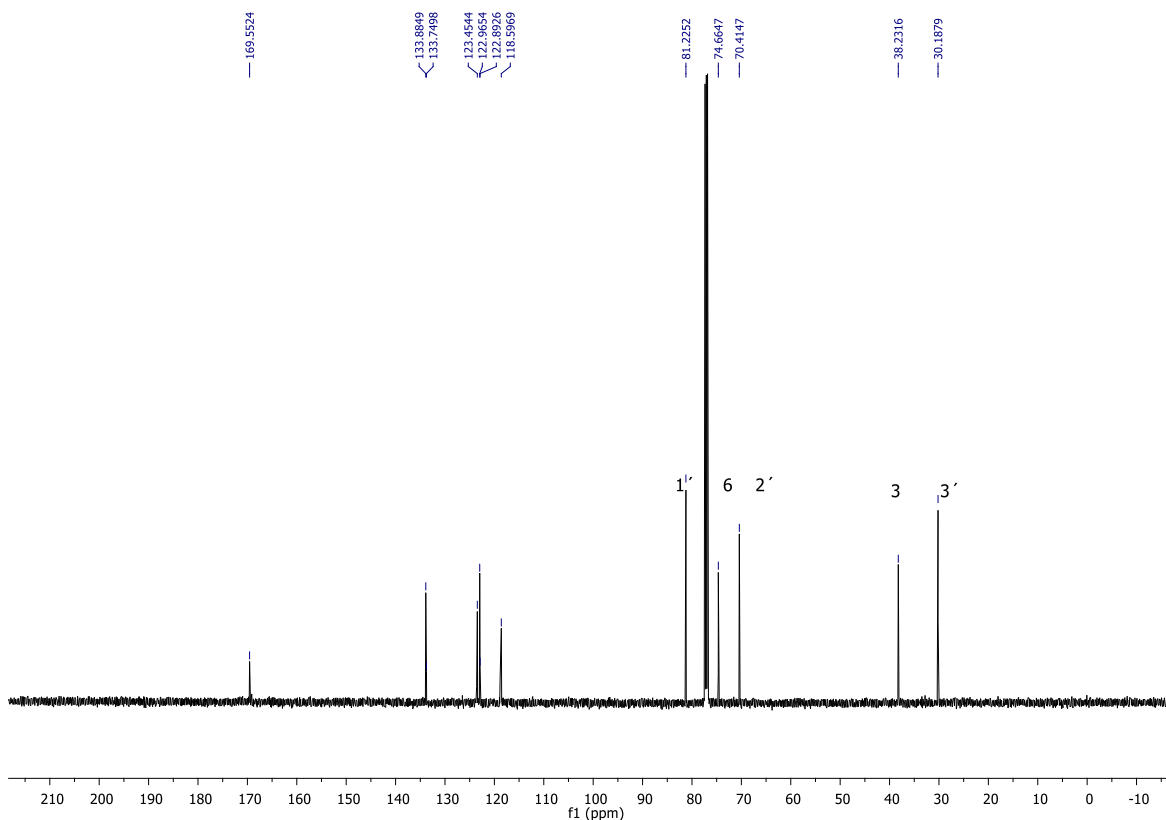
mezcla fue neutralizada con sol de NaHCO₃ y extraída con ACOEt (3 X 10 mL), la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada a presión reducida.

El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de sílice, con un eluyente 7:3 AcOEt-hexano obteniendo 0.3 g del diol **67** (75% de rendimiento).

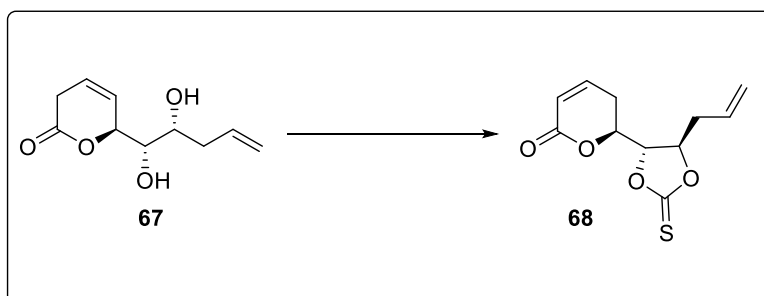
Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -30.7^\circ$ (0.2, CHCl₃); HRMS-FAB (m/z): [M]⁺ calculada para C₁₀H₁₄O₄ 199.0970, encontrada 199.055; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.98-5.81 (m, 3H), 5.20-5.13 (m, 2H), 5.06 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 3.9-3.87 (m, 1H), 3.59 (dd, J=7.6, 3.7 Hz, 1H), 3.19-3.06 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 169.5, 133.8, 123.4, 122.9, 118.5, 81.2, 74.6, 70.4, 38.2, 30.1.



Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de **67**.



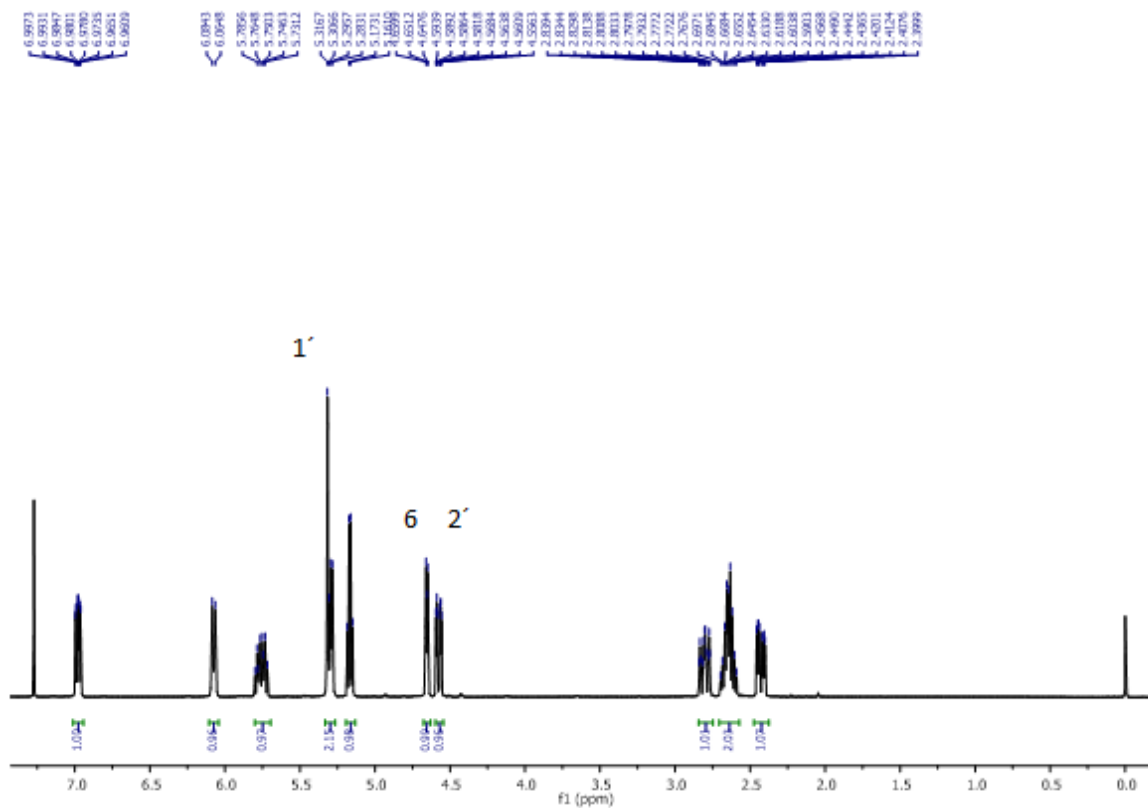
*Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **67**.*



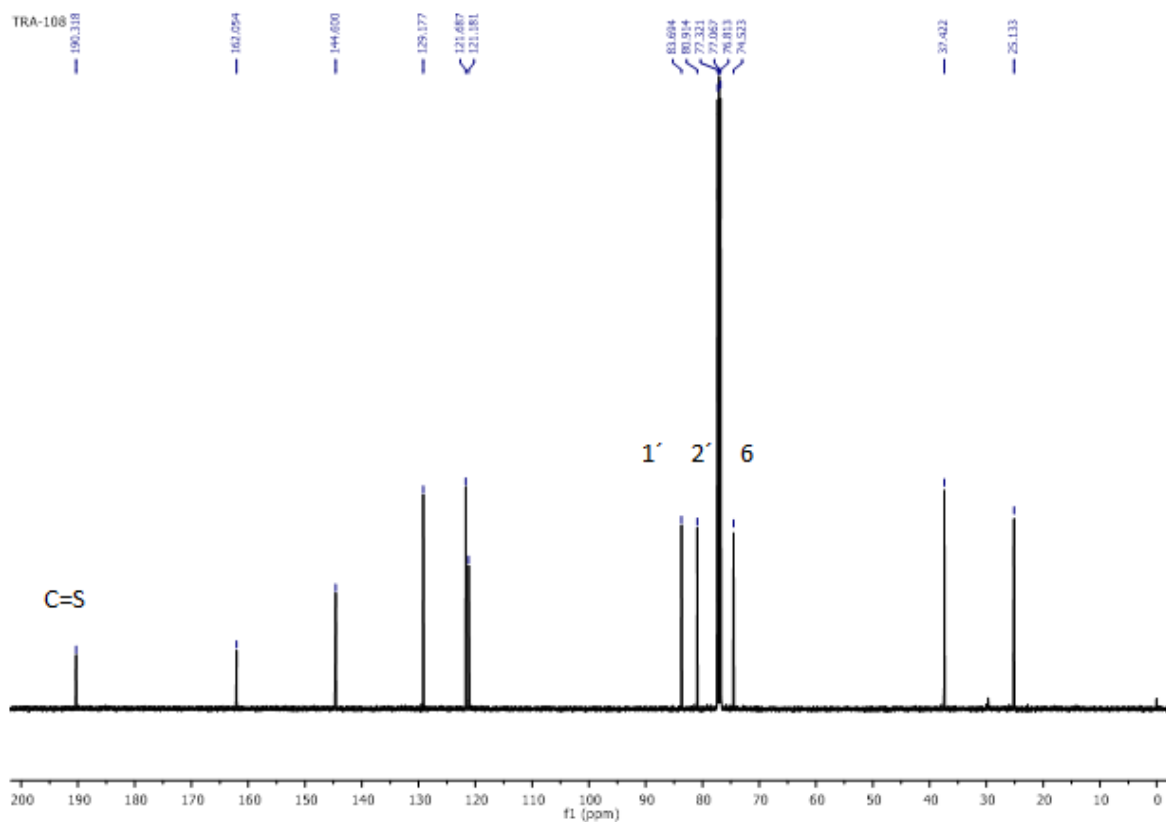
(S)-6-((4S,5R)-5-allyl-2-tioxo-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ona, 68. En un matraz de reacción que contenía el diol **67** (0.128 g, 0.64 mmol) fue adicionado el TCDI (0.172 g, 0.96 mmol), el matraz fue purgado a vacío y colocado bajo atmosfera de argón, posteriormente la mezcla fue disuelta en CH_2Cl_2 (10 mL) y puesta en agitación durante 3 horas, al finalizar la

reacción el disolvente fue evaporado y el crudo de reacción fue filtrado en una columna de alúmina con un eluyente 3:1 AcOEt-hexano, obteniendo 0.077 g (50% de rendimiento) del compuesto tiocarbonílico **68**.

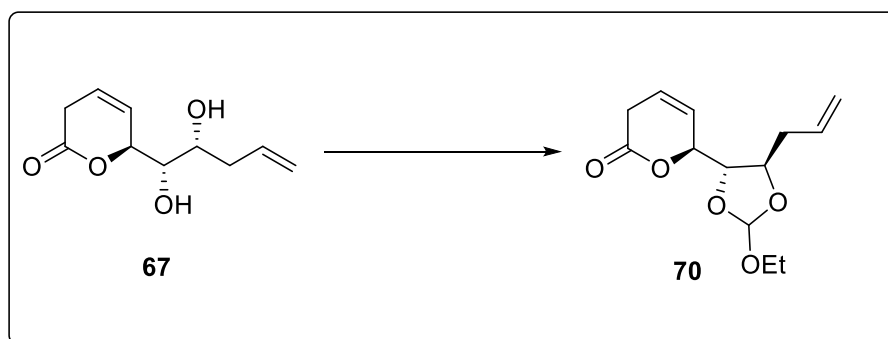
Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -130.4^\circ$ (c 0.1, CHCl_3); **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ : 6.98 (ddd, $J=9.62, 6.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.08 (ddd, $J=1, 2.75, 10, 2.75, 1$ Hz, 1H), 5.71-5.80 (m, 1H), 5.28-5.31 (m, 2H), 5.17 (1H, dd, $J=12, 6$ Hz), 4.65 (dd, $J= 6, 2$, Hz, 1H), 4.58 (ddd, $J=12.75, 3.75, 2.5$ Hz, 1H), 2.80 (1H, ddt, $J=18.5, 12.5, 3$ Hz, 1H), 2.59-2.69 (m, 2H), 2.43 (ddd, $J=18.5, 5.75, 4$ Hz, 1H); **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ : 190.3, 162.0, 144.6, 129.1, 121.6, 121.1, 83.6, 80.9, 74.5, 37.4, 25.1.



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **68**.



*Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **68**.*

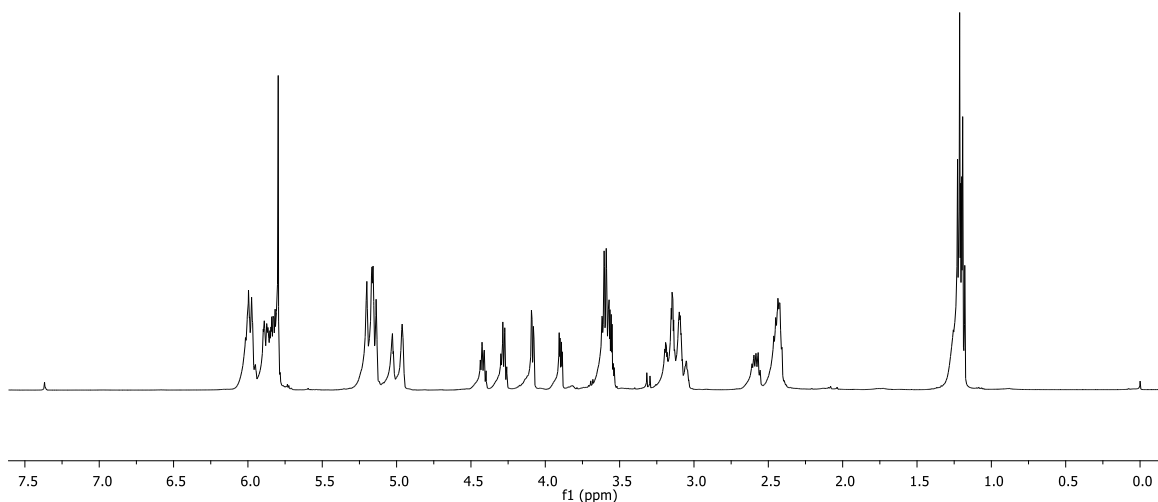


(6S)-6-((4S,5R)-5-allyl-2-etoxi-1,3-dioxolan-4-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ona, 70. En el matraz de reacción se colocaron el diol **67** (0.3 g, 1.5 mmol) y el PPTS (0.114 g, 0.45 mmol), posteriormente se purgó bajo atmosfera de argón, continuación la mezcla fue disuelta en

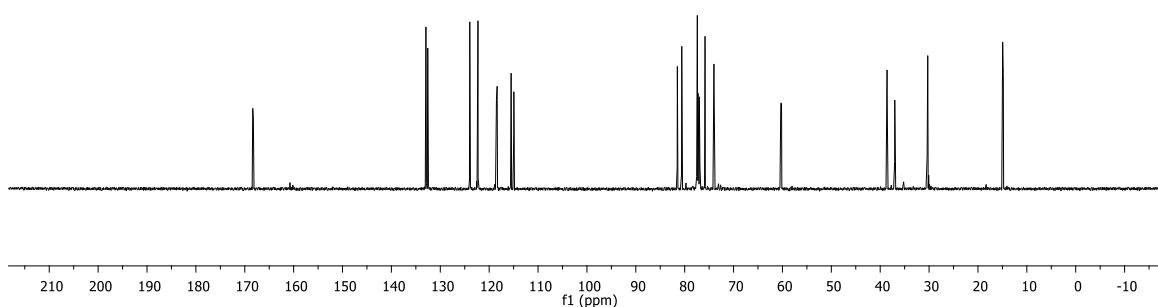
CH₂Cl₂ (8 mL) finalmente se adicionó el CH(OEt)₃ agitando la reacción por 4 horas a temperatura ambiente.

El crudo de reacción se concentró evaporando el disolvente a presión reducida y posteriormente fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice con un eluyente de 3:7 AcOEt-hexano obteniendo 0.192 g (50% de rendimiento) del carbonato **70**.

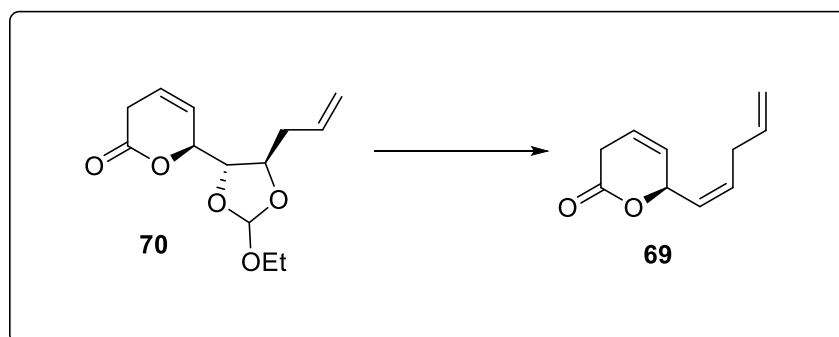
Líquido viscoso incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -40.8^\circ$ (0.1, CHCl₃); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ :** 5.99 (tddd, $J=4.7, 40.31, 1.5$ Hz, 2H), 5.94-5.75 (m, 2H), 5.25-4.91 (m, 3H), 4.47-4.25 (m, 1H), 3.99 (ddd, $J=10.4, 7.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.24-3.04 (m, 2H), 2.68-2.37 (m, 2H), 1.26-1.12 (m, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ :** 163.3, 163.2, 132.9, 132.5, 123.9, 122.3, 122.2, 118.5, 118.3, 115.5, 114.9, 81.4, 80.5, 77.5.



*Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de **70**.*



*Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **70**.*

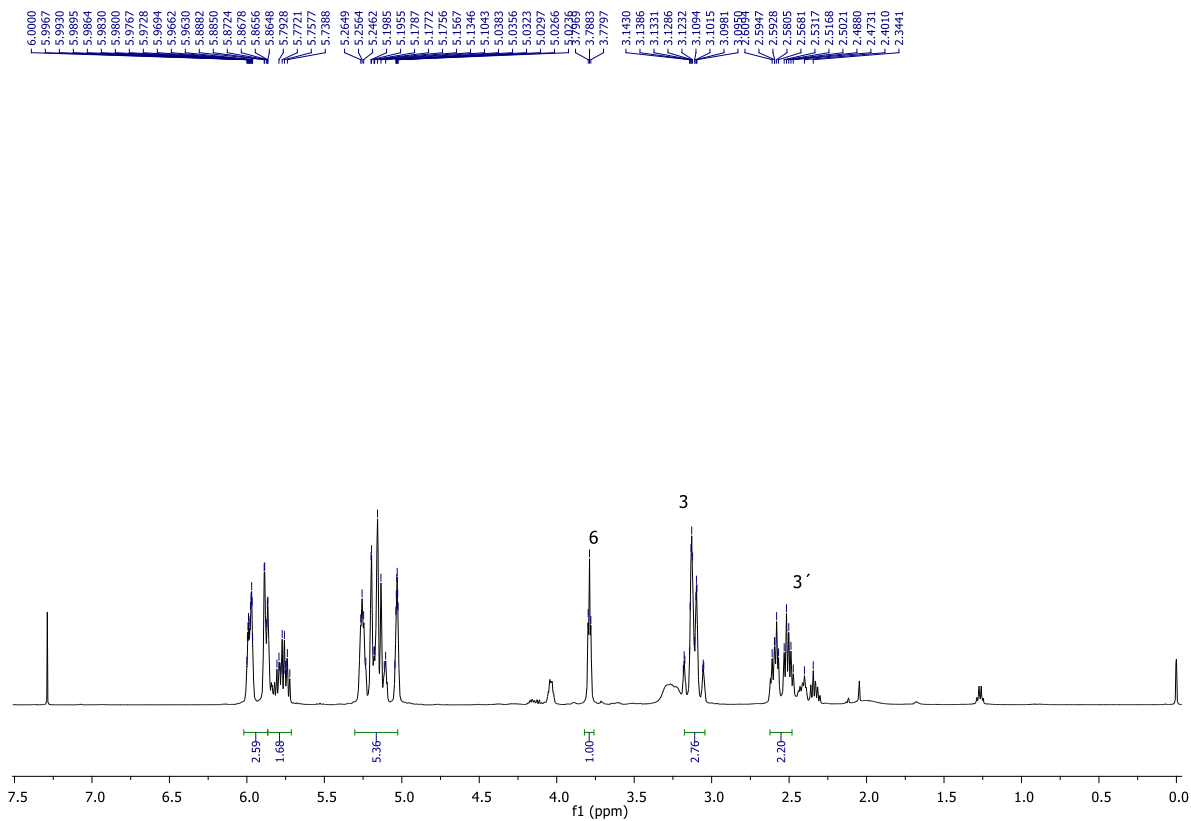


(R,Z)-6-(penta-1,4-dien-1-il)-3,6-dihidro-2H-piran-2-ona, 69. A un tubo que contenía el carbonato **70** (0.377 g, 1.4 mmol) se le adicionó AcOAc (6 mL, 63 mmol), el tubo fue purgado y sellado, para posteriormente calentarlo a 120°C durante 7 horas. Después de 7 horas la mezcla se dejó atemperar, se adicionó una gota de Et_3N dejando agitar durante 1 hora,

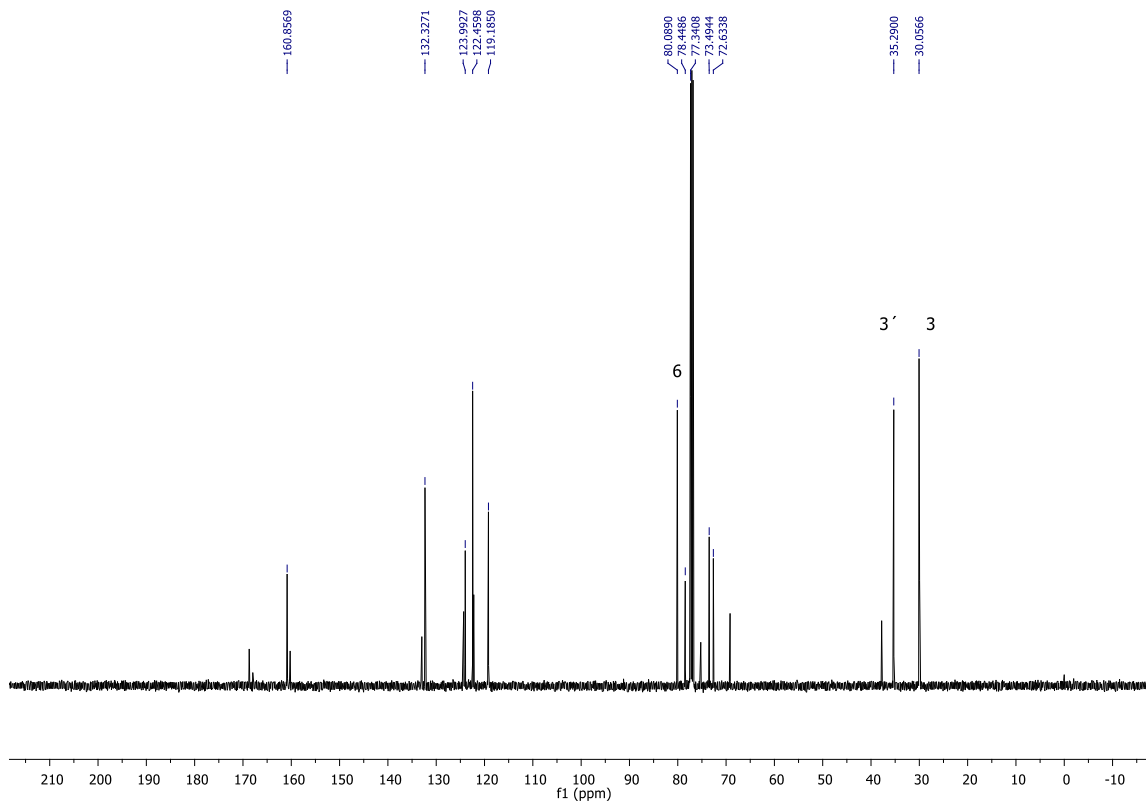
finalmente la reacción fue neutralizada con solución de NH_4Cl y extraída con AcOEt (3X10 mL).

La fase orgánica fue secada y evaporada a presión reducida, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash en una columna de sílice con un eluyente 10:90 AcOEt-hexano, 15:85 AcOEt-hexano y 25:75 AcOEt-hexano obteniendo 0.1 g (41% de rendimiento) de la olefina **69**.

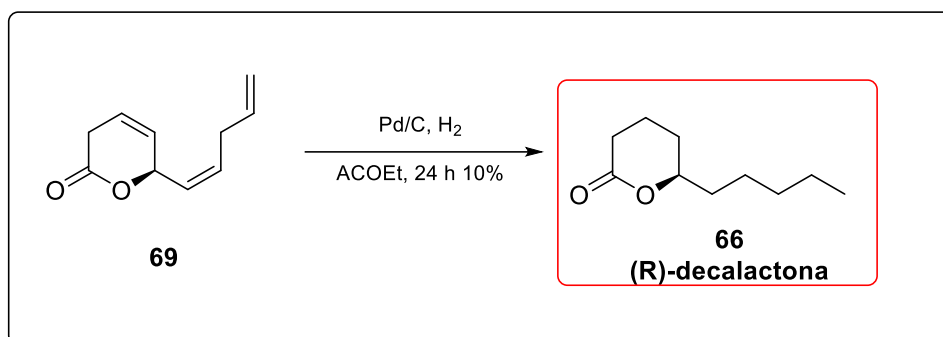
Aceite incoloro, $[\alpha]_D^{20} = -120.5$ (*c* 0.1, CHCl_3); **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 5.98 (dtd, $J=10.0, 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.90-5.85 (m, 1H), 5.85-5.72 (m, 1H), 5.33-5.01 (m, 4H), 3.79 (t, $J=4.3$ Hz, 1H), 3.21-3.02 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.51 (dd, $J=14.6, 7.3$, 1H); **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 168.7, 160.8, 132.3, 123.9, 122.4, 119.1, 80.0, 73.4, 35.2, 30.0.



Espetro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 69.

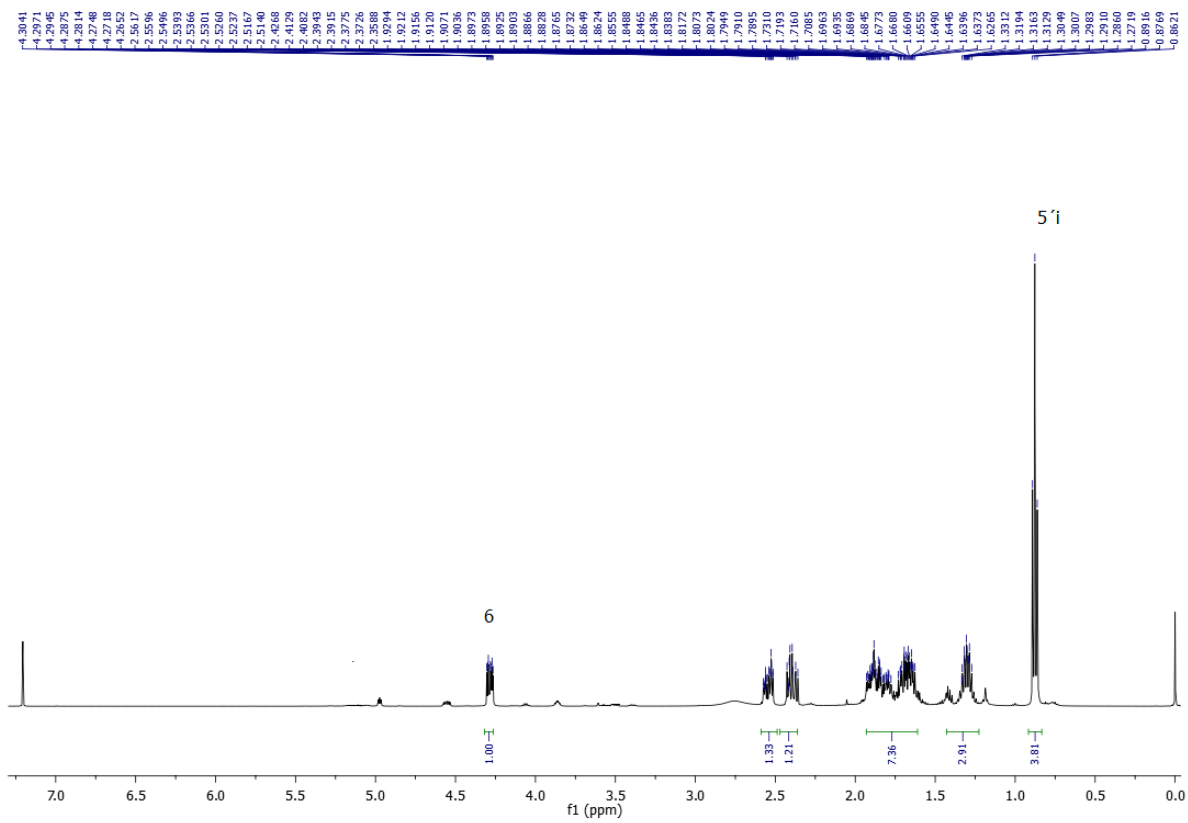


Espetro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de 69.

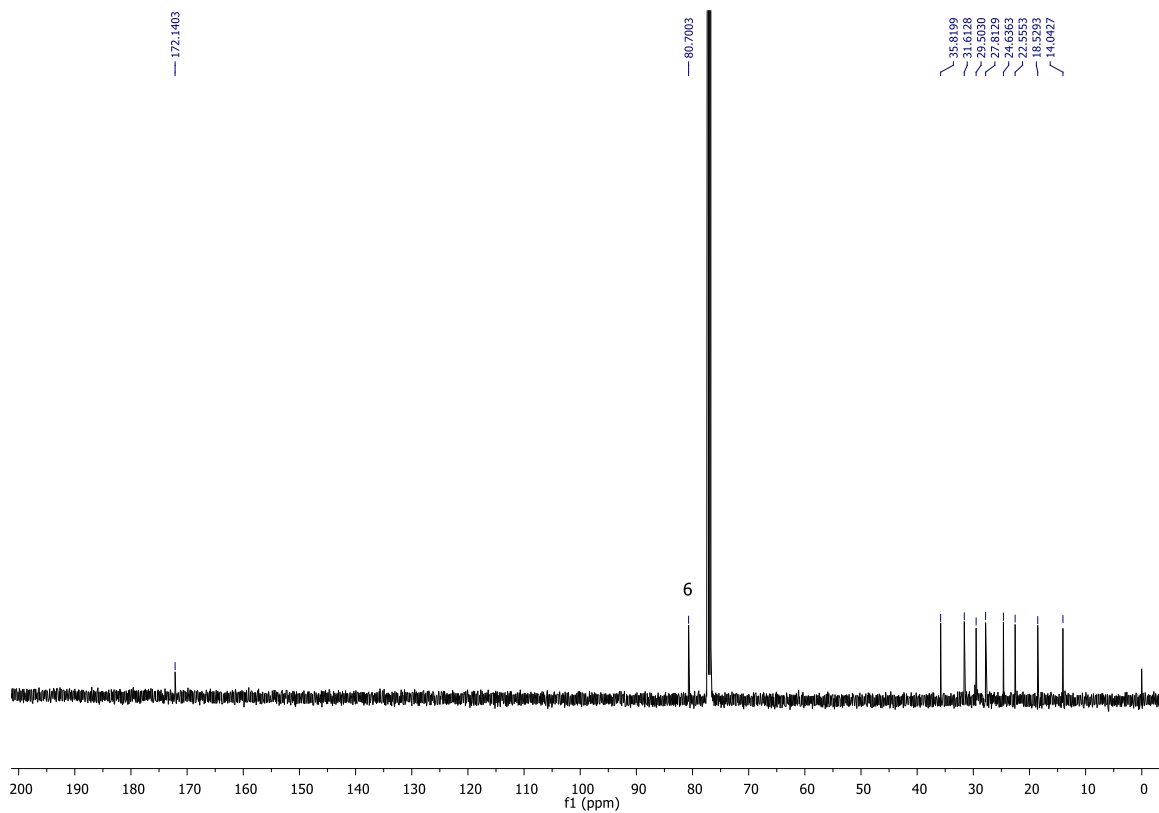


(R)-6-pentiltetrahydro-2H-piran-2-ona ((R)-decalactona), 66. A una solución de la olefina **69** (0.1 g, 0.6 mmol) en AcOEt (6 mL) se adicionó Pd/C (0.02 g, 20%/peso de MP), posteriormente se colocó bajo presión de H₂ dejando en agitación durante 24 horas después de las cuales la mezcla fue filtrada en sílice y celite para retirar el catalizador, el crudo fue concentrado a presión reducida, fueron aislados 0.01 g (10% de rendimiento) de la (R)-decalactona **66**.

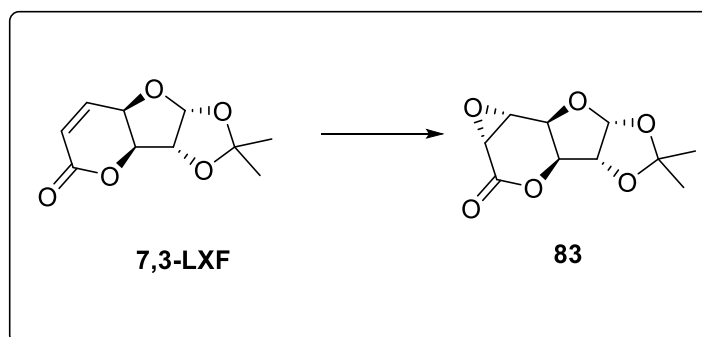
Aceite incoloro, con fuerte aroma a coco fácilmente volátil al estar en solución, $[\alpha]_D^{20} = +56.7^\circ$ (c 1.79 CHCl₃), HRMS-FAB (m/z): [M]⁺ calculada para C₁₀H₁₆O₂, 168.234, encontrada 168.197; **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 4.25-4.29 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.37-2.43 (m, 1H), 1.89-1.92 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.59-1.62 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 3H), 1.25-1.30 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7 Hz, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 122.1, 80.7, 35.6, 31.6, 29.5, 27.8, 24.6, 22.5, 18.5, 14.0.



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **66**.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **66**.



(1aR,3aS,3bR,6aR,7aR,7bR)-5,5-dimetilhexahidro-2H[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-

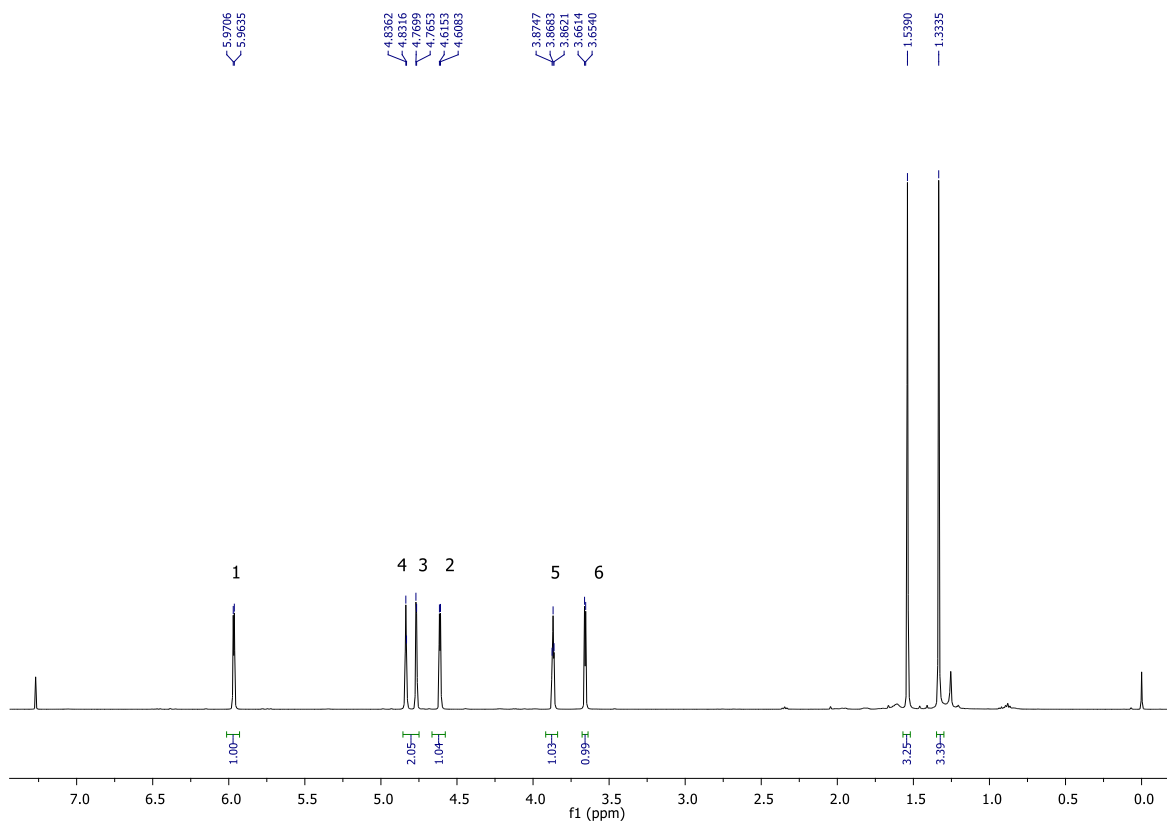
b]oxireno[2,3-d]piran-2-ona, 83. Método 1: A una solución en agitación de la lactona **7,3-LXF** (0.05 g 2.3 mmol) en un sistema CH₃CN/H₂O/CH₃COCH₃/ (2:1:1) (4 mL), se agregaron 0.43 g (13.8 mmol) de OXONE, finalmente se adicionó 2 mL de solución saturada de NaHCO₃ observando un burbujeo constante, la reacción fue seguida por TLC, después de 4 horas la placa no mostraba materia prima, la reacción fue filtrada y extraída con acetato de etilo (3x10 mL). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema 5:95 AcOEt-hexano obteniendo un 75% de rendimiento de **83**.

Método 2: A una solución en agitación de la lactona **7,3-LXF** (0.05 g 2.3 mmol) en THF (4 mL), se agregaron 0.43 g (13.8 mmol) de OXONE seguidos de 0.24 g (13.8 mmol) de MCPA, finalmente se adiciono 2 mL de solución saturada de NaHCO₃ observando un burbujeo constante, la reacción fue seguida por TLC, después de 4 horas la placa no mostraba materia prima, la reacción fue filtrada y extraída con acetato de etilo (3x10 mL). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema 5:95 AcOEt-hexano obteniendo un 61% de rendimiento de **83**.

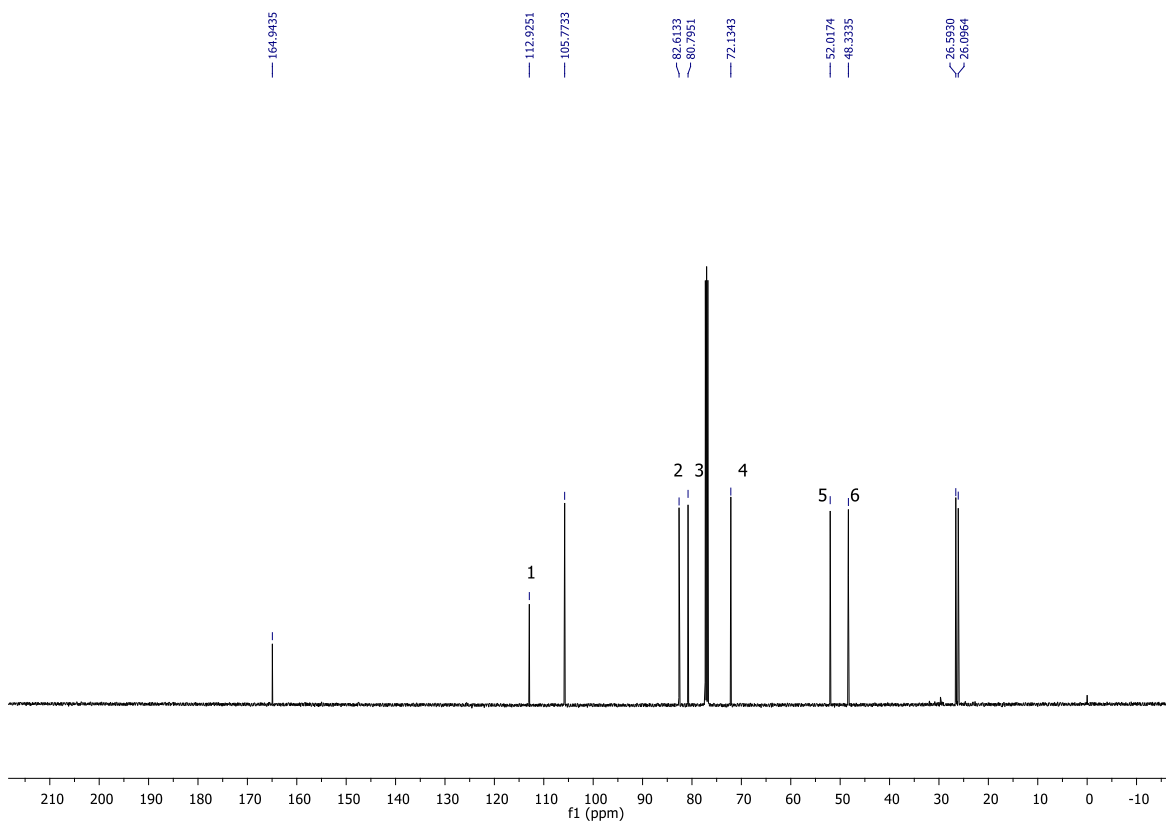
Sólido cristalino, p.f.= 98-100°, $[\alpha]_D^{20} = +87.2^\circ$ (c 1.0 CHCl₃); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ : 5.97 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.87

(t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); RMN ^{13}C (125MHz, CDCl_3)

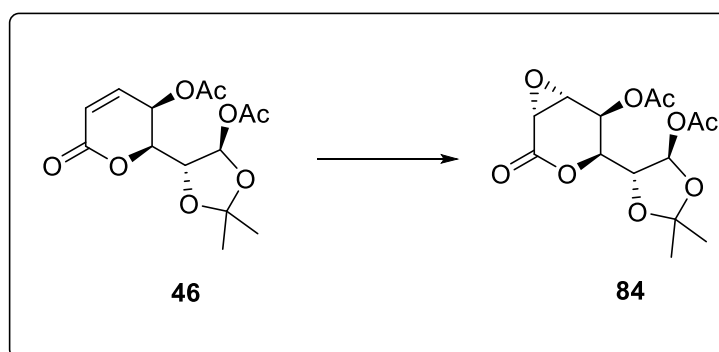
δ : 164.9, 112.9, 105.7, 82.6, 80.8, 72.1, 52.0, 48.3, 26.6, 26.1.



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **83**.



*Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de **83**.*

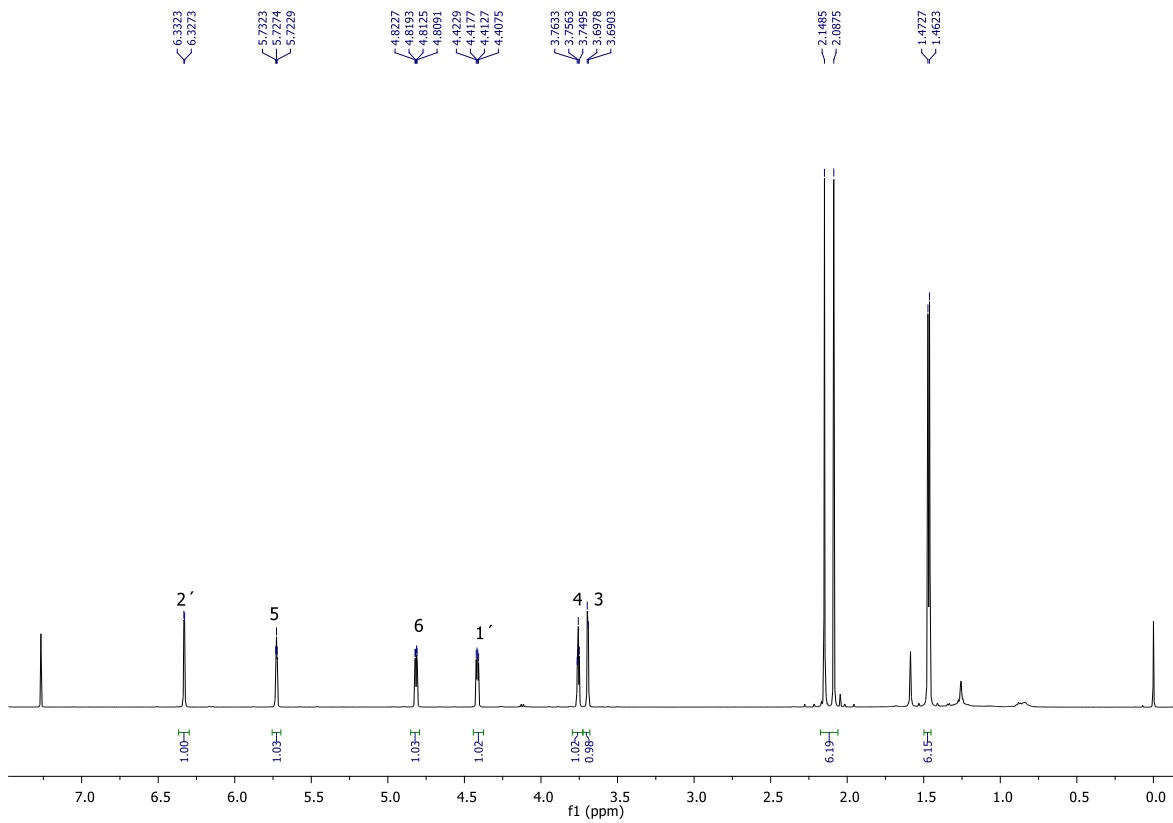


Acetato de (1*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-4-((4*R*,5*R*)-5-acetoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-oxo-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il, **84.** Método 1: A una solución en agitación del diacetoxilado

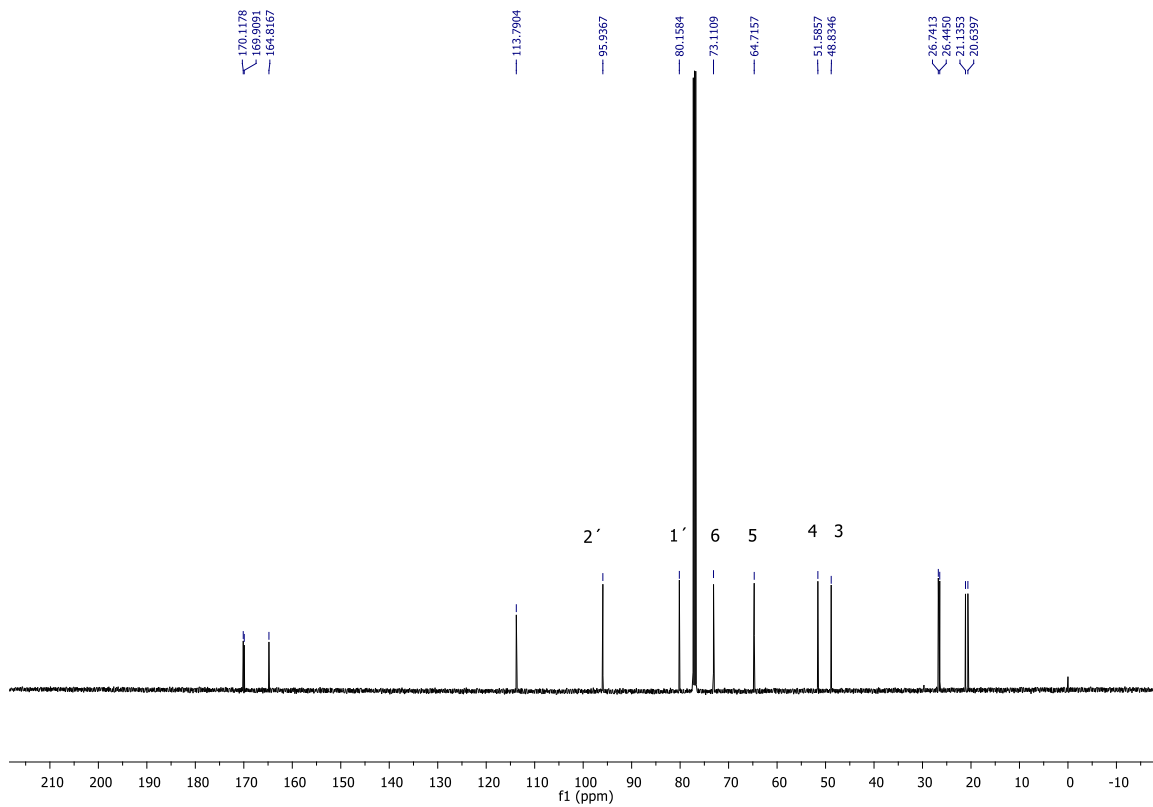
46 (0.05 g 0.15 mmol) en un sistema CH₃CN/H₂O/CH₃COCH₃/ (2:1:1) (4 mL), se agregaron 0.29 g (0.94 mmol) de OXONE, finalmente se adiciono 2 mL de solución saturada de NaHCO₃ observando un burbujeo constante, la reacción fue seguida por TLC, después de 4 horas la placa no mostraba materia prima, la reacción fue filtrada y extraída con acetato de etilo (3x10 mL). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema 5:95 AcOEt-hexano obteniendo **84** con un 70% de rendimiento.

Método 2: A una solución en agitación del diacetoxilado **46** (0.05 g 0.15 mmol) en THF (4 mL), se agregaron 0.29 g (0.94 mmol) de OXONE seguidos de 0.16 g (0.94 mmol) de MCPA, finalmente se adiciono 2 mL de solución saturada de NaHCO₃ observando un burbujeo constante, la reacción fue seguida por TLC, después de 4 horas la placa no mostraba materia prima, la reacción fue filtrada y extraída con acetato de etilo (3x10 mL). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema 5:95 AcOEt-hexano obteniendo **84** con un 80% de rendimiento.

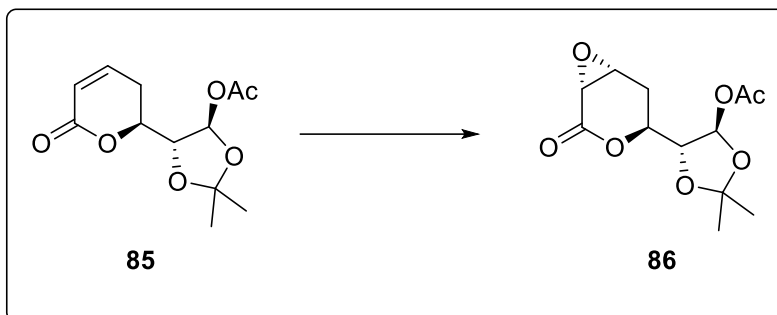
Líquido viscoso, $[\alpha]_D^{20} = +39.9^\circ$ (c 1.3 CHCl₃); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ : 6.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.75 – 5.69 (m, 1H), 4.82 (dd, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 5.1, 2.6$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.47 (s, 4H), 1.46 (s, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ : 170.1, 169.9, 164.8, 113.7, 95.9, 80.1, 73.1, 64.7, 51.5, 48.8, 26.7, 26.4, 21.1, 20.6.



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **84**.

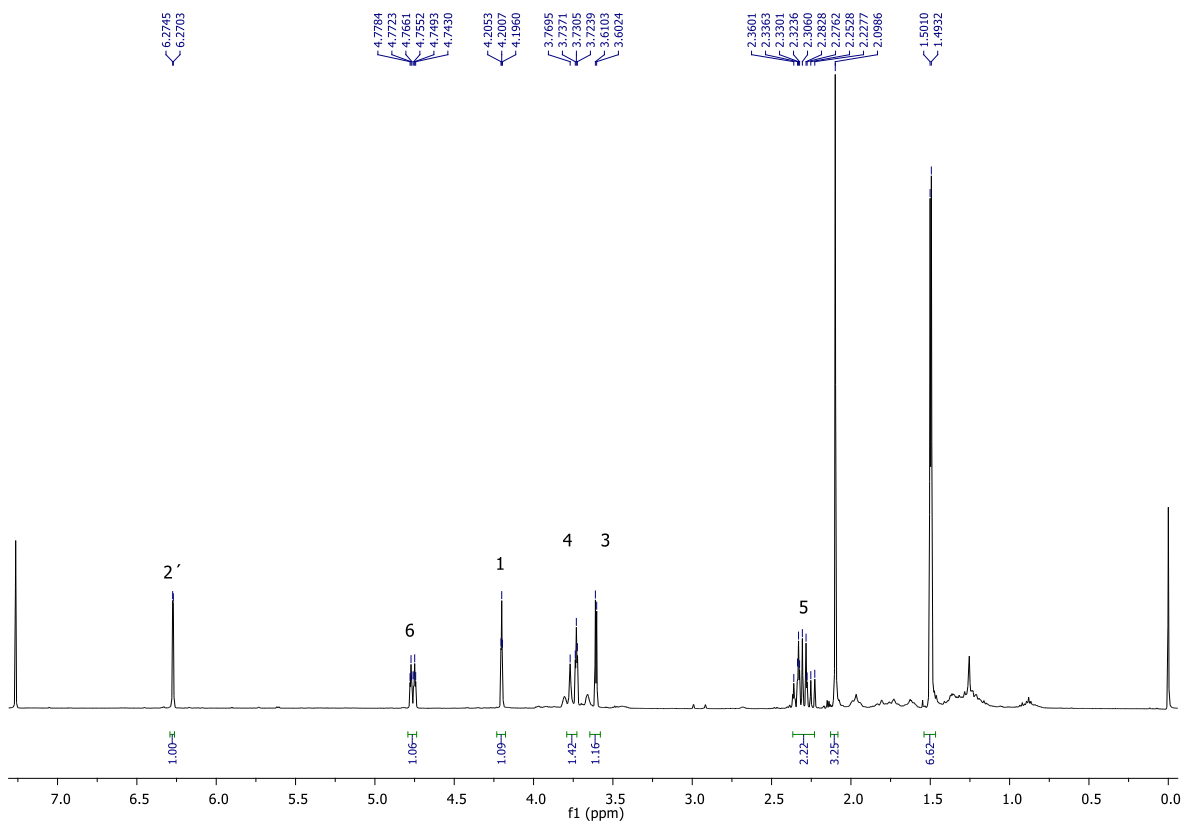


Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **84**.

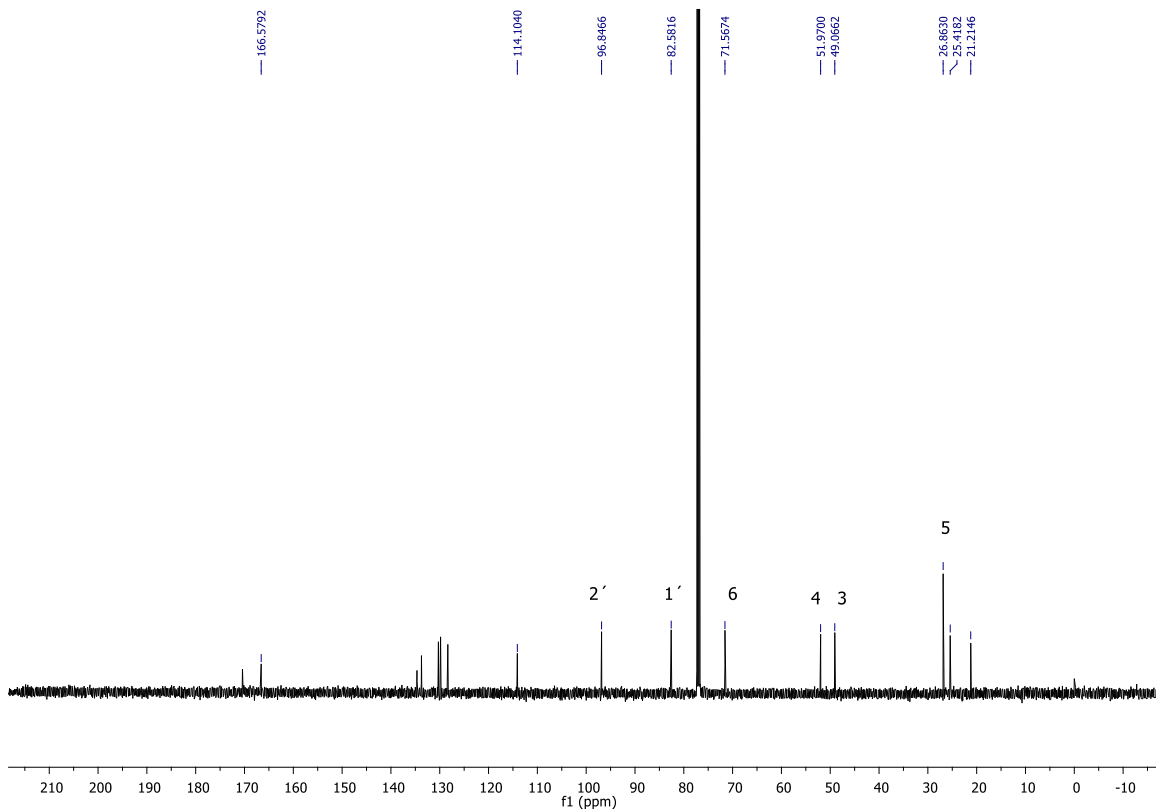


Acetato de (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-((1*R*,4*S*,6*R*)-2-oxo-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-4-il)-1,3-dioxolan-4-il, 86. A una solución en agitación del compuesto **85** (0.05 g 0.19 mmol) en THF (4 mL), se agregaron 0.35 g (1.1 mmol) de OXONE seguidos de 0.2 g (1.1 mmol) de MCPA, finalmente se adicióno 2 mL de solución saturada de NaHCO₃ observando un burbujeo constante, la reacción fue seguida por TLC, después de 4 horas la placa no mostraba materia prima, la reacción fue filtrada y extraída con acetato de etilo (3x10 mL). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema 5:95 AcOEt-hexano obteniendo **86** con un 90% de rendimiento.

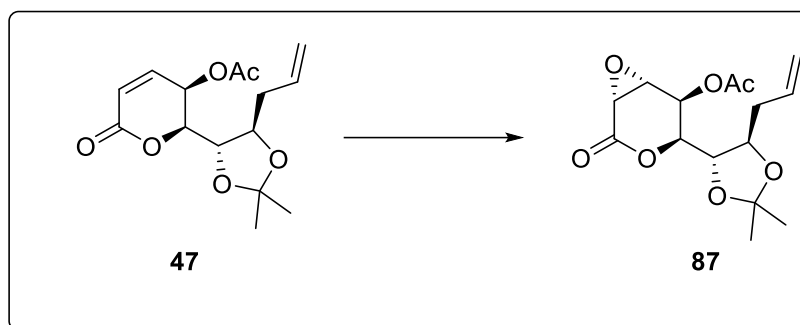
Solido cristalino, P.f.=120-123C°, $[\alpha]_D^{20} = +91.1^\circ$ (c 1.0 CHCl₃); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 6.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.76 (dt, *J* = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 13.1, 9.7 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.38 – 2.22 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 170.4, 166.5, 134.6, 114.1, 96.8, 82.5, 71.5, 51.9, 49.0, 26.8, 25.4, 21.2.



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **86**.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **86**.



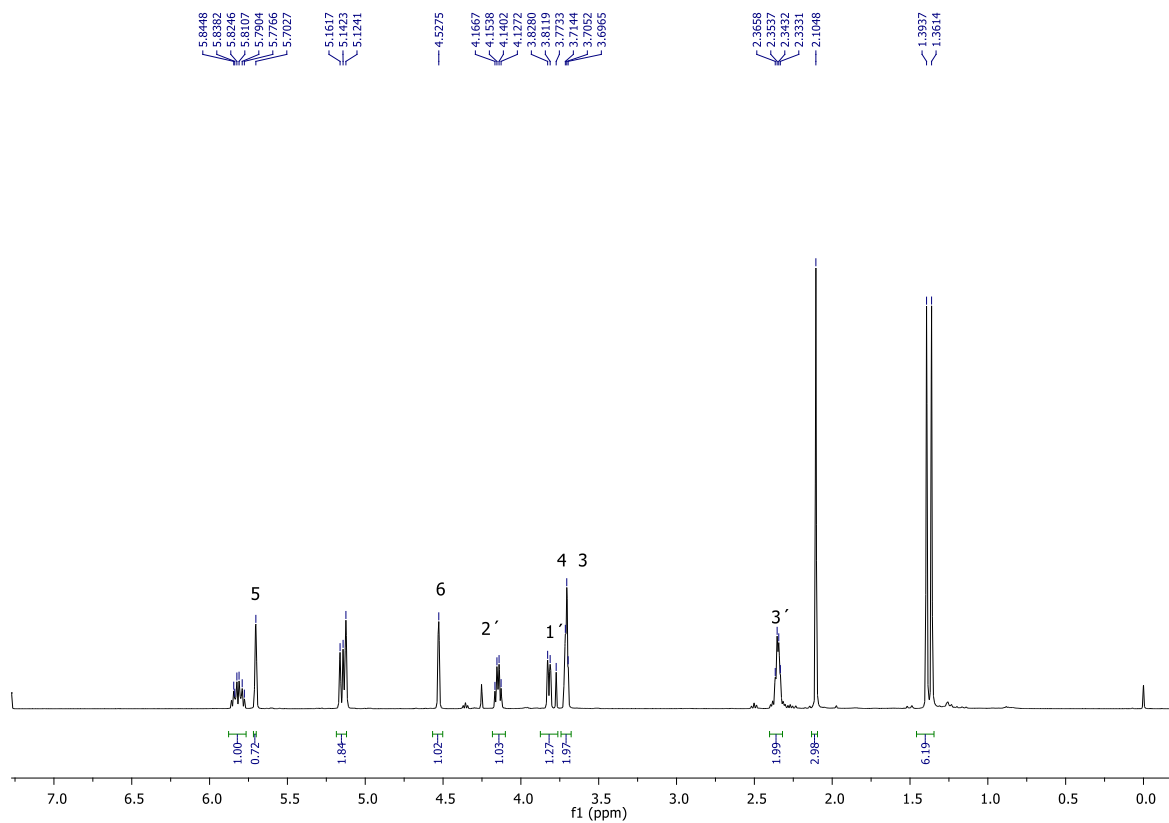
(1*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-4-((4*S*,5*R*)-5-allyl-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-oxo-3,7-

dioxabicyclo[4.1.0]heptan-5-il acetato, 87. Método 1: A una solución en agitación del alilado **47** (0.05 g 0.16 mmol) en un sistema CH₃CN/H₂O/CH₃COCH₃/ (2:1:1) (4 mL), se agregaron 0.31 g (1.0 mmol) de OXONE, finalmente se adiciono 2 mL de solución saturada de NaHCO₃ observando un burbujeo constante, la reacción fue seguida por TLC, después de 6 horas la placa no mostraba materia prima, la reacción fue filtrada y extraída con acetato de etilo (3x10 mL). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema 5:95 AcOEt-hexano obteniendo **87** con un 76% de rendimiento.

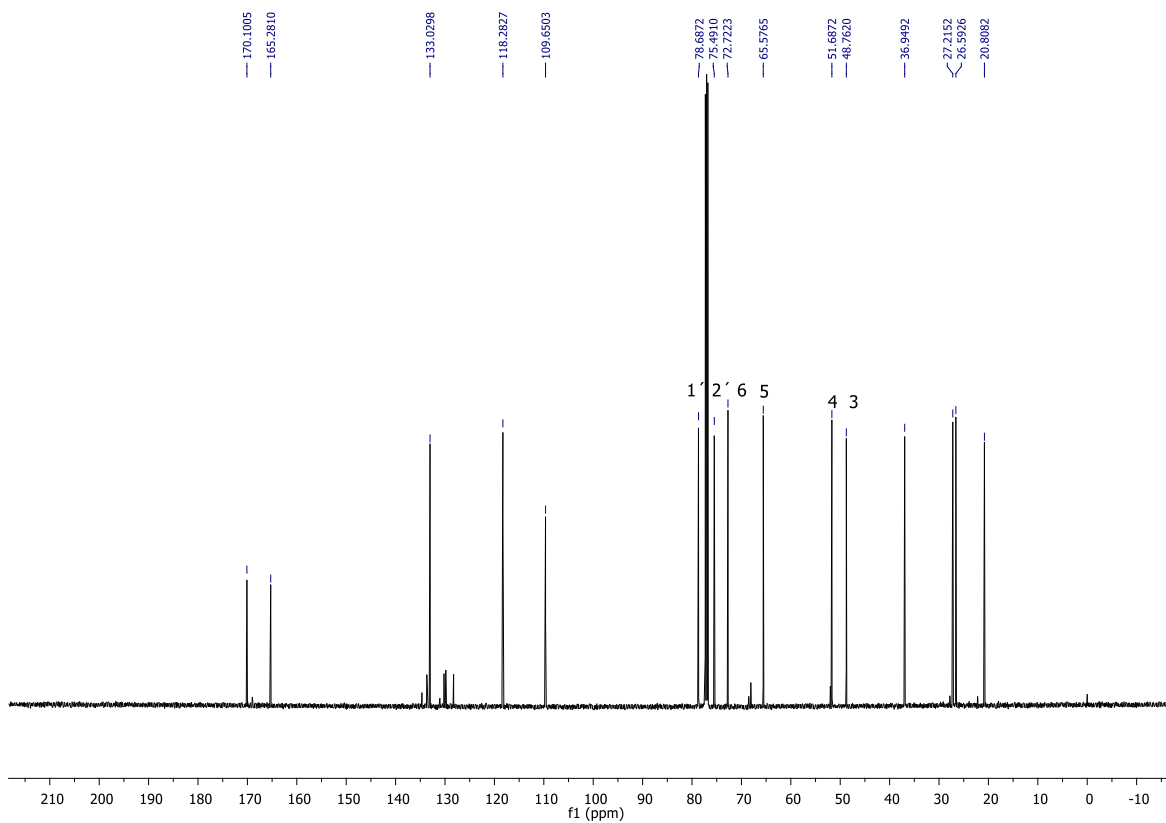
Método 2: A una solución en agitación del diacetoxilado **47** (0.05 g 0.16 mmol) en THF (4 mL), se agregaron 0.31 g (1.0 mmol) de OXONE seguidos de 0.17 g (1.0 mmol) de MCPA, finalmente se adiciono 2 mL de solución saturada de NaHCO₃ observando un burbujeo constante, la reacción fue seguida por TLC, después de 3 horas la placa no mostraba materia prima, la reacción fue filtrada y extraída con acetato de etilo (3x10 mL). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema 5:95 AcOEt-hexano obteniendo **87** con un 80% de rendimiento.

Líquido viscoso, $[\alpha]_D^{20} = +50.3^\circ$ (c 1.0 CHCl₃); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ : 5.87 – 5.77 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.18 – 5.11 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.15 (dd, $J = 13.3, 6.5$ Hz, 1H), 3.84 – 3.76 (m,

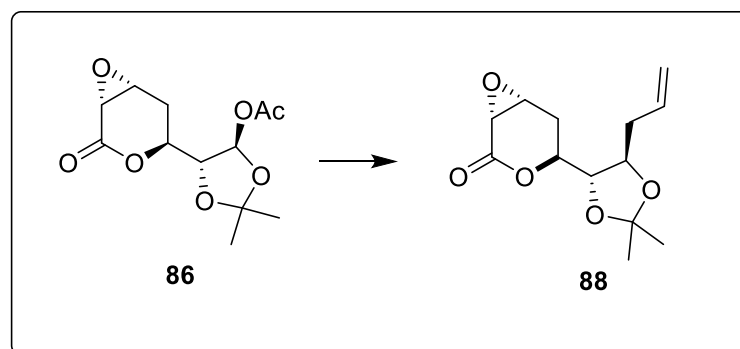
1H), 3.71 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.35 (dd, $J = 10.8, 5.5$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ ; 170.1, 165.2, 133.0, 118.2, 109.6, 78.6, 75.4, 72.7, 65.5, 51.6, 48.7, 36.9, 27.2, 26.5, 20.8.



*Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **87**.*



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de 87.



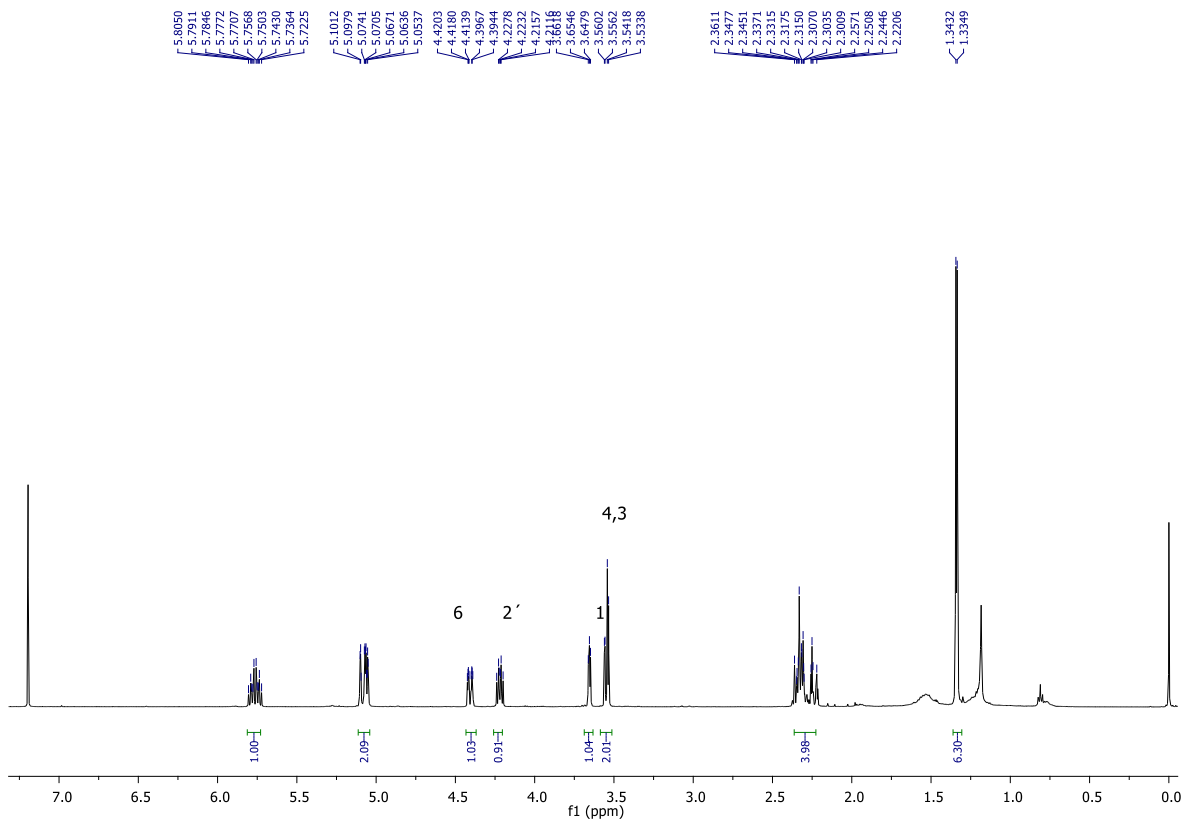
(1*R*,4*S*,6*R*)-4-((4*S*,5*R*)-5-(but-3-en-1-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,7-

dioxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona, 88. A una solución en agitación y a -40°C del epóxido **86**

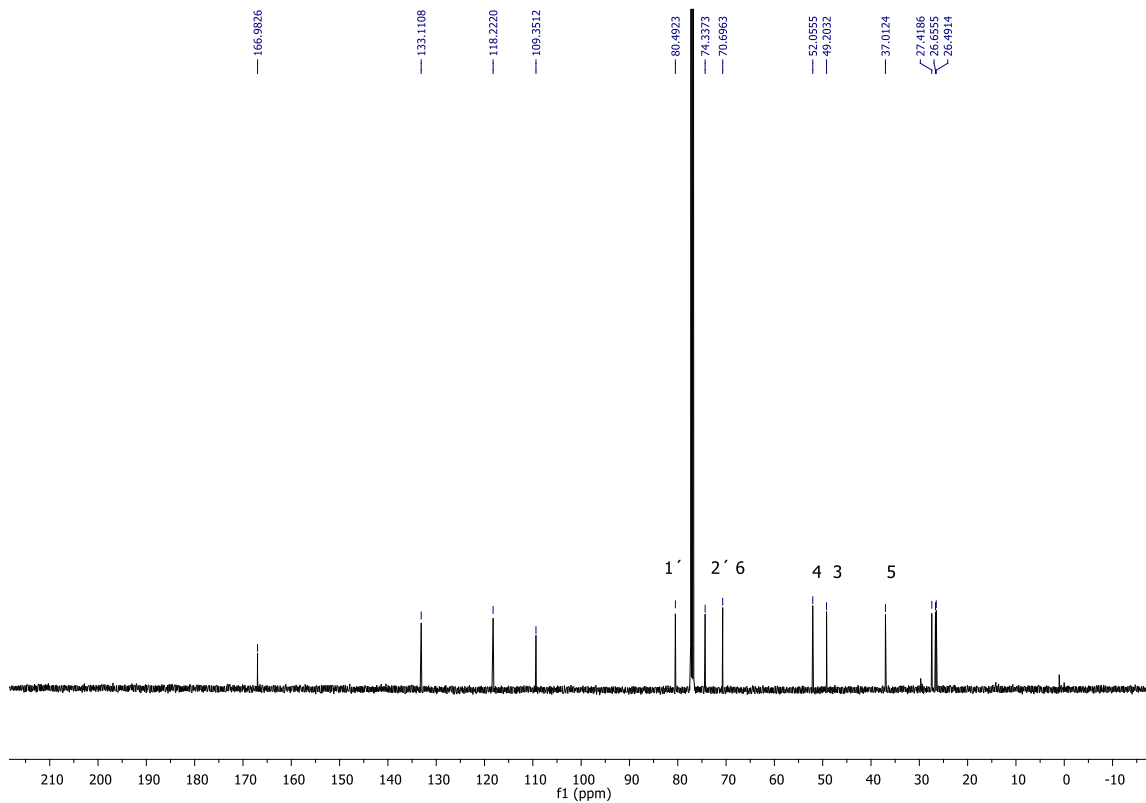
(0.05 g, 0.18 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le adicionó ATMS (0.13 mL, 0.73 mmol) seguido del

BF₃-OEt₂ (0.12 mL, 0.6 mmol) gota a gota, pasado 10 min la solución se deja atemperar lentamente adquiriendo un color café transparente, después de 2 horas la reacción es neutralizada con sol. sobresaturada de NaHCO₃ y extraída con AcOEt (3x10 mL) y concentrada a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema 1:9 AcOEt-hexano obteniendo **88** con un 80% de rendimiento.

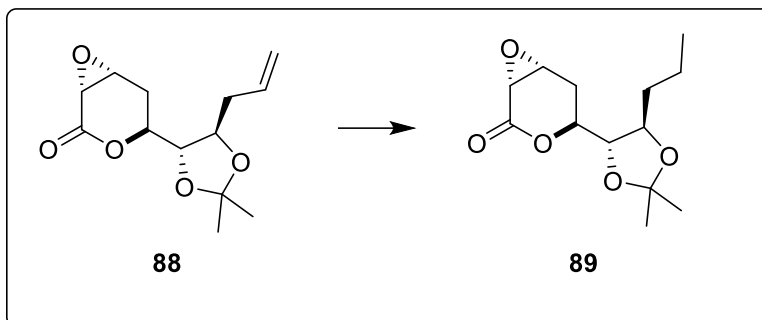
Líquido viscoso, $[\alpha]_D^{20} = +45.9^\circ$ (c 1.1 CHCl₃); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ : 5.76 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.9$ Hz, 1H), 5.07 (ddt, $J = 5.1, 2.7, 1.6$ Hz, 2H), 4.41 (ddd, $J = 11.8, 3.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 3.68 – 3.64 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.2, 3.0$ Hz, 2H), 2.39 – 2.20 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ : 166.9, 133.1, 118.2, 109.3, 80.4, 74.3, 70.6, 52.0, 49.2, 37.0, 27.4, 26.6, 26.4.



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **88**.

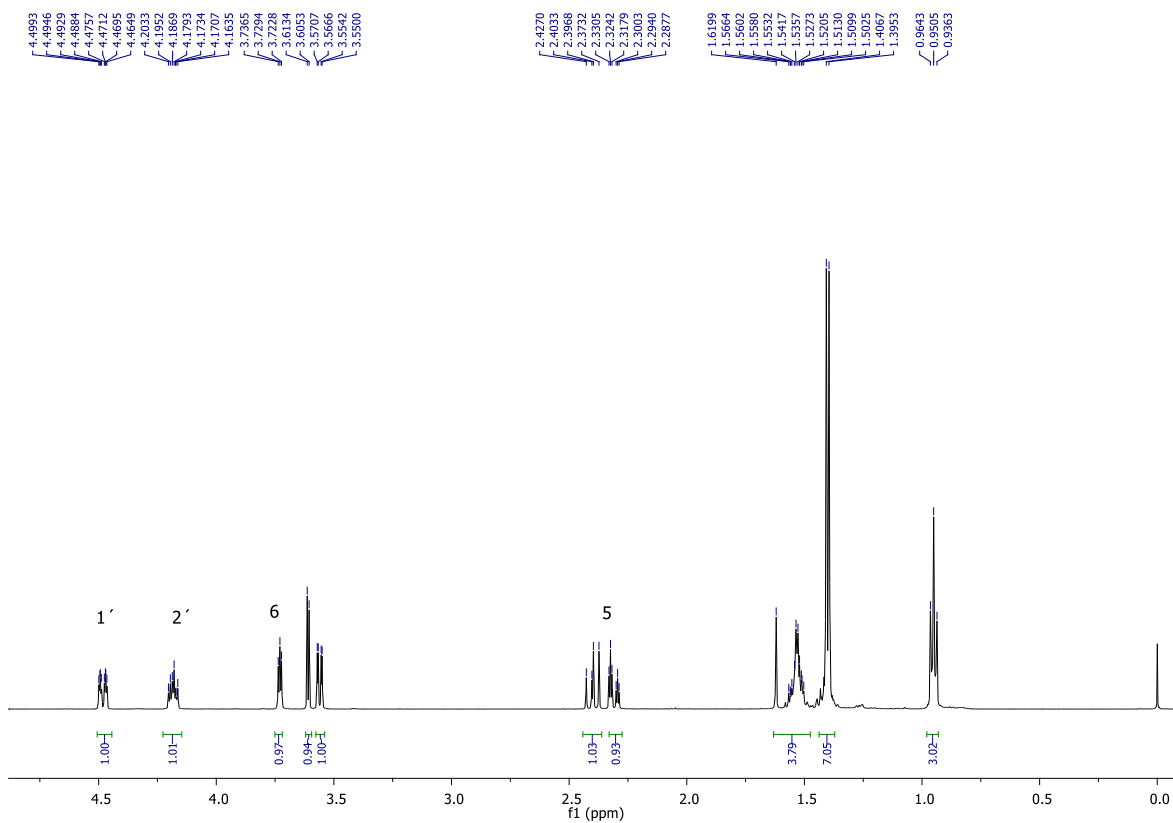


Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **88**.

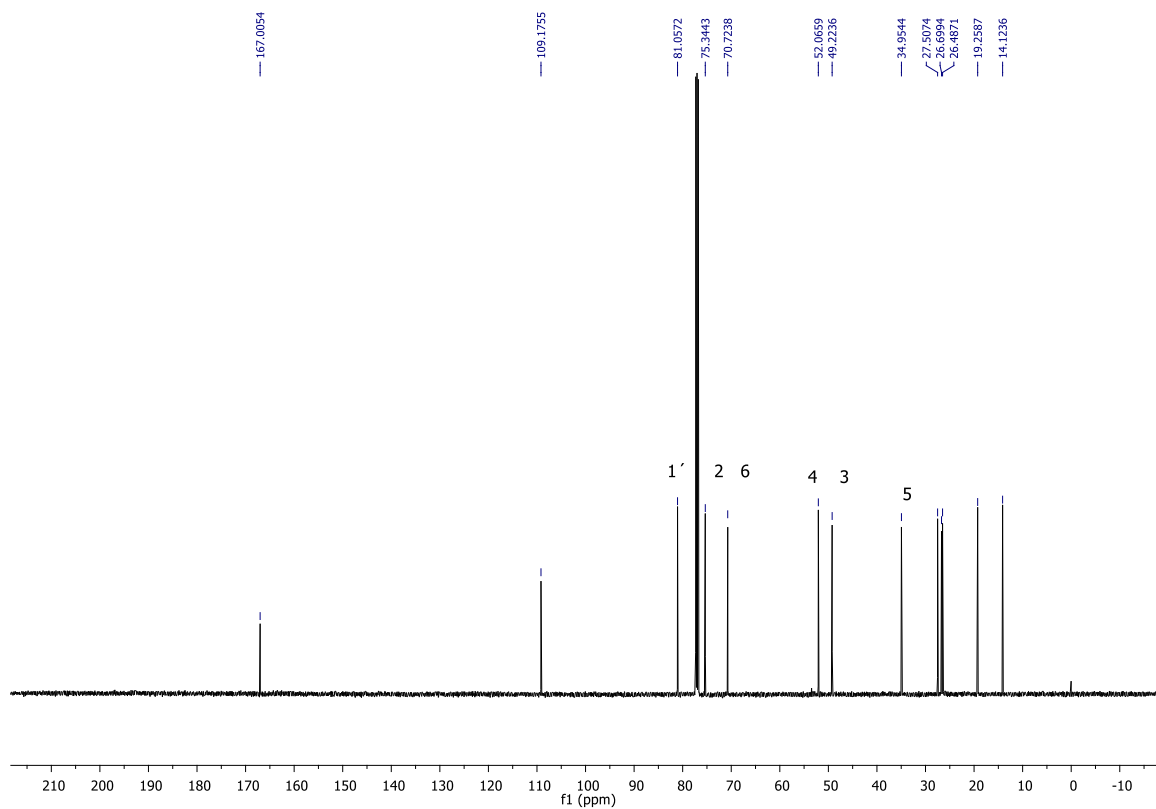


(1R,4S,6R)-4-((4S,5R)-5-butyl-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3,7-dioxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona, 89. A una solución del alilado **88** (0.05 g, 0.18 mmol) en 10 mL de AcOEt, se le agregó Pd/C activado (0.01 g, 20% en peso de MP). La mezcla fue colocada en el hidrogenador bajo presión de H₂ (10 atm) durante 12 horas, después de las cuales la solución fue pasada a través de un filtro de sílice y Na₂SO₄ para posteriormente ser concentrada a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice con un sistema 1:9 AcOEt-hexano obteniendo **89** con un 90% de rendimiento.

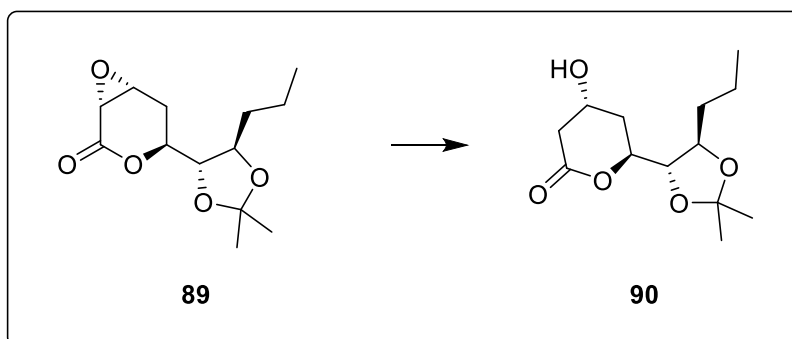
Líquido viscoso. $[\alpha]_D^{20} = +72.0^\circ$ (c 1.1 MeOH); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ : 4.48 (ddd, $J = 11.8, 3.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.21 – 4.16 (m, 1H), 3.74 – 3.72 (m, 1H), 3.61 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 15.1, 11.8$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 15.1, 3.2$ Hz, 1H), 1.58 – 1.49 (m, 4H), 1.41 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ : 167.0, 109.1, 81.0, 75.3, 70.7, 52.0, 49.2, 34.9, 27.5, 26.6, 26.4, 19.2, 14.1.



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **89**.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **89**.



(4*R*,6*S*)-6-((4*S*,5*R*)-5-butyl-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-2-

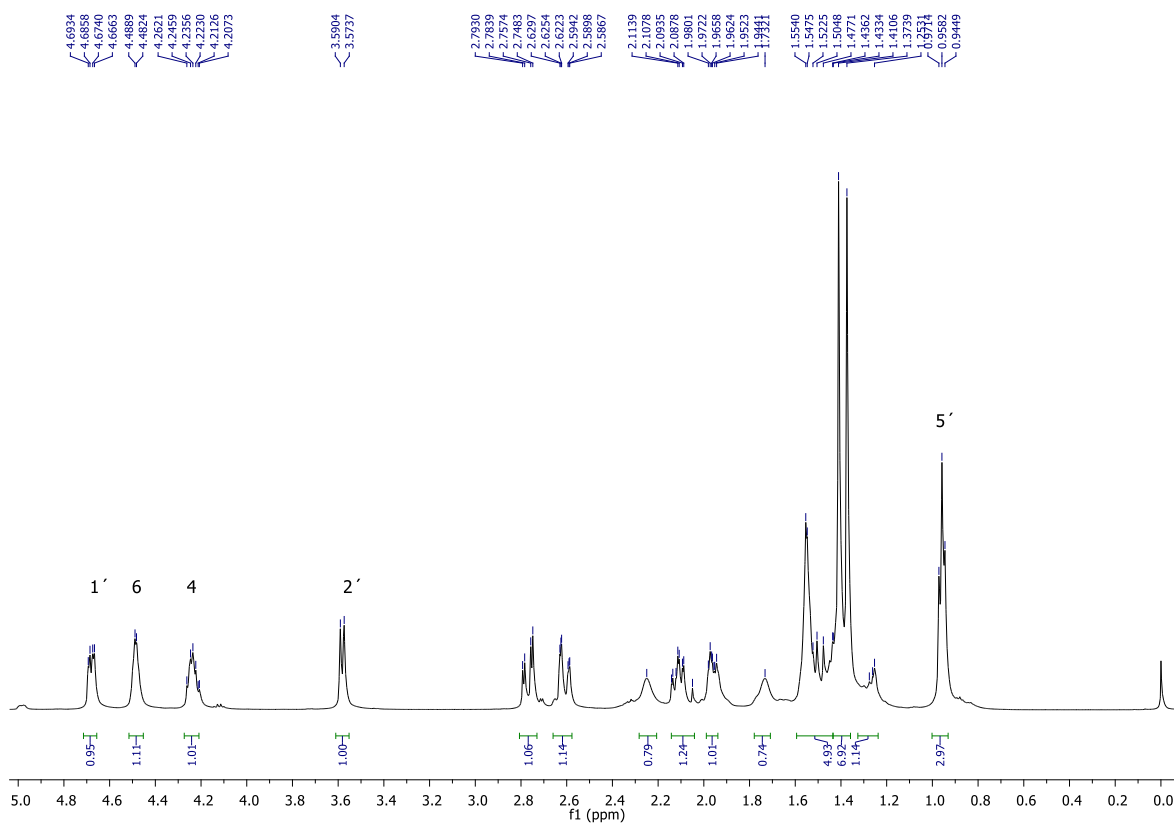
ona, 90. A una solución de Ph₂Se₂ (0.12 g, 4 mmol), en 0.05 mL de EtOH a -10°C se le adiciono NaBH₄ (0.03 g, 8 mmol), suspendido en 0.5 mL de EtOH la mezcla se dejó reaccionar por 10 minutos, en donde se puede observar un burbujeo el cual es la liberación de H₂, la reacción paso de un color amarillo opaco a incoloro translucido, pasados otros 15 minutos se evaporo el EtOH a presión reducida, logrando observar la formación de sales (complejo Na[PhSeB(OEt)₃]) color amarillo claro.

Se regresó el matraz a agitación sobre baño de hielo con sal, se agregaron 2 mL. de EtOH, posteriormente se adicionaron 0.04 mL. de AcOH (4 eq, 8 mmol), se dejó en agitación 15 minutos más y al final se adiciono 0.05 g de **89** disuelta en 2 mL. de AcOEt.

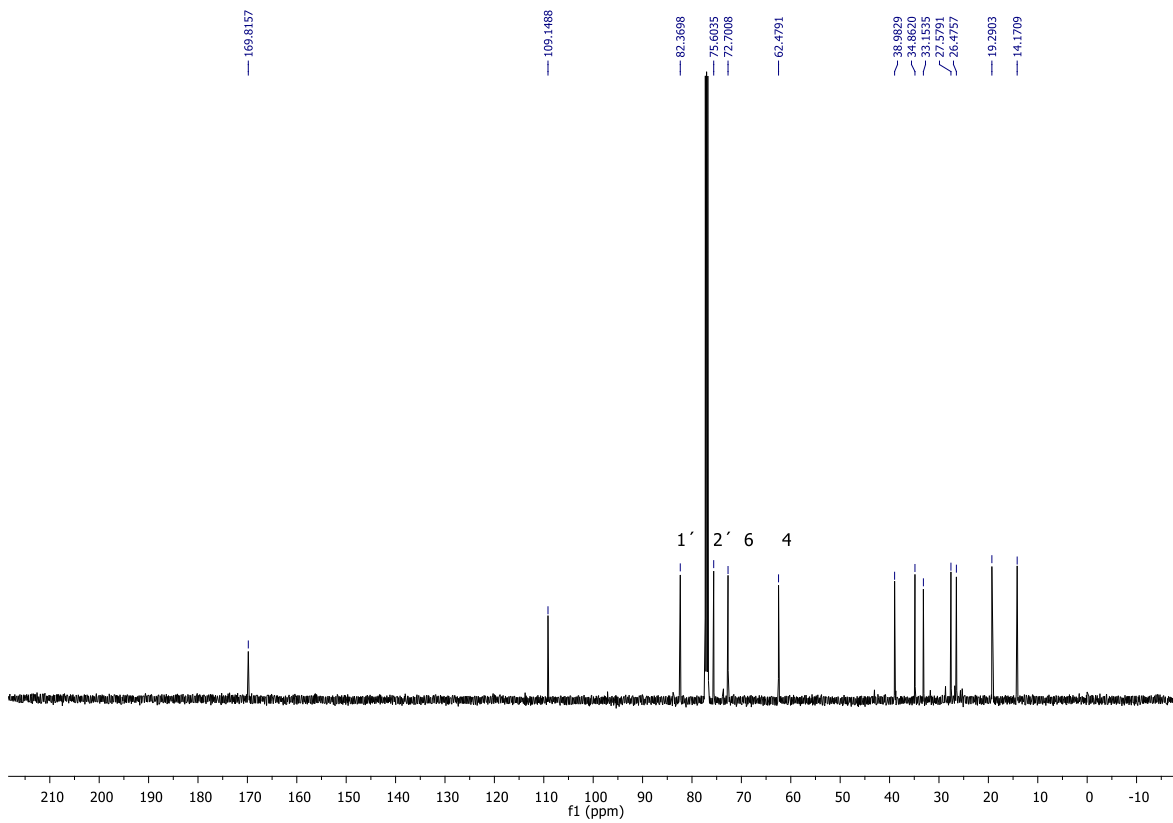
La reacción se mantuvo bajo esas condiciones, se monitoreo por C.C.F. hasta observar la desaparición de la MP. (1 Hr.), la reacción se detuvo al agregar 0.5 mL. de un sol. sat. de NaHCO₃, 2 mL. de sol. BRINE; posteriormente se realizaron 4 extracciones de 10 mL cada una de AcOEt, las fases orgánicas fueron recolectadas en un vaso de precipitados de 50 mL.; se agregó Na₂SO₄ para secar, se filtró, se concentró en rotavapor (bajo presión reducida) y el crudo fue purificado en cromatografía en columna empacada con sílice (fase estacionaria) con tres sistemas uno de puro hexano para eliminar los restos de Ph₂Se₂ (se puede observar

la eliminación de un compuesto color amarillo eluyendo de la columna), otro de 2:8 AcOEt-hexano y por ultimo otro de 5:5 AcOEt-hexano (fases móviles), obteniendo 0.045 g de **90** con un 90% de rendimiento.

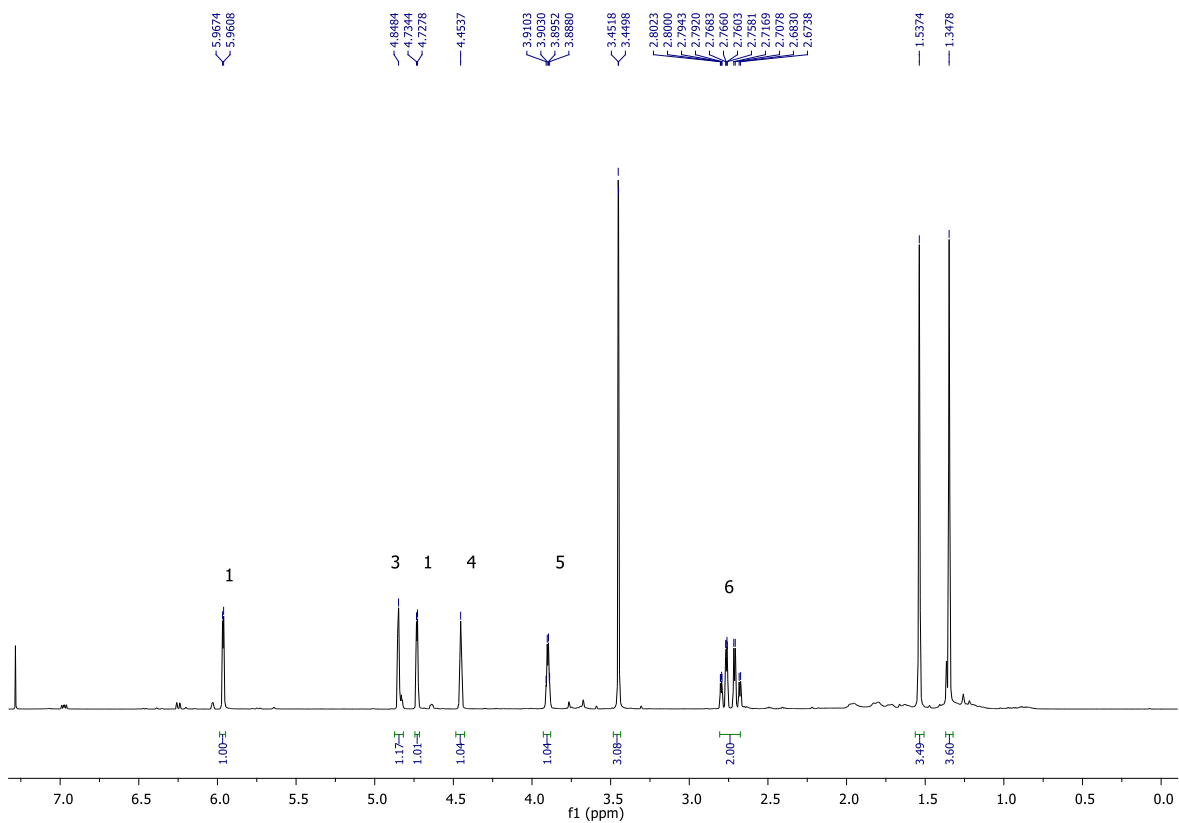
Líquido viscoso, $[\alpha]_D^{20} = +34.1^\circ$ (c 1.2 MeOH); **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ :** 4.68 (dd, $J = 9.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.23 (dt, $J = 7.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 17.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.15 – 1.92 (m, 3H), 1.58 – 1.45 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ :** 167.0, 109.1, 81.0, 75.3, 70.7, 52.0, 49.2, 34.9, 27.5, 26.6, 19.2, 14.1.



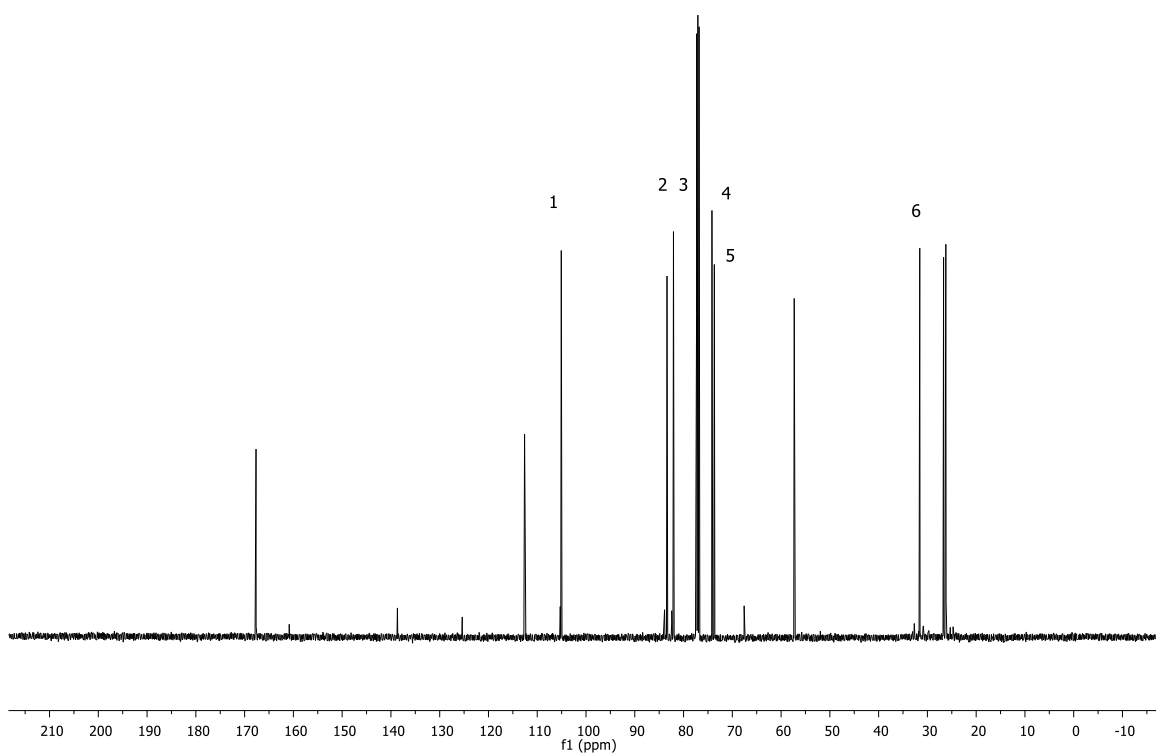
*Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **90**.*



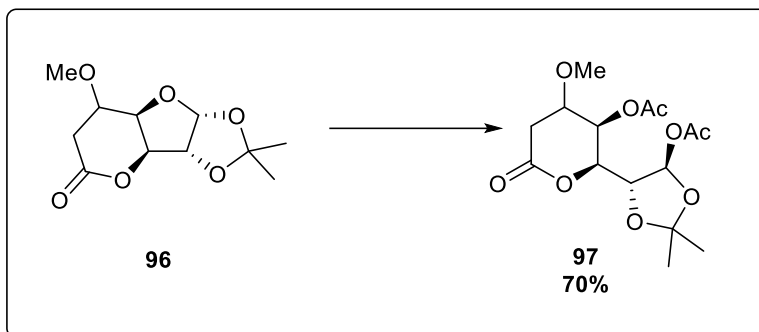
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de 90.



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **96**.



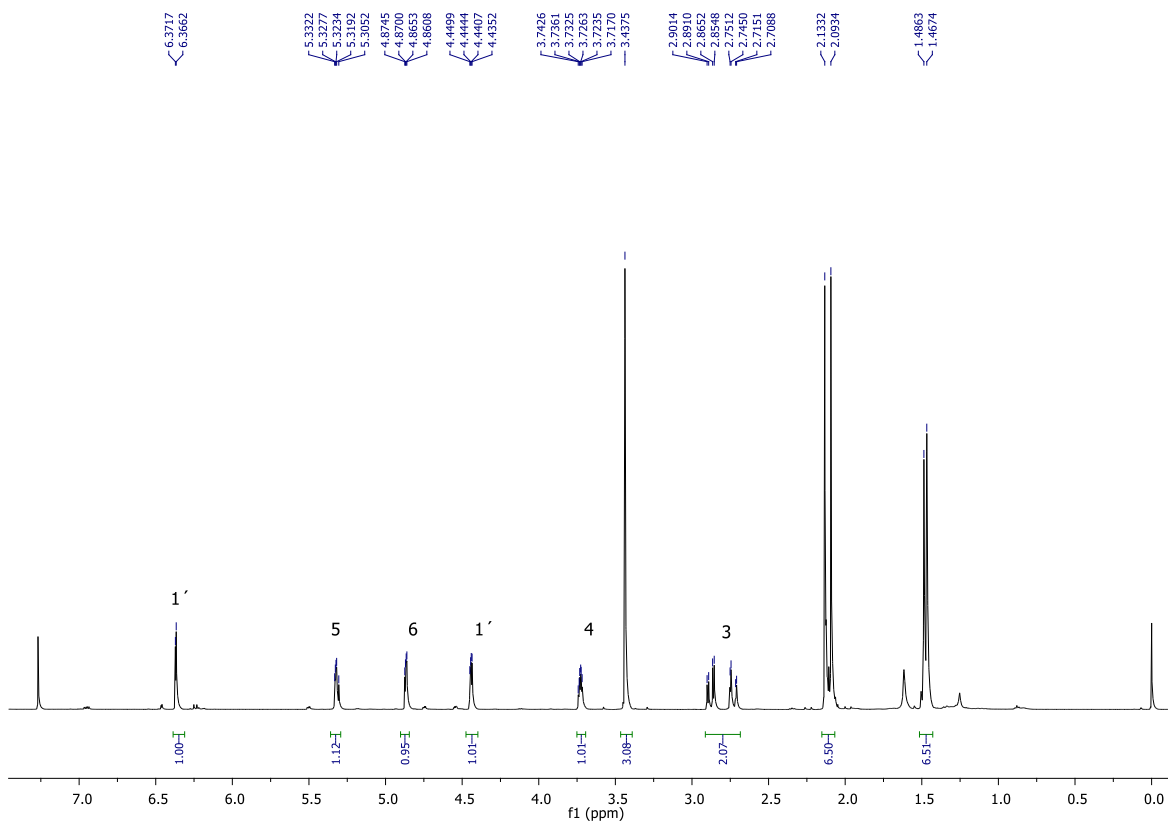
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **96**.



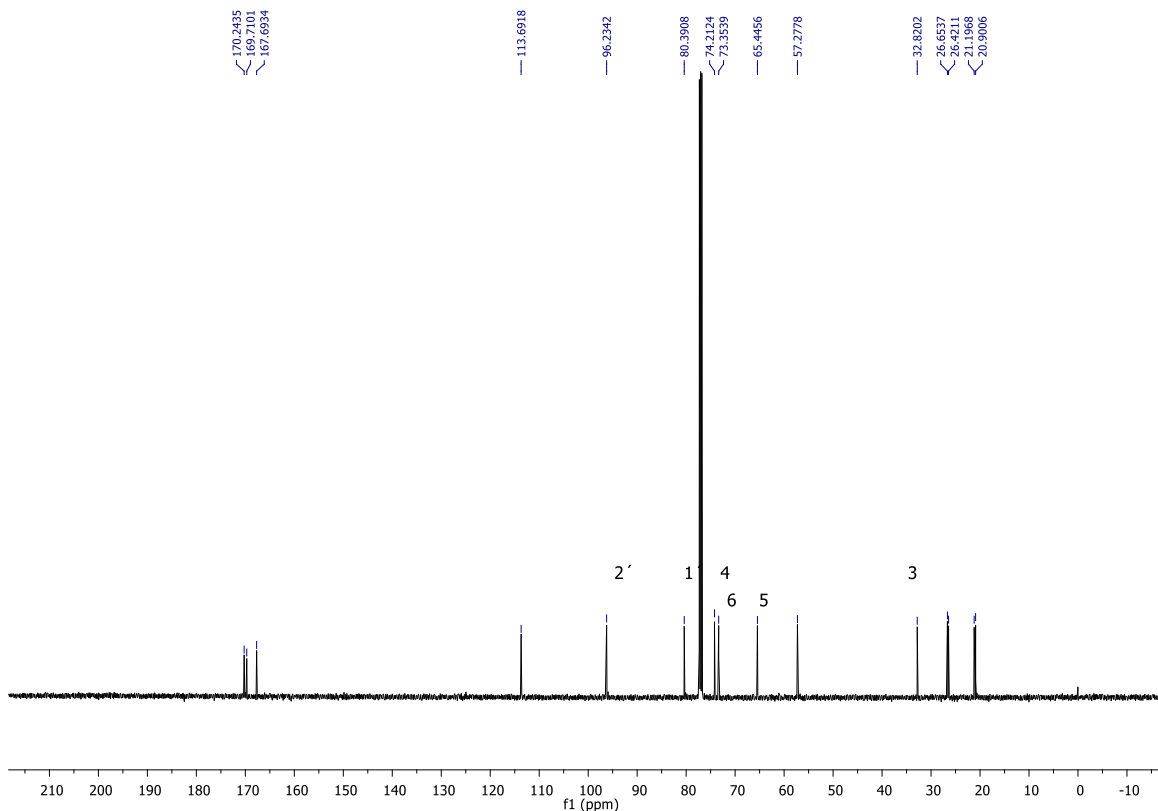
(2*S*,3*R*)-2-((4*R*,5*R*)-5-acetoxy-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-methoxi-6-oxotetrahidro-2*H*-piran-3-il acetato 97. A una solución en agitación de **96** (0.2 g, 0.81 mmol) en anhídrido acético (0.23 mL, 2.4 mmol) a -10 °C se le agrego ácido acético (0.04 mL, 0.81 mol), finalmente a la mezcla se le adicióno ácido sulfúrico como catalizador (0.01 mL) y se dejó en agitación durante 1.5 horas a -10°C. Completado el tiempo de reacción le mezcla fue neutralizada con solución de NaHCO₃ y fue extraída con AcOEt (3x8 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada a presión reducida.

El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash con un sistema de eluyente 2:8 AcOEt-hexano obteniendo 0.075 g del diacetoxilado **97** (80% de rendimiento).

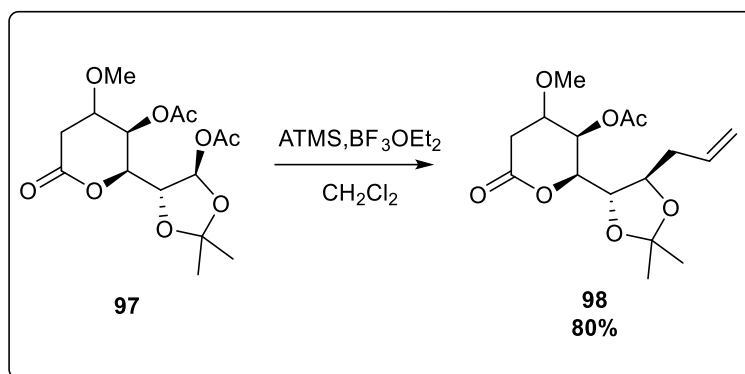
Líquido viscoso. $[\alpha]_D^{20} = +60.4^\circ$ (c 1.0 CHCl₃); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ : 6.37 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.32 (dt, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 4.6, 2.3 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 4.6, 2.7 Hz, 1H), 3.73 (td, *J* = 4.8, 3.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.80 (ddd, *J* = 21.2, 18.1, 4.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ : 170.2, 169.7, 167.6, 113.6, 96.2, 80.3, 74.2, 73.3, 65.4, 57.2, 32.8, 26.6, 26.4, 21.1, 20.9.



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **97**.



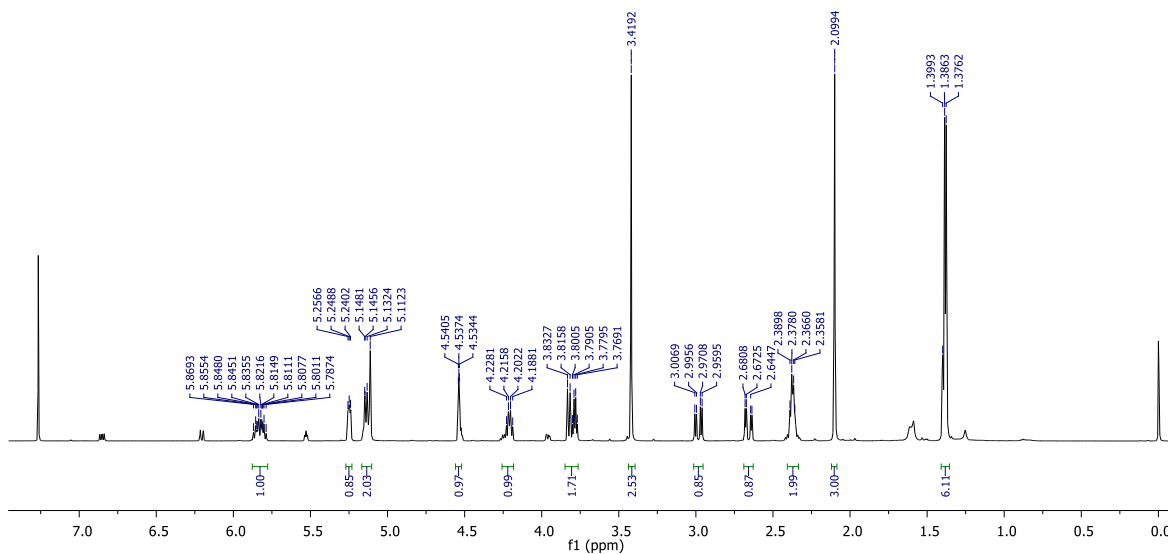
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **97**.



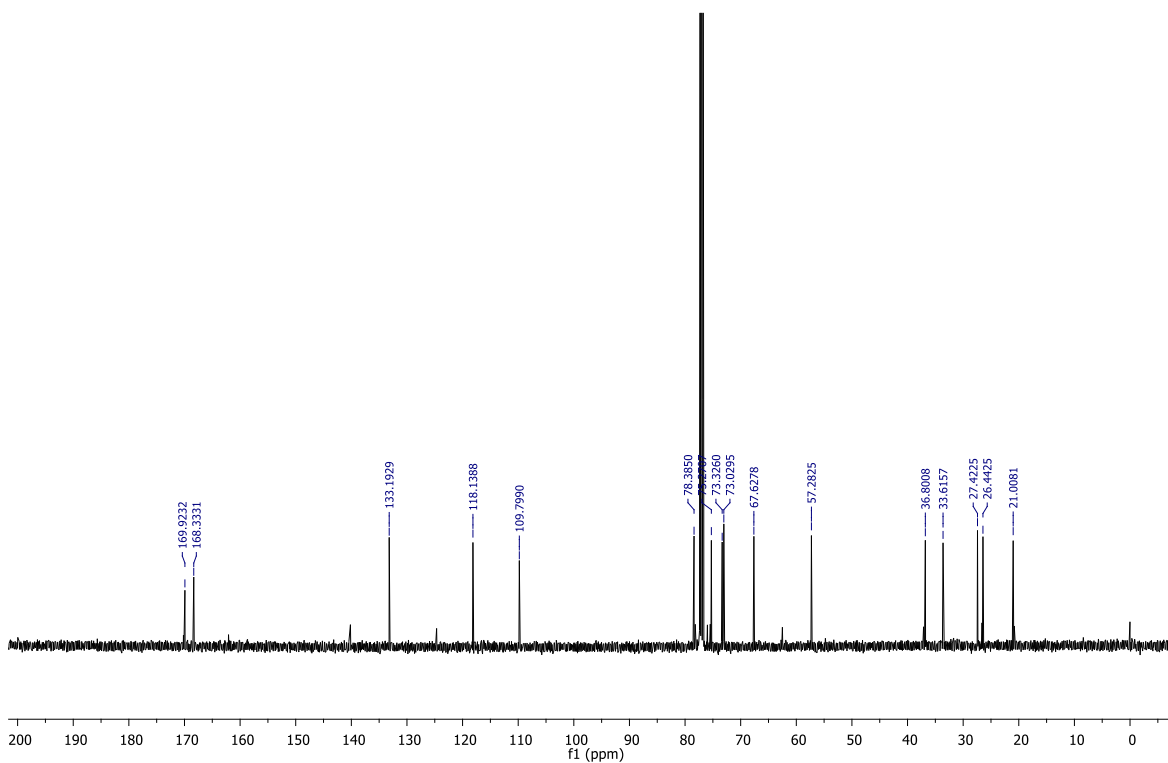
(2*R*,3*R*)-2-((4*S*,5*R*)-5-allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-4-metoxi-6-oxotetrahidro-2*H*-piran-3-il acetato **98.** A una solución en agitación del diacetoxilado **97** (0.1 g, 0.28 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) se le agrego aliltrimetilsilano (0.18 mL, 1.14 mmol), la mezcla se enfrió a una temperatura de -40 °C adicionando gota a gota BF₃OEt₂ (0.07 mL, 0.49 mmol), después de 10 min la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. Finalmente fue neutralizada con solución de NaHCO₃ y extraída con CH₂Cl₂ (3 x 8 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada a presión reducida.

El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash con un eluyente 2:8 AcOEt-hexano obteniendo 0.075 g del alilado **98** (85% de rendimiento).

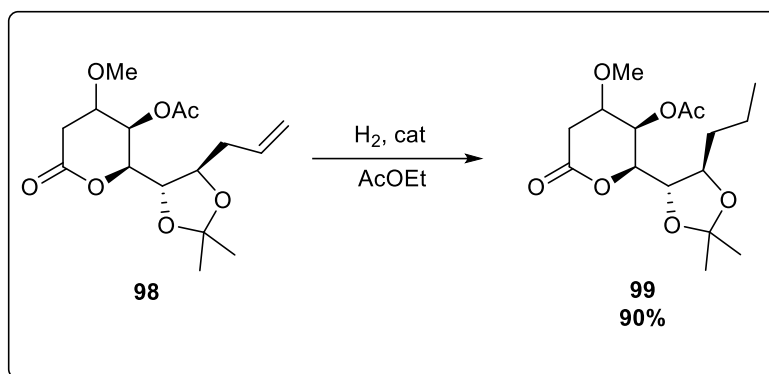
Líquido viscoso. $[\alpha]_D^{20} = +40.7^\circ$ (c 1.0 CHCl₃); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)** δ : 5.88 – 5.78 (m, 1H), 5.26 – 5.24 (m, 1H), 5.13 (dd, *J* = 12.2, 5.7 Hz, 2H), 4.55 – 4.53 (m, 1H), 4.21 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.98 (dd, *J* = 18.0, 5.7 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 18.1, 4.1 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃)** δ : 169.9, 163.3, 133.1, 118.1, 109.7, 78.3, 75.2, 73.3, 73.0, 67.6, 57.2, 36.8, 33.6, 27.4, 26.4, 21.0.



*Espetro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **98**.*



*Espetro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **98**.*

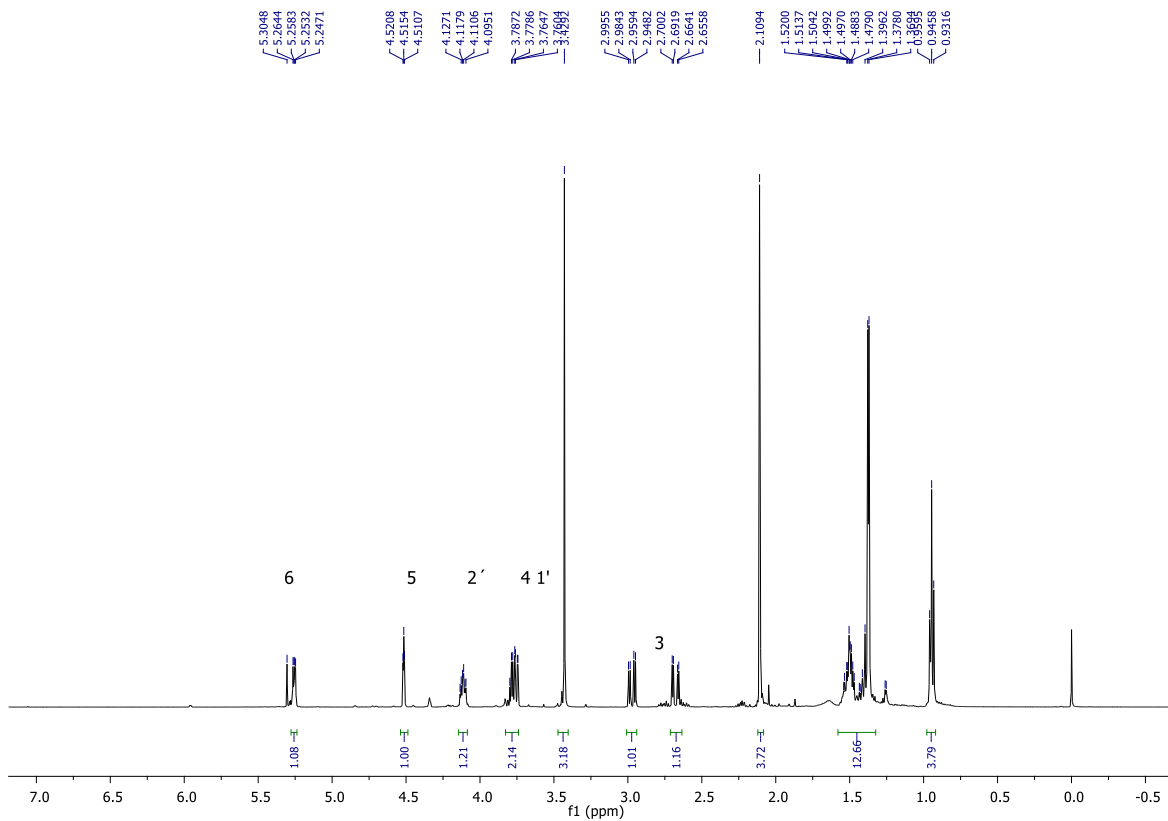


(2*R*,3*R*)-2-((4*S*,5*R*)-2,2-dimetil-5-propil-1,3-dioxolan-4-il)-4-metoxi-6-oxotetrahidro-2*H*-

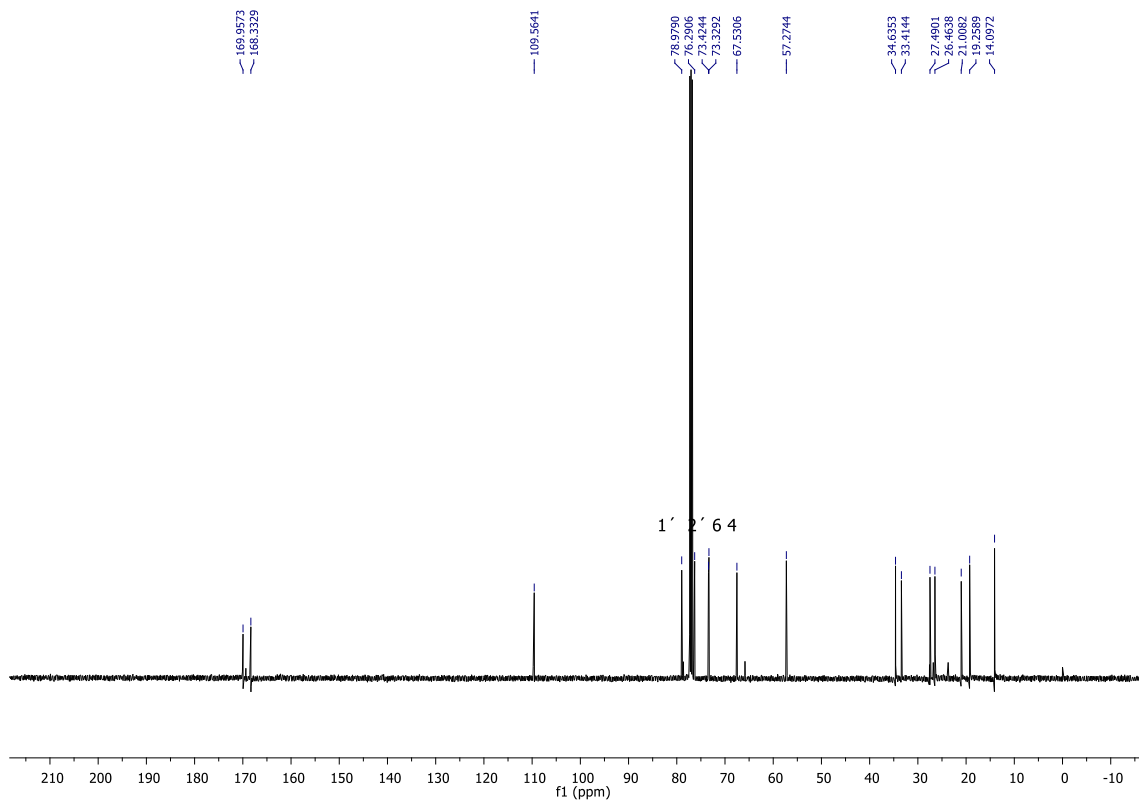
piran-3-il acetato 99. A una solución de compuesto **98** (0.07 g, 0.21 mmol) en AcOEt (5 mL) se le adicionó Pd(OH)₂/C (0.014 g, 20%/g), el matraz de reacción se colocó dentro de un hidrogenador con una presión de 10 atm de H₂ dejando en agitación durante 12 horas. Al finalizar la mezcla de reacción fue filtrada y concentra a presión reducida.

El crudo fue purificado por cromatografía flash con una mezcla 3:7 AcOEt-hexano obteniendo 0.06 g des compuesto hidrogenado **99** (90% de rendimiento).

Solido cristalino, p.f.=98-99°C, $[\alpha]_D^{20} = +80.2^\circ$ (c 1.0 CHCl₃); **RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ:** 5.26 (dd, *J* = 5.6, 3.0 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.11 (td, *J* = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 3.80 – 3.74 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.97 (dd, *J* = 18.0, 5.6 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 18.1, 4.1 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.60 – 1.39 (m, 4H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ:** 169.9, 168.3, 109.5, 78.9, 76.2, 73.4, 73.3, 67.5, 57.7, 34.6, 33.4, 27.4, 26.4, 21.0, 19.2, 14.0.



Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **99**.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **99**.