



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CENTRO DE QUÍMICA-INSTITUTO DE CIENCIAS

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“Aplicaciones sintéticas del “Chiron” 7,3-lactona- α -D-xilofuranosa (7,3-LXF)”

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

PRESENTA:

M. C José Alvano Pérez Bautista

DIRECTORES DE TESIS

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Dra. Leticia Quintero Cortés

Noviembre 2020

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la **Facultad de Ciencias Químicas BUAP** bajo la asesoría del **Dr. Fernando Sartillo Piscil** y la **Dra. Leticia Quintero Cortes**, con el apoyo otorgado por el **CONACyT**.

Los resultados obtenidos fueron divulgados en los siguientes eventos:

- **XIV REUNIÓN DE LA ACADEMIA MEXICANA DE QUÍMICA ORGÁNICA.**
- **51° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA y 35° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA**

De este trabajo se generaron las siguientes publicaciones:

- López-López, E. E.; Pérez-Bautista, J. A.; Sartillo-Piscil, F.; Frontana-Urbe, B. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 547-552.
- Pérez-Bautista, J. A.; Meza-León, R. L.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo Piscil. F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4560-4562.

Agradezco a la comisión revisora sus valiosos comentarios y sugerencias:

ÍNDICE

RESUMEN	I
SUMMARY	II
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO 1	III
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO 2	IV
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO 2	V
LISTA DE ABREVIATURAS	VI
GENERALIDADES	VIII
INTRODUCCIÓN GENERAL	1
INICIOS DE LA SÍNTESIS TOTAL Y SU EVOLUCIÓN	1
SÍNTESIS TOTAL DE PRODUCTOS NATURALES ÓPTICAMENTE PUROS	6
REFERENCIAS	10
CAPÍTULO I	13
SÍNTESIS TOTAL DE 6-ALQUIL-2-PIRONAS NATURALES BIOACTIVAS A PARTIR DEL “CHIRON” 7,3-LACTONA-α-D-XILOFURANOSA (7,3-LXF).	13
1.1 INTRODUCCIÓN	13
<i>6-alkyl-α-pironas naturales biológicamente activas</i>	14
1.2 ANTECEDENTES	16
1.3 JUSTIFICACIÓN	22
1.4 OBJETIVOS	23
1.4.1 <i>Objetivo general</i>	23
<i>Objetivos particulares</i>	23
1.5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	23
1.6 CONCLUSIONES	37
1.7 SECCIÓN EXPERIMENTAL	38
1.8 REFERENCIAS	47
CAPÍTULO 2	50
SÍNTESIS TOTAL DEL LASIONECTRIN.	50
2.1 INTRODUCCIÓN	50
2.2 ANTECEDENTES	52
2.2.1 <i>Síntesis total del lasionectrin 53 reportada por Brimble</i>	52
2.3 JUSTIFICACIÓN	57
2.4 OBJETIVOS	57
2.4.1 <i>Objetivo general</i>	57
2.4.2 <i>1.4.2 Objetivo particulare</i>	57
2.5 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	57
2.6 CONCLUSIONES	75
2.7 SECCIÓN EXPERIMENTAL	76
2.8 REFERENCIAS.	85

RESUMEN

Este trabajo fue dividido en dos capítulos. En el primer capítulo se describe la síntesis total enantiopura de las 2-pironas quirales ((1'S,2'R)-**13** y (1'S,2'R)-**14**) que son enantiómeros de metabolitos aislados de *Trichoderma spp.* y la 2-pirona **17** que es un metabolito natural aislado de *Trichoderma viride*. Estas síntesis se enfocaron principalmente en el uso de reactivos y condiciones amigables con el medio ambiente para así contribuir de igual manera al desarrollo una síntesis orgánica lo más sustentable posible (Figura A).

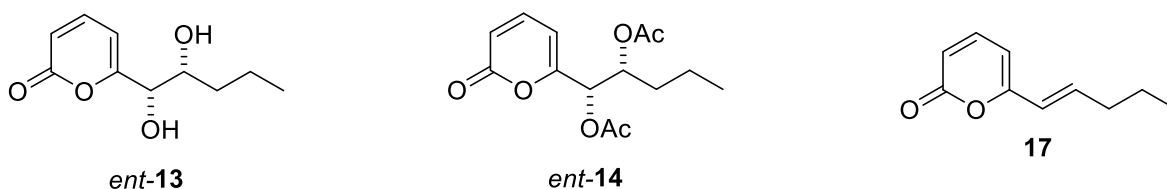
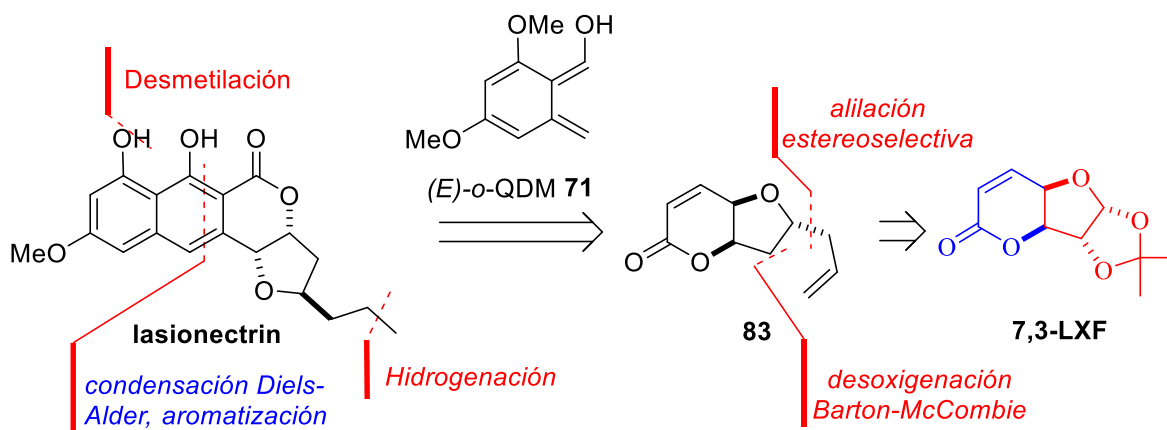


FIGURA A. Metabolitos secundarios aislados de *Trichoderma spp.*

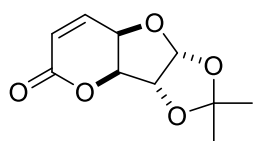
En el segundo capítulo mostramos una aproximación sintética dirigida hacia la obtención del producto natural antimalárico lasionectrin a partir del "Chiron" **7.3-LXF** empleado como principal herramienta sintética una reacción de Diels-Alder acoplada a una aromatización oxidativa para la construcción de esta naftopiranona (Esquema A).



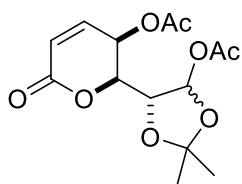
Esquema A. Análisis retrosintético para la síntesis total del lasionectrin.

SUMMARY

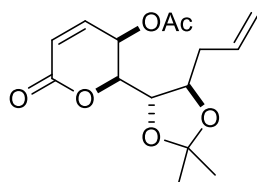
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO 1



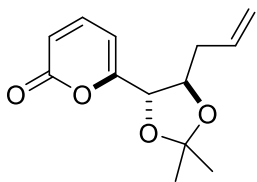
7,3-LXF



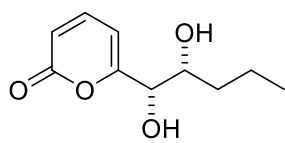
45



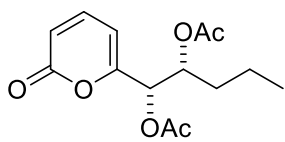
48



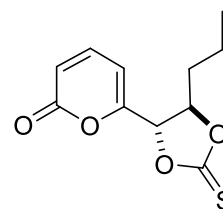
46



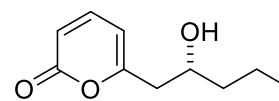
ent-13



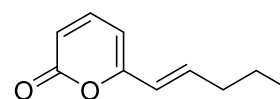
ent-14



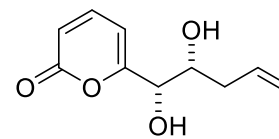
49



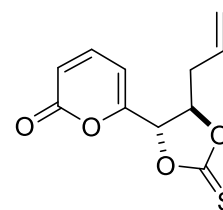
R-16



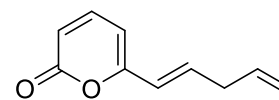
17



50

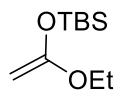


51

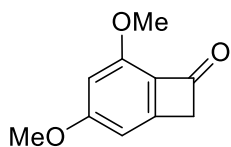


52

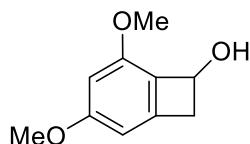
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO 2



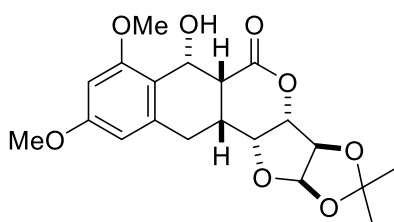
73



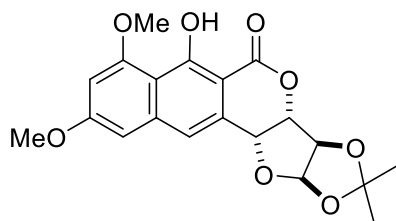
75



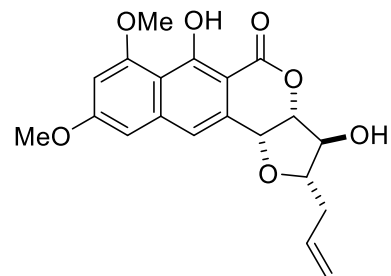
76



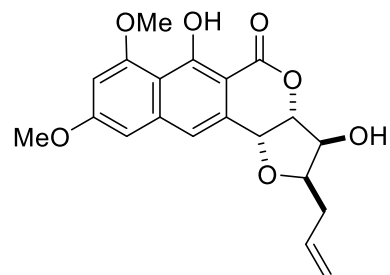
77



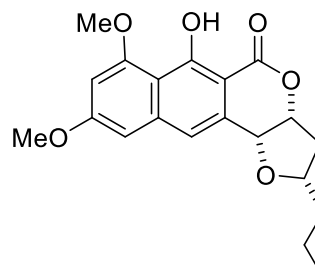
70



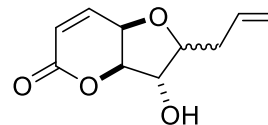
69a



69b

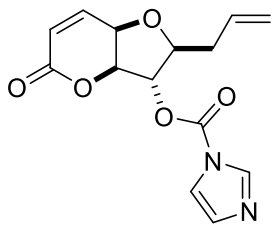


79

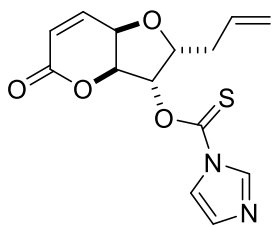


84

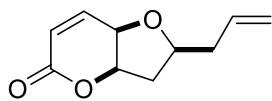
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO 2



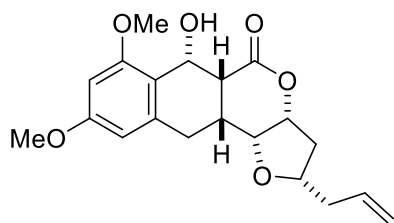
85a



85b



86



87

Lista de abreviaturas

a	Señal ancha en RMN
Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ACHN	1,1'-Azobis(cianociclohexano)
AIBN	2,2'-Azobis(isobutironitrilo)
ATMS	Aliltrimetilsilano
Ac ₂ O	Anhidrido acético
ac	Acuoso
Bu ₃ SnH	Hidruro de tributilestaño
c	Concentración
c	Señal cuádruple en RMN
Calcd	Calculado
¹³ C	Carbono
cat	Catalizador
DAG	Diacetona- <i>D</i> -glucosa
CCF	Cromatografía en capa fina
°C	Grados Celsius
d	Señal doble en RMN
DA	Diels-Alder
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Señal doble de doble en RMN
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMPA	Dimetilpropilamina
DMP	Periodinano Dess-Martin
DMA	Dimetilacetamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
FTV	Flash vacuum thermolysis
<i>E</i>	Configuración absoluta <i>E</i> sobre alquenos
E	Potencial
EI	Impacto electrónico
EI-HRMS	Espectroscopía de masas de alta resolución por impacto electrónico
EtOH	Etanol
FAB	Bombardero rápido de átomos
H	Hidrogeno
¹ H	Hidrogeno
HRMS	Espectroscopía de masas de alta resolución
Hz	Hertz
hν	Radiación ultravioleta
I ₂	Yodo molecular
IC ₅₀	Concentración media inhibitoria
IBX	Ácido 2-yodobenzoico
Im	Imidazol
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
LDA	Diisopropilamida de litio
LUMO	Orbital desocupado de más baja energía
M	Concentración molar
m	Señal múltiple en RMN
m/z	Relación masa/carga

Me	Metilo
MeI	Yodometano
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mL	mililitros
NEt ₃	Trietilamina
NOESY	Espectroscopía nuclear Overhouser
Nu	Nucleófilo
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NMI	Yoduro de <i>N</i> -Morfolina-
mA	Miliamperes
<i>o</i> -QDM	<i>Orto</i> -quinodimetano
Pf	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
Ra-Ni	Níquel Raney
Py	Piridina
<i>R</i>	Configuración absoluta <i>R</i> sobre el átomo de carbono
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
<i>S</i>	Configuración absoluta <i>S</i> sobre el átomo de carbono
<i>s</i>	Señal simple en RMN
SOMO	Orbital ocupado de más alta energía
S _N 2	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
<i>ta</i>	Temperatura ambiente
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
TsCl	Cloruro de tosilo
<i>ta</i>	Temperatura ambiente
TCDI	Tiocarbonildiimidazol
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SHOWO	Sequential hydrolysis/Wittig olefination"
OTf	Trifluorometanosulfonato (triflato)
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TsCl	Cloruro de tosilo
δ	Desplazamiento químico
μ M	Micromoles
μ L	Microlitro
2D	Dos dimensiones
V	Voltios
6PP	6-3 Pentil- α -pirona
7,3-LXF	7,3-Lactona- α -D-xilofuranosa
[]	Concentración
[M+H] ⁺	Ion molecular más una unidad
[M] ⁺	Ion molecular
[α] _D	Rotación óptica específica
<i>Z</i>	Configuración absoluta <i>Z</i> sobre alquenos

Generalidades

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón usando disolventes secos y recién destilados. Los disolventes se secaron y destilaron según procedimientos estándar.¹ Todas las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60 visualizándose por fluorescencia UV utilizando una lámpara de luz ultravioleta (MINERALIGHT UVGL-25); y reveladores como *p*-anisaldehído, molibdato de amonio y yodo molecular. La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice Merck 60 de 230-400 mallas. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se realizaron en cloroformo deuterado (CDCl₃), metanol deuterado (CD₃OD) o agua deuterada (D₂O) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna; en espectrómetros Varian 400 MHz y Bruker 500. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento se denotan con la letra *J* y están dadas en Hz. La multiplicidad de las señales en un espectro de RMN ¹H se denotan con las siguientes abreviaturas (o combinaciones de estas): (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple y (a) ancha. La rotación óptica de los compuestos se midió en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 241 en la línea D del sodio (589 nm) y se expresa en grados. Las mediciones se realizaron a una temperatura de 20 °C y la concentración de la muestra se expresa en g/mL. Los espectros de masas FAB⁺ se registraron en un espectrómetro JEOL JMS AX505HA. Los puntos de fusión se determinaron con un fusiómetro Fischer-Scientific en tubo capilar abierto y no fueron corregidos.

¹ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory* Pergamon Press: 3ra edición; 1989.

INTRODUCCIÓN GENERAL

Desde tiempos remotos la humanidad ha aprovechado los efectos benéficos de los extractos de hongos, plantas o animales como remedios para sus malestares físicos.¹ A pesar de que la naturaleza ha sido la mayor proveedora de estas curas milagrosas durante miles de años y que sus efectos terapéuticos se deben a la presencia de compuestos orgánicos, la estructura y estereoquímica de la mayoría de estas sustancias son desconocidas, ya que solo un pequeño porcentaje de estos compuestos ha sido sintetizado o manipulado químicamente.²

En contraste con el valor terapéutico que estos productos naturales proveen, su determinación estructural no es fácil debido a la complejidad con que frecuentemente son producidos por organismos vivos y porque los métodos espectroscópicos son insuficientes. Por lo tanto, la manera más precisa para realizar esta tarea es a través de la síntesis total, ya que mediante esta vía es posible crear a la misma estructura molecular que el químico presumiblemente ha descubierto.³

De esta manera, la síntesis química permite la comparación de sus propiedades químicas y físicas con las de aquellos compuestos obtenidos a partir de alguna fuente natural, ya sea para confirmar o corregir sus estructuras y estereoquímica propuestas. Además, si la molécula que se investiga es potencialmente útil, se esperaría que su preparación permita al químico sintético realizar modificaciones estructurales con el fin de incrementar, atenuar e incluso neutralizar sus efectos biológicos. No obstante, para que el investigador logre la obtención de su molécula objetivo debe enfrentarse a los problemas sintéticos que se le presenten y, por consiguiente, debe explorar e incluso inventar nuevas herramientas sintéticas, así como reactivos, catalizadores e instrumentos analíticos que le permitan una rápida y eficiente preparación, purificación y caracterización de compuestos orgánicos.

Inicios de la síntesis total y su evolución

La síntesis de la urea realizada por Friedrich Wöhler a partir del cianato de amonio en 1828, fue la primera síntesis orgánica y también total de un producto natural.⁴ Posteriormente, H. Kolbe en 1845 sintetizó el ácido acético e introdujo el término "síntesis" para describir al proceso de ensamble

de moléculas orgánicas a partir de otras sustancias mediante reacciones químicas.⁵ Después aparecieron otras síntesis espectaculares como la de la (+)-glucosa⁶ por E. Fisher en 1890; siendo el primer producto natural en el cual se realiza un estereocontrol en la síntesis total (Figura 1).

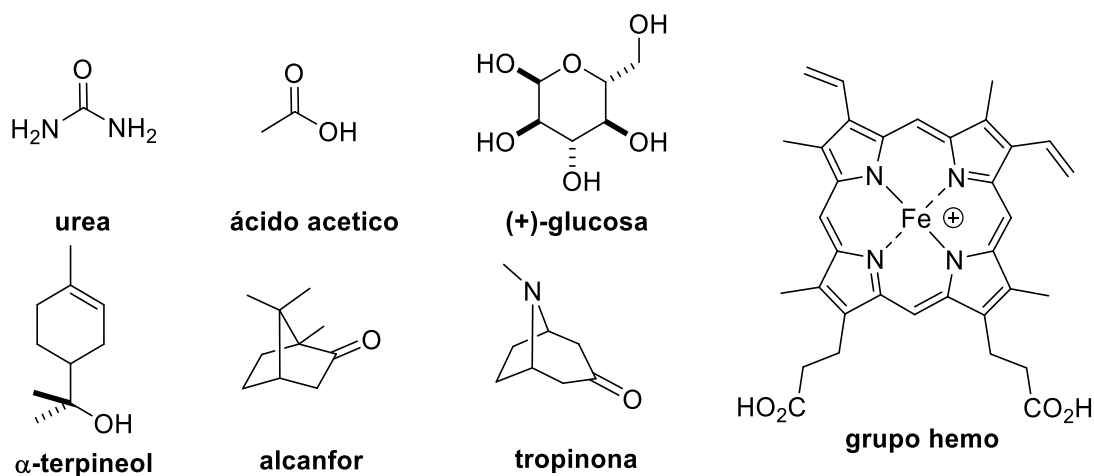


Figura 1. Ejemplos de los primeros productos naturales preparados mediante síntesis total.

Consecutivamente se sintetizaron muchas moléculas más complejas en su forma racémica o enantiopura vía resolución. Por ejemplo: el α-terpineol y el alcanfor, preparados por W. H. Perkin. Sumado a estos trabajos, la síntesis total de la tropinona por R. Robinson en 1917 y el grupo hemo preparado por H. Fischer en 1920 que fueron motivo del otorgamiento del premio Nobel a ambos por sus notables contribuciones a la síntesis orgánica (Figura 1).²

Posteriormente, a pesar de las limitadas técnicas analíticas, así como la inexistencia de metodologías estandarizadas para el diseño de estrategias sintéticas para la época ocurrida de 1940 a 1960; R. B. Woodward sintetizó de forma fascinante muchos productos naturales a pesar de su complicada estereoquímica y sofisticada arquitectura molecular. Por ejemplo: la cortisona (1951), la estricnina (1954), la clorofila *a* (1960), la cefalosporina C, eritromicina A, vitamina B₁₂, (1966), entre otras. Por lo cual también fue galardonado con el premio Nobel de química (Figura 2).²

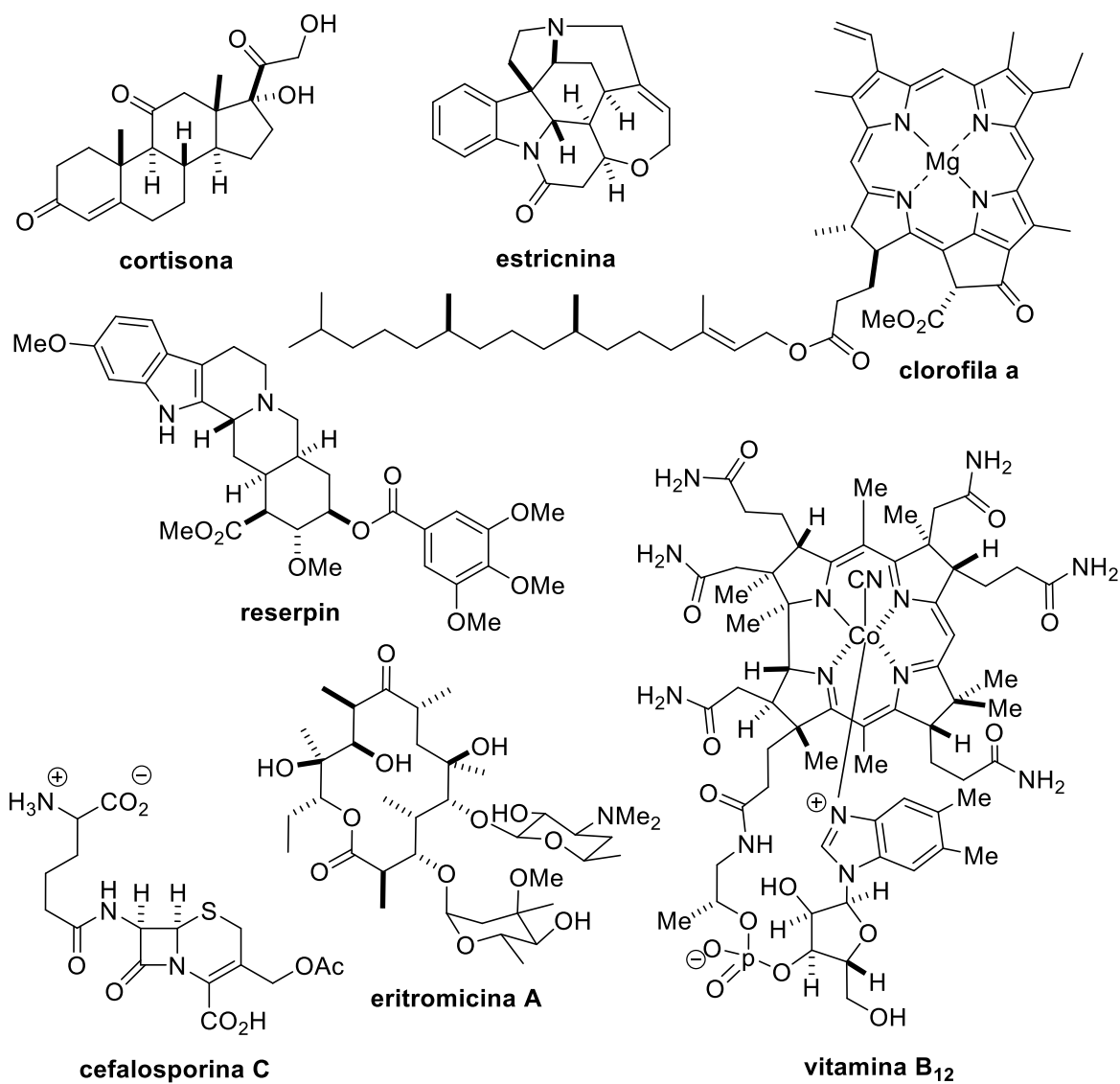
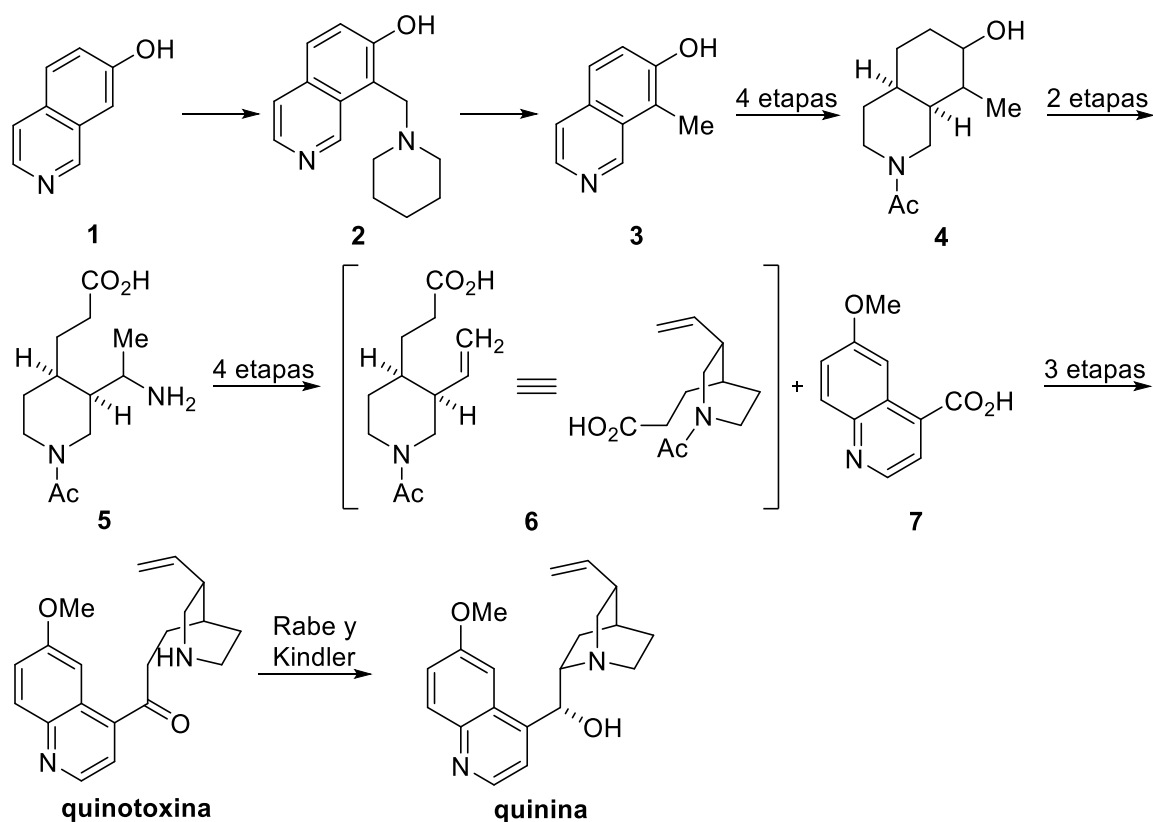


Figura 2. Ejemplo de algunos productos naturales sintetizados por R. B. Woodward.

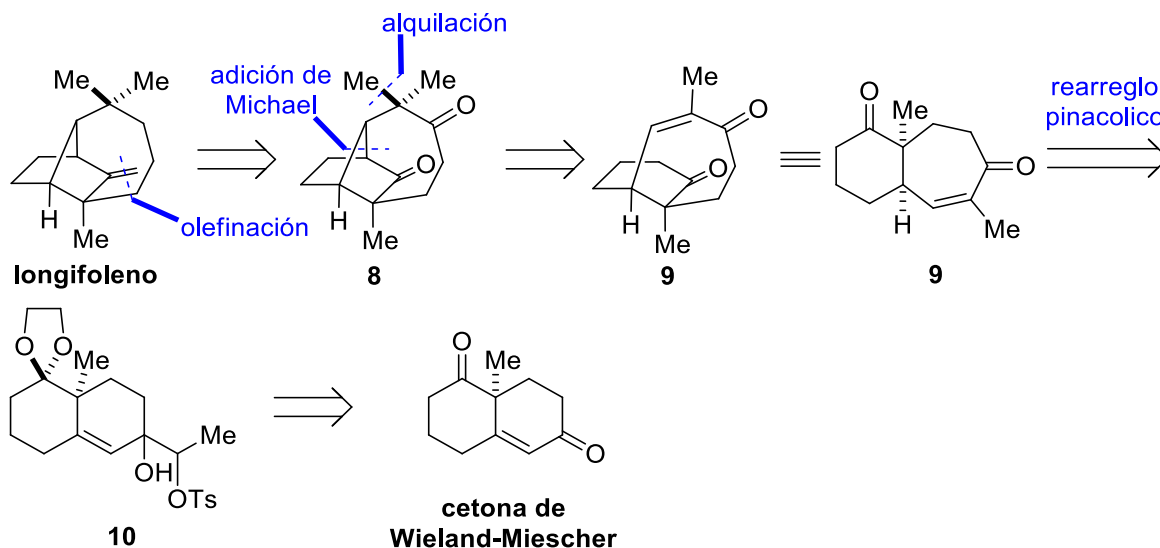
La forma elegante con que Woodward sintetizó estos productos naturales es impresionante por su capacidad para diseñar estrategias sintéticas para la obtención de sus moléculas objetivo a partir de sustratos de partida adecuados con reducidas herramientas de planeación sintética como las actuales. Además, sus síntesis se destacan por el empleo de estructuras cíclicas para instalar y controlar estereocentros, así como realizar funcionalizaciones *in situ* mediante la ruptura de estos, tal como lo hizo por primera vez al sintetizar la quinina (Esquema 1).⁷



Esquema 1. Síntesis total de la quinina realizada por Woodward en 1944.

El aporte artístico de Woodward, se basa en el desarrollo de nuevas técnicas analíticas, así como la implementación de nuevas técnicas de diseño y síntesis de moléculas orgánicas. Sin lugar a dudas, sus aportes científicos inspiraron a una generación de químicos orgánicos sintéticos como a Elias J. Corey. Por ejemplo, la síntesis total del longifoleno en 1961 la cual le sirvió para introducir formalmente el análisis retrosintético como una técnica para diseñar síntesis orgánicas complejas. Esta técnica permite el análisis lógico de una molécula objetivo, sin importar su complejidad arquitectónica, a partir de una estrategia sintética que involucra precursores sintéticos simples y de fácil acceso para así eventualmente construir la complejidad estructural del producto objetivo.⁸ La combinación de esta aproximación con herramientas sintéticas y métodos analíticos de reciente aparición le permitieron a Corey la síntesis de una impresionante cantidad de productos naturales y sintéticos con una elevada

complejidad arquitectónica, lo cual le permitió ganar el Premio Nobel de Química en 1991 (Esquema 2).²



Esquema 2. Desconexiones estratégicas de enlaces y análisis retrosintético para la síntesis total del longifoleno por E. J. Corey en 1961.

Es claro que Corey aportó un enfoque altamente organizado y sistemático al campo de la síntesis total al desarrollar la teoría del análisis retrosintético y aplicarla junto con nuevos métodos sintéticos y propuesta mecanísticas descubiertos por él mismo y por Woodward. No obstante, otros grupos de investigación también contribuyeron y siguen contribuyendo al continuo crecimiento y desarrollo de la síntesis total.

En esta compleja labor también podemos mencionar a G. Stork y A. Eschenmoser con su descubrimiento de una serie de reacciones en cascada que permiten la transformación de moléculas lineales en productos que contienen algún fragmento cíclico, como es el caso de la conversión del escualeno en estructuras esteroidales, también llamada hipótesis de Stork-Eschenmoser que inspiró el desarrollo de muchos trabajos sintéticos como la síntesis total de la progesterona por W. S. Johnson en 1971 o el elegante trabajo de síntesis total de esteroides,⁹ prostaglandinas¹⁰ y tetraciclinas¹¹ hecho por el mismo Stork.

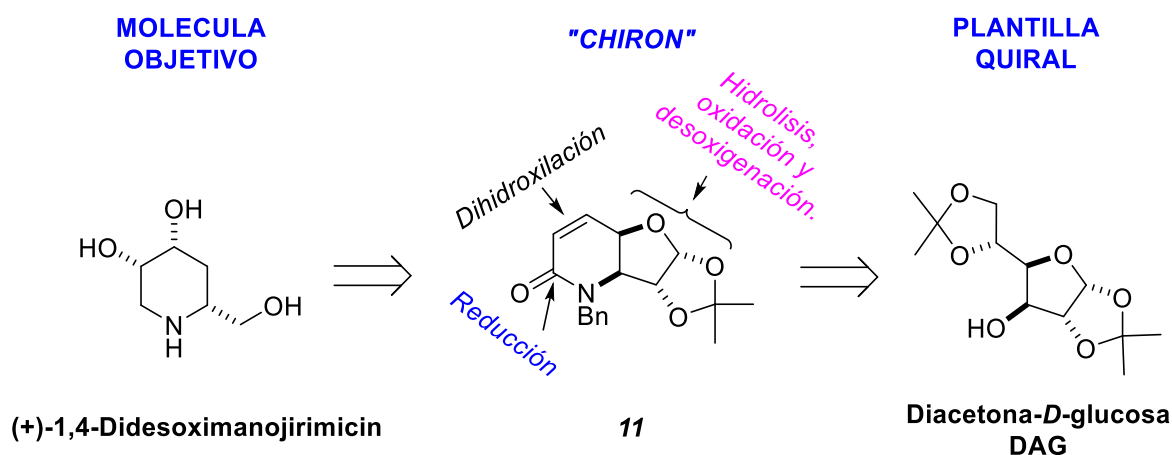
Por otro lado, las contribuciones realizadas por D. H. R. Barton con su trabajo acerca del análisis conformacional, así como las metodologías sintéticas que él desarrolló, jugaron un papel fundamental para la configuración del arte y la ciencia de la síntesis de productos naturales tal y como la conocemos hoy.¹² Entre sus contribuciones más significativas están la reacción de Barton,¹³ que implica la fotólisis de ésteres de nitrito para dar un δ -nitrosoalcohol y su aplicación a en la síntesis de esteroides,¹⁴ sus reacciones de desoxigenación y su química radicalaria relacionada,¹⁵ que son aplicadas en la síntesis de productos naturales.

A partir de 1980, con la consolidación científica y artística de la síntesis total ha sido posible acceder particularmente de forma enantiopura a una infinidad de estructuras químicas conocidas, propias de metabolitos secundarios como: prostaglandinas, esteroides, β -lactamas, macrólidos, macrólidos poliénicos, poliéteres, alcaloides, porfirinoides, ácidos endiátricos, ginkgólidos, el taxol, o la palitoxina que es el producto natural de mayor tamaño sintetizado por las manos del hombre. Sin embargo, a pesar del asombroso poder de la síntesis total para la construcción de moléculas, las novedosas y exquisitas estructuras químicas encontradas a diario en los productos naturales como las calicheamicinas, las manzaminas, etc. aun representan un gran reto sintético para los químicos dedicados a esta labor.^{2, 16}

Síntesis total de productos naturales ópticamente puros

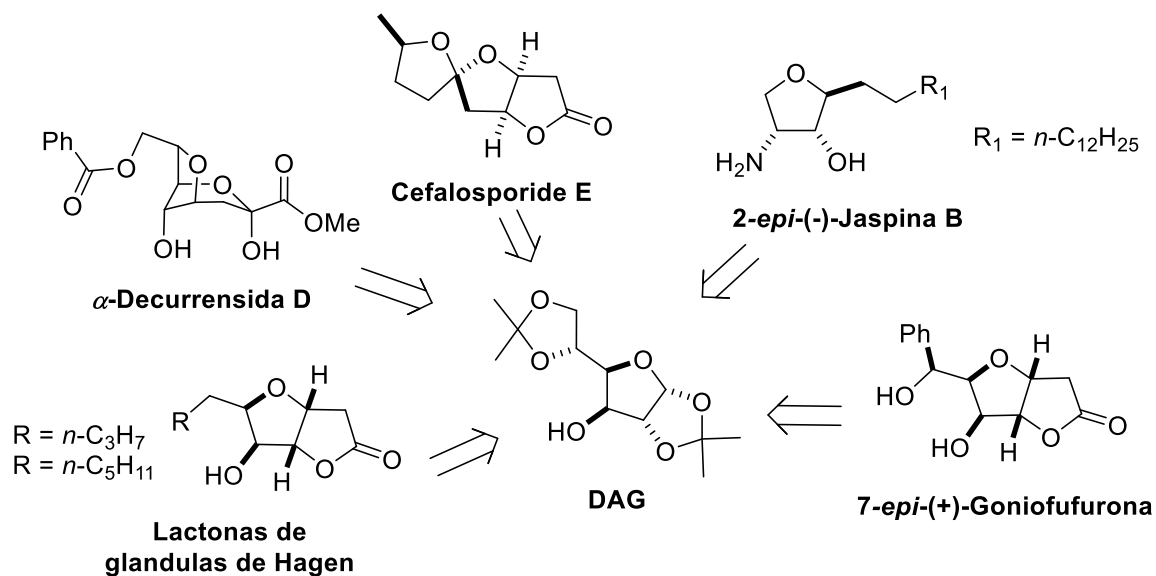
Históricamente los productos naturales preparados a través de la síntesis total se han obtenido en su forma racémica u ópticamente puros mediante técnicas de resolución. Sin embargo, debido a que la actividad biológica de estas moléculas orgánicas está estrechamente vinculada con su quiralidad y su pureza óptica; el control estereoquímico a expensas de procesos de resolución ha emergido como un problema operacional de síntesis total su práctica diaria.² Esta condición ha causado una constante innovación en los procesos y estrategias de estereocontrol ya existentes que ha impactado directamente en las planeaciones sintéticas.

Una estrategia sintética que se ajusta a estos requerimientos de control estereoquímico en una planeación sintética es el “*Chiron Approach*”. Esta aproximación involucra una serie de desconexiones estratégicas realizadas mentalmente sobre la molécula objetivo con un mínimo de perturbaciones en sus centros estereogénicos para generar un precursor sintético llamado “*Chiron*” que también debe poseer un núcleo estructural carbonado equivalente al compuesto que se desea construir. Así mismo, esta estereoquímica se debe preservar o transferir desde la plantilla quiral (sustrato de partida) de la cual se obtiene el “*Chiron*” hacia el objetivo sintético. De esta manera, el “*Chiron*” se traduce como un intermediario sintético avanzado enantioméricamente puro, altamente funcionalizable, con una estructura y una estereoquímica equivalente a la molécula objetivo. Este sintón quiral se elabora a partir de materias primas ópticamente puras que son producidas en la naturaleza, por ejemplo: aminoácidos, carbohidratos, hidroxiácidos, terpenos, etc. Aunque idealmente se deben emplear plantillas quirales equivalentes en estructura y estereoquímica con el “*Chiron*” que se desea confeccionar, también es posible el uso de materiales de partida que no tengan relación estructural directa con este precursor sintético o la molécula objetivo (Esquema 3).¹⁷



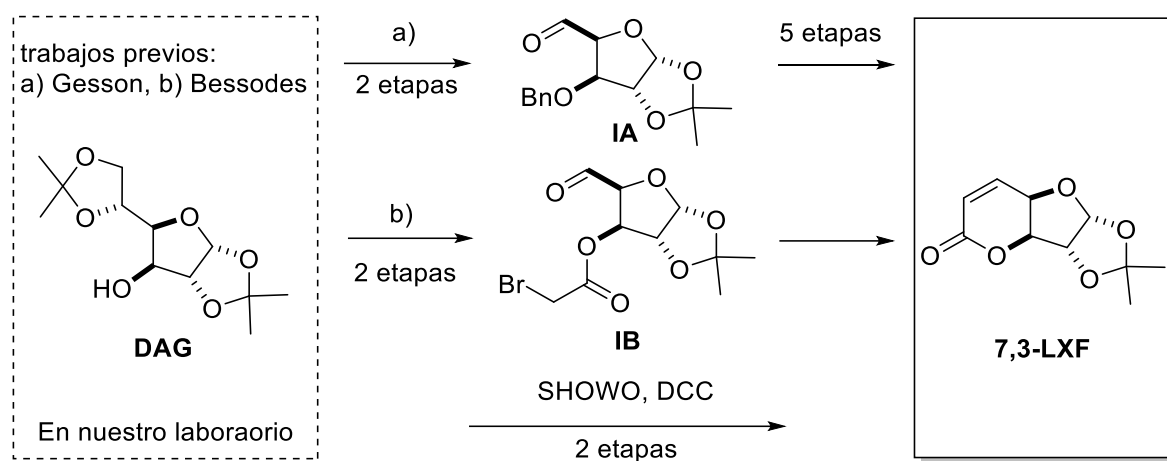
Esquema 3. El “*Chiron Approach*” en la síntesis total del (+)-1,4-dideoximanojirimicin.¹⁸

En nuestro laboratorio se ha empleado esta aproximación en la síntesis total de varios productos naturales bioactivos a partir de la diacetona-*D*-glucosa **DAG**, que es un derivado de la *D*(+)-glucosa (Esquema 4).¹⁹



Esquema 4. Productos naturales bioactivos preparados vía el “Chiron Approach” a partir de la glucosa.

También se desarrolló una estrategia sintética para preparar al “Chiron” 7,3-lactona- α -D-xilofuranosa **7,3-LXF** a partir de **DAG** en tan solo dos pasos aplicando el protocolo SHOWO seguido de una lactonización con DCC que, en comparación con las estrategias reportadas primeramente por Gesson²⁰ y posteriormente por Bessodes,²¹ resultó más eficaz por su alto rendimiento y disminución en las etapas de reacción (Esquema 5).²²



Esquema 5. Síntesis del “Chiron” **7,3-LXF** desarrolladas por Gesson, Bessodes y en nuestro laboratorio.

En este trabajo nos enfocamos en la síntesis total enantiopura de diversos productos naturales bioactivos empleando al “chiron” **7,3-LXF** como materia prima de fácil acceso y reducido costo.

Referencias

1. Para consultar ejemplos representativos revisar: a) Offit, P.; *Do You Believe in Magic? The Sense and Nonsense of Alternative Medicine*, Harper Collins, New York, **2013**. b) Fontanarosa, P. B.; Lundberg, G. D. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1998**, 280, 1618-1619. c) Bivins, R. en *Alternative Medicine? A History*, Oxford University Press, Oxford, **2007**.
2. Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44-122.
3. a) *Nobel Lectures: Chemistry 1963-1970*, Elsevier, New York, **1972**, pag. 96-123. b) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*, VCH, Weinheim, **1996**. c) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II: More Targets, Strategies, Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**. d) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1012-1044.
4. Wöhler, F. *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.
5. Kolbe, H. *Ann. Chem. Pharm.* **1845**, 54, 145.
6. Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 799-805.
7. Seeman, J. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1378-1413.
8. Corey, E. J.; Cheng, X. –M. *The Logic of Chemical Synthesis*, New York, Wiley, **1989**.
9. a) G. Stork, G.; West, F.; Lee, H. Y.; Isaacs, R. C. A.; Manabe, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10660-10661. b) Stork, G.; Franklin, P. J. *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 275-284. c) Stork, G.; Saccomano, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2087-2090. d) Stork, G.; Clark, G.; Weller, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5367-5370. e) Stork, G.; Winkler, J. D.; Shiner, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3767-3768. f) Stork, G.; Clark, G.; Shiner, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4948-4949. g) Stork, G.; Logusch, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1219-1220. h) Stork, G. *Inf. Chim.*

- 1979**, 192-193, 137-140. i) Stork, G.; McMurry, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5464-5465. j) Stork, G.; Sherman, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3758-3759.
10. a) Stork, G.; Raucher, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1583-1584. b) Stork, G.; Takahashi, T.; Kawamoto, I.; Suzuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8272.
11. a) Stork, G.; La Clair, J. J.; Spargo, P.; Nargund, R. P.; Totah, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5304-5305. b) Stork, G.; Yee, Y. K. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2627-2628. c) Stork, G. Hagedorn III, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3609-3611.
12. *Reason and Imagination* (Ed.: D. H. R. Barton), World Scientific, New Jersey, **1996**.
13. a) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2640-2641. b) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076-4083. c) Barton, D. H. R. *Pure Appl. Chem.* **1968**, *16*, 1-15. d) Barton, D. H. R. *Aldrichim. Acta*, **1990**, *23*, 3-10.
14. a) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2641. b) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4083-4089.
15. a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574-1585. b) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 15-31. c) Hartwig, W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609-2645. d) Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 675-684.
16. Armstrong, R. W.; Beau, J.-M.; Cheon, S. H.; Christ, W. J.; Fujioka, H.; Ham, W.-H.; Hawkins, L. D.; Jin, H.; Kang, S. H.; Kishi, Y.; Martinelli, M. J.; McWhorter Jr.; Mizuno, M.; Nakata, M.; Stutz, A. E.; Talamas, F. X.; Taniguchi, M.; Tino, J. A.; Ueda, K.; Uenishi, J.-i.; White, J. B.; Yonaga, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525-7530.
17. a) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press Ltd., England, **1983**. b) Hanessian, S.; Franco, J.; Larouche, B. *Pure. Appl. Chem.* **1987**, *62*, 1887-1910.

18. Ramírez, E.; Meza-Leon, R. L.; Quintero, L.; Hopfl, H.; Cruz-Gregorio, S.; Sartillo-Piscil, F. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 546-549.
19. a) Cortezano-Arellano, O.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2601-2608 b) González-Márquez, V.; Cruz-Gregorio, S.; Sandoval-Lira, J.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5416-5418. c) Sánchez-Eleuterio, A.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5466-5471. d) Cruz-Gregorio, S.; Espinosa-Rojas, C.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2011** *52*, 6370-6371. e) Paz-Morales, E.; Melendres, R.; Sartillo-Piscil, F. *Carbohydrate Research* **2009**, *344*, 1123-1126. f) Hernández-García, L.; Quintero, L.; Hopfl, H.; Sosa, M.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 139-144.
20. Gesson, J-P.; Jacquesy, J-C.; Mondon, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3945-3948.
21. Bessodes, N.; Benamghar, R.; Antonakis, K. *Carbohydr. Res.* **1990**, *200*, 493-496.
22. Ramirez, E.; Sanchez, M.; Meza-Leon, R. L.; Quintero, L.; Quintero, L. Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2178-2180.

CAPÍTULO I

Síntesis total de 6-alkil-2-pironas naturales bioactivas a partir del “Chiron” 7,3-lactona- α -D-xilofuranosa (7,3-LXF).

1.1 Introducción

Las pironas son una clase de compuestos heterocíclicos insaturados de seis miembros que contienen un átomo de oxígeno y un carbonilo. De forma natural se presentan en dos formas isoméricas: 2-pironas o 4-pironas. La nomenclatura alude a la posición del grupo carbonilo con respecto al átomo de oxígeno del sistema cíclico (Figura 3).¹

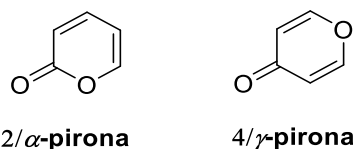
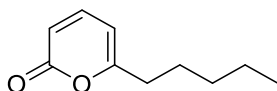


Figura 3. Estructuras de las pironas

Las 2-pironas, que también se pueden nombrar como piran-2-ona o α -pirona, se puede considerar como una lactona insaturada de 5 carbonos que es una importante subestructura de varios productos naturales biológicamente activos los cuales son producidos por hongos, bacterias, plantas, insectos, etc. como metabolitos secundarios.²

Las alkil-2-pironas son un subtipo de α -pironas que se presentan en la naturaleza como metabolitos secundarios de algunos hongos e insectos y que exhiben un amplio espectro de actividades biológicas como antibióticos, antimicóticos, fitotóxicos, insecticidas, etc.³ Por ejemplo, los metabolitos aislados de especies de *Trichoderma* se han vuelto muy populares desde hace dos décadas debido a su gran capacidad para inhibir el crecimiento microbiano.⁴ Uno de estos metabolitos es la 6-pentil-2-pirona **12** que presenta una elevada actividad antifúngica contra hongos fitopatógenos (Figura 4).⁵



6-pentil-2-pirona (6PP) 12

Figura 4. Estructura química del metabolito secundario 6PP 12.

6-alkil- α -pironas naturales biológicamente activas

El género *Trichoderma spp* se encuentra entre los hongos de suelo y con mayor frecuencia en los ecosistemas que constituyen las raíces de las plantas, donde se presentan como parásitos antagonistas de otros hongos fitopatógenos protegiendo de esta manera a la planta de enfermedades.⁶

La habilidad de *Trichoderma spp* para inhibir el crecimiento micótico se debe a la secreción de metabolitos distintos en cada cepa. La (6PP) 12 es uno de estos metabolitos que fue aislado por primera vez en caldos de cultivo de *Trichoderma viride* y subsecuentemente se aisló de otras especies del mismo género.⁷ El producto natural 12 es capaz de inhibir el crecimiento de algunos fitopatógenos como *Botrytis cinerea*, *Rhizoctonia solani*, *Armillaria mellea*, *Penicillium expansium*, *Fusarium graminearum*, y también de regular el crecimiento de algunas especies de *Trichoderma* debido a que estas cepas disponen de mecanismos de detoxificación capaces de biotransformarlo en productos de reducida toxicidad.⁸

Con el propósito de comprender el modo de acción de la 6-pentil- α -pirona 12 y sus derivados como agentes de biocontrol, Collado y su grupo de trabajo realizaron un estudio comparativo acerca del metabolismo secundario y la producción de derivados 6-alkil- α -pironas empleando cepas de *Trichoderma*: *T. viride* UCA 06 y *T. harzanium* CECT 2413. De los caldos de cultivo de ambas cepas aislaron la 6PP 12 y el metabolito 15 previamente reportado como producto de transformación microbiana de 12.⁹ Por otro lado, de los extractos de *T. harzanium* CECT 2413 también obtuvieron los compuestos 13 y 14. La elucidación estructural de estos compuestos la realizaron mediante estudios de RMN y por comparación de datos espectroscópicos con los de moléculas anteriormente reportadas o que obtuvieron ellos mismos vía semisíntesis.¹⁰

Posteriormente evaluaron la actividad antimicótica *in vitro* de los metabolitos recién aislados **13-15** contra *B cinerea* en comparación con un antifúngico comercial encontrando una mínima o nula actividad inhibitoria de crecimiento. Estos resultados fueron fundamentales para que Collado concluyera que *Trichoderma spp.* posee un mecanismo de destoxicación que biotransforma 6PP **12** a los compuestos menos tóxicos **13-15** mediante procesos de hidroxilación sobre los carbonos de su cadena. Este mecanismo que presentan las especies de *Trichoderma* podría ser el mismo para otros géneros de hongos de los cuales también se han aislado derivados hidroxilados de la 6-pentil- α -pirona **12**. Tal es el caso de *Penicillium spp.* que es capaz de sintetizar la α -pirona **16**^{8b)} a partir **12** (Figura 5).

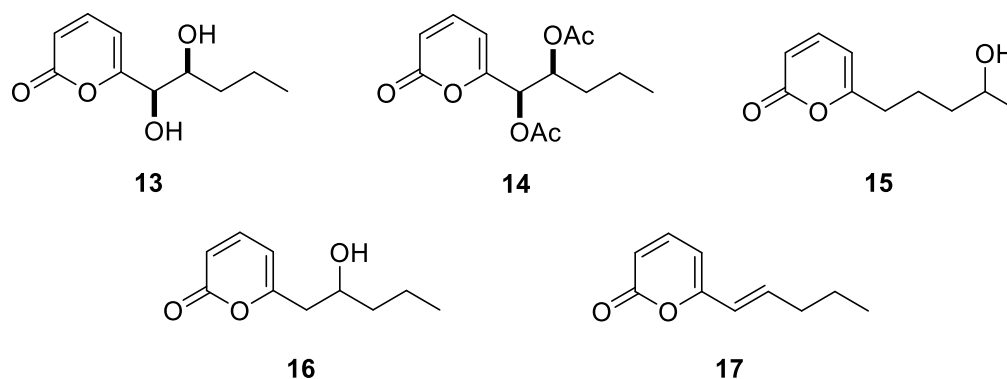


Figura 5. Productos naturales derivados de 6PP.

El género *Trichoderma* es una excelente fuente de 6-alkil- α -pironas biológicamente activas derivadas de 6PP **12** que se han aislado de sus caldos de cultivo; sin embargo, no es el único agente biológico que sintetiza este tipo de productos naturales.

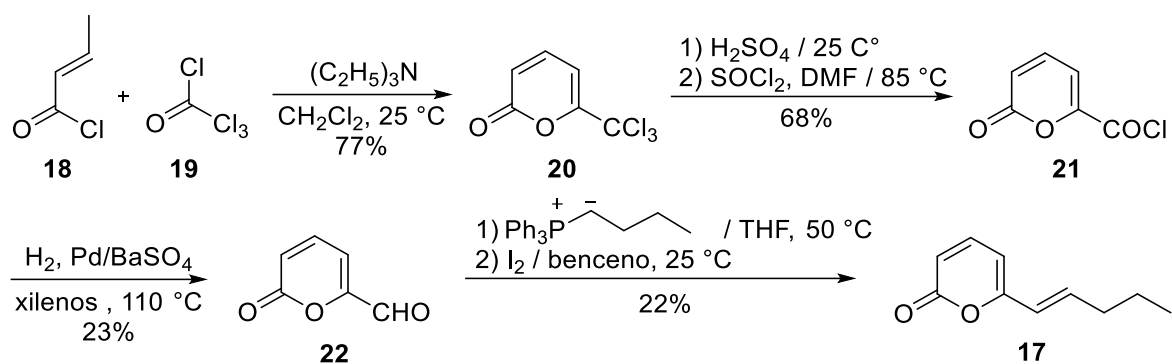
A pesar de que la (*E*)-6-(1-pentenil)-2*H*-piran-2-ona **17** (Figura 5) se aisló por primera vez a partir del hongo *T. viride*,¹¹ años más tarde también se obtuvo de los extractos de hormigas del género *Selenopsis spp.*¹² y *Camponotus spp.*¹³ Además Rocca colaboradores demostraron que este metabolito es biosintetizado por las hormigas reinas *Selenopsis invicta* y que actúa como una feromona de reconocimiento sobre hormigas obreras de la misma especie mediante un sencillo experimento, donde primero aislaron una cantidad suficiente de **17** a partir de extractos de hormigas reina y después impregnaron un objeto inanimado con esta feromona consiguiendo atraer hormigas obreras hacia este,

logrando que estos insectos se comportaran como si aquel objeto fuera su hormiga reina real. Rocca también preparo el compuesto **17** mediante síntesis total, para confirmar su estructura química comparando sus resultados espectroscópicos con los del producto natural (Esquema 6).¹²

Posteriormente, el grupo de investigación de Son se enfocó en la búsqueda de sustancias bioactivas marinas, consiguiendo aislar a la (*E*)-6-(1-pentenil)-2*H*-piran-2-ona **17** de extractos de caldos de cultivo del hongo marino *Botrytis spp.* y encontró que este producto natural es capaz de inhibir la actividad de la enzima tirosinasa ($IC_{50} = 155.5 \mu M$), que es una enzima fundamental para la biosíntesis de la melanina que participa activamente en los procesos de hiperpigmentación patógena de la piel.¹⁴

1.2 Antecedentes

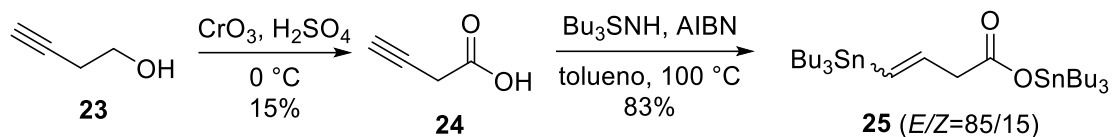
La primera síntesis total de (*E*)-6-(1-pentenil)-2*H*-piran-2-ona **17**, se reportó por Rocca en el año 1983 como parte de su trabajo de elucidación estructural de metabolitos aislados de *T. viride*.¹⁰ Tal como se muestra en el Esquema 6, esta síntesis inició con la construcción de la 2-pirona **20** mediante la condensación del cloruro de acilo α,β -insaturado **18** con el cloruro de tricloroacetilo **19** seguido de una ciclación intramolecular *in situ* del correspondiente intermediario en condiciones básicas. Subsecuentemente a través del tratamiento de **20** con ácido sulfúrico y en una segunda etapa con cloruro de tionilo obtuvo al cloruro de acilo **21** que después redujo al aldehído **22** para poder instalar la cadena lateral de **17** mediante una reacción de Wittig, seguida de un proceso de isomerización catalizado por I_2 de la respectiva mezcla de olefinas *Z/E* para obtener como único producto de reacción a **17** aunque en bajos rendimientos.¹²



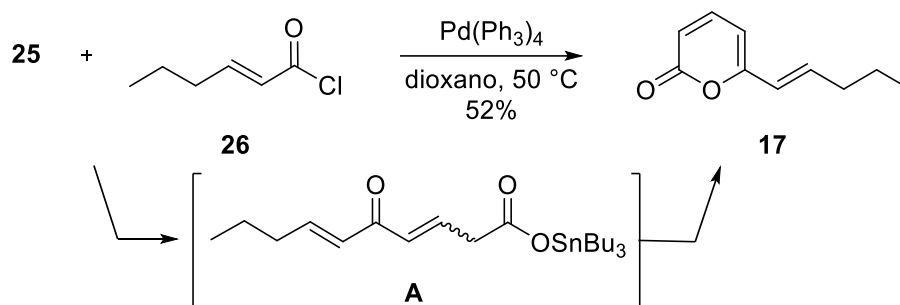
Esquema 6: Primer síntesis total de la (E)-6-(1-pentenil)-2H-piran-2-ona **17**, reportada por Rocca.

Posteriormente, hasta el año 2002; Duchêne y su grupo de trabajo, prepararon el producto natural **17** empleando un proceso tándem de anulación estereoselectiva, que involucró las reacciones de acople de Stille y lactonización. Para esta síntesis, primero prepararon la mezcla de organoestano **25** a través de la hidroestanolación radicalaria del ácido but-3-inoico **24** que obtuvieron a partir de la oxidación con reactivo de Jones del alcohol homopropargílico **23**. A continuación, mediante una reacción de acoplamiento catalizada por Pd(II), con la mezcla isomérica de vinilestanos *E/Z* **25** y el cloruro *E*-hex-2-enoilo **26** ensamblaron al intermediario **A** que en su respectiva forma dienólica se lactonizó en el mismo medio de reacción para dar origen a la 2-pirona **17** (Esquema 7).¹⁵

Paso 1

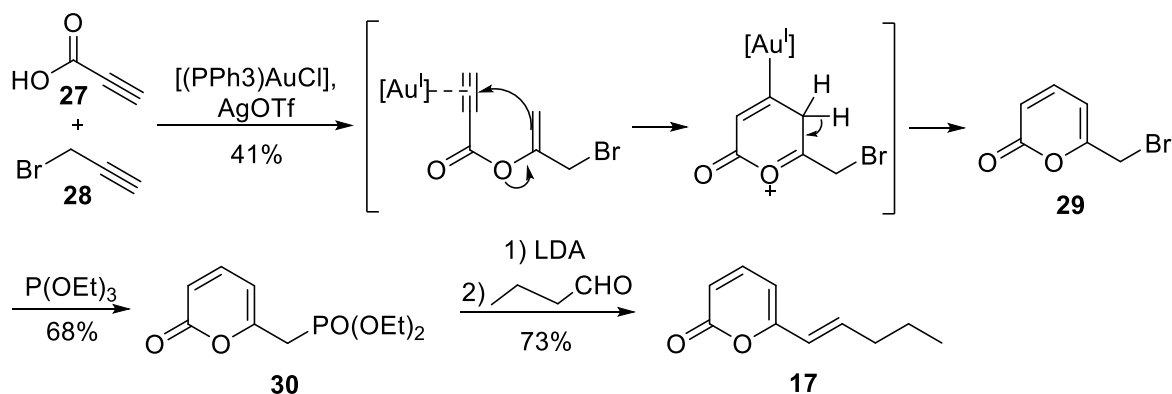


Paso 2



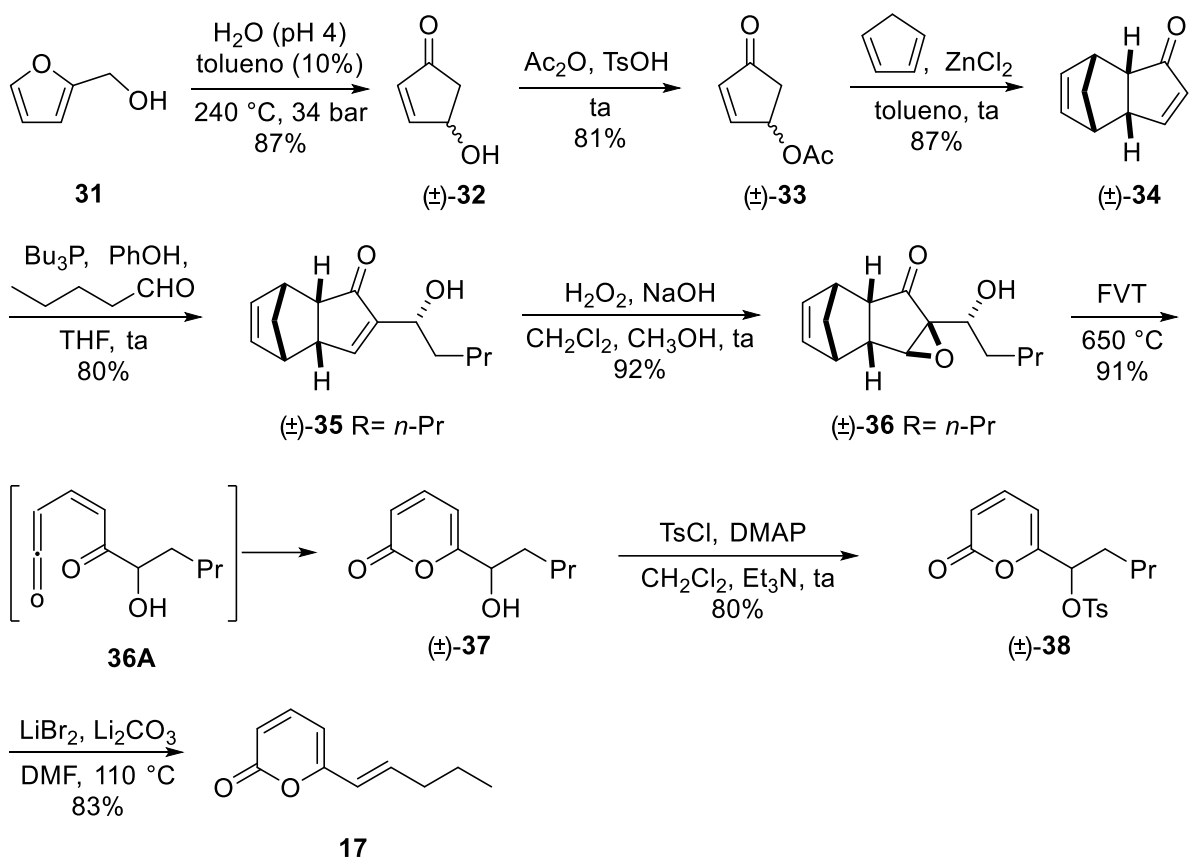
Esquema 7: Proceso *tándem* empleado por Duchêne en la síntesis total del producto natural **17**.

Una ruta sintética muy interesante para acceder a 2*H*-piran-2-onas la desarrolló Schreiber en el año 2011 empleando un catalizador de oro.¹⁶ Posteriormente, esta aproximación permitió a Dickschat sintetizar el compuesto **17**. En esta metodología se destaca un acoplamiento del bromuro de propargilo **28** y el ácido propiólico **27** utilizando como catalizador Au(I) para la obtención de la α -pirona **29** que subsecuentemente se transformó al dietil-fosfonato **30** mediante un tratamiento con P(OEt)₃. Posteriormente el compuesto **30** se sometió a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con butiraldehído para transformarlo a **17**(Esquema 8).¹⁷



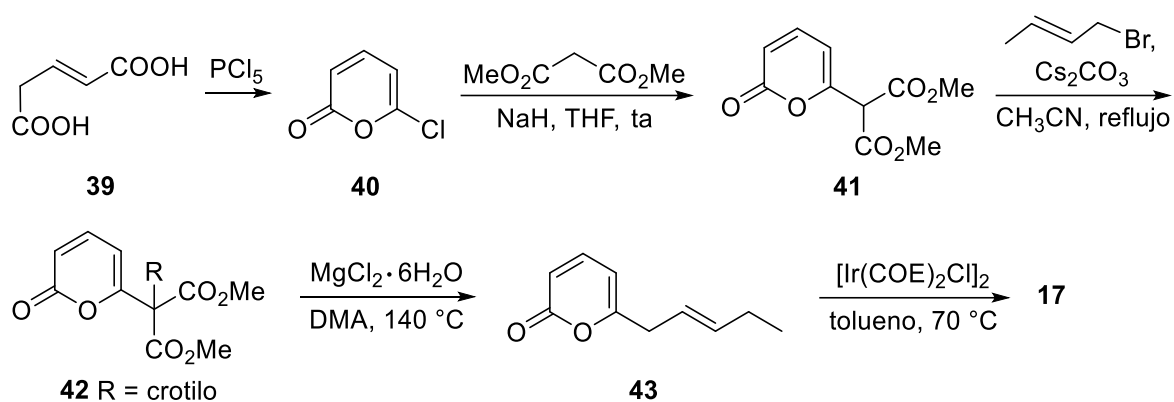
Esquema 8: Estrategia sintética para la preparación de la (*E*)-6-(1-pentenil)-2*H*-piran-2-ona **17** empleando un catalizador de $Au(I)$.

Recientemente, Reiser reportó una elegante ruta sintética para la preparación de 2-pironas 6-substituidas a partir de alcohol furfurílico y un aldehído.¹⁸ También empleó esta metodología para la preparación de la (*E*)-6-(1-pentenil)-2*H*-piran-2-ona **17**. Para este fin, primero transformó el alcohol furfurílico **31** a las 4-acetoxi-2-ciclopentenonas (\pm)-**33** mediante un arreglo de Piancatelli seguido de una acetilación con Ac_2O y $TsOH$. Posteriormente, obtuvo a las *endo*-triciclodecadienonas (\pm)-**34** empleando una reacción de Diels-Alder con ciclopentadieno y los acetatos (\pm)-**33** en presencia de $ZnCl_2$. Después, con la mezcla de (\pm)-**34** y pentanal realizó una reacción de Baylis-Hillman catalizada por tributilfosfina para dar origen a los aductos (\pm)-**35** que en presencia de peróxido de hidrógeno dieron acceso a la mezcla de epóxidos (\pm)-**36**, los cuales al recibir tratamiento térmico mediante un proceso de FTV (flash vacuum termólisis) sufrió una reacción retro-Diels-Alder con extrusión de ciclopentadieno seguida de un arreglo para transformarse en la mezcla de las 2-pironas (\pm)-**37**. Finalmente, la mezcla de alcoholes (\pm)-**37** se tosilo y trató en medio básico generando de esta forma al producto natural **17** (Esquema 9).



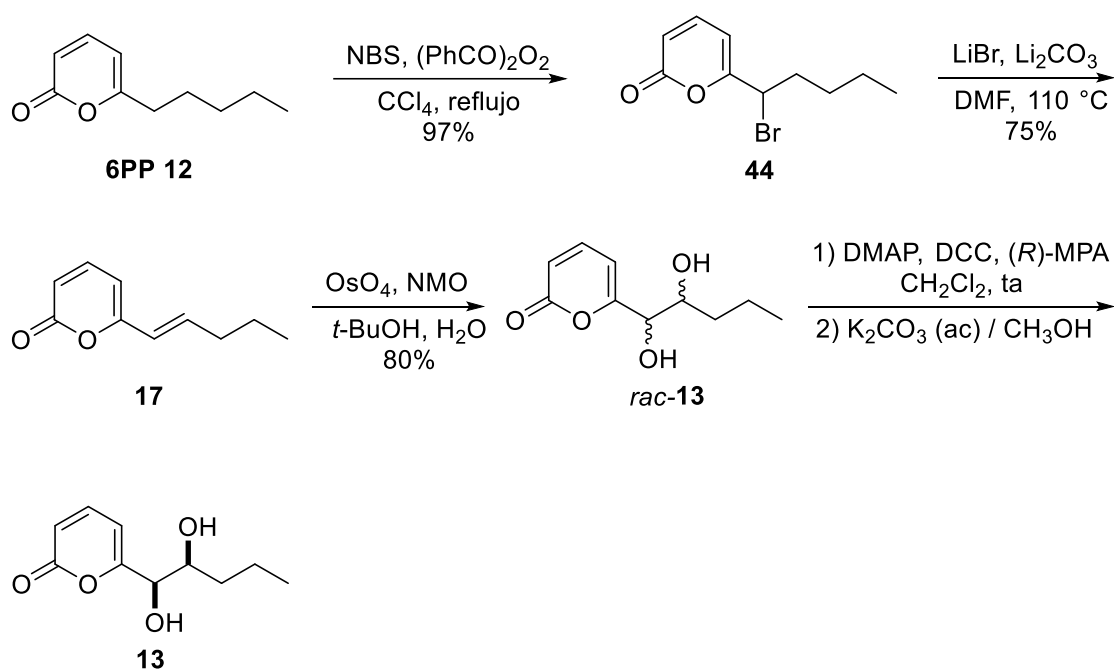
Esquema 9: Ruta sintética diseñada por Reiser para la preparación de la (*E*)-6-(1-pentenil)-2H-piran-2-ona **17**.

Recientemente Kraus utilizó como precursor sintético del producto natural **17** a la 6-cloro- α -pirona **40** que preparó a partir del ácido *trans*-glutaconico **39**. En este trabajo, primero llevo a cabo la sustitución del enolato de malonato de dimetilo por el cloruro en la halo-2-pirona **40** obteniendo de esta forma al compuesto **41**, que en presencia de bromuro de crotilo y Cs_2CO_3 , lo transformó al derivado de 2-pirona **42**. Posteriormente, aplicando un proceso de doble descarboxilación catalizado por cloruro de magnesio hexahidratado en dimetilacetamida (DMA) sobre **42** pudo acceder a la pirona **43** que después isomerizó con un catalizador de Ir(I) logrando obtener a **17** (Esquema 10).¹⁹



Esquema 10: Aproximación sintética de Kraus para la síntesis total de la (E)-6-(1-pentenil)-2H-piran-2-ona **17**.

Por otra parte, Collado y su grupo de investigación después de aislar las 6-pentil 2-pironas quirales **13** y **14** como productos de la metabolización de 6PP **12** de *Trichoderma spp.* realizó la semisíntesis de estos productos naturales, con el objetivo de asignarles su respectiva configuración absoluta. La semisíntesis de **13** inició con la transformación de la 6PP **12** natural a la 6-(1'-bromopentil)-2H-piran-2-ona **44** utilizando un proceso de bromación radicalaria con NBS y cantidades catalíticas de peróxido de benzoílo. A continuación, mediante el tratamiento de **44** en medio básico (LiBr, Li₂CO₃) consiguió obtener al producto natural **17** que después hidroxiló con OsO₄ para obtener la mezcla racémica *treo*-1,2-diol *rac*-**13** que también derivatizó para purificar el compuesto **13** y determinar su configuración absoluta aplicando la técnica de análisis de ésteres de Mosher (Esquema 11).¹⁰



Esquema 11: Ruta semisintética para la preparación de la 6-[(1*R*,2*S*)-1,2-dihidroxi-pentil]-2*H*-piran-2-ona **13** diseñada por Collado.

1.3 Justificación

A partir del aislamiento de las 6-pentil-2*H*-piran-2-onas como metabolitos secundarios de diversas fuentes biológicas, particularmente aquellos metabolitos aislados de cepas de *Trichoderma spp.* y con el descubrimiento de su potencial actividad antifúngica y como agentes de control biológico, se han reportado algunas rutas sintéticas que destacan por el uso de halo lactonizaciones o metales de transición como Au o Pd para promover adiciones intramoleculares de ácidos carboxílicos a un derivado de alquino. A pesar de que se han logrado preparar estos metabolitos a través de su síntesis total, la eficacia de estas aproximaciones es reducida debido a los bajos rendimientos y pobre estereoselectividad. Por consiguiente, nosotros proponemos el uso del “Chiron Approach” como aproximación sintética eficaz en la preparación de 6-pentil 2*H*-piran-2-onas naturales a partir del “Chiron” 7,3-lactona- α -*D*-xilofuranosa (7,3-LXF) buscando también confirmar o reasignar su configuración absoluta en el caso de los metabolitos químicos.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Realizar la síntesis total de 6-alkuil-2*H*-piran-2-onas naturales bioactivas.

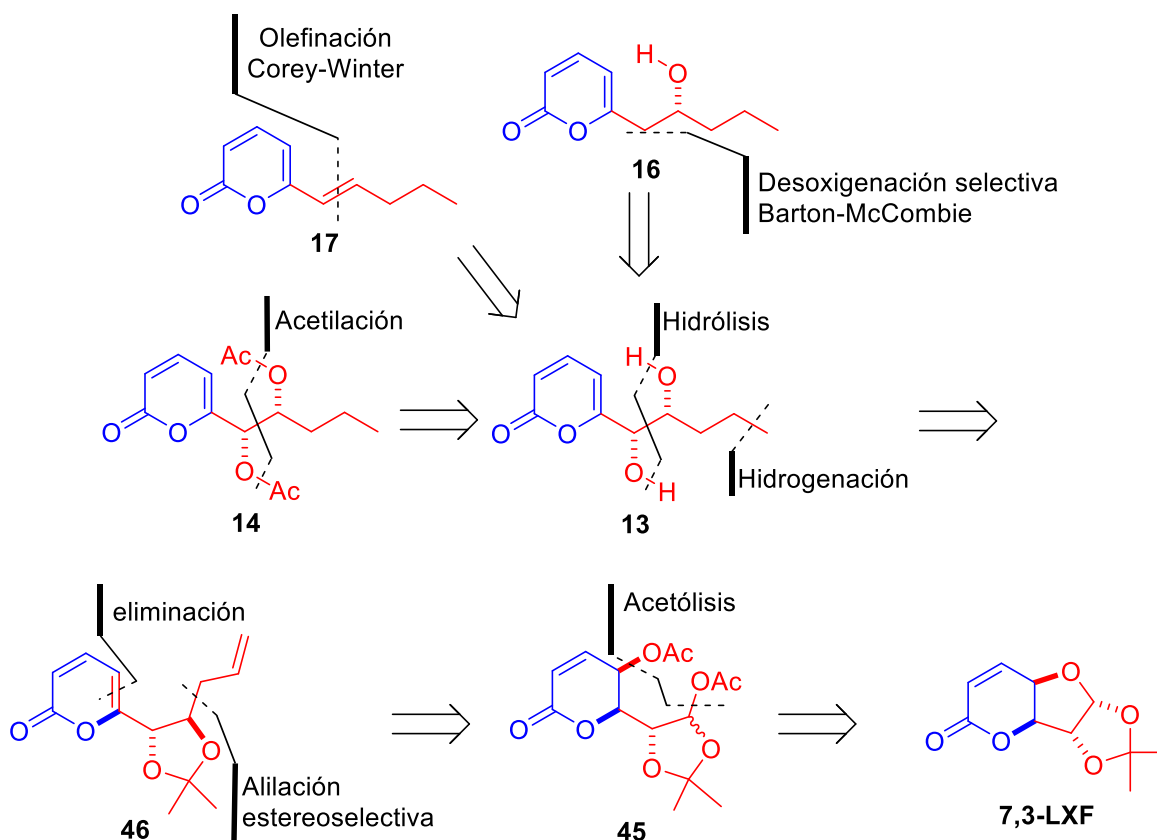
Objetivos particulares

- Emplear al “*Chiron*” **7,3-LXF** en la síntesis enantiopura de 6-pentil-2-pironas derivadas de 6-pentil-2-pirona (6PP) empleando el “*Chiron Approach*” como aproximación sintética.
- Establecer la configuración absoluta del producto natural **16** y confirmar la configuración absoluta de los metabolitos **13** y **14**.

1.5 Discusión de resultados

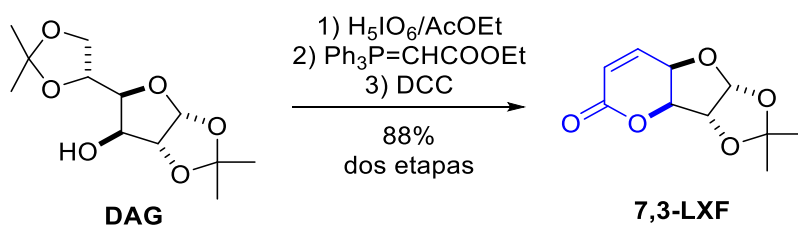
Aunque, es posible encontrar en la literatura bastantes aproximaciones sintéticas enfocadas hacia la construcción del núcleo estructural 2-pirona, estas metodologías presentan limitaciones para funcionalizar la posición 6 de este heterociclo y el trabajo de síntesis se complica aún más cuando se trata de instalar carbonos quirales sobre la cadena lateral.¹ Como ejemplo podemos citar a los productos naturales **13**, **14** y **17** que son metabolitos secundarios provenientes del género *Trichoderma* donde las aproximaciones sintéticas reportadas, solamente se enfocan en la preparación de **17** y sus análogos carentes de carbonos quirales.^{12,15,17-19} Además, las α -pironas 6-pentilhidroxiladas **13** y **14** solo se han logrado obtener mediante semisíntesis racémica y procesos de derivatización, cuya estereoquímica se determinó mediante el análisis de RMN de sus correspondientes ésteres de Mosher¹⁰ técnica de reducida eficacia cuando se aplica a alcoholes secundarios impedidos estéricamente.²⁰ Por otra parte, el metabolito **16** se aisló de *Penicillium sp* que también es un derivado hidroxilado de 6PP **12** y que aún no tiene establecida su configuración absoluta ni tampoco se encuentra reportado el valor de su rotación óptica.^{8b)} En este trabajo presentamos el uso del “*Chiron Approach*” como una aproximación que permitió la síntesis total enantiopura de las 6-pentil-2-pironas quirales naturales **13**, **14**, **16** y la síntesis estereoselectiva de **17**.

En el Esquema 12 presentamos el análisis retrosintético para la obtención de las 6-alkil-2H-piran-2-onas **14**, **16** y **17** que provendrían directamente de **13** mediante transformaciones clásicas de acetilación, olefinación o desoxigenación. El intermediario **13** que también es un producto natural contendría los carbonos quirales con la configuración absoluta requerida en todas las moléculas objetivo que heredaría directamente de la 2-pirona **46**. La pirona quiral **46** se construiría fácilmente sobre el peracetilado **45** aplicando una reacción de alilación estereoselectiva seguida de una reacción de eliminación en el respectivo acetato intermediario. El compuesto diacetilado **45** se originaría mediante una reacción de acetólisis del *chiron* **7,3-LXF** que contendría la estereoquímica requerida en las moléculas objetivo y sería preservada o transferida hacia las moléculas objetivo.



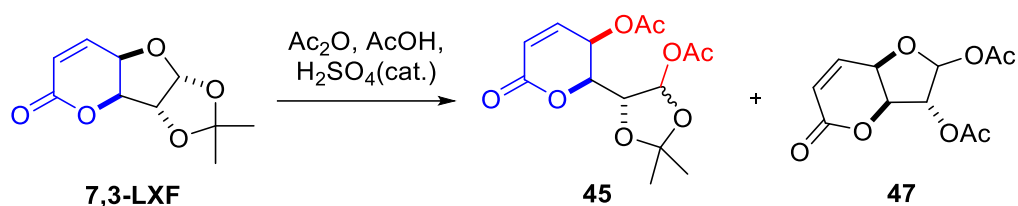
Esquema 12: Análisis retrosintético para la síntesis de las 6-penti-2H-piran-2-ona **13**, **14**, **16** y **17**, a partir del "Chiron" **7,3-LXF**.

Para ejecutar nuestro plan sintético primero elaboramos varios gramos de la materia prima **7,3-LXF** a partir de la diacetona-D-glucosa (DAG) siguiendo un protocolo secuencial de hidrólisis-oxidación-olefinación de Wittig (SHOWO) estereoselectivo seguido de una lactonización con DCC desarrollado en nuestro grupo de investigación (Esquema 13).²¹



Esquema 13: Síntesis del "Chiron" 7,3-LXF a partir de DAG.

Para transformar el *chiron* 7,3-LXF al diacetilado **45** empleamos un protocolo de apertura selectiva de anillos de furanosa sobre derivados de 1,2-O-isopropiliden pentofuranosidos con anhídrido acético en medio ácido reportado por nuestro grupo de investigación,²² el cual establece que la concentración de ácido sulfúrico es el factor clave que dirige la selectividad de la reacción, ya sea hacia la apertura del anillo dioxolano o hacia la apertura del anillo del grupo furano. Sin embargo, cuando sometimos al sustrato **7,3-LXF** a un tratamiento con anhídrido acético/ácido acético empleando cantidades catalíticas de H_2SO_4 obtuvimos mezcla de los productos de acetólisis **45** y **47** y solamente al disminuir la temperatura de reacción hasta 0 °C pudimos inducir exclusivamente la formación de la mezcla de diacetilados **45**/3:1 en un rendimiento del 74% como se muestra en el experimento 3 de la Tabla 1.

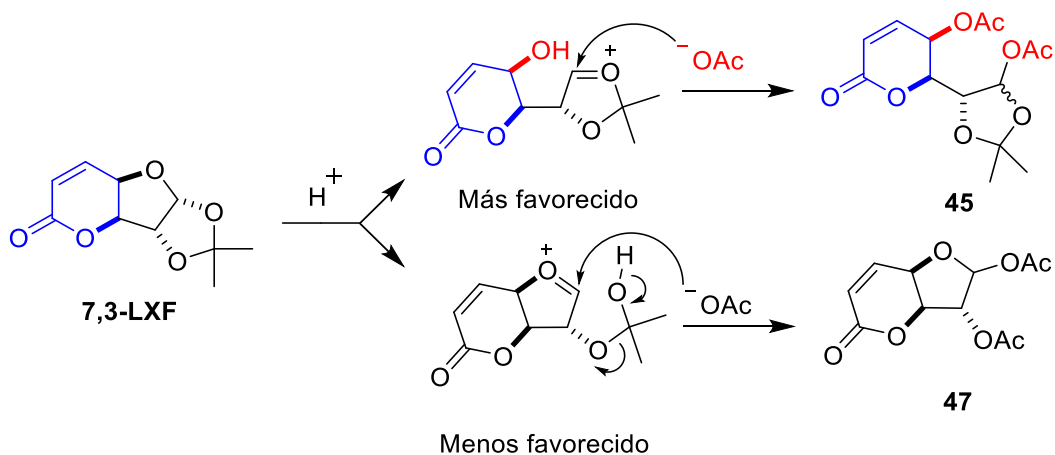


Experimento	Temperatura °C	45 (%)	47 (%)
1	25	0	90
2	10	62	10
3	0	74	0

Tabla 1: Acetólisis de **7,3-LXF** a diferentes temperaturas de reacción.

En el espectro de RMN de ^1H del diastereoisómero mayoritario observamos la presencia de 4 señales simples ($\delta = 1.46, 1.50, 2.10, 2.12$ ppm), dos eran de los grupos acetilo y las otras dos correspondían al grupo isopropilideno. También observamos que la señal doble del H acetalico ($\delta = 6.45$ ppm), sufrió un ligero desplazamiento a campo bajo con respecto al desplazamiento que presenta en **7,3-LXF** ($\delta = 6.02$ ppm), lo que nos confirmó la acetilación de esta posición. Para el diastereoisómero minoritario los resultados del análisis por RMN de ^1H fueron similares.

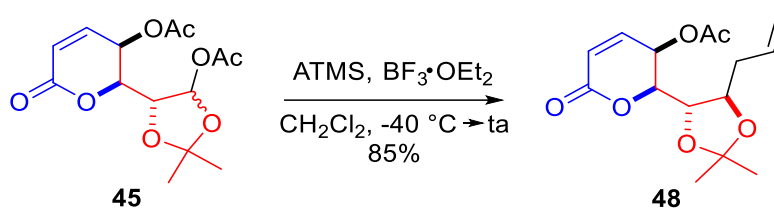
La regioespecificidad de este proceso de hidrólisis-acetilación se puede atribuir a la liberación de la tensión angular inherente al sistema bicíclico y al carácter básico del átomo de oxígeno del furano (Esquema 14).



Esquema 14: Apertura selectiva del furano en medio ácido.

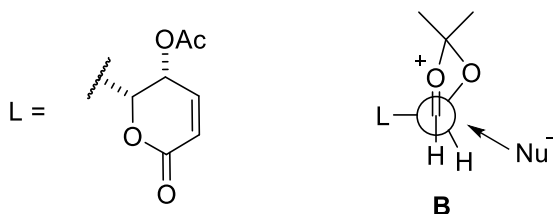
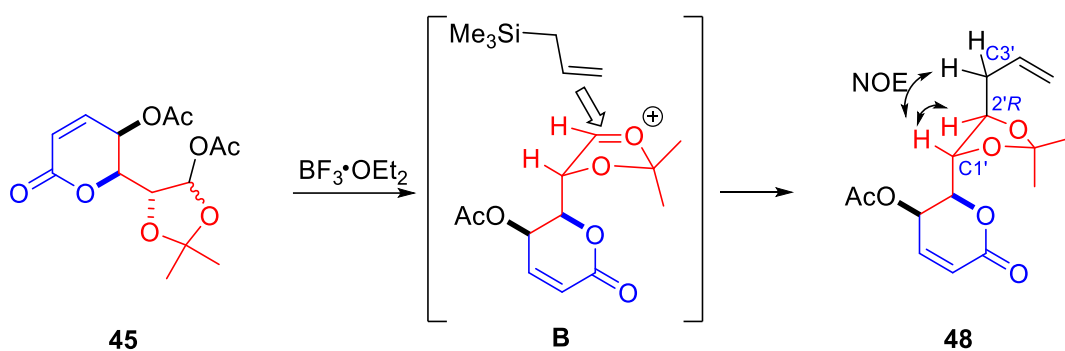
La potencial funcionalización del compuesto diacetilado **45** significó un gran avance en nuestra síntesis ya que el sistema 5-acetoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolano en posición δ de la lactona **45** nos permitió la inserción de un grupo alilo en el carbono anomérico y al mismo tiempo la construcción de un nuevo centro quiral con la estereoquímica requerida para la síntesis total de las 6-pentil- α -pironas objetivo.

El producto de alilación **48** se logró obtener en un rendimiento del 85% mediante el tratamiento de **45** con aliltrimetilsilano y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador.²³ Además, en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción observamos la formación de **48** con absoluta diastereoselectividad (Esquema 15).



Esquema 15: Reacción de alilación estereoselectiva.

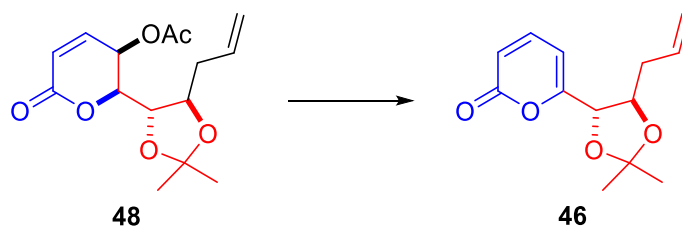
La estereoselectividad de esta reacción de alilación se ajusta al modelo de Felkin-Ahn (**B**), donde el ataque nucleofílico se lleva a cabo *anti* al grupo más voluminoso. Por otro lado, para confirmar la configuración absoluta, sobre el nuevo estereocentro creado en el C-2', realizamos un análisis de RMN de 2D-NOESY, donde observamos que los hidrógenos alílicos de C-3' se correlacionan con el H de C-1', al igual que los hidrógenos en C-1' C-2' lo cual indica que se encuentran del mismo lado por lo que la estereoquímica correspondiente al centro estereogénico C-2' en el compuesto **48** es *R* (Esquema 16).



Esquema 16: Adición nucleofílica del grupo alilo sobre la cara si del ion oxocarbenio e interacciones de tipo NOE en **48**, que determinan la configuración absoluta del nuevo creado y Modelo de Felkin-Ahn en proyección Fisher.

Una vez aislado el producto de alilación **48**, procedimos a llevar a cabo una reacción de eliminación para crear el fragmento 2*H*-piran-2-ona de **46**. Con esta idea, decidimos utilizar un método sintético desarrollado por Tsuji para la formación del nuevo doble enlace, basado en la eliminación de ácido acético a partir de acetatos alílicos catalizado por paladio.²⁴

En un principio y tal como se muestra en la entrada 1 de la Tabla 2, tratamos al compuesto **48** con Pd(OAc)₂ en DMSO/AcOH a 60 °C obteniendo como producto de eliminación a la 6-pentil-2-pirona **46** en un rendimiento del 60% que logramos incrementar al utilizar Pd[0] que resultó de la combinación de Pd(OAc)₂ con PPh₃, también cambiamos el disolvente por uno más volátil y agregamos una base que coadyuvó como agente desprotonante durante la reacción de eliminación.²⁵

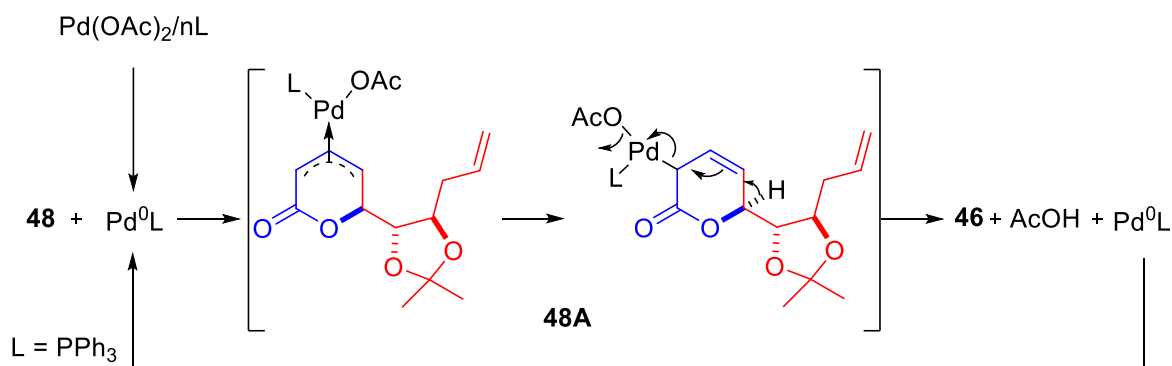


Entrada	Condiciones	Rto. %
1	Pd(OAc) ₂ / DMSO AcOH / 60 °C	60
2	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , NEt ₃ / dioxano/ reflujo	85

Tabla 2: Reacción de eliminación catalizada por Pd(OAc)₂.

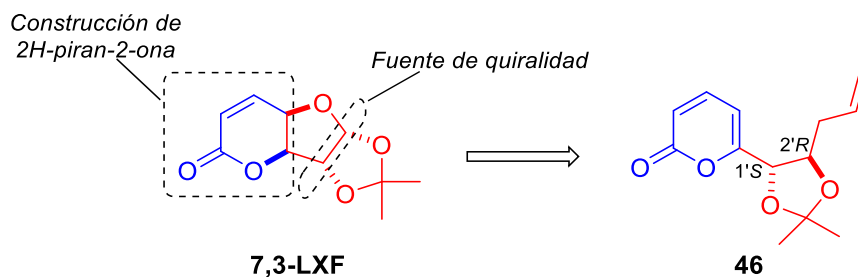
En el espectro de RMN de ¹H de **46** observamos una señal doble correspondiente al H de C1' ($\delta = 4.35$ ppm) que se desplazó ligeramente a campo bajo y cambió su multiplicidad debido a la formación del nuevo doble enlace con respecto al desplazamiento de la señal doble de dobles perteneciente al mismo hidrógeno en **48** ($\delta = 3.96$ ppm). También la señal del hidrogeno ($\delta = 6.33$ ppm) de C-5 en el compuesto **46** sufrió un desplazamiento a campo bajo y mostro un cambio de multiplicidad a doble de triples en comparación con la señal doble de doble de dobles del mismo hidrogeno en posición γ de la lactona **48** ($\delta = 5.53$ ppm).

El mecanismo de la reacción de eliminación se puede explicar vía la formación del complejo π alílico **48A** debido a la adición oxidativa del acetato alílico **48** al paladio cero-valente. De esta forma, la eliminación de ácido acético del complejo **48A** libera al dieno **46** regenerando al paladio cero-valente que se puede reciclar (Esquema 17).



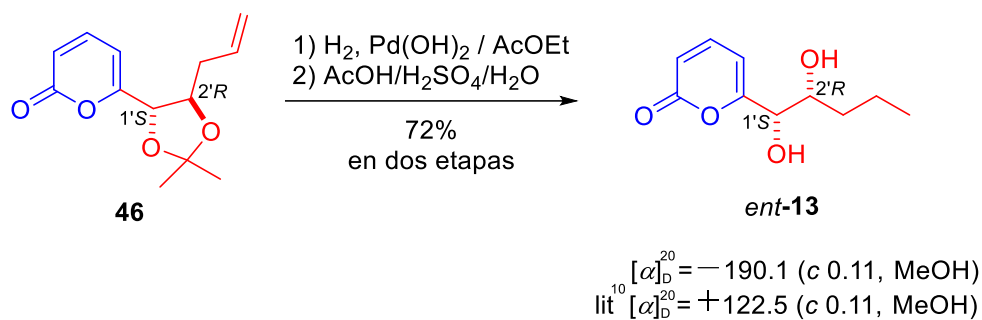
Esquema 17: Mecanismo de eliminación vía la formación del complejo π **48A**.

La pirona quiral **46** conserva la quiralidad del carbono C-1, el cual permaneció intacto durante todos los procesos de transformación requeridos para su síntesis a partir del sustrato de partida **7,3-LXF**. A pesar de que el carbono asimétrico C-2 si fue alterado durante la acetólisis de **7,3-LXF**, la reacción de alilación estereoselectiva sobre **45** fue fundamental para la transferencia de la quiralidad de ese carbono desde el *chiron* **7,3-LXF** hacia **48** (Esquema 18).



Esquema 18: El uso del “Chiron Approach” en la síntesis de la pirona quiral **46**.

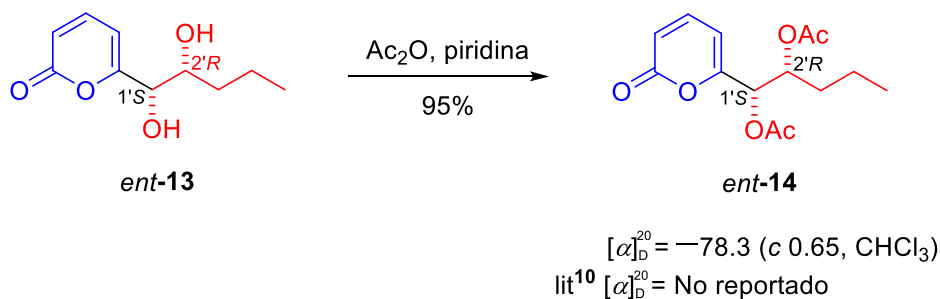
Para la obtención de la molécula objetivo **13** empleamos un proceso secuencial de dos etapas; primero hidrogenamos el doble enlace terminal del sintón **46** empleando el sistema reductor $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$ y después disolvimos el crudo resultante de la reacción en una mezcla de ácidos ($\text{AcOH}/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$), para hidrolizar el 1,3,dioxolano y acceder de esta forma al diol ($1'S,2'R$)-**13** (Esquema 18).



Esquema 19: Transformación de la pirona quiral **46** a la molécula objetivo **ent-13**.

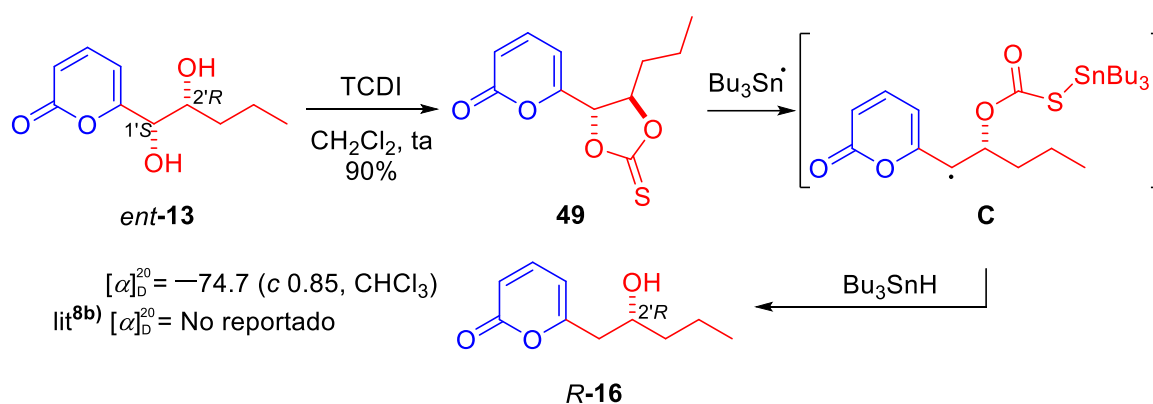
Una vez que purificamos a (1'S,2'R)-**13** descubrimos que sus espectros de RMN de ¹H y de ¹³C coinciden perfectamente con los del producto natural **13** reportados por Collado y su grupo de investigación, sin embargo cuando medimos el valor de su rotación óptica ($[\alpha]_D^{20} = -190.1$ (c 0.11, MeOH)) el signo negativo nos indicó que habíamos sintetizado el enantiómero (**ent-13**) del metabolito natural **13** (lit.¹⁰ $[\alpha]_D^{20} = +122.5$ (c 0.11, MeOH)) lo cual nos permitió confirmar que la configuración absoluta del metabolito natural es 1'R, 2'S (Esquema 19).

A pesar de que no está reportada la rotación óptica del metabolito **14**, Collado previamente reportó su semisíntesis vía la acetilación del producto natural **13** ópticamente puro. Por nuestra parte, después de tratar a **ent-13** con anhídrido acético y piridina obtuvimos el (1'S,2'R)-**14** que resultó ser el enantiómero del producto natural **14** (Esquema 20).

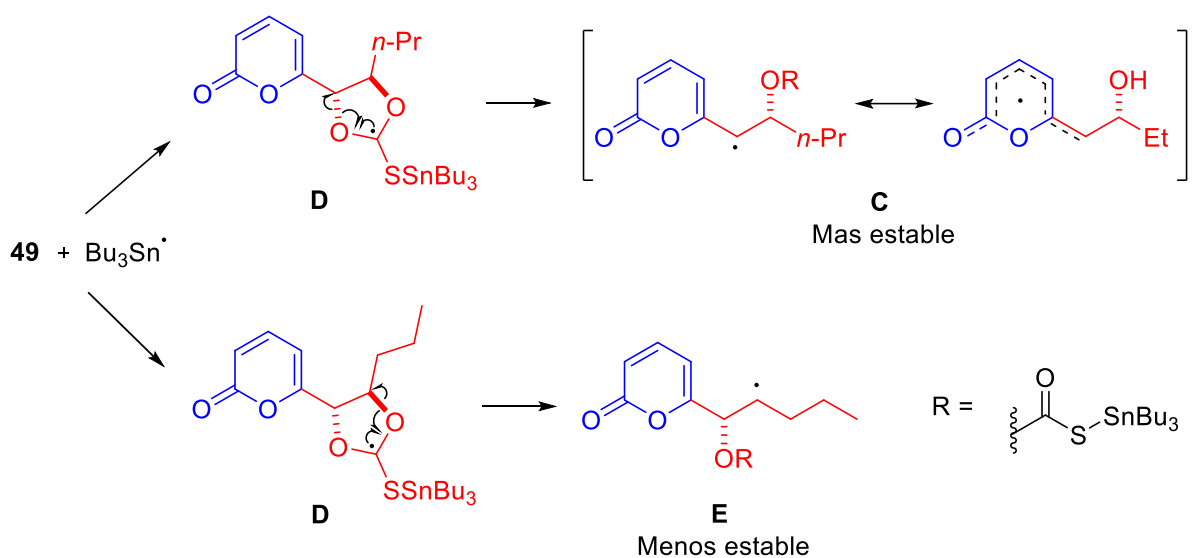


Esquema 20: Etapa final para la Síntesis de **ent-14**.

Para completar la síntesis de *R-16* el compuesto 1,2-diol *ent-13* se trató con al tiocarbonildiimidazol para obtener al tiolcarbonato **49** en alto rendimiento (90%), el cual después sometimos a una reacción en cadena de radicales libres utilizando hidruro de tributilestaño en tolueno a reflujo adicionando 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) como iniciador radicalario. Tal como lo esperábamos la desoxigenación tipo Barton-McCombie ocurrió selectivamente en C-1' obteniendo el producto esperado *R-16* en un 90% de rendimiento (Esquema 21).²⁶



En el esquema **22** podemos observar que la dirección de la escisión reductiva del enlace C–O en **49**, está determinada por la formación del radical alílico que está estabilizado por resonancia con el sistema π del heterociclo en comparación con el radical homoalílico.



Esquema 22: Estabilización por resonancia del radical alílico **C**.

La reacción de Barton-McCombie sobre **49**, no alteró el centro estereogénico C-2' por lo cual nos permitió acceder al producto de desoxigenación ópticamente puro (2'R)-**16** (Esquema 21). Aunque los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C de *R*-**16** concordaron con los del producto natural aislado de *Penicillium spp*, no pudimos revisar o confirmar su configuración absoluta ya que su rotación óptica no se reportó. Sin embargo, la caracterización estructural junto con el valor de la rotación óptica de *R*-**16** que conseguimos con su síntesis total, permitirá asignar la estereoquímica correspondiente al metabolito natural **16** en cuanto su rotación óptica sea reportada.

Sabiendo que los tiocarbonatos se pueden transformar a alquenos en condiciones de olefinación de Corey-Winter,²⁷ el cual es un proceso químico redox, propusimos modificar el paso de reducción en este protocolo, quitando los reactivos de fósforo para emplear una reducción catódica²⁸ de **49** para transformarlo en el producto natural **17**. Este estudio electroquímico se realizó en colaboración con el grupo del Dr. Bernardo Frontana-Urbe del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEMex-UNAM (CCIQS UAEMéx-UNAM).

Para saber si el tiocarbonato cíclico **49** era candidato a una reacción electroquímica, se analizó por voltametría cíclica en un medio hidroalcohólico (MeOH/H₂O 8:2) junto con una mezcla de

AcOH/AcONa como electrolito de soporte y un electrodo de trabajo de carbono vítreo.²⁹ En la gráfica A de la Figura 6, sobre la línea de reducción se detectaron dos picos de reducción irreversible de **49** a -1.18 y -1.6 V lo cual indicó que algún grupo funcional de la molécula se redujo bajo esas condiciones.

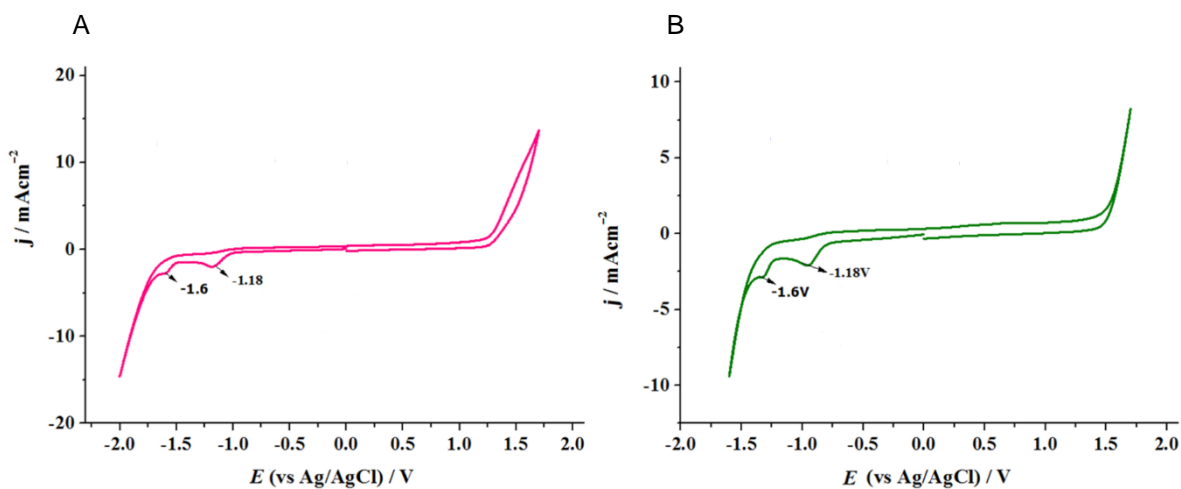
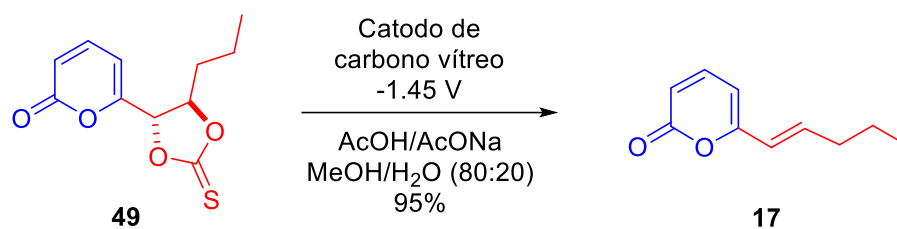


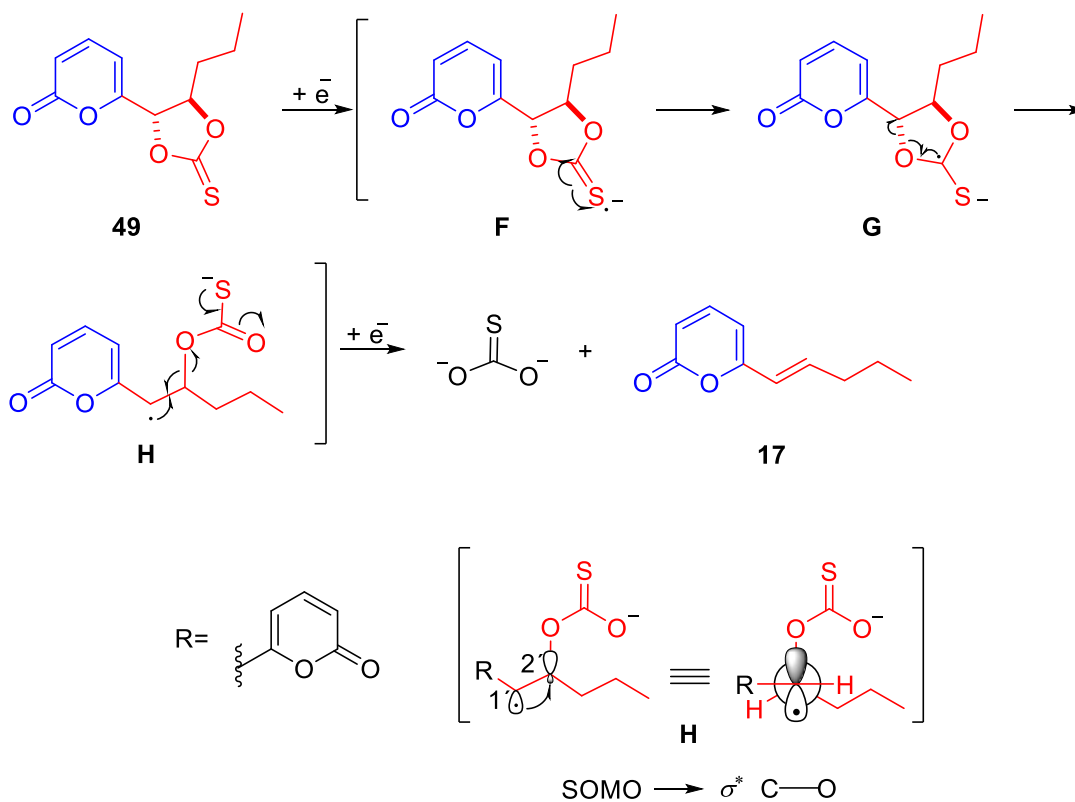
Figura 6: Voltametría cíclica de los tiolcarbonatos **49** (A) y **51** (B). Condiciones de reacción: $c = 1 \times 10^{-3} \text{ M}$; N_2 burbujeado por 5 min.; electrodo de trabajo de carbono vítreo; filamento de Pt como electrodo auxiliar; filamento de Ag/AgCl electrodo de referencia; medio electroactivo: MeOH/H₂O (80:20) y buffer de AcOH/AcONa 0.5 M

Para determinar qué grupo funcional del compuesto **49** se estaba reduciendo, lo sometimos a una reacción de electrólisis de potencial-controlado a -1.45 V que es el valor al cual se observó el primer pico de reducción en el análisis de voltametría cíclica. La reacción se realizó en una celda dividida tipo H, equipada con un cátodo de carbono vítreo reticulado y un ánodo de acero inoxidable, obteniéndose como producto de olefinación a la α -pirona **17** en un rendimiento del 95%. Sus datos de RMN son consistentes con los reportados para el compuesto aislado de *Trichoderma viride* (Esquema 23).^{12, 18} El sustrato **49** también se sometió a una reacción de electrólisis a corriente controlada ajustada según el análisis de voltametría cíclica ($j = 7.5\text{--}12.5 \text{ mA/cm}^2$) obteniendo exactamente los mismos resultados.



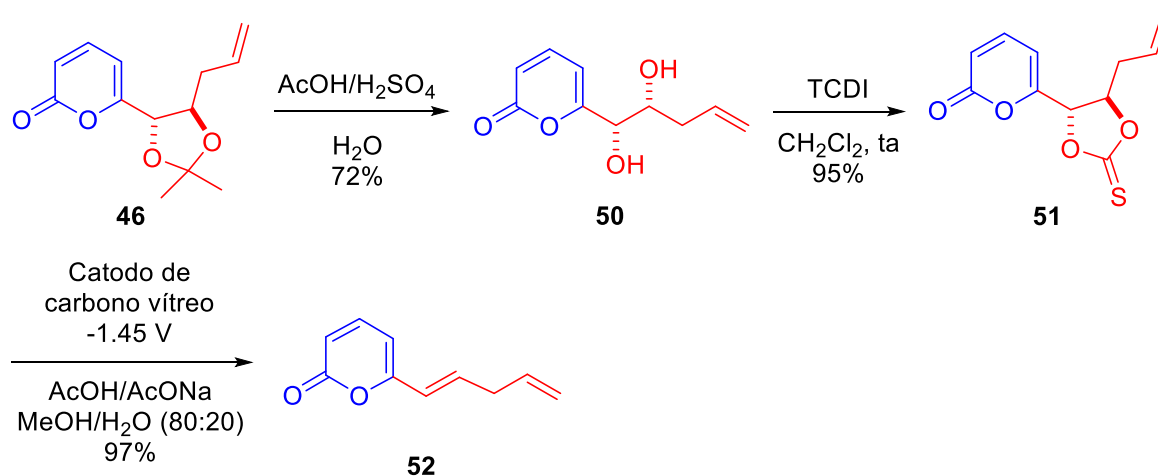
Esquema 23: Reacción de olefinación electrofítica tipo Corey-Winter de **49**.

La estereoespecificidad de esta reacción electroquímica tipo Corey-Winter se justifica por el efecto estabilizador del oxígeno β^{30} en el radical intermediario **H** que se forma durante la ecisión β del radical aniónico **G**. Además, esta interacción estereoelectrónica estabilizadora se incrementa gracias a que el enlace C–O se orienta en posición antiperiplanar al orbital SOMO (orbital ocupado de más alta energía) de C-1', interactuando así con su orbital σ^* para dar origen a **17** (Esquema 24).



Esquema 24. Interacción orbitalaria SOMO \rightarrow σ^* C1-C2.

Este novedoso protocolo electroquímico de reducción tipo Corey-Winter nos permitió la construcción de la olefina *trans*-**17** a través de sus respectivo tionocarbonato cíclico, resolviendo los problemas de toxicidad y seguridad de la reacción clásica de olefinación Corey-Winter. También aplicamos nuestro proceso de *trans*-olefinación electroquímico sobre el diol **50** que provino directamente de la hidrólisis ácida de la dioxolano-pirona **46**. Para este propósito, primero elaboramos el tiolcarbonato **51** mediante el tratamiento de **50** con 1,1'-ticarbonildiimidazol y después lo analizamos mediante voltametría cíclica para determinar si era candidato a la reacción de reducción electroquímica, así como también para determinar el voltaje óptimo al cual se lleva a cabo la reducción del tionocarbonato cíclico (Grafica B, Figura 5). Examinando su voltametría cíclica notamos que este tiocarbonato se comporta de forma similar en el mismo medio electrolítico que el compuesto **49**; por ello decidimos someterlo a las mismas condiciones de reacción de electrólisis utilizadas para reducir el tiolcarbonato **49**. Como resultado conseguimos aislar a la 2-pirona **52** en un rendimiento del 97% con absoluta estereoselectividad (Esquema 25).



Esquema 25. Protocolo electroquímico de olefinación reductiva estereoselectiva tipo Corey-Winter aplicado al 1,2- diol **50**.

1.6 Conclusiones

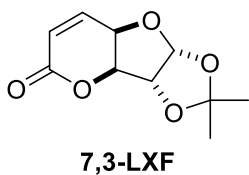
Se realizó la síntesis total enantiopura de las 2-pironas quirales ((1'S,2'R)-**13** y (1'S,2'R)-**14**) que son enantiómeros de metabolitos aislados de *Trichoderma spp.*

Se realizó la síntesis total enantiopura de la 2-pirona *R*-**16** que servirá para establecer la configuración absoluta del metabolito **16** aislado de *Penicillium spp* en cuanto sea reportada su rotación óptica.

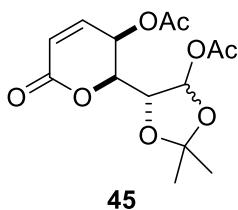
Se desarrolló un nuevo protocolo electroquímico de olefinación reductivo tipo Corey-Winter que sirvió para la síntesis estereoselectiva de la 2-pirona **17** que es un metabolito natural aislado de *Trichoderma viride* y de la 2-pirona **52** que es un derivado sintético de la 6-pentil-2*H*-piran-2-ona **6PP**.

Por tanto, podemos concluir que el presente capítulo de tesis aporta significativas ventajas sintéticas en la síntesis enantiopura de productos naturales bioactivos extraídos de *Trichoderma spp.* y *Penicillium spp.* También es importante mencionar que el enfoque de síntesis tuvo como premisa principal utilizar reactivos y condiciones amigables con el medio ambiente para así contribuir de igual manera al desarrollo una síntesis orgánica lo más sustentable posible.

1.7 Sección experimental

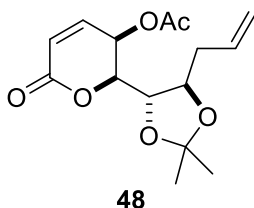


7,3-Lactona- α -D-xilofuranosa (7,3-LXF)²¹ A una disolución de diacetona-D-glucosa (5.0 g, 19.21 mmol) en 25 mL de acetato de etilo anhidro a 0 °C se le adiciona ácido peryódico (4.81 g, 21.13 mmol). La mezcla resultante se lleva a temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 2 h. Pasado el tiempo, se remueven por filtración los sólidos formados y la fase orgánica se concentra en el rotavapor para obtener una espuma blanca que posteriormente se disuelve en 5 mL de etanol para añadirse a un matraz que contenga (trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (7.97 g, 19.21 mmol) disuelto en KOH/agua. La mezcla reactante se mantiene en agitación por 3 h a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción, se evapora el etanol bajo presión reducida quedando una disolución acuosa que se lava con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL) y después se acidifica utilizando HCl diluido hasta conseguir un pH = 3 para extraerse con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las fases orgánicas juntas se deshidratan con Na₂SO₄ anhidro y después se concentran en el rotavapor. A continuación, el residuo se disuelve en 25 mL de CH₂Cl₂ anhidro y se le adiciona *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (3.96 g, 19.21 mmol). Esta mezcla se deja agitando por 2 horas, paso el tiempo se remueven los sólidos formados por filtración y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt /hexano; 20%), se obtiene al sintón quiral **7,3-LXF** como un sólido blanco (3.55 g, 88%); Pf: 72-74 °C; $[\alpha]_D^{20} = +14.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃) [Lit²¹ $[\alpha]_D^{20} = +15.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃)]; Los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C coinciden con los valores reportados por Sartillo-Piscil.²¹ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.35 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 4.63 (dd, $J = 6.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.83 (m, 2H), 6.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 10.0, 6.0$ Hz, 1H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 26.0, 26.5, 67.4, 82.2, 83.7, 105.1, 112.4, 125.2, 138.6, 160.8.7



(5R,6S)-6-((4S,5R)-2,2-Dimetil-5-acetoxi-1,3-dioxolan-4-il)-3-acetoxi-2,3-dihidro-2H-piran-2-ona (45)

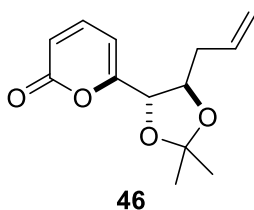
La δ -lactona **7,3-LXF** (500 mg, 2.35 mmol) se disuelve en 0.235 mL de anhídrido acético (242.11 mg, 2.35 mmol), se enfría a 0 °C y se le adiciona 0.135 mL de ácido acético (142.35 mg, 2.35 mmol). La mezcla se mantiene en agitación durante 10 minutos, pasado este tiempo se agrega por goteo lento 23.5 μ L de H₂SO₄ concentrado (1.0 μ L de ácido sulfúrico/0.1 mmol de sustrato). La mezcla de reacción se deja agitando a 0 °C hasta que se consuma el sustrato de partida. Finalizada la reacción se neutraliza con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se lleva a temperatura ambiente y después se diluye con 15 mL de H₂O destilada para extraerse con acetato de etilo (3 X 30 mL). Las fases orgánicas juntas se deshidratan con Na₂SO₄ anhidro, se concentran en el rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt/hexano; 50%). Se obtiene a la mezcla de diastereoisómeros **45** como un aceite incoloro (549.12 mg, 74%); Los datos de RMN se reportan como mezcla de diastereoisómeros en proporción de 3/1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.44 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 4.51 (dd, *J* = 8.0, 3.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 5.50 (dd, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 20.5, 20.6, 21.2, 25.8, 26.2, 26.7, 28.2, 61.0, 61.3, 76.2, 77.2, 77.3, 77.4, 80.0, 92.8, 95.9, 112.9, 113.5, 124.9, 125.1, 139.3, 139.9, 161.0, 161.6, 169.6, 169.7, 169.9, 170.0; EMAR (AIMS AccuTOFMS) *m/z* [M+H]⁺ 315.1089 (calculado 315.1080 para C₁₄H₁₉O₈).



(5R,6S)-6-[(4S,5R)-5-Alil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-5-acetoxi-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (48)

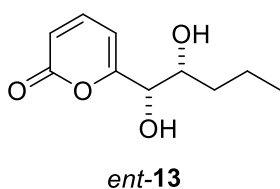
A una disolución de la lactona acetilada **45** (500 mg, 1.59 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL/mmol) anhidro, se agrega aliltrimetilsilano (731 mg, 6.36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita por 10 min y posteriormente se enfría a -40 °C para adicionar eterato de trifluoruro de boro (451 mg, 3.18 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Después de la adición, la mezcla se lleva a temperatura ambiente y se deja agitando hasta que la materia prima se haya consumido. Finalizada la reacción se neutraliza

con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, después de diluye con 15 mL de H₂O destilada y se extrae con acetato de etilo (3 X 30 mL). Las fases orgánicas juntas se deshidratan con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt /hexano; 50%). Se obtiene al compuesto alilado **48** (400.6 mg, 85%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = -99.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.37 (dd, $J = 8.0, 7.0$ Hz, 2H), 3.96 (dd, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.24 (dt, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 3.5, 3.5$ Hz, 1H), 5.13 (m, 2H), 5.53 (dd, $J = 4.5, 3.5$ Hz, 1H), 5.84 (ddt, $J = 17.5, 10.0, 7.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 9.75$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 20.8, 26.6, 27.2, 37.0, 62.4, 75.4, 75.9, 78.1, 109.7, 118.2, 124.6, 133.0, 140.1, 162.0, 170.1; EMAR (AIMS AccuTOFMS) m/z [M+H]⁺ 297.1332 (calculado 297.1338 para C₁₅H₂₁O₆).

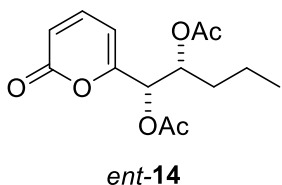


6-[(4S,5R)-5-Alil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2H-piran-2-ona (46) A una disolución de acetato alílico **48** (300 mg, 1.0 mmol) en dioxano (3 mL) se adicionan Pd(OAc)₂ (6.8 mg, 0.03 mmo) y PPh₃ (8.0 mg, 0.03 mmol) en cantidades catalíticas y Et₃N (0.11 mL, 1.5 mmol). La mezcla resultante se pone

en agitación y se calienta a temperatura de reflujo por 3h. Pasado el tiempo se remueven los sólidos por filtración sobre celite y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt/hexano; 25%). Se obtiene a la 2-pirona **46** (200 mg, 85%) como un aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20} = -69.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.48 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.46 (dt, $J = 14.5, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 4.19 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.15 (aparante dm, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.19 (dq, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 6.25 (dd, $J = 9.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.33 (dt, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 26.2, 27.2, 36.5, 78.3, 79.3, 102.5, 110.4, 115.1, 118.4, 132.8, 143.1, 161.4, 162.4; EMAR (AIMS AccuTOFMS) m/z [M]⁺ 236.1055 (calculado 236.1055 para C₁₃H₁₆O₄).

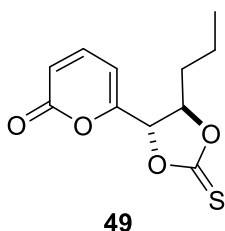


6-[(1'S,2'R)-1,2-Dihydroxipentil]-2H-piran-2-ona (*ent-13*) A una solución de 2-pirona **46** (500 mg, 1.69 mmol) en acetato de etilo (9 mL) se le adiciona Pd(OH)₂ (37.9 mg, 0.1 mmol) bajo atmosfera de hidrogeno a ta. La mezcla resultante se mantiene en agitación por 20 minutos, pasado el tiempo, se remueve el catalizador por filtración y se evapora el disolvente bajo presión reducida. A continuación, el residuo se disuelve en 3 mL de una mezcla de AcOH/H₂SO₄/H₂O (46:16:38) y se mantiene en agitación por 12 h a ta. Pasado el tiempo se neutraliza la reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las fases orgánicas juntas se deshidratan con sulfato de sodio anhidro y se concentran en el rotavapor. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt/hexano; 60%). Se obtiene al diol *ent-13* como un polvo blanco (302 mg, 72%); Pf: 124-125 °C; $[\alpha]_D^{20} = -190.1$ ($c = 1.0$, CH₃OH) [Lit¹⁰ $[\alpha]_D^{20} = +122.5$ ($c = 0.11$, CH₃OH)]; Los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C coinciden con los valores reportados por Collado.¹⁰ RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.34 (s, 1H), 3.0 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.03 (aparente dd, $J = 7.5, 3.4$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 7.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 3.9, 18.9, 35.5, 71.7, 73.2, 102.8, 114.3, 143.6, 162.0, 165.0.

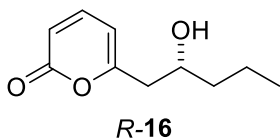


6-[(1'S,2'R)-Discetoxipentil]-2H-piran-2-ona (*ent-14*) A una disolución del diol *ent-13* (6 mg, 0.03 mmol) en anhídrido acético (2 mL), se adiciona piridina deshidratada (0.66 mL). La mezcla resultante se mantiene en agitación por 24 h a temperatura ambiente, pasado el tiempo, se adicionan 1 mL de ciclohexano y 1 mL de acetona, la mezcla resultante se concentra en el rotavapor. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt/hexano; 15%). Se obtiene al acetilado *ent-14* como un aceite incoloro (8.1 mg, 95%); $[\alpha]_D^{20} = -78.3$ ($c = 0.65$, CHCl₃); Los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C coinciden con los valores reportados por Collado.¹⁰ RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.92 (t, $J = 7.23$ Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 5.35 (dt, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.8 (dd, $J = 9.6, 6.6$ Hz,

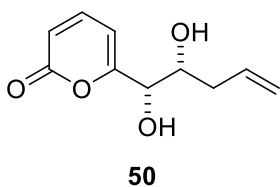
1H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 13.7, 18.4, 20.7, 32.4, 71.8, 72.3, 103.7, 115.8, 142.5, 159.5, 160.8, 169.5, 170.0



6-[(4S,5R)-5-Propil-2-tioxo-1,3-dioxolan-4-il]-2H-piran-2-ona (49) A una disolución del diol *ent*-**13** (171 mg, 0.86 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL), se adiciona 1,1'-tiocarbonildiimidazol (184.6 mg, 1.0 mmol). La mezcla resultante se mantiene en agitación por 24 h a temperatura ambiente, pasado el tiempo, se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt/hexano; 30%). Se obtiene al tiolcarbonato cíclico **49** como un aceite café (195 mg, 94%); $[\alpha]_D^{20} = -201.2$ ($c = 1.0$, CHCl₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 4.97 (dt, $J = 7.2, 5.7$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.6, 6.6$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 13.5, 17.8, 35.5, 81.6, 85.3, 103.4, 117.0, 142.4, 156.4, 159.8, 189.6; EMAR (AIMS AccuTOFMS) m/z [M+H]⁺ 241.0545 (calculado 241.0535 para C₁₁H₁₃O₄S).

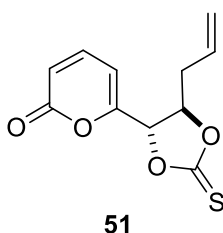


6-((2'R)-Hidroxiptenil)-2H-piran-2-ona (R-16). A una disolución del tiolcarbonato **49** (20 mg, 0.083 mmol) en tolueno deshidratado y degasificado (5 mL) a 80 °C se adiciona lentamente una disolución de -Bu₃SnH (36.34 mg, 1.248 mmol) y 1,1'-azobis(cianociclohexano) (8.0 mg, 0.032 mmol) en 3 mL de tolueno. La mezcla resultante se mantiene en agitación por 40 min. a 80 °C. Pasado el tiempo se enfría la mezcla y se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt /hexano; 20%). Se obtiene a *R*-**16** como un aceite incoloro (13.6 mg, 90%); $[\alpha]_D^{20} = -74.7$ ($c = 0.85$, CHCl₃); Los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C coinciden con los valores reportados por Cooney y Lauren.⁹ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.37-1.54 (m, 4H), 2.55 (dd, $J = 14.4, 8.5$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 14.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 6.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 9.3, 6.5$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 13.9, 18.7, 39.4, 41.9, 69.0, 104.5, 113.6, 143.6, 162.7, 163.7.



6-((1'S,2'R)-1,2-Dihidroxipent-4-en-1-il]-2H-piran-2-ona (50) La 2-pirona **46** (300 mg, 1.27 mmol) se disuelve en 3 mL de una mezcla de AcOH/H₂SO₄/H₂O (46:16:38) y se mantiene en agitación por 12 hr a ta.

Pasado el tiempo se neutraliza la reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo (3 X 20 mL). Las fases orgánicas juntas se deshidratan con sulfato de sodio anhidro y se concentran en el rotavapor. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt/hexano; 40%). Se obtiene al diol **50** como un polvo blanco (200 mg, 80%); Pf: 91-93 °C; $[\alpha]_D^{20} = -136.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.41 (m, 2H), 2.51 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 7.9, 2.9$ Hz, 1H), 5.18 (aparente d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 6.21 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.40 (dt, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.4, 6.6$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 38.1, 70.8, 72.4, 102.8, 114.4, 119.1, 133.6, 143.7, 162.0, 164.9; EMAR (AIMS AccuTOFMS) m/z [M+H]⁺ 197.0821 (calculado 197.0814 para C₁₀H₁₂O₄).



6-[(4S,5R)-5-Alil-2-tioxo-1,3-dioxolan-4-il]-2H-piran-2-ona (51) A una disolución del diol **50** (41 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), se adiciona 1,1'-tiocarbonildiimidazol (44.2 mg, 0.2 mmol). La mezcla resultante se mantiene en agitación por 3 h a temperatura ambiente, pasado el tiempo, se evapora el

disolvente y el residuo se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt/hexano; 30%). Se obtiene al tiocarbonato cíclico **51** como un polvo blanco (48 mg, 94%); Pf: 101-103 °C; $[\alpha]_D^{20} = -216.7$ ($c = 0.7$, CHCl₃); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.71 (m, 2H), 5.07 (q, $J = 11.5, 5.5$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.35 (s a, 1H), 5.78 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 37.2, 80.6, 83.9, 104.0, 117.1, 121.9, 128.8, 142.4, 156.3, 159.8, 189.4; EMAR (AIMS AccuTOFMS) m/z [M+H]⁺ 238.0309 (calculado 238.0300 para C₁₁H₁₀O₄S).

Experimentos electroquímicos

Voltametría cíclica

Los tionocarbonatos cíclicos derivados de α -pironas se analizan por voltametría cíclica en una celda electroquímica de 3 electrodos utilizando: un electrodo de disco de carbono vítreo (0,25 cm²) como electrodo de trabajo, un filamento de platino como contraelectrodo y un filamento de Ag/AgCl como electrodo de referencia. El medio electroactivo consiste en una mezcla de etanol/agua 80:20 con una solución buffer de acetato de sodio y ácido acético 0.5 M pH = 4.7 como electrolito de soporte. Se utiliza un potencial con una velocidad de barrido de 100 mV/s que inicia con en 0.0 V (Ag/AgCl) en dirección anódica y luego se invierte en dirección catódica para terminar nuevamente en 0.0 V. El primer pico de reducción observado se selecciona para llevar a cabo la electrólisis preparativa de ambas moléculas analizadas (Figura 5).

Procedimiento general para reacciones de electrólisis a potencial controlado.

Este procedimiento se realiza en una celda de tipo H dividida con vidrio sinterizado de porosidad #4 con un volumen de 20 ml por recámara de los mismos medios electroactivos utilizados en los experimentos electroanalíticos. De esto modo, en una recámara (la anódica) se coloca una placa de acero inoxidable de 1 X 3 cm como contraelectrodo, el electrodo de referencia (Ag/AgCl) y el electrodo de carbono vítreo se instalan en la otra recámara (la catódica). Posteriormente, el derivado de tiocarbonato (0,25 mmol) se adiciona a la recámara catódica, la mezcla resultante se pone en agitación y se burbujea con N₂ para eliminar el O₂ (ver Figura 6), inmediatamente se ajusta el potencióstato al potencial de electrólisis seleccionado (-1,45 V para el compuesto **49** y -1,2 V para el compuesto **51**) y se enciende manteniendo un flujo suave de N₂ sobre el medio de reacción. La reacción se monitorea por cromatografía en capa fina hasta la desaparición del sustrato. Finalizada la reacción, la mezcla contenida en la recámara catódica se traslada a un rotavapor para evaporar el etanol. El residuo acuoso resultante se neutraliza con solución acuosa de bicarbonato al 25% y se extrae con diclorometano (3 x

50 ml). Las fases orgánicas juntas se deshidratan con sulfato de sodio anhidro y concentran a presión reducida. El crudo de la reacción se analiza por RMN de ^1H y ^{13}C para confirmar su identidad y pureza.

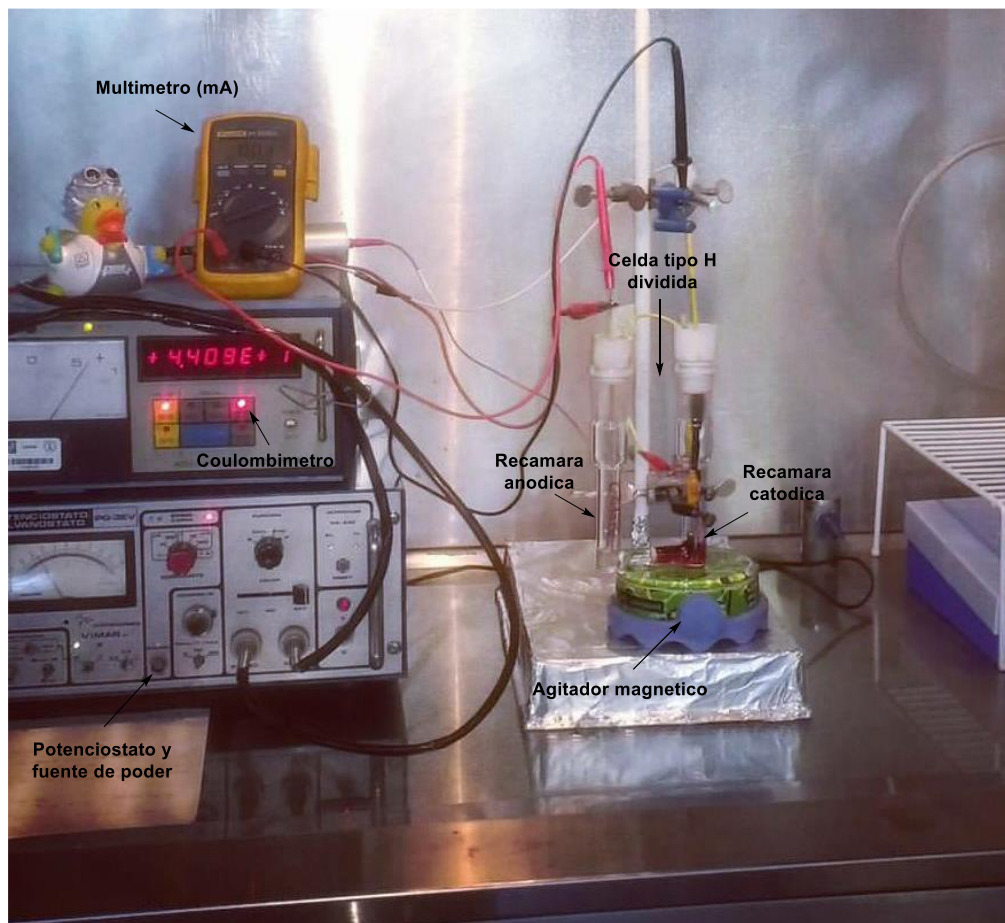
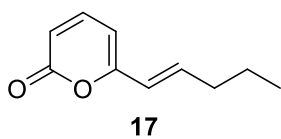


Figura 7: Electrolisis preparativa para la reducción de tiocarbonatos en medio hidroalcohólico.

Procedimiento general para reacciones de electrolisis a corriente controlada (CCE).

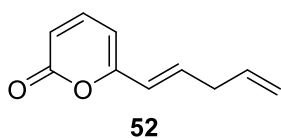
Este procedimiento se realiza en una celda de tipo H dividida con vidrio sinterizado de porosidad #4 con un volumen de 20 ml por recámara de los mismos medios electroactivos utilizados en los experimentos electroanalíticos. El electrodo de carbono vítreo (electrodo de trabajo) se instalan en la recámara catódica y la placa de acero inoxidable de 1 X 3 cm que sirve como contraelectrodo se coloca en la otra recámara (la anódica). El derivado de tiocarbonato (0,25 mmol) se adiciona a la recamara catódica, la mezcla resultante se pone en agitación y se burbujea con N_2 para eliminar el O_2 (Figura 7),

inmediatamente se ajusta la fuente de poder a la corriente de electrólisis seleccionada ($j = 7.5\text{--}12.5$ mA/cm² para los compuestos **49** y **51**) y se enciende manteniendo un flujo suave de N₂ sobre el medio de reacción. La reacción se monitorea por cromatografía en capa fina hasta la desaparición del sustrato. Finalizada la reacción, la mezcla contenida en la recámara catódica se traslada a un rotavapor para evaporar el etanol. El residuo acuso resultante se neutraliza con solución acuosa de bicarbonato al 25% y se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas juntas se deshidratan con sulfato de sodio anhidro y concentran a presión reducida. El crudo de la reacción se analiza por RMN de ¹H y ¹³C para confirmar su identidad y pureza.



(E)-6-(Pent-1-en-1-yl)-2H-piran-2-ona (17) Se obtienen 37.3 mg, 95%; Los datos espectroscópicos de RMN de ¹H y ¹³C coinciden con los valores reportados en la literatura.^{12,18} RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.50 (c, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.21 (c, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.71 (dt, $J = 15.1, 7.2$ Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 13.7, 21.9, 34.8,

103.0, 113.7, 121.7, 139.7, 143.9, 159.7, 162.1.



(E)-6-(Penta-1,4-dien-1-yl)-2H-piran-2-ona (52) Se obtienen 40.2 mg, 97%; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.98 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.92-5.74 (m, 1H), 5.99 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.18 (d, $J = 9.3$ Hz,

1H), 6.72 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 36.7, 103.5, 114.2, 117.1, 122.4, 134.6, 136.8, 143.8, 159.6, 162.0. EMAR (ESI TOF +) m/z [M+H]⁺ 163.0753 (calculado 163.0749 para C₁₀H₁₀O₂).

1.8 Referencias

1. Lee, J. S. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 1581-1620.
2. McGlacken, G. P.; Fairlamb, I. J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 369-385.
3. Bhat, Z. S.; Rather, M. A.; Maqbool, M.; Lah, H. U.; Yousuf, S. K.; Ahmad, A. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2017**, *91*, 265-277.
4. a) Monte, E. *Int. Microbiol.* **2001**, *4*, 1-4. b) Rubio, B. M.; Hermosa, R.; Reino, J. L.; Collado, I. G.; Monte, E. *Fungal Genet. Biol.* **2009**, *46*, 17-27.
5. Poole, P. R.; Whitaker, G.; Ward, B. G. *J. Sci. Food Agric.* **1998**, *77*, 81-86.
6. Vinale, F.; Sivasithamparam, K.; Ghisalberti, E. L.; Marra, R.; Woo, S. L.; Lorito, M. *Soil Biology & Biochemistry* **2008**, *40*, 1-10.
7. a) Collins, R. P.; Halim, A. F. *J. Agric. Food Chem.* **1972**, *20*, 437-438. b) Dickinson, J. M. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 71-98. c) Keszler, A.; Forgacs, E.; Kotai, L.; Vizcaino, J. A.; Monte, E.; Garcia-Acha, I. *J. Chromatogr. Sci.* **2000**, *38*, 421-424.
8. a) Claydon, N.; Allan, M.; Hanson, J. R.; Avent, A. G. *Trans. Br. Mycol. Soc.* **1987**, *88*, 503-513. b) Cooney, J. M.; Lauren, D. R. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 681-683. c) Serrano-Carreón, L.; Balderas-Ruiz, K.; Galindo, E.; Rito-Palomares, M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *58*, 170-174.
9. Cooney, J. M.; Lauren, D. R.; Poole, P. R.; Whitaker, G. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1242-1244.
10. Daoubi, M.; Pinedo-Rivilla, C.; Rubio, M. B.; Hermosa, R.; Monte, E.; Aleu, J.; Collado, I. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4834-4840.
11. Moss, M.O.; Jackson, R. M.; Dogers, D. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2706.
12. Rocca, J. R.; Tumlinson, J. H.; Glancey, B. M.; Lofgren, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1889-1892.

13. Jones T. H.; Fales, H. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5439-5440.
14. a) Li, Y.; Li, X.; Lee, U.; Kang, J. S.; Choi, H. D.; Son, B. W. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 882-883. b) Zhang, D.; Li, X.; Kang, J. S.; Choi, H. D.; Son, B. W. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2007**, *28*, 887-888.
15. Thibonnet, J.; Abarbri, M.; Parrain, J-L.; Duchêne, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3941-3944.
16. Luo, T.; Dai, M.; Zheng, S-L.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2834-2836.
17. Wickel, S. M.; Citron, C. A.; Dickschat, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 2906-2913.
18. Dobler, D.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10357-10365.
19. Kraus, G. A.; Qu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 892-893.
20. a) Wagner, A. J.; David, J. G.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4470-4473; b) Amagata, T. 2.18-Misassigned Structures: Case Examples from the Past Decade. In *Comprehensive Natural Products II*; Lew, M., Hung-Wen, L., Eds.; Elsevier: Oxford, **2010**; pp 581-621; c) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012-1044.
21. Ramirez, E.; Sánchez, M.; Meza-Leon, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2178-2180.
22. Valdivia, V.; Henandez, A.; Rivera, A.; Sartillo, F.; Loukaci, A.; Fourrey, J. L.; Quintero, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6511.
23. a) Cortezano-Arellano, O.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2601-2608. b) Sánchez-Eleuterio, A.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5466-5471. c) Hernández-García, L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sosa, M.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 139-144. d) Paz-Morales, E.; Melendres, R.; Sartillo-Piscil, F. *Carbohydrate Research* **2009**, *344*, 1123-1126. e) Tellado-García, F.; De Armas, P.; Marrero-Tellado, J. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2727-2729.

24. a) Tsuji, J.; Yamakawa, T.; Kaito, M.; Mandai, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2075-2078; (b) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R.; Fortunak, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2301-2304.
25. Andersson, P. G.; Schab, S. *Organometallics* **1995**, *14*, 1-2.
26. a) McCombie, S. W.; Motherwell, W. B.; Tozer, M. J. The Barton-McCombie Reaction. In *Organic Reactions, Vol 77*; Scott, E. Denmark et al., Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2012**; pp 205-208. b) Zehnder, L. R.; Wwi, L.-L.; Hsung, R. P.; Cole, K. P.; McLaughlin, M. J.; Shen, H. C.; Sklenicka, H. M.; Wang, J.; Zificsak, C. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2141–2144; c) Uchida, K.; Watanabw, H.; Kitahar, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8975-8984. d) Crich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413-1432.
27. Mergott, D. J. Corey-Winter olefin synthesis. In *Name Reactions for Functional Group Transformations* Li, J. J., Corey, E. J. Eds. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2007**, pp 354-362.
28. a) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230-13319; b) Horn, E. J.; Rosen, B. R.; Baran, P. S. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 302-308; c) Rosen, B. R.; Werner, E. W.; O'Brien, A. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5571-5574. d) Palma, A.; Cardenas, J.; Frontana-Uribe, B. A. *Green Chem.* **2009**, *11*, 283-293.
29. a) Frontana-Uribe, B. A.; Moinet, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3197–3206. b) Frontana-Uribe, B. A.; Moinet, C.; Toupet, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 419–430.
30. Sánchez-Eleuterio, A.; Sandoval-Lira, J.; Garcia-Sanchez, J.; Monterrosas-Perez, L.; Hernandez-Perez, J. M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9127-9136.

CAPÍTULO 2

Síntesis total del Lasionectrin.

2.1 Introducción

En la naturaleza existe una extensa variedad de metabolitos secundarios que contienen como núcleo estructural la naftopiranona (1*H*-nafto-[2.3-*c*]piran-1-ona) **A**.¹ Los productos naturales que forman parte de esta familia de naftopiranonas se clasifican en cinco subgrupos con base en la funcionalización del esqueleto estructural 1*H*-nafto-[2.3-*c*]piran-1-ona y son los siguientes (Figura 8):¹

1. Naftopiranonas derivadas de la toralactona (tipo **A**).
2. Naftopiranonas asimétricas en C-3 (tipo **B**).
3. Naftopiranonas (quinoides) oxidadas (tipo **C**).
4. Naftopiranonas acopladas a sistemas diferentes al núcleo estructural naftopiranona (tipo **D-E**).
5. Naftopiranonas que contienen sistemas cíclicos ampliados (tipo **F-G**).

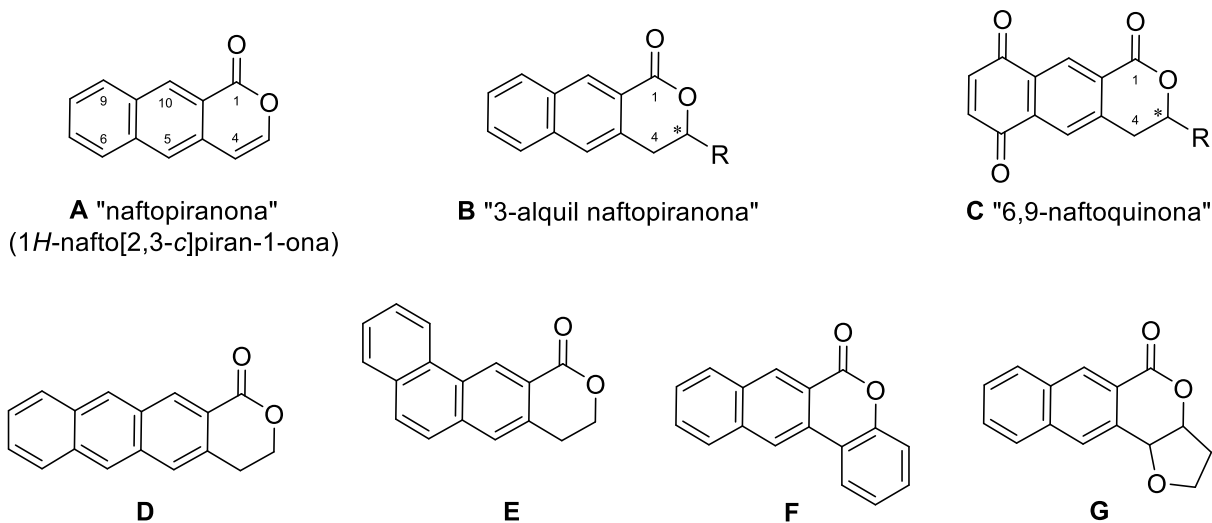


Figura 8: Núcleos estructurales específicos para cada subgrupo de naftopiranonas naturales.

Estas naftopiranonas naturales se han aislado principalmente a partir de hongos, bacterias, líquenes y plantas. Su bioactividad engloba efectos antibióticos, citotóxicos, antioxidantes, inmunoregulatorios, antimaláricos y antifúngicos por lo cual se clasifican como fármacos potenciales.² A pesar de que esta familia de naftopiranonas se encuentra ampliamente en la naturaleza solo se conoce una cantidad muy reducida de derivados de naftopiranonas con sistemas cíclicos ampliados. La caracterización estructural y la determinación de su estereoquímica se ha llevado a cabo mediante síntesis química.^{1,3}

El lasionectrin **53** es una naftopiranona fusionada a un furano descubierto recientemente en el caldo del cultivo del hongo *Lasionectria* F-176 por el grupo de Reyes.⁴ El metabolito secundario **53** exhibe actividad biológica *in vitro* contra el parásito causante de la malaria *Plasmodium falciparum* Pf3D7. Las pruebas biológicas a las cuales se ha sometido el producto natural **53** revelaron una potente actividad antimalárica ($IC_{50} = 0.11 \mu M$).

Inicialmente Reyes determinó la estructura química del lasionectrin **53** mediante el análisis de RMN, UV-Vis y EMAR. También estableció que posee tres centros estereogénicos con una estereoquímica relativa 3,4-*cis*-4,12-*trans*, esta configuración relativa la asignó a través de un estudio en RMN-NOESY. La correlación que observó por NOESY entre el H-4 y el H-3 le indicó una estereoquímica *cis* para el sistema fusionado pirona-tetrahidrofurano. También observó la interacción NOE de H-4 con H_A-11 y la de H_B-11 con H-12 estableciendo de esta forma una correlación estructural *trans* entre H-4 y H-12 (Figura 9).

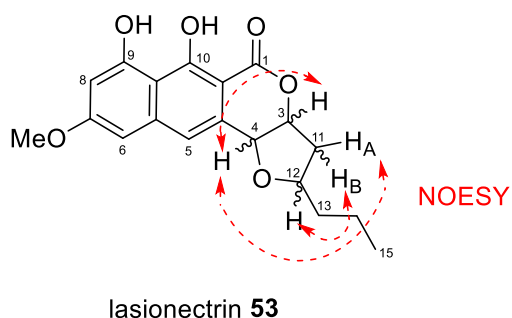
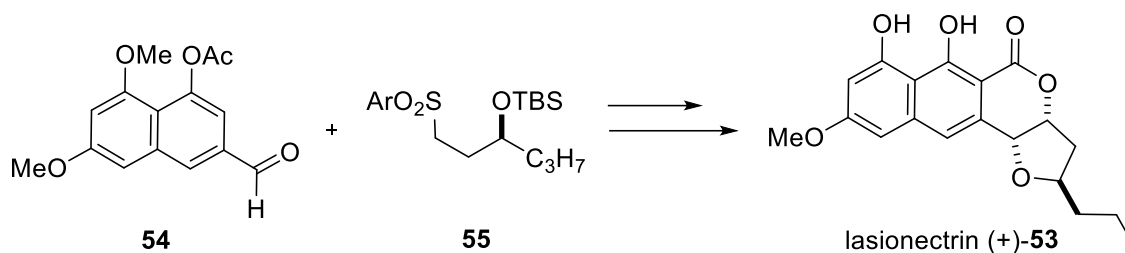


Figura 9: Interacciones magnéticas espaciales determinadas por NOESY en el lasionectrin **53**.

Posteriormente, el grupo de Brimble³ realizó la síntesis total del lasionectrin (+)-**53** lo cual le permitió establecer, con base en la configuración absoluta conocida del centro quiral del sustrato de partida **55** y el signo de rotación óptica del producto final $[[\alpha]_D^{20} = +148$ (c 0.17, MeOH)], la configuración absoluta del producto natural, la cual es opuesta $[[\alpha]_D^{20} = -43.8$ (c 0.17, MeOH)]⁴ (Esquema 26).



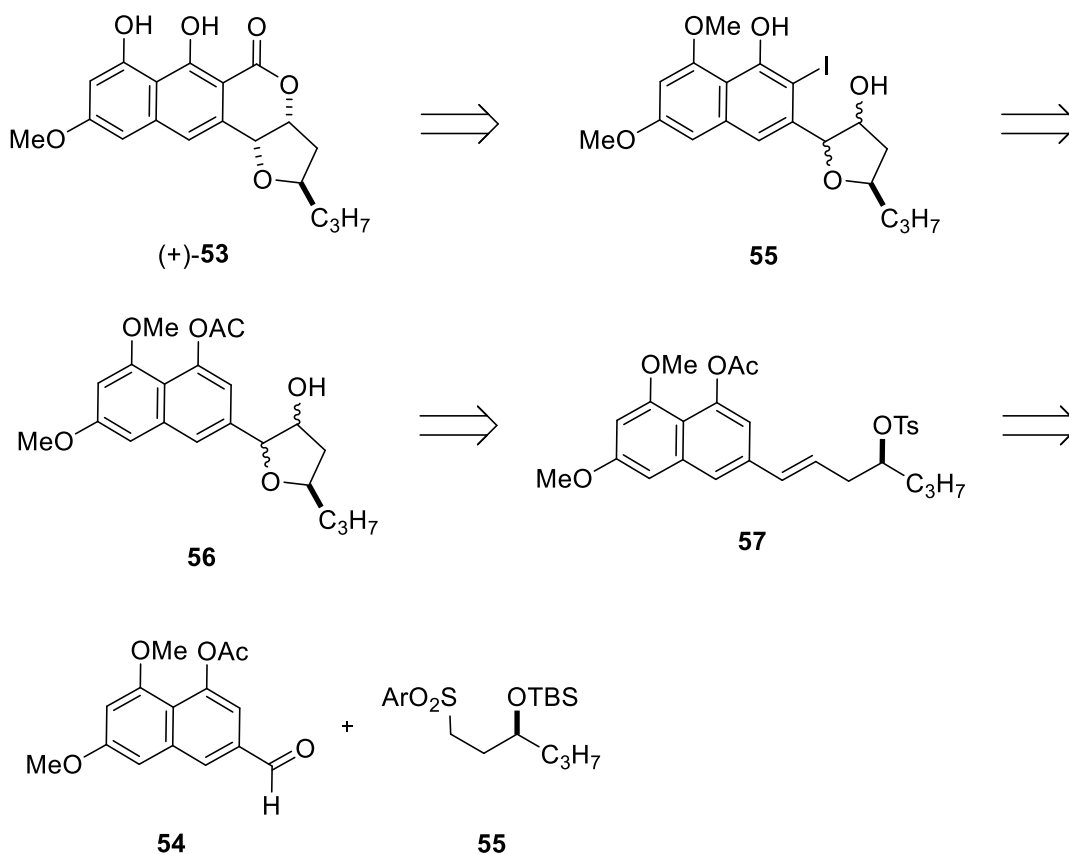
Esquema 26: Preparación del lasionectrin (+)-**53** a partir de los sustratos **54** y **55** reportada por Brimble.⁴

La elegante arquitectura y el potencial uso como antimalárico del Lasionectrin (–)-**53** nos motivaron a enfocarnos en su síntesis total a partir del “Chiron” versátil 7,3-lactona- α -D-xilofuranosa (**7,3-LXF**).⁵ Además, de realizar una nueva síntesis total alternativa de (–)-**53** nos permitirá establecer una estrategia sintética para la preparación de naftopiranas, ya que hasta el momento solo se encuentra reportada en la literatura la aproximación desarrollada por Brimble.

2.2 Antecedentes

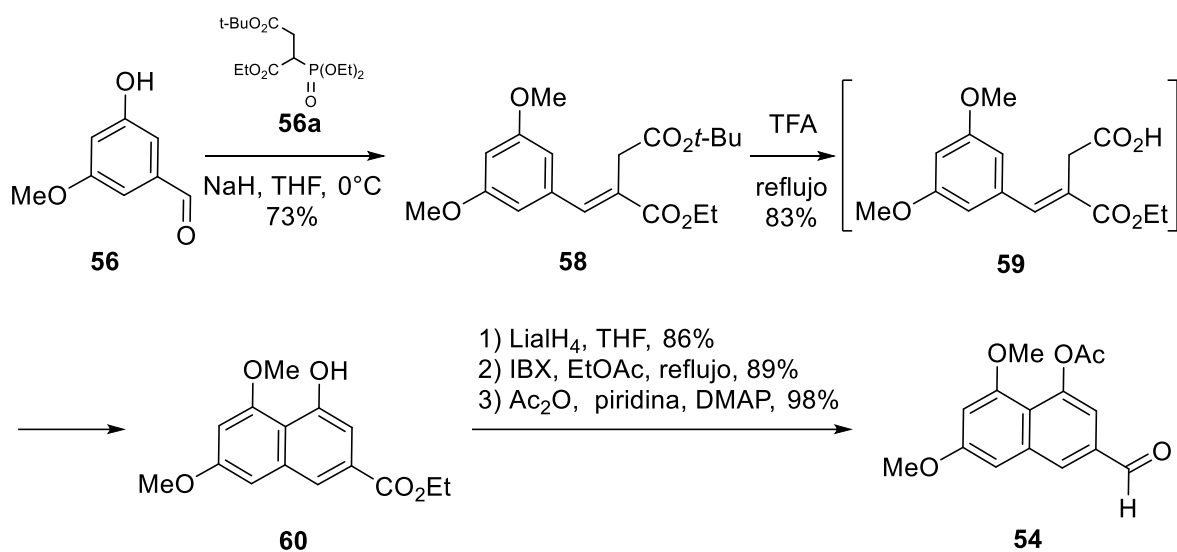
2.2.1 Síntesis total del lasionectrin **53** reportada por Brimble.

En el análisis retrosintético mostrado en el Esquema 27 observamos cómo Brimble accedió a (+)-**53** mediante un proceso secuencial de carbonilación-lactonización aplicado al yoduro **55** seguido de una reacción de desmetilación selectiva. El intermediario **55** fue generado mediante la desacetilación y *ortho*-yodación de la mezcla de los alcoholes **56** que se obtuvieron a través de un proceso tándem de dihidroxilación Sharpless- ciclación intramolecular del alqueno **57**. La olefina **57** fue preparado a través de una reacción de acoplamiento Julia-Kocienski del naftaldehído **54** con la sulfona **55**.



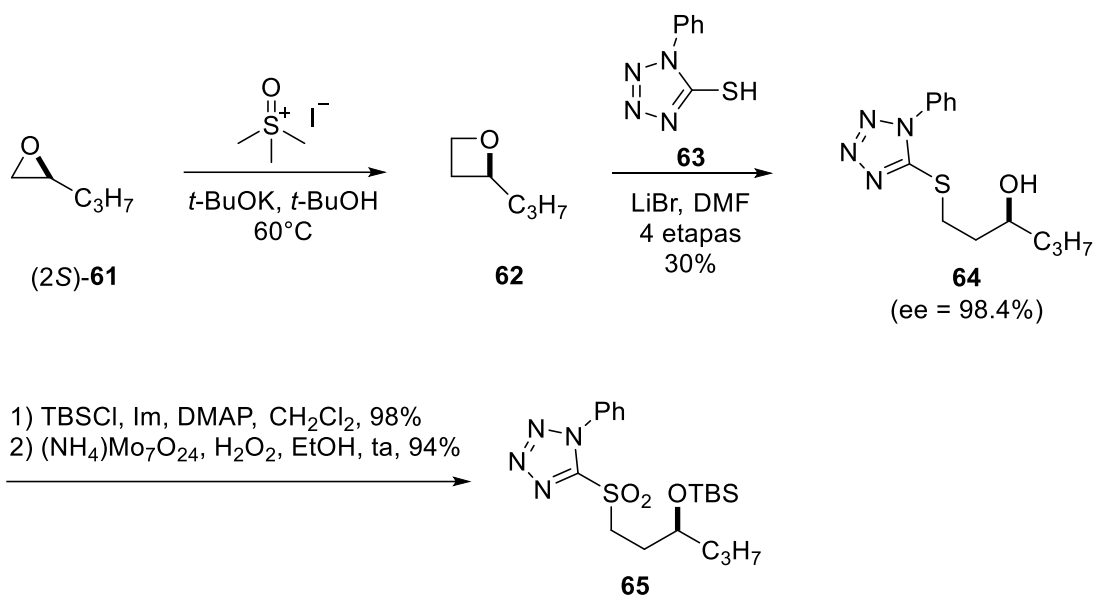
Esquema 27: Análisis retrosintético para la obtención del lasionectrin (+)-**53** reportado por Brimble.

Iniciaron preparando el naftaldehído **54** a partir del 3,5-dimetoxibenzaldehído **56** que sometieron a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con el diéster de fosfonato **56a** logrando obtener al éster cinámico **58** que después trataron con ácido trifluoroacético para hidrolizar el grupo protector *tert*-butil éster generando al intermediario **59** que inmediatamente sufrió un proceso de ciclación intramolecular en el mismo medio de reacción dando origen al naftol **60**. Finalmente, a través de un proceso secuencial de reducción utilizando LiAlH_4 y oxidación con ácido 2-iodobenzoico (IBX) sobre el éster **60** seguido de una reacción de acetilación accedieron a **54** (Esquema 28).



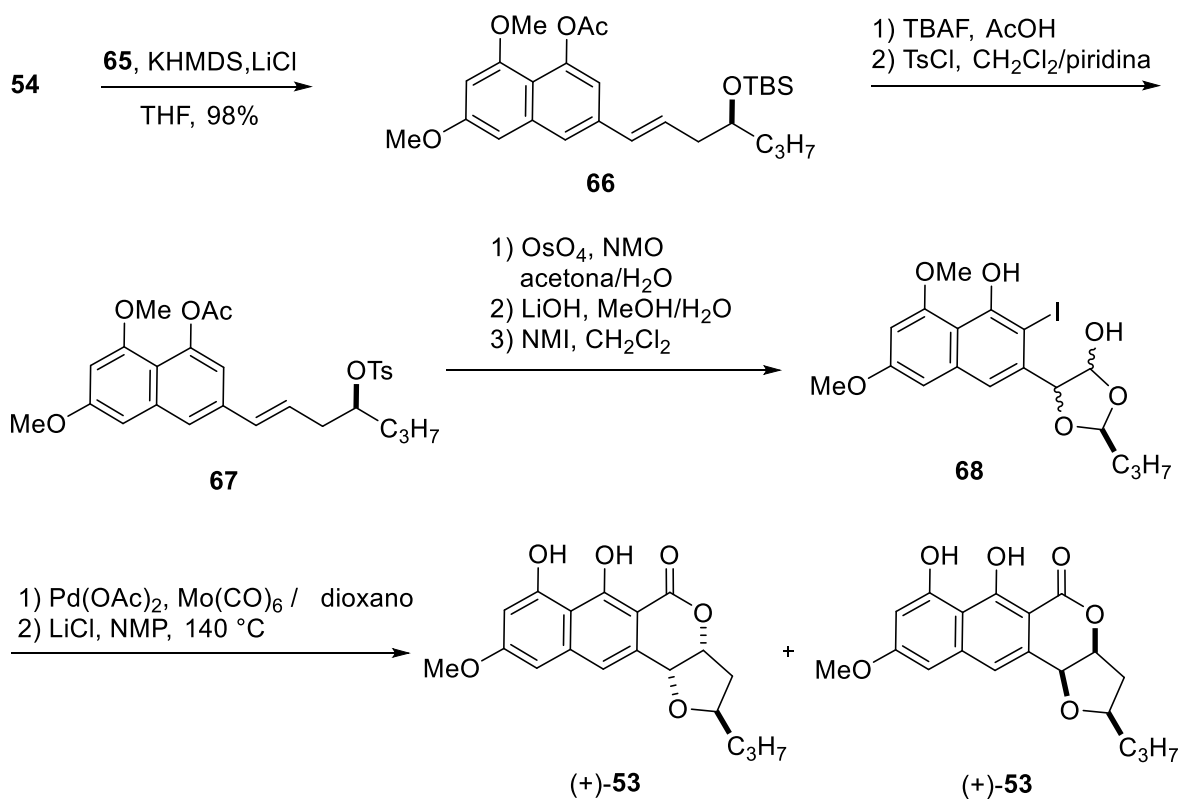
Esquema 28: Síntesis del naftaldehído **54**.

Después, para la preparación de la sulfona **65**, efectuaron una reacción de expansión de anillo del (*S*)-2-propiloxirano **61** para generar el oxetano **62** utilizando yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de *tert*-butoxido de potasio. Después, realizaron una reacción de apertura de anillo sobre **62** empleando feniltetrazol tior **63** y bromuro de litio, para obtener el alcohol **64** que posteriormente sililaron para oxidar al grupo sulfuro con molibdato de amonio para acceder a la sulfona **65**.

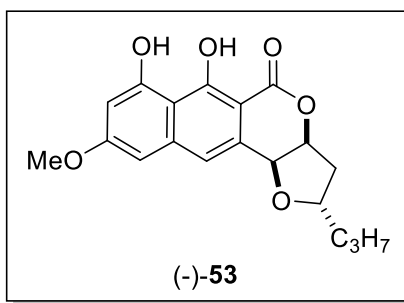


Esquema 29: Síntesis de la sulfona **65** a través del oxetano enantiopuro **62**.

En cuanto consiguieron aislar los sustratos **54** y **65**, los sometieron a una reacción de acoplamiento de Julia-Koscienski empleando KHMDS como base. Obteniendo así, como producto mayoritario a la olefina *E* **66** que enseguida desililaron y tosilaron para generar el compuesto **67**. Después, mediante un proceso secuencial de dihidroxilación-ciclación S_N2 empleando condiciones de Upjohn seguido de la remoción del acetilo y la *orto* yodación de fenol con un complejo de morfolinioduro (NMI), transformaron a la olefina **67** en la mezcla diastereoisomérica de los derivados de tetrahidrofurano **68**. Por último, sometieron al yoduro **68** a un proceso de carbonilación con hexacarbonilo de molibdeno y acetato de paladio como catalizador, observando una lactonización espontánea que produjo a la respectiva naftopirona intermediaria la cual desmetilaron con de LiCl accediendo así a la molécula objetivo (+)-**53**.



Estructura propuesta



Estructura correcta

Esquema 30: Síntesis total del lasionectrin **53**.

A pesar de que Brimble consiguió sintetizar a (+)-**53** con la estructura y la estereoquímica relativa propuesta por Reyes, el signo de la rotación óptica $[[\alpha]_D^{20} = +148 (c 0.17, \text{MeOH})]$ fue opuesto al del producto natural (–)-**53** $[[\alpha]_D^{20} = -43.8 (c 0.17, \text{MeOH})]^4$ por lo que concluyeron que habían

obtenido su enantiómero y con el fin de confirmar este hallazgo, Brimble realizó también la síntesis total de (–)-**53** a partir del enantiómero del (S)-2-propiloxirano **61** empleando esta misma aproximación sintética. Encontrando esta vez que el signo de la rotación óptica era el mismo tanto para el compuesto sintético (–)-**53** $[[\alpha]_D^{20} = -138$ (c 0.16, MeOH)] como para el de origen natural. De esta manera Brimble estableció que la estructura y estereoquímica de (–)-**53** (Esquema 30).

2.3 Justificación

En este trabajo planteamos desarrollar una nueva ruta sintética enantiopura del metabolito secundario antimalárico lasionectrin (–)-**53** a partir del sintón quirál **7,3-LXF** vía el “*Chiron Approach*”.

2.4 Objetivos

2.4.1 Objetivo general

Realizar la síntesis total del producto natural lasionectrin (–)-**53**.

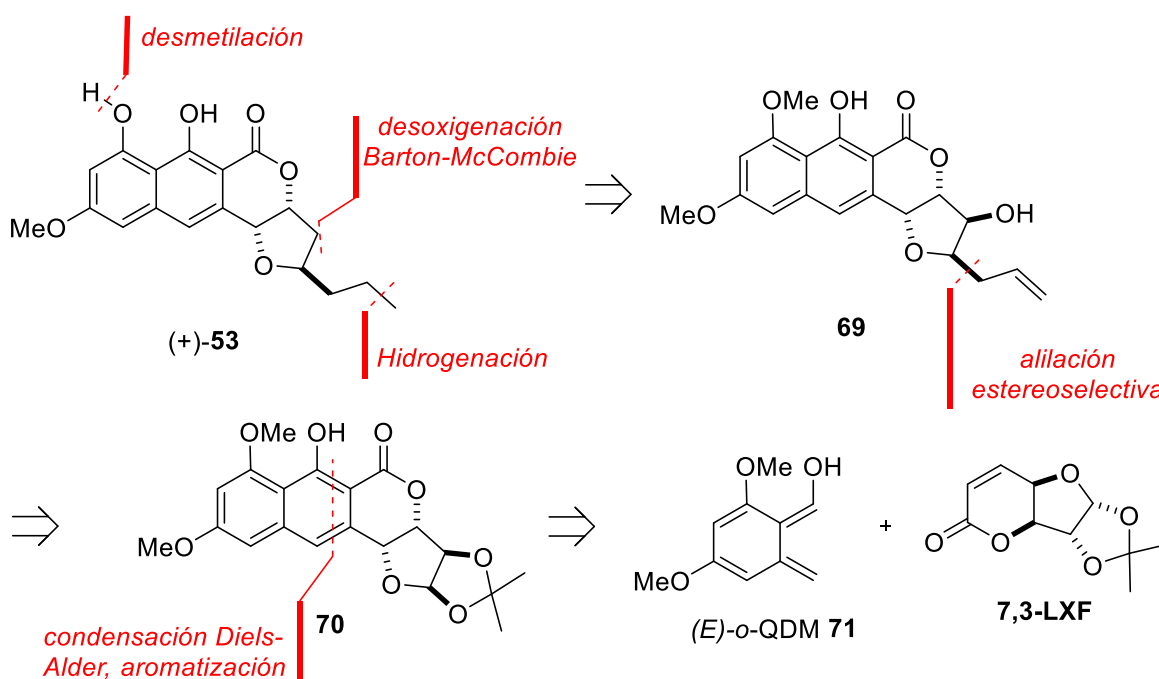
2.4.2 1.4.2 Objetivo particulare

- Emplear al “*Chiron*” 7,3-lactona- α -D-xilofuranosa (7,3-LXF) en la síntesis total enantiopura de naftopiranonas fusionadas a un furano.

2.5 Discusión de resultados

Inicialmente concebimos un plan sintético para la preparación del lasionectrin (+)-**53** que lograríamos mediante la convergencia de dos intermediarios sintéticos: el “*Chiron*” **7,3-LXF** que daría acceso a la quiralidad absoluta de los tres centros estereogénicos presentes en la molécula objetivo y el (E)- σ -QDM **71** que ayudaría a la construcción del fragmento naftol. En el análisis retrosintético que se muestra en el Esquema 31 se muestran las reacciones fundamentales con las cuales lograríamos la síntesis total de (+)-**53**. Llevaríamos a cabo una reacción de cicloadición [4+2] entre **71** y **7,3-LXF**,

después realizaríamos un proceso de aromatización sobre el respectivo cicloaducto Diels-Alder. De esta manera obtendríamos la naftopiranona fusionada a un furano **70** que someteríamos a una reacción de alilación estereoselectiva para insertar la cadena propílica lateral controlando la estereoquímica del carbono alquilado, generando el intermediario **69**, el cual después de una serie de transformaciones clásicas de reducción, desoxigenación de Barton-McCombie y desmetilación nos permitiría acceder a (+)-**53** enantiómero del producto natural (-)-**53**.

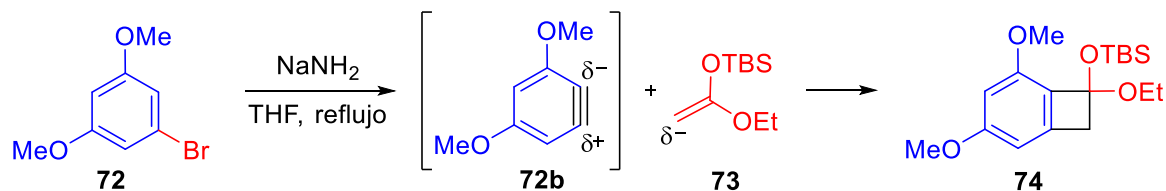


Esquema 31: Análisis retrosintético para la síntesis total del lasionectrin (+)-**53**.

Una vez diseñado el análisis retrosintético, sintetizaríamos el producto natural (-)-**53** empleando esta misma aproximación partiendo del enantiómero de **7,3-LXF** que ya hemos preparado previamente en nuestro laboratorio.

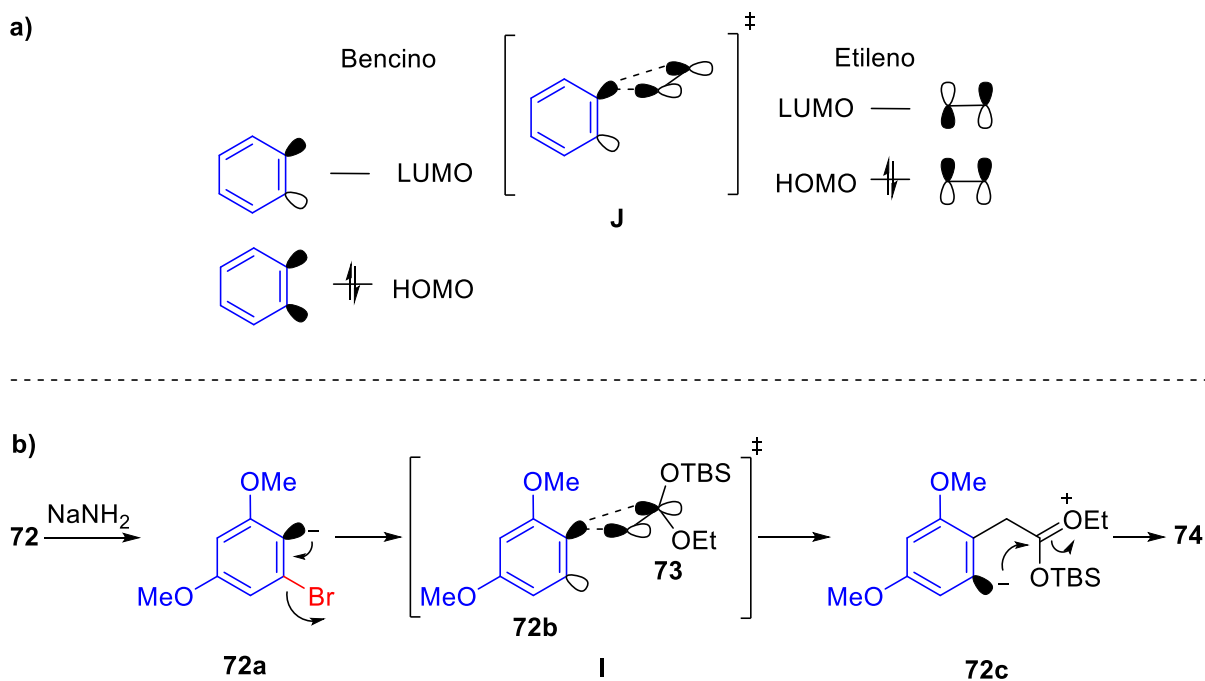
Este trabajo de síntesis lo iniciamos con una reacción de cicloadición regioselectiva de tipo [2+2] del sililenoléter **73** con el ion bencino **72a** que se generó *in situ* mediante el tratamiento térmico en medio básico del 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno **72** para obtener el cetol silil acetal **74** siguiendo el protocolo reportado por Liebeskind.⁶ La regioselectividad de esta reacción es atribuida al efecto inductivo del

grupo –OMe que polariza al triple enlace del arino **72b**, dirigiendo el ataque nucleofílico de la olefina **73** sobre el carbono electrodeficiente distal al grupo metoxilo (Esquema 32).⁷



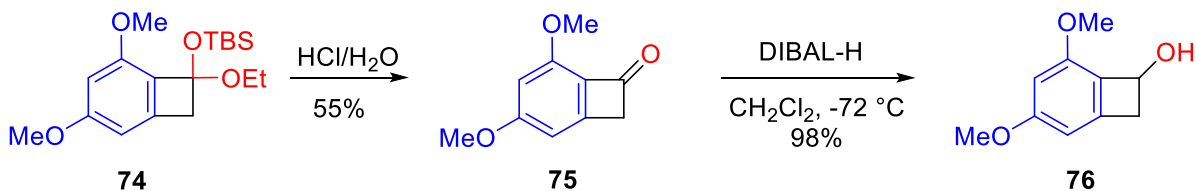
Esquema 32: Reacción de cicloadición de tipo [2+2] entre el bencino **72b** y la olefina **73** para preparación del producto **74**.

El empleo del bromoareno **72** obtenido comercialmente nos facilitó la formación del ion arino **72b** debido a la fácil remoción de un hidrógeno en posición *orto* con amiduro de sodio y la subsecuente eliminación del átomo de Br como buen grupo saliente. A pesar de que las cicloadiciones [2+2] bajo condiciones térmicas generalmente no ocurren, Fukui demostró que la cicloadición térmica tipo [2+2] entre un bencino y un derivado de etileno que se ve favorecida, aunque ambas especies presenten las mismas propiedades de simetría orbitalaria, esto debido a que el orbital molecular no ocupado de más baja energía LUMO (de sus siglas en inglés “*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*”) del bencino presenta una disminución de energía que le permite interactuar con el orbital ocupado de más alta energía HOMO (de sus siglas en inglés “*Highest Occupied Molecular Orbital*”) del etileno vía el mecanismo de reacción **J**.⁸ El proceso térmico de cicloadición tipo [2+2] entre **72b** y **73** también lo podemos explicar por la interacción orbitalaria entre el orbital LUMO del bencino **72b** y el orbital HOMO de la olefina **73** vía el estado de transición **I** el cual evoluciona al intermediario **72c** que se cicla intramolecularmente para dar origen al producto **74** (Esquema 33).



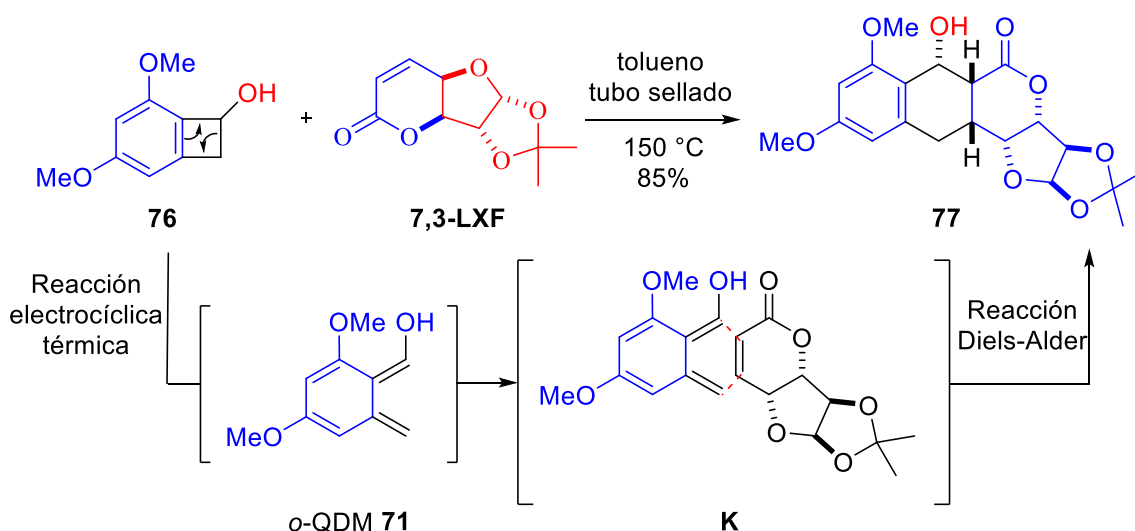
Esquema 33: a) Interacción orbitalaria entre el LUMO del bencino y el HOMO del etileno. b) Mecanismo de reacción para la preparación del compuesto **74**.

Posteriormente, el crudo de reacción lo tratamos con HCl diluido en agua para hidrolizar el acetal **74** obteniendo de esta manera a la benzociclobutanona **75** en un rendimiento del 55%, que después redujimos al alcohol **76** con hidruro de diisobutilaluminio, consiguiendo un rendimiento del 98% (Esquema 34).



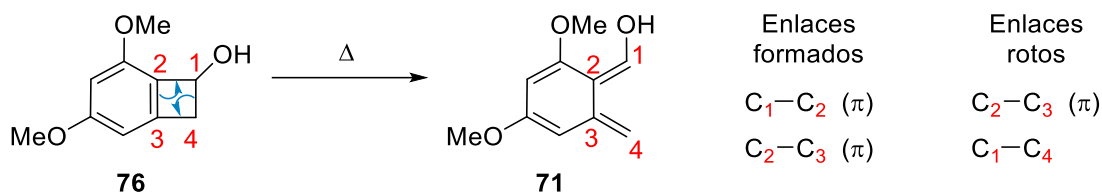
Esquema 34: Preparación del benzociclobutenol **76** a partir de acetal **74**.

Después, en un tubo de vidrio provisto de una barra de agitación disolvimos juntos a **76** y **7,3-LXF** en tolueno bajo atmosfera de argón; sellamos el tubo herméticamente y lo calentamos a 150 °C. El tratamiento térmico que recibió la mezcla promovió una reacción de apertura de anillo electrocíclica conrotatoria sobre el benzociclobutenol **76** transformándolo en el (*Z*)-*o*-QDM **71** no aislable.⁹ El dieno intermediario **71** generado *in situ* fue atrapado inmediatamente por el dienófilo quiral **7,3-LXF** en una reacción de cicloadición de Diels-Alder (DA) dándonos como único producto de reacción al cicloadducto **77** en un buen rendimiento del 85%.¹⁰ Este proceso de condensación intermolecular, además de ser 100% económico presenta una *orto*-regioselectividad debido al grupo electroattractor presente en el dienófilo **7,3-LXF** y al grupo electrodonador del dieno **71**. tal y como se muestra en el intermediario cíclico **K** (Esquema 35).¹¹



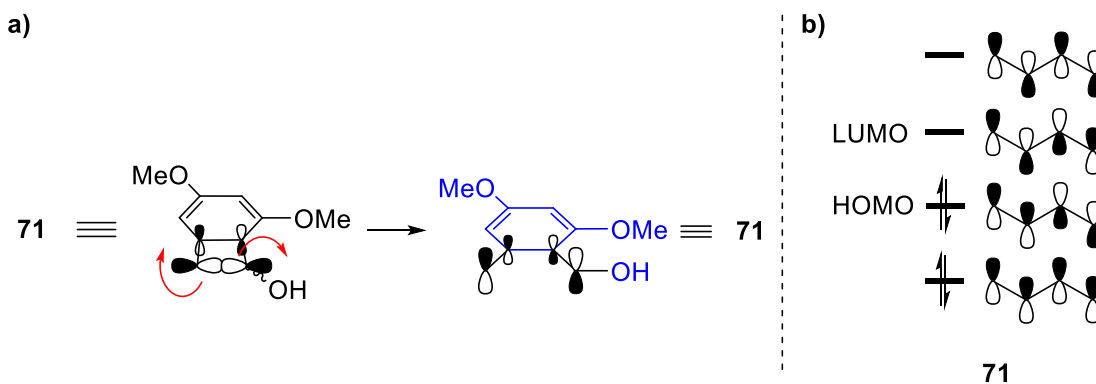
Esquema 35: Síntesis del benzociclobutenol **76**.

La generación *in situ* del *o*-QDM **71** procedió a través de una reacción concertada electrocíclica de apertura del ciclobutenol **76** (Esquema 36).



Esquema 36: Proceso concertado de ruptura y formación de enlaces para obtener el dieno **71** a partir de benzociclobutenol **76** en condiciones térmicas.

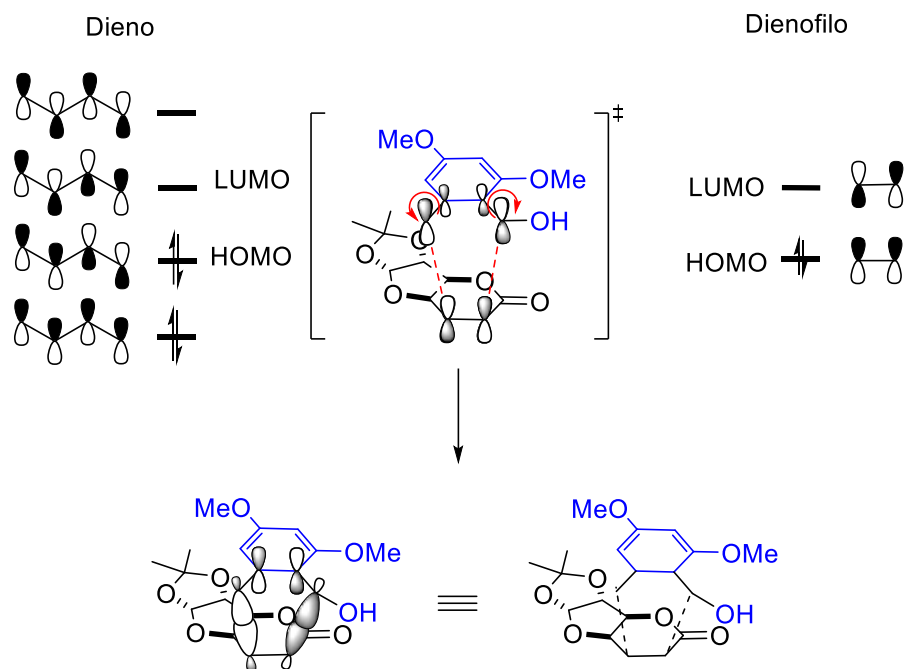
La estereoquímica (*Z*) que presenta el dieno **71** es producto de la reacción electrocíclica de apertura de anillo aplicada a **76** que sigue las reglas para conservación de la simetría de los orbitales. De este modo, cuando el enlace σ de C1 con C4 en el ciclobutenol **77** se rompe para contribuir a la formación de los enlaces π del dieno **71** los orbitales p realizan un movimiento conrotatorio para crear el orbital HOMO orientando de esta manera también al grupo $-OH$ en *cis* (Esquema 37).



Esquema 37: a) Apertura de anillo electrocíclica conrotatoria del ciclobuteno **71**. b) Orbitales moleculares del dieno **71** generado en condiciones térmicas.

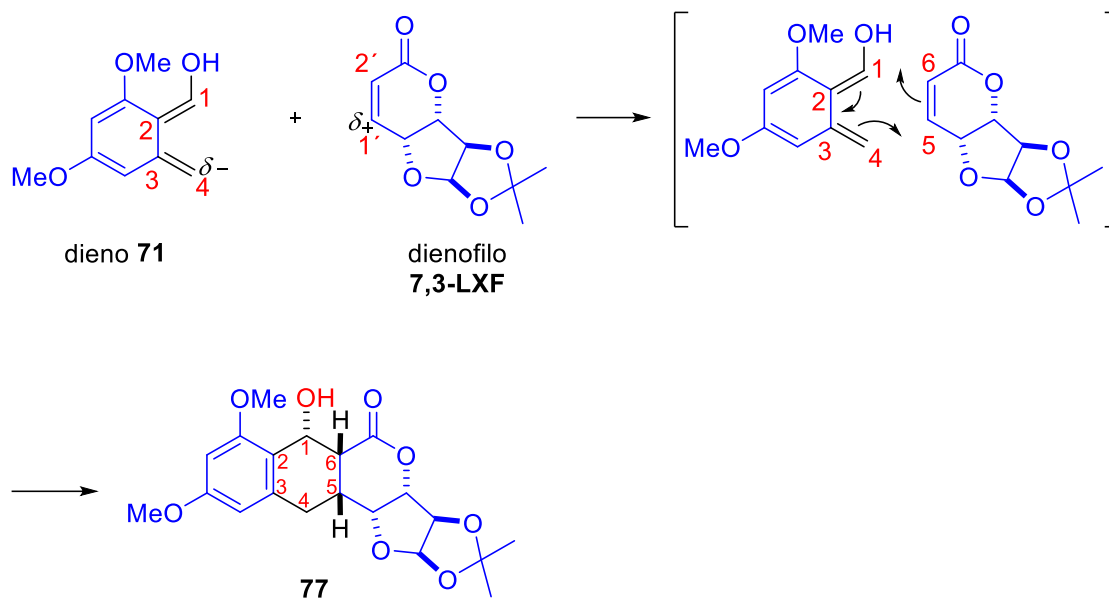
El (*Z*)-*o*-QDM **71** formado *In situ* resultó ser un dieno ideal para una reacción Diels-Alder y debido a su alta reactividad interaccionó inmediatamente con la α, β -insaturación de **7,3-LXF** que actuó como dienófilo. El mecanismo de reacción de cicloadición [4+2] es un proceso concertado y térmicamente permitido, en donde el orbital HOMO del dieno **71** interacciona con el orbital LUMO del

dienófilo **7,3-LXF** para formar dos nuevos enlaces σ a expensas de dos enlaces π mediante un movimiento disrotatorio de los orbitales frontera cuando el dieno se aproxima *endo* al dienófilo (Esquema 38).



Esquema 38: Orbitales frontera del mecanismo de reacción Diels Alder.

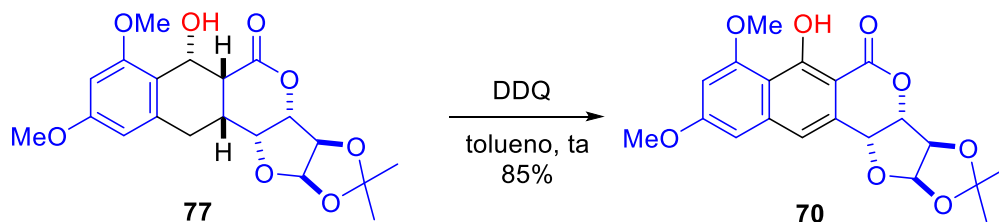
Para entender porque obtuvimos como único producto de cicloadición Diels-Alder al cicloaducto 1,2 **77** podemos visualizar al C-4 del dieno **71** como altamente nucleofílico por el efecto electrodonante del $-OH$, y al C-1' del dienófilo **7,3-LXF** como altamente electrofílico por el efecto electroattractor de su grupo sustituyente carbonilo, esta condición favorece una interacción de tipo cabeza-cabeza entre el dieno **71** y el dienófilo **7,3-LXF** dando origen solamente al regioisómero *orto*-**77**. Además, como esta reacción de ciclación [4+2] térmica es concertada podemos predecir que la estereoquímica del cicloaducto Diels-Alder-**77** es (1*R*,5*R*,6*R*) para los nuevos centros estereogénicos, tal y como se muestra en el Esquema 39.



Esquema 39: preparación de **77** vía una reacción electrocíclica.

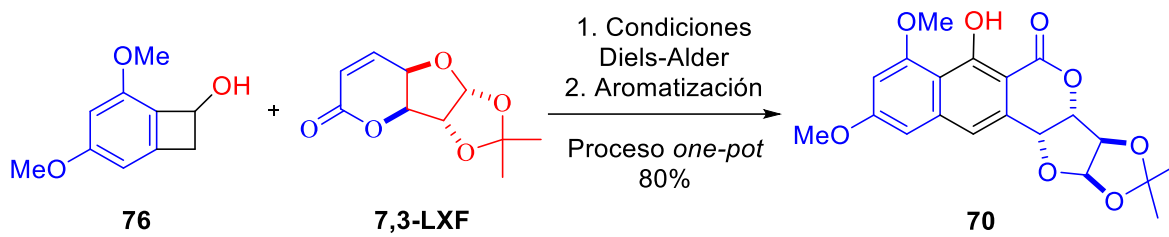
En el espectro de RMN de ^1H de **77** pudimos apreciar dos señales dobles ($\delta = 6.36, 6.326$, ppm) y dos señales simples ($\delta = 3.84, 3.81$ ppm) pertenecientes a los hidrógenos del fragmento aromático, también encontramos señales tipo múltiple ($\delta = 5.38, 3.10, 3.03, 2.87$ ppm) originadas por los hidrógenos del nuevo ciclo fusionado a la lactona.

Posteriormente sometimos al compuesto tetracyclico **77** a un proceso de aromatización oxidativa con 2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) logrando obtener de esta forma a la naftopiranona *cis*-fusionada a un furano **70** (Esquema 40).



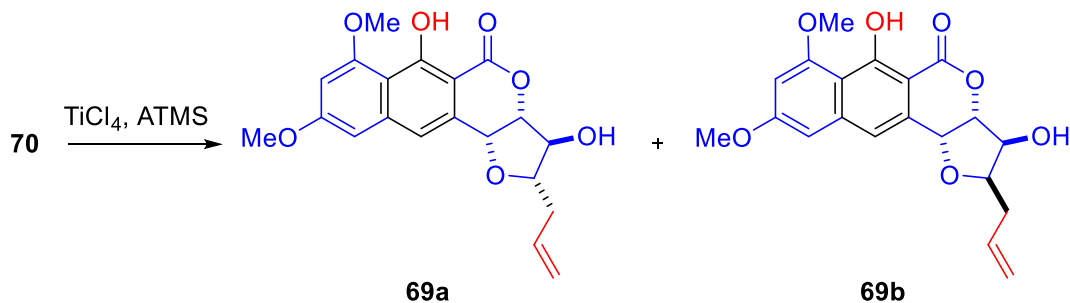
Esquema 40: Aromatización oxidativa de **77** con DDQ.

Para optimizar la preparación de **70** decidimos llevar a cabo un proceso *one-pot* a partir de **76** y **7,3-LXF** logrando obtener buenos rendimientos del producto policíclico **70**. Tal como lo esperábamos, el espectro de RMN de ^1H de **70** observamos dos señales simples a campo bajo ($\delta = 13.03, 7.19$ ppm) junto con dos señales dobles ($\delta = 6.64, 6.53$ ppm) correspondientes a los hidrógenos del fragmento naftol (Esquema 41).



Esquema 41: Proceso *one-pot* para la obtención de **70**.

Una vez ensamblada la naftopirana quiral **70** decidimos someterla a un proceso de alilación sobre el carbono anomérico del furano para la inserción de una cadena propílica lateral, vía la formación de su respectivo ion oxocarbenio cíclico inducido mediante un ácido de Lewis (Esquema 42).^{12, 13}



Esquema 42: Reacción de alilación de **70** catalizada por TiCl_4 .

Primero intentamos alilar a **70** empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis sin embargo, no observamos reacción a pesar de emplear excesos equimolares de los reactivos o variando la temperatura. Debido a estos resultados con el catalizador de Boro, decidimos experimentar con TiCl_4 .

Para ello enfriamos a 0 °C una mezcla de ATMS y **70** en CH₂Cl₂ para adicionar TiCl₄ y después permitimos que la mezcla reactante se calentara lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente, manteniéndola en agitación. De esta forma, conseguimos obtener solo al producto de alilación **69a** en bajos rendimientos (Tabla 3).

Experimento	Condiciones	Temperatura °C	Rto. (%)	producto 69
1	6 equiv ATMS, 3 equiv BF ₃ •OEt ₂	ta	–	–
2	6 equiv ATMS, 3 equiv BF ₃ •OEt ₂	0 a ta	–	–
3	6 equiv ATMS, 3 equiv BF ₃ •OEt ₂	-20 a ta	–	–
4	12 equiv ATMS, 6 equiv BF ₃ •OEt ₂	-20 a ta	–	–
5	24 equiv ATMS, 12 equiv BF ₃ •OEt ₂	-45 a ta	–	–
6	4 equiv ATMS, 2 equiv TiCl ₄	0 a ta	21	1,3- <i>cis</i>
7	6 equiv ATMS, 3 equiv TiCl ₄	-10 a ta	31	1,3- <i>cis</i> /1,3- <i>trans</i>
8	6 equiv ATMS, 3 equiv TiCl ₄	-10	25	1,3- <i>trans</i>
9	8 equiv ATMS, 4 equiv TiCl ₄	-10	39	1,3- <i>trans</i>
10	10 equiv ATMS, 5 equiv TiCl ₄	-10	35	1,3- <i>trans</i>
11	6 equiv ATMS, 3 equiv TiCl ₄	-15	19	1,3- <i>trans</i>

Tabla 3: Condiciones de reacción para la alilación de **70**.

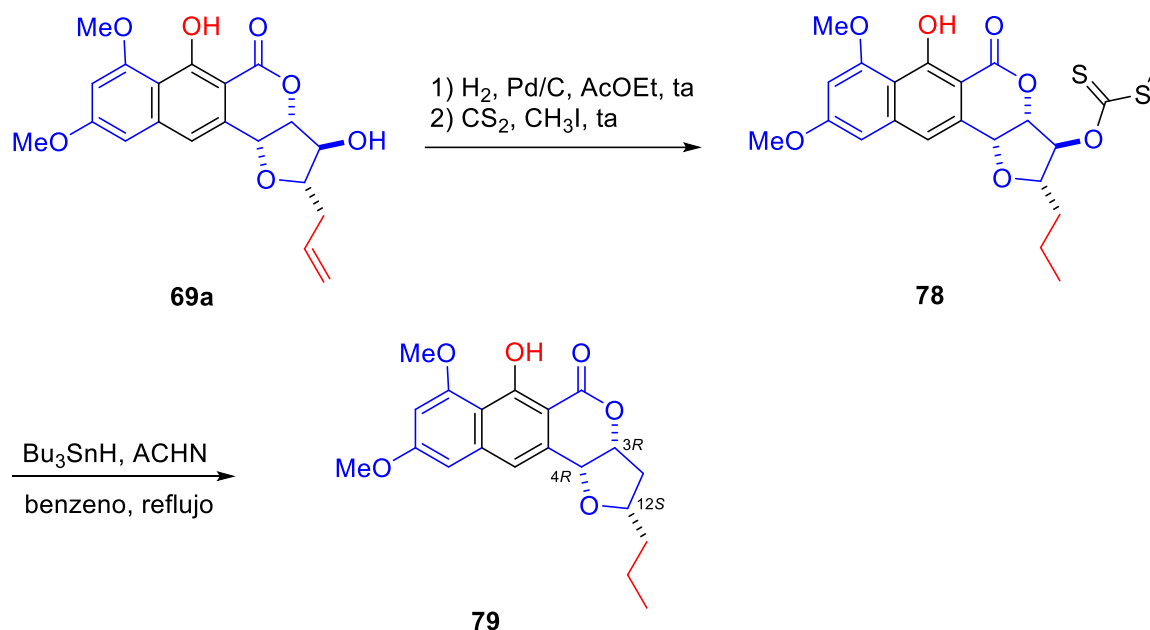
En el espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción observamos la desaparición de dos señales simples a campo alto ($\delta = 1.55, 1.32$ ppm) pertenecientes al grupo isopropilideno en **70** y también encontramos una señal múltiple a ($\delta = 2.48$ ppm) correspondiente a los hidrógenos alílicos, así como la señal ddt perteneciente al hidrógeno vinílico ($\delta = 5.83$ ppm) y la señal múltiple de los hidrógenos geminales ($\delta = 5.16$ ppm) pertenecientes al fragmento alílico de **69a**.

También realizamos pruebas de alilación variando la temperatura de adición del TiCl₄ y aumentando las cantidades equimolares de los reactivos. A partir de estos experimentos descubrimos que cuando adicionábamos el ácido de Lewis a -10 °C y la reacción transcurría a temperatura ambiente, obteníamos la mezcla diastereoisomérica de los productos de alilación 1,3-*cis/trans* **69**. Debido a que

en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción no pudimos observar al producto, decidimos purificar y separar mediante cromatografía en columna flash la mezcla diastereoisomérica **69**. Los datos del análisis de RMN de ^1H de 1,3-*trans* **69b** fueron iguales a los de su diastereoisómero 1,3-*cis* **69a** (Tabla 3).

La obtención de la mezcla **69** nos permitió darnos cuenta que la temperatura de reacción influía en la obtención de cualquiera de estos productos de alilación por lo cual decidimos repetir el experimento manteniendo la reacción a la misma temperatura a la cual se adicionaba el ácido de Lewis y variando las cantidades equimolares de los reactivos. De esta manera, nos dimos cuenta que si la reacción se realizaba a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ empleando 8 equiv de ATMS y 4 equiv de TiCl_4 obteníamos solo el 1,3-*trans* **69b** en un rendimiento del 39% (Tabla 3).

La configuración relativa y absoluta del diastereoisómero 1,3-*cis* **69a** la establecimos vía la síntesis de **79**. Para este propósito y enfocados en la preparación del lasionectrin, una vez que aislamos al diastereoisómero 1,3-*cis* **69** hidrogenamos su doble enlace terminal sometándolo a una atmosfera de H_2 empleando Pd/C como catalizador y secuencialmente en una segunda etapa fue tratado con NaH para que en presencia de CS_2 y CH_3I se transformara al éster Barton **78** que sin purificar inmediatamente sometimos un proceso de desoxigenación en condiciones de Barton-McCombie, logrando obtener a **79** previamente reportado por Brimble (Esquema 43).

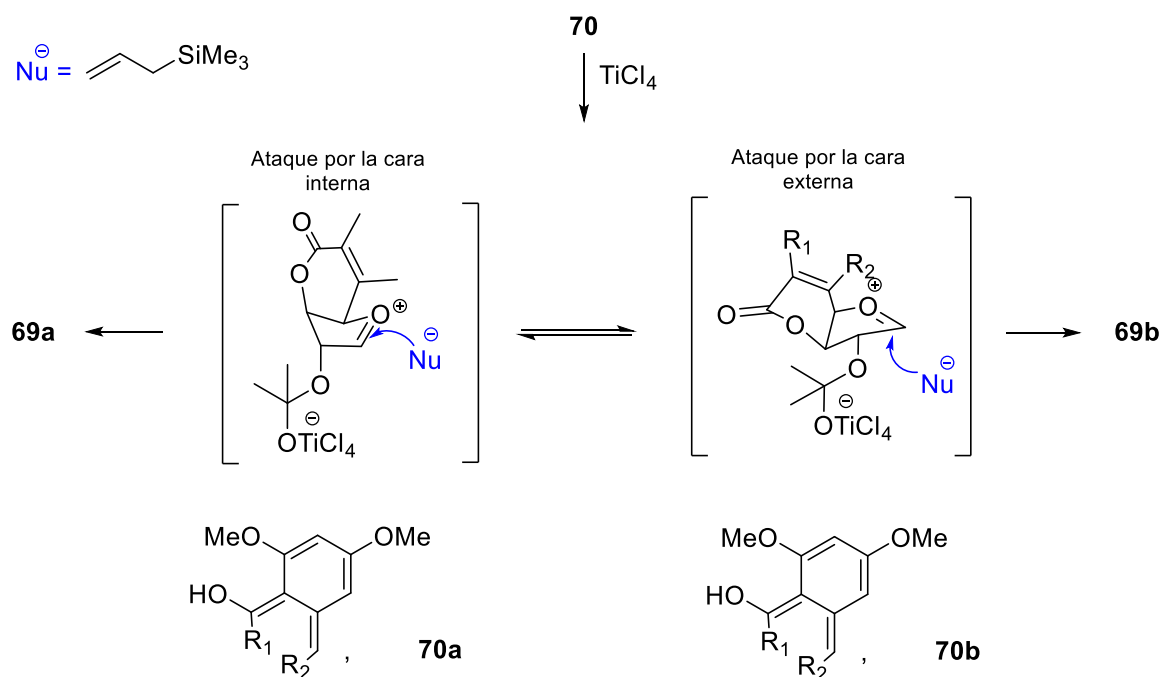


Esquema 43: Transformación de la naftopirona **69a** al producto de desoxigenación **79**.

Una vez que purificamos a **79** comparamos los resultados de su análisis de RMN de ^1H y su signo de rotación óptica $[\alpha]_D: +107.6$ (c 0.2, CHCl_3) con los datos reportados en la literatura ($[\alpha]_D: +161.0$ (c 0.5, CHCl_3)).³ De esta manera comprobamos que ambos compuestos eran el mismo y así confirmamos que la estereoquímica del carbono C-1 es (S) y la configuración relativa entre los hidrógenos de la fusión y el hidrógeno de C-1 es *cis*, y por lo tanto esta misma configuración también corresponde a su precursor 1,3-*cis* **69a**. Los centros estereogénicos C-1 y C-2 sobre el furano de **70** se preservaron intactos desde el inicio de la síntesis ya que sólo se trabajó sobre el carbono C-1 del furano de **70**, por lo tanto la única estereoquímica posible para el otro producto de alilación 1,3-*trans* **69b** es (R) en el centro estereogénico C-1 con una relación *trans* entre los hidrógenos de la *cis* fusión y el hidrogeno de C-1.

La estereoquímica mostrada en el producto de alilación **69a** se puede explicar debido a la restricción conformacional que sufre el ion oxocarbenio cíclico intermediario durante el ataque nucleofílico del grupo alilo. De acuerdo con el modelo de Woerpel, el ion oxocarbenio cíclico de cinco miembros fusionado a un sistema cíclico de seis miembros **70a** generado *in situ* a través del tratamiento

de **70** con TiCl_4 , adopta una conformación tipo sobre, donde el fragmento $\text{C}=\text{O}^+$ se localiza en la porción plana, y la naftopirona fusionada tiende a orientarse ecuatorialmente en C-3 y de forma axial en C-4 favoreciendo de esta manera la inserción del nucleófilo por la cara interna del confórmero (Esquema 44).¹⁴



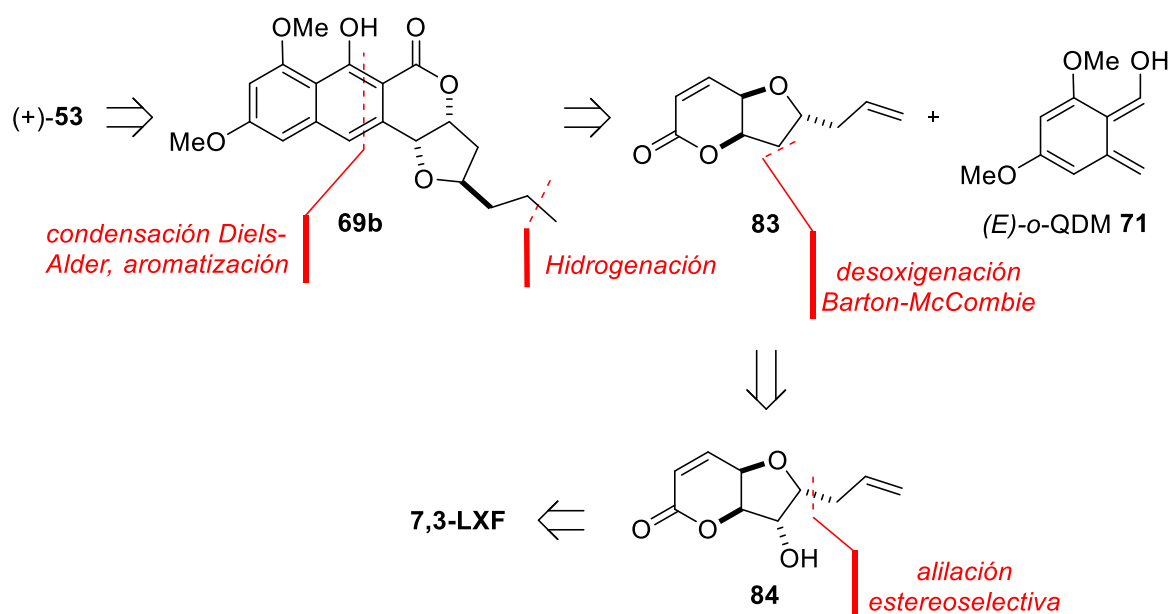
Esquema 44: Conformaciones más estables del ion oxocarbenio cíclico.

En el Esquema 44, también podemos observar que la adición del alilo por la cara externa del ion oxocarbenio **70b** también favorece el proceso de alilación para dar a **69b**.¹⁵

Este problema sintético nos obligó a considerar otras opciones, por tanto pensamos que si podíamos ejercer control sobre la estereoselectividad durante el proceso de alilación aplicado directamente a **7,3-LXF** nos sería más fácil construir nuestra molécula objetivo (+)-**53** haciendo uso de nuestra nueva tecnología sintética para la construcción de naftopironas.

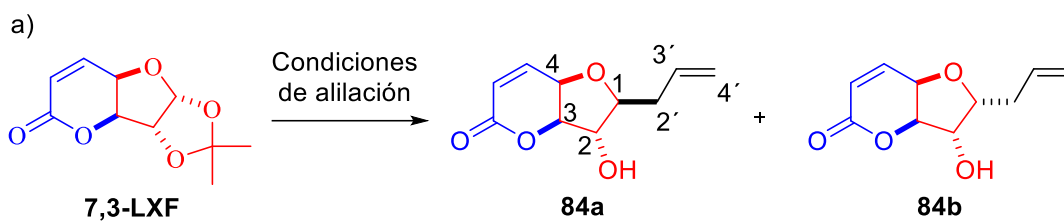
Por esta razón, replanteamos nuestra ruta sintética de acuerdo con el análisis retrosintético del Esquema **39**, donde proponemos que la molécula objetivo (+)-**53** se obtendría después de desmetilar selectivamente a **69b**, lo cual se generaría mediante la aromatización del producto Diels-Alder

intermediario que se ensamblaría a través de una cicloadición [4+2] entre el orto-quinodimetano **71** y el sintón quiral **83**, que se elaboraría a partir de **7,3-LXF** aplicando una reacción de alilación estereoselectiva y un proceso de desoxigenación en condiciones de Barton-McCombie sobre el respectivo alcohol liberado **84** (Esquema 46).

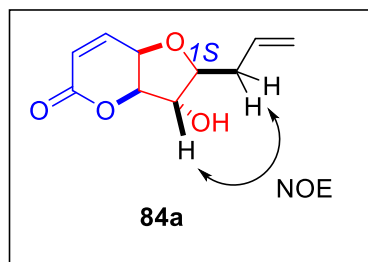


Esquema 46: Análisis retrosintético para la síntesis total del lasionectrin (+)-**53**.

Con este nuevo plan sintético, enfocamos nuevamente nuestros esfuerzos hacia la síntesis total de (+)-**53**. Primero intentamos alilar a **7,3-LXF** utilizando las mismas condiciones de reacción que ocupamos para la alilación de la naftopirona **70**. Sin embargo, la alilación de **7,3-LXF** no se llevó a cabo hasta que reemplazamos el TiCl_4 por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y utilizamos ATMS en cantidades excesivas (Esquema 47).



b)



Esquema 47: a) Alilación estereoselectiva de **7,3-LXF** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y ATMS. b) Interacciones de tipo NOE entre en los hidrógenos de **84a**.

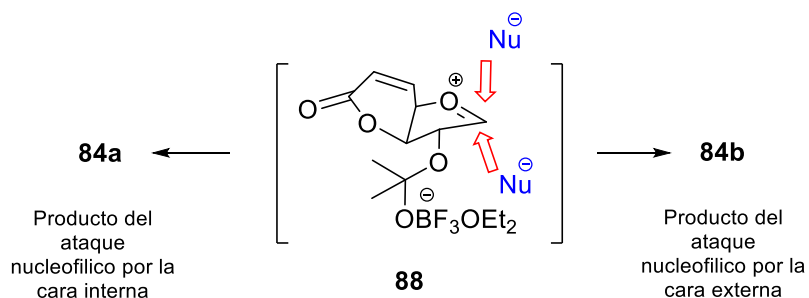
Mediante esta reacción pudimos transformar a **7,3-LXF** en la mezcla de alilados **84**. Inicialmente obtuvimos la mezcla de diastereoisómeros **84** en una proporción de 5:1 con un rendimiento de del 45% cuando empleamos 20 equiv de ATMS y 15 de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Después de repetir la reacción de alilación a diferentes condiciones, observamos que cuando el proceso de alilación transcurre a temperatura ambiente empleando 15 equiv de ATMS y 10 equiv $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ se produce la mezcla 1,3-*cis*:1,3-*trans* **84** en una proporción de 3:1 con una merma considerable del rendimiento (Tabla 4).

Experimento	Condiciones	Temperatura °C	Rto. (%)	producto 84 1,3- <i>cis</i> :1,3- <i>trans</i>
1	20 equiv ATMS, 15 equiv $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	-40 a ta	45	5:1
2	15 equiv ATMS, 10 equiv $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	-40 a ta	34	5:1
3	20 equiv ATMS, 15 equiv $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	-10 a ta	13	3:1
4	15 equiv ATMS, 10 equiv $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	ta	15	3:1

Tabla 4: Condiciones para la alilación de **7,3-LXF**.

En el espectro de RMN de ^1H del diastereoisómero mayoritario **84a** observamos la presencia de tres señales múltiples ($\delta = 5.82, 5.16, 2.56$ ppm) correspondientes al grupo alilo, también observamos que la señal múltiple del H anomérico ($\delta = 3.84$ ppm) se desplazó a campo bajo con respecto al desplazamiento que presenta en **7,3-LXF** ($\delta = 6.02$ ppm) y que se observa como una señal doble, lo que nos confirmó la alilación de esta posición. Para el diastereoisómero minoritario **84b**, los resultados del análisis por RMN de ^1H fueron iguales. A través de un análisis de RMN de 2D-NOESY también observamos que los hidrógenos alílicos de C-2 se correlacionan con el H de C-2, lo cual indica que se encuentran del mismo lado por lo que la estereoquímica correspondiente al centro estereogénico C-1 en el compuesto **84b** es S (Esquema 47).

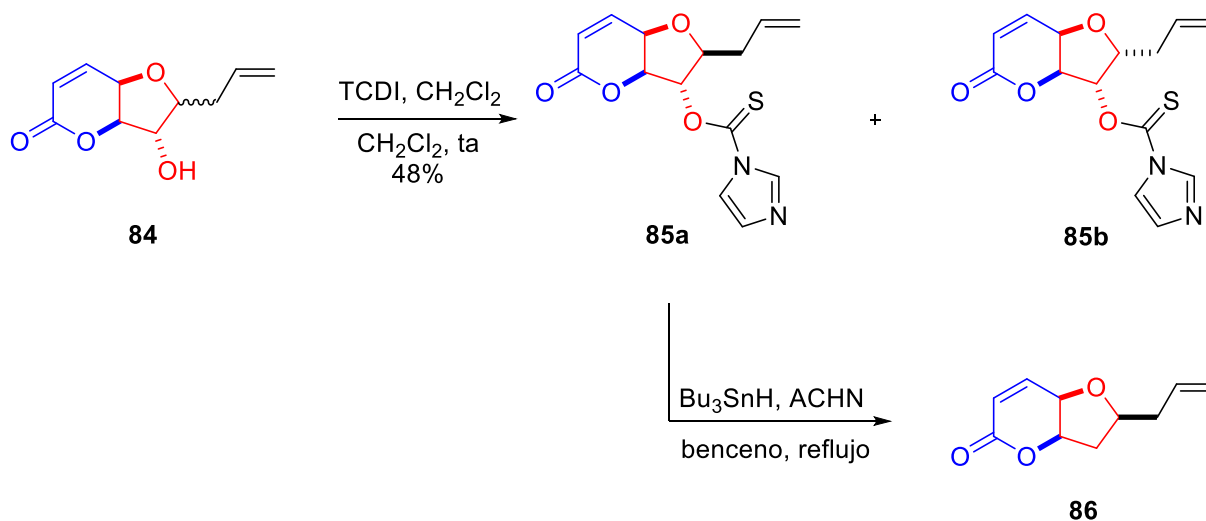
Esta estereoquímica también se ajusta con el modelo de Woerpel para la predicción de la estereoselectividad en sustituciones nucleofílicas sobre iones oxocarbenio cíclicos de cinco miembros fusionados a ciclos de seis miembros,¹³ de esta manera la estereoquímica relativa del producto de alilación mayoritario **84a** es 1,3-*cis* y para el producto minoritario **84b** es 3-*trans*. Esta estereoselectividad se presenta debido a la rigidez del conformero tipo sobre del intermediario **88** donde la lactona fusionada al carbocatión cíclico tiende a orientarse ecuatorialmente en C-3 y de forma axial en C-4 favoreciendo más el ataque nucleofílico del aliltrimetilsilano por la cara interna (Esquema 48).



Esquema 48: Conformación más estable del oxocarbenio cíclico **88**.

Una vez aislada la mezcla diastereoisomérica **84** la tratamos con TCDI para obtener a los esteres Barton **85a** y **85b** en una proporción 3:1 y que pudimos separar por cromatografía de columna. A continuación, aplicamos una reacción de desoxigenación radicalaria con hidruro de tributil estaño y ACHN como

iniciador radicalario sobre **85a** logrando obtener al producto de desoxigenación **86** en rendimiento moderado (Esquema 49).

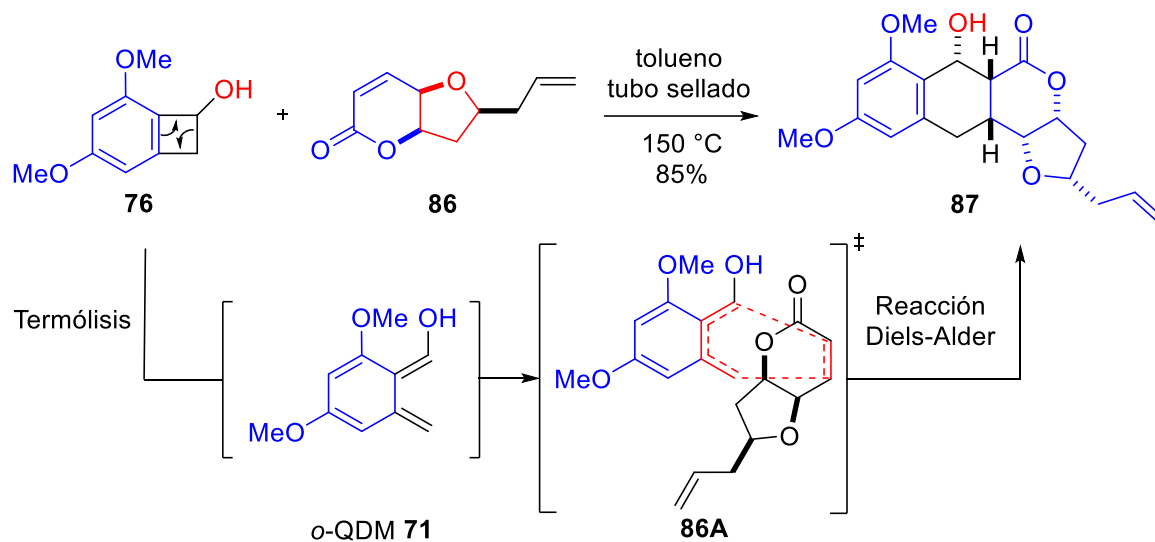


Esquema 49: Desoxigenación de **84** aplicando el protocolo de desoxigenación Barton-MaCombie.

En el espectro de RMN de ^1H de **86** observamos dos señales múltiples a campo alto ($\delta = 2.54, 2.06$ ppm) correspondientes al CH_2 del núcleo furánico como evidencia de que el OH había sido removido en C-2. La señal múltiple del hidrógeno de C-1 ($\delta = 4.06$ ppm) sufrió un ligero desplazamiento a campo bajo en comparación con el desplazamiento que presenta la señal múltiple del mismo hidrógeno en el alilado **84** ($\delta = 3.84$ ppm). Las señales múltiples correspondientes a los hidrógenos de la *cis*-fusión de **86** también sufrieron ligeros cambios en sus desplazamientos ($\delta = 5.03, 4.18$ ppm) con respecto a los mismos hidrógenos en alcohol **84** ($\delta = 4.81, 4.47$ ppm).

Retomando la tecnología que desarrollamos anteriormente para la construcción de naftopironas, sometimos a una reacción de cicloadición Diels-Alder al dienófilo **86** con el (*E*)-*o*-QDM **71** que se generó en este mismo medio de reacción vía termólisis¹⁵ de **76** logrando acceder de esta forma al compuesto tetracíclico **87** en buenos rendimientos (85%). Aunque la estereoquímica del oxopirano **87** es predecible con base en su estado de transición **86a** donde el único cicloaducto favorecido es el de tipo *endo*, no

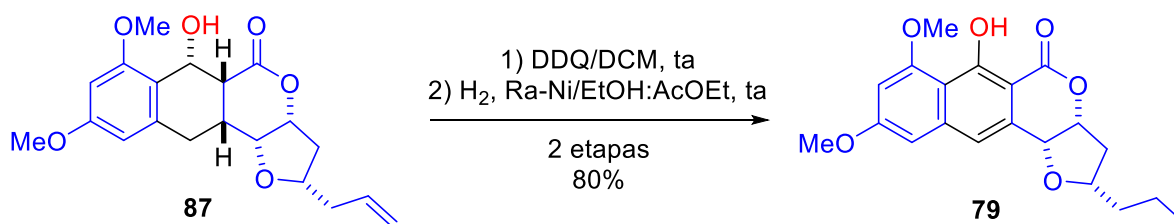
resultado relevante el análisis de dichos centros quirales debido a que en las etapas posteriores éstos se destruyeron como consecuencia del proceso de aromatización sobre el oxopirano **87** (Esquema 50).¹⁰



Esquema 50: Proceso de cicloadición Diels-Alder utilizado para la obtención del oxopirano **87**.

En el espectro de RMN de ¹H de **87** observamos dos señales dobles ($\delta = 6.355, 6.31$ ppm) y dos señales simples ($\delta = 3.84, 3.80$ ppm) pertenecientes a los hidrógenos del fragmento dimetoxibenceno así como la presencia de varias señales múltiples entre ($\delta = 2.87-3.2$ ppm) propias de los hidrógenos de la *cis*-fusión del nuevo cicloaducto fusionado a la lactona **86** en la posición α y β .

Posteriormente, aromatizamos al cicloaducto **87** empleando DDQ como agente oxidante y en una segunda etapa secuencial, hidrogenamos el doble enlace terminal de la respectiva naftopirona intermediaria; para obtener de esta forma al compuesto **79** (Esquema 51).



Esquema 51: Transformación del oxopirano **87** a la naftopirona **79** a través de un proceso secuencial de aromatización oxidativa-hidrogenación.

Al analizar al compuesto **79** mediante RMN de ^1H encontramos que sus datos son idénticos a los ya reportados por el grupo de Brimble.³ y debido a el uso de “*Chiron Approach*” en la síntesis de **79** su estereoquímica correspondiente también coincide.

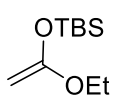
2.6 Conclusiones

Desarrollamos una nueva estrategia sintética para la construcción de naftopiranonas a partir de del “*Chiron*” 7,3-lactona- α -*D*-xilofuranosa (**7,3-LXF**) a través de una estrategia concisa que involucra una reacción Diels-Alder acoplada con una aromatización oxidativa.

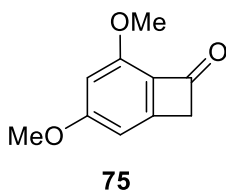
Logramos avances importantes hacia la síntesis total del producto natural lasionectrin.

Debido a la naturaleza propia del mecanismo de sustitución nucleofílica de los derivados de carbohidratos con aliltrimetilsilano en presencia de ácidos de Lewis, no pudimos acceder al precursor del (+) – lasionectrin, en su lugar sólo pudimos sintetizar a su diastereoisómero. Por tanto se requieren mayores esfuerzos sintéticos para resolver este problema y así culminar la síntesis total de la molécula objetivo.

2.7 Sección experimental

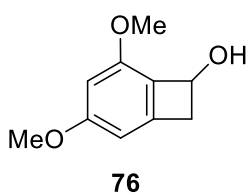


tert-Butil((1-etoxivinil)oxi)dimetilsilano (73). Siguiendo el procedimiento reportado por Jacobsen, sobre una disolución de diisopropilamina recién destilada (4.96 g, 49.03 mmol) en 45 mL de THF anhidro a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adiciona *n*-BuLi (2.87 g, 44.94 mmol) disuelto en hexanos a una concentración 2.5 M. La mezcla resultante se enfría a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ para agregarle acetato de etilo (3.6 g, 40.86 mmol) y se mantiene en agitación por 30 min. Pasado el tiempo, se adiciona DMPU (7.85 g, 61.29 mmol) y TBSCl (7.67 g, 51.07 mmol) disuelto en 25 mL de THF anhidro al matraz de reacción y se continúa agitando por 30 min más. Después, la reacción se lleva a temperatura ambiente lentamente para concentrarse en el rotavapor. A continuación, el residuo se disuelve en hexano para hacerle lavados en el siguiente orden con agua destilada (3 X 10 mL), solución acuosa saturada de CuSO_4 (3 X 10 mL), solución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 X 10 mL) y salmuera (3 X 10 mL). Por último, la mezcla orgánica se deshidrata con Na_2SO_4 anhidro y se purifica por destilación fraccionada, se obtiene al sililenol éter **73** como un aceite incoloro (7.77 g, 94%); Los datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C coinciden con los valores reportados en la literatura.¹⁸ RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.17 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H), 3.05 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 3.22 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 3.74 (c, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : -4.6 , 14.3, 18.1, 25.6, 60.3, 63.3, 161.2.

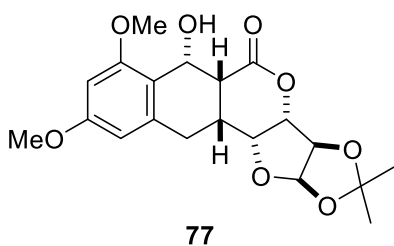


3,5-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ona (75). Siguiendo el procedimiento reportado por Liebeskind, el bromoareno **72** (753.5 mg, 3.47 mmol) obtenido comercialmente, el silano **73** (1308 mg, 6.94 mmol) y el NaNH_2 (338 mg, 8.68 mmol) se disuelven en 3.0 mL de THF anhidro. La mezcla resultante se mantiene en agitación a reflujo por 6 horas. Pasado el tiempo, se detiene el reflujo llevando la reacción a temperatura ambiente y se neutraliza adicionando 5 mL de agua destilada. A continuación, la mezcla extrae con éter (3 X 15 mL) y las fases orgánicas juntas se deshidratan con Na_2SO_4 anhidro, se concentran en el rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía de columna flash (SiO_2 AcOEt/hexano; 5%), en caso de que no se consuma el sustrato de reacción **72** se puede recuperar a través del proceso de purificación y reutilizarse para esta misma reacción. Se obtiene la

benzociclobutenona **45** como polvo blanco (el rendimiento de **45** 278.2 mg, 45% esta ajustado de acuerdo con la cantidad de materia prima **72** recuperada que no reaccionó); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.81 (aparente s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.59 (s, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 50.0, 55.8, 60.0, 101.1, 102.2, 125.2, 151.9, 155.3, 167.9, 182.7; EMAR (FAB) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 179.0715 (calculado 179.0708 para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_8$).



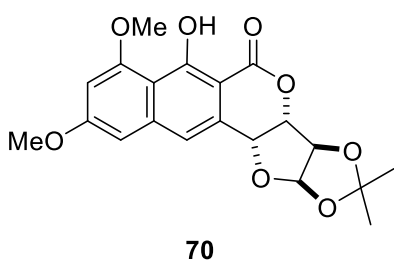
3,5-Dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ol (76). La benzociclobutenona **75** (550.0 mg, 3.086 mmol) se disuelve en 30.0 mL de CH_2Cl_2 anhídrido y se enfría a $-72\text{ }^\circ\text{C}$ para adicionarle DIBAL-H (1317.0 mg, 9.26 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 a una concentración 1.0 M. La mezcla resultante, se mantiene en agitación por 12 horas a $-72\text{ }^\circ\text{C}$. Pasado el tiempo, se adiciona al medio de reacción 10 mL de solución acuosa saturada de sal de Rochelle y se mantiene en agitación por 15 minutos más. Posteriormente, la mezcla se lleva a temperatura ambiente, se separan las fases y la acuosa se extrae con AcOEt (3 X 15 mL). Después, las fases orgánicas juntas se deshidratan con Na_2SO_4 anhidro, se concentran en el rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía de columna flash (SiO_2 AcOEt/hexano; 30%). Se obtiene el benzociclotutenol **76** como polvo blanco (545.0 mg, 98%); Pf: $68\text{ }^\circ\text{C}$; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.53 (aparente d, $J = 14.4\text{ Hz}$, 1H), 3.53 (dd, $J = 4.5, 14.4\text{ Hz}$, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.28 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.34 (s, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 42.3, 55.5, 57.1, 70.1, 100.2, 101.9, 123.0, 144.6, 155.7, 163.0; EMAR (FAB) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 181.0861 (calculado 181.0865 para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$).



(3aR,3bS,5aR,6R,11aR,11bR,12aR)-6-Hidroxi-7,9-dimetoxi-2,2-dimetil-3a,3b,5a,6,11,11a,11b,12a-octahidro-5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-c]benzo[g]isocromen-5-ona (77).

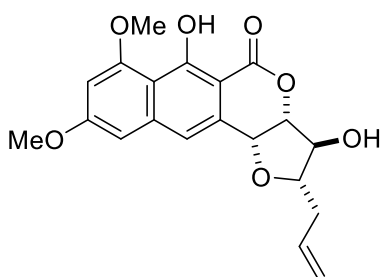
El benzociclobutenol **76** (85.0 mg, 0.472 mmol) y el **7,3-LXF** (50.0 mg, 0.236 mmol) se disuelven juntos en 1.5 mL de tolueno anhídrido y la mezcla se burbujea con argón. Posteriormente el tubo de reacción se sella herméticamente con tapa de baquelita para calentarlo a $150\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas. Pasado el tiempo, la mezcla reactante se lleva a temperatura ambiente para purificarse por cromatografía de columna flash (SiO_2

AcOEt/hexano; 20%). Se obtiene el oxopirano **77** como aceite incoloro (77.0 mg, 83%); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.87 (dd, $J = 6.0, 16.3$ Hz, 1H), 3.03 (aparente t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 4.4, 16.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.49 (dd, $J = 4.9, 6.5$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 2.3, 6.1$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.32 (aparente d, $J = 2.30$ Hz, 1H), 6.36 (aparente d, $J = 2.30$ Hz, 1H), 2.46 (dt, $J = 14.5, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 4.19 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.15 (aparente dm, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.19 (dc, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 6.25 (dd, $J = 9.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.33 (dt, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 26.6, 27.1, 31.0, 32.8, 43.1, 55.4, 55.5, 62.3, 77.4, 83.4, 85.2, 97.0, 104.7, 104.8, 112.3, 117.9, 135.9, 158.2, 160.5, 172.4; EMAR (FAB) m/z $[\text{M}]^+$ 392.1453 (calculado 392.1471 para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8$).



(3*aR*,3*bS*,11*bR*,12*aR*)-6-Hidroxi-7,9-dimetoxi-2,2-dimetil-3*a*,3*b*,11*b*,12*a*-tetrahidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-*c*]benzo[*g*]isocromen-5-ona (**70**). Sobre una disolución de oxopirano **77** (77.0 mg, 0.196 mmol) en 1.5 mL de tolueno anhidro, se adiciona 2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (134.0 mg, 0.589

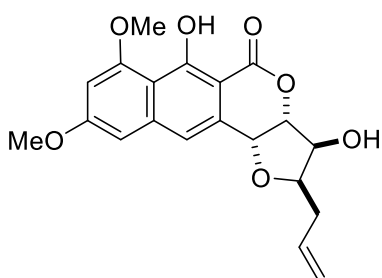
mmol). La mezcla resultante se mantiene en agitación a temperatura ambiente por 8 horas. Pasado el tiempo, la mezcla se traslada a una columna preparativa para purificarse por cromatografía de columna flash (SiO_2 AcOEt/hexano; 20%). Se obtiene la naftopirona **70** (55.0 mg, 72%) como un aceite incoloro; $[\alpha]_D^{20} = +75.45$ ($c = 0.85$, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.96 (dd, $J = 3.08, 7.66$ Hz, 2H), 5.16 (d, $J = 2.39$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 13.02 (s, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 26.1, 26.6, 55.5, 56.2, 72.7, 82.1, 83.8, 98.6, 99.4, 99.7, 104.9, 111.7, 112.6, 119.3, 128.2, 141.3, 160.5, 162.0, 164.4, 168.4; EMAR (FAB) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.1187 (calculado 389.1236 para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8$).



69a

(2S,3S,3aR,11bR)-2-allyl-3,6-dihidroxi-7,9-dimetoxi-2,3,3a,11b-tetrahidro-5H-benzo[g]furo[3,2-c]isocromen-5-ona (69a). Sobre una disolución de la naftopirona (**70**) (20 mg, 0.05 mol) en CH₂Cl₂ (6 mL/mmol) anhidro, se agrega aliltrimetilsilano (23.70 mg, 0.20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita por 10 min y posteriormente se enfría a 0 °C para adicionar TiCl₄ (451 mg, 3.18

mmol) disuelto en CH₂Cl₂ a una concentración 1.0 M gota a gota durante 10 minutos. Después de la adición, la mezcla se lleva a temperatura ambiente y se deja agitando hasta que la materia prima se haya consumido. Finalizada la reacción se neutraliza con una disolución acuosa saturada de NaH₂PO₄, los sólidos formados se remueven por filtración, la solución orgánica se deshidrata con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt /hexano; 30%). Se obtiene al compuesto alilado **69a** (4.0 mg, 21%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: -1.94 (s, 1H), 2.49 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.16 (m, 2H), 5.83 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H).

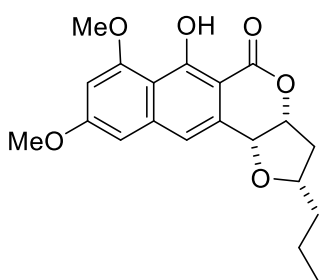


69b

(2R,3S,3aR,11bR)-2-allyl-3,6-dihidroxi-7,9-dimetoxi-2,3,3a,11b-tetrahidro-5H-benzo[g]furo[3,2-c]isocromen-5-ona (69b). Sobre una disolución de la naftopirona (**70**) (40 mg, 0.10 mol) en CH₂Cl₂ (6 mL/mmol) anhidro, se agrega aliltrimetilsilano (94.60 mg, 0.13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita por 10 min y posteriormente se enfría a -10 °C para adicionar TiCl₄ (78.04 mg,

0.41 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ a una concentración 1.0 M gota a gota durante 10 minutos. La mezcla reactante se mantiene en agitación a -10 °C por 12 horas o hasta que la materia prima se haya consumido. Finalizada la reacción se neutraliza con una disolución acuosa saturada de NaH₂PO₄, los sólidos formados se remueven por filtración, la solución orgánica se deshidrata con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía de

columna flash (SiO₂ AcOEt /hexano; 50%). Se obtiene al compuesto alilado **69b** (15.0 mg, 39%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} = +90.00$ ($c = 0.30$, CH₃OH); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.46 (aparente t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 4.57 (dd, $J = 1.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.98 (aparente s, 1H), 5.20 (m, 2H), 5.89 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 12.8 (s, 1H); RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ : 2.50 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 4.62 (dd, $J = 1.6, 7.9$ Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ : 40.28, 56.91, 57.38, 66.73, 72.05, 73.64, 86.04, 100.90, 101.37, 101.73, 113.05, 118.49, 118.79, 137.20, 138.56, 144.03, 162.59, 164.42, 165.51, 172.96.

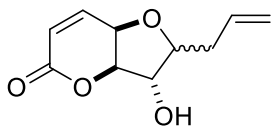


79

(2S,3aR,11bR)-6-hidroxi-7,9-dimetoxi-2-propil-2,3,3a,11b-tetrahidro-5H-benzo[g]furo[3,2-c]isocromen-5-ona (79). El alilado **69a** (7 mg, 0.019 mmol) junto con Pd/C (0.7 mg, 0.0019 mmol) se disuelven en 2 mL de AcOEt anhidro bajo atmosfera de H₂. La mezcla resultante, se mantiene en agitación a 12 horas. Pasado el tiempo, la mezcla se retira de la atmosfera de H₂ y se filtra sobre celite. Posteriormente, el filtrado se

concentra en el rotavapor para obtener un residuo aceitoso que inmediatamente se disuelve en 2 mL de THF anhidro. A continuación, esta disolución se enfría a 0 °C para adicionarle NaH (1.0 mg, 0.024 mmol) manteniéndose en agitación por 10 min más. Después se lleva la mezcla a temperatura ambiente para agregarle CS₂ (2.4 mg, 0.032 mmol) y se sigue agitando por 10 min más. Pasado el tiempo se añade el CH₃I y se sigue agitando durante las siguientes 12 horas. Transcurrido el tiempo, se adicionan 2 mL de agua destilada y se separan las fases; la acuosa se extrae con acetato de etilo (3 X 3 mL). Después, Las fases orgánicas juntas se deshidratan con sulfato de sodio anhidro y se concentran en el rotavapor. El residuo obtenido a continuación se disuelve junto con ACHN (0.9 mg, 0.03 mmol) en 1 mL de benceno anhidro; para ponerse a reflujo y añadir por goteo Bu₃SnH (10.1 mg, 0.135 mmol) y ACHN (0.9 mg, 0.03 mmol) disueltos en 1 mL de benceno anhidro. La mezcla reactante, se mantiene a reflujo por 1 hora más, después se lleva a temperatura ambiente y se traslada a una columna preparativa para purificarse por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt/hexano; 30%). Se obtiene al producto de desoxigenación **79** como un aceite incoloro (2 mg, 30%); Los datos de RMN de ¹H y el signo del valor

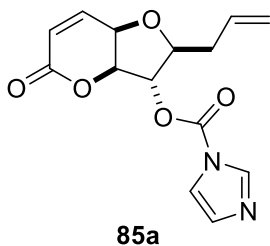
de la rotación óptica son coincidentes los valores reportados por Brimble.³ $[\alpha]_D^{20} = +107.6$ ($c = 0.2$, CHCl_3); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : -1.69 (s, 1H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.60 (ddd, $J = 14.1, 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.17 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H).



84

(2*R/S*,3*S*,3*aR*,7*aR*)-2-allyl-3-hidroxi-2,3,3*a*,7*a*-tetrahidro-5*H*-furo[3,2-*b*]piran-5-ona (84). Sobre una disolución de la δ -lactona **7,3-LXF** (500 mg, 2.36 mol) en 10 mL CH_2Cl_2 anhidro, se agrega aliltrimetilsilano (5.42 g, 47.14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita por 10 min y

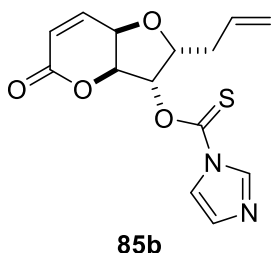
posteriormente se enfría a -10 °C para adicionar $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5.02 g, 35.35 mmol) gota a gota. La mezcla resultante, se mantiene en agitación por 30 min. y a continuación se lleva a temperatura ambiente para dejarse en agitación por 60 horas. Pasado el tiempo, la reacción se diluye con 15 mL de agua destilada, se neutraliza con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , la mezcla, se separan las fases y la acuosa se extrae con acetato de etilo (3 X 5 mL). Las fases orgánicas juntas se deshidratan con Na_2SO_4 anhidro, se concentran en el rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía de columna flash (SiO_2 AcOEt/hexano; 60%). Se obtiene a la mezcla de diastereoisómeros **84** como un aceite incoloro (380.0 mg, 82%); Los datos de RMN se reportan como mezcla de diastereoisómeros en proporción de 3/1. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (m, 4H), 3.85 (ddd, $J = 7.0, 5.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.17(td, $J = 7.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.28 (aparente s,1H), 4.44 (aparente s,1H), 4.47 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 4.9, 1.3$ Hz,1H), 5.16 (m, 4H), 5.83 (m, 2H), 6.13 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 9.9, 5.2$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 9.8, 5.1$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 32.9, 37.2, 66.9, 67.7, 76.4, 80.4, 80.5, 83.9, 85.2, 86.7, 117.6, 117.98, 122.3, 123.4, 133.3, 133.8, 140.8, 141.5, 161.7, 162.0.



(2R/S,3S,3aS,7aR)-3-((1H-imidazol-1-yl)oxy)-2-allyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-5H-furo[3,2-b]piran-5-ona (85). La mezcla de alilados **84** (107 mg, 0.54 mmol) junto con el 1,1'-tiocarbonildiimidazol (243.4 mg, 1.37 mmol) se

disuelven en CH₂Cl₂ (15 mL). La mezcla resultante se mantiene en agitación por 12 horas a temperatura ambiente. Pasado el tiempo, se traslada la mezcla

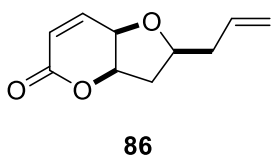
a una columna preparativa y se purifica por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt/hexano; 50%). Se obtiene a los esteres Barton **85a** y **85b** (95 mg, 57%, 3:1) como aceites incoloros;



Para **85a** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.56 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.49 (dd, *J* = 5.4, 4.2 Hz, 1H); 5.05 (aparente dd, *J* = 3.9, 0.9 Hz, 1H); 5.15 (m, 2H),

5.45 (m, 1H), 5.84 (aparente d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.9, 5.4, Hz, 1H); 7.04 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H); 7.58 (aparente t, *J* = 1.5 Hz, 1H); 6.38 (aparente d, *J* = 0.9 Hz, 1H),

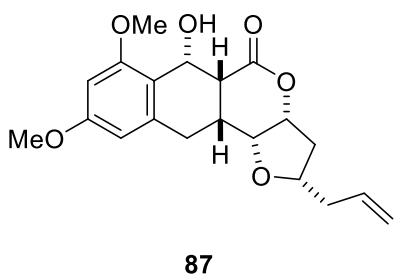
Para **85b** RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.26 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H); 5.15 (m, 2H), 5.22 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H); 5.75 (m, 1H), 6.07 (aparente dd, *J* = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 6.2 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 9.9, 5.1 Hz, 1H); 7.09 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H); 7.63 (dd, *J* = 1.8, 1.2 Hz, 1H); 8.35 (aparente t, *J* = 1.2 Hz, 1H).



(2S,3aR,7aR)-2-allyl-2,3,3a,7a-tetrahydro-5H-furo[3,2-b]piran-5-ona (86). El éster Barton **85a** (50 mg, 0.163 mmol) se disuelve junto con ACHN (15.0 mg, 0.06 mmol) en 10 mL de benceno anhidro; para ponerse a reflujo y añadir por

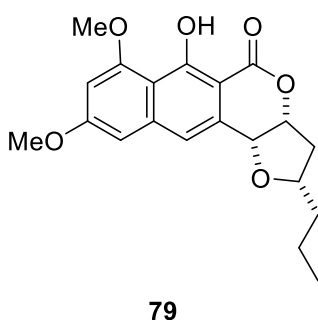
goteo Bu₃SnH (95.1 mg, 0.327 mmol) y ACHN (32.0 mg, 0.07 mmol) disueltos en 1 mL de benceno anhidro. La mezcla reactante, se mantiene a reflujo por 40 minutos, después se lleva a temperatura ambiente y se traslada a una columna preparativa para purificarse por cromatografía de columna flash (SiO₂ AcOEt/hexano; 40%). Se obtiene al producto de desoxigenación **86** como un aceite incoloro (14 mg, 47%); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.06 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.54 (ddd, *J* = 14.4, 7.6, 7.0 Hz, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 13.8, 7.4, 6.5 Hz, 1H), 4.18(t, *J* = 4.9, 1H), 5.03 (ddd, *J* = 7.3, 4.8, 2.9

Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 9.9, 5.0$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 38.7, 39.8, 69.6, 77.9, 80.2, 117.8, 123.6, 133.79, 140.2, 161.6.



(2S,3aR,5aR,6R,11aR,11bR)-2-allyl-6-hidroxi-7,9-dimetoxi-2,3,3a,5a,6,11,11a,11b-octahidro-5H-benzo[g]furo[3,2-c]isocromen-5-ona (87). El sintón **86** (14.0 mg, 0.08 mmol) junto con el benzociclobutenol **76** (29.0 mg, 0.16 mmol) se disuelven juntos en 1.0 mL de tolueno anhidrido y la mezcla se burbujea con

argón. Posteriormente el tubo de reacción se sella herméticamente con tapa de baquelita para calentarlo a 150 °C durante 24 horas. Pasado el tiempo, la mezcla reactante se lleva a temperatura ambiente para purificarse por cromatografía de columna flash (SiO_2 AcOEt/hexano; 20%). Se obtiene el oxopirano **87** como aceite incoloro (8.0 mg, 29%); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.80 (m, 1H), 2.32 (m, 3H), 2.99 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.08 (dd, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 5.19 (dd, $J = 15.6, 7.5$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 6.3, 3.0$ Hz, 1H), 5.82 (m, 1H), 6.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H).



(2S,3aR,11bR)-6-hidroxi-7,9-dimetoxi-2-propil-2,3,3a,11b-tetrahidro-5H-benzo[g]furo[3,2-c]isocromen-5-ona (79). Sobre una disolución de oxopirano **87** (8.0 mg, 0.022 mmol) en 1.5 mL de tolueno anhidro, se adiciona 2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (15.1 mg, 0.066 mmol). La mezcla resultante se mantiene en agitación a temperatura ambiente por 12 horas. Pasado el tiempo, se remueven los sólidos de la mezcla por

filtración y se evapora el disolvente en el rotavapor. Después, el residuo obtenido junto con Ni-Ra[slurry] (10 mg) se disuelven en una mezcla de etanol:AcOEt 1:1 bajo atmósfera de H_2 . La mezcla se mantiene en agitación por 12 horas. Transcurrido el tiempo, se remueven los sólidos por filtración para obtener a la naftopirano **79** como un aceite incoloro (1 mg, sin purificar); Los datos de RMN de ^1H coinciden con los reportados por Brimble.³ RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : -1.69 (s, 1H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33

(m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.60 (ddd, $J = 14.1, 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.17 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H).

2.8 Referencias.

- 3 Donner, C. D. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 578-604.
- 4 a) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 475-516; b) Newman, D. J. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2589-2599. c) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311-335; d) Beekman, A. M.; Barrow, R. A. *Aust. J. Chem.* **2014**, 67, 827-843.
- 5 Poral, V. L.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6214-6217.
- 6 El Aouad, N.; Pérez-Moreno, G.; Sánchez, P.; Cantizani, J.; Ortiz-López, F. J.; Martín, F. J.; González-Menéndez, V.; Ruiz-Pérez, L. M.; González-Pacanowska, D.; Vicente, F.; Bills G.; Reyes, F. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 1228-1230.
- 7 Ramírez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2178.
- 8 a) Liebeskind, L. S.; Lecosky, L. J.; McSwain Jr. C. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1435-1439. b) Stevens, R. V.; Bisacchi, G. S. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2396-2399.
- 9 Hosoya, T.; Hasegawa, T.; Kuriyama, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, 2, 177-179.
- 10 a) Caster, K. C.; Keck, C. G.; Walls, R. D. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2932-2936. b) Kessar, V. K. In *Comprehensive Organic Synthesis Vol 4*, Trost, B. M., Fleming I., Ed. Elsevier: Oxford, **1991**; pp 483-515. c) Inagaki, S.; Fukui, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 2240-2242. d) Rondan, N. G.; Domelsmith, L. N.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 35, 3237-3240.
- 11 a) Martín, N.; Segura, J. L. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3199-3246. b) Charlton, J. L., Alauddin, M. M. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2873-2889.
- 12 Yang, B.; Gao, S. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7926-7953.
- 13 Oppolzer, W. *Synthesis*, **1978**, 793-802
- 14 Hernandez-Garcia, L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sosa, M.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron* **2009**, 65, 139-144.

- 15 Sánchez-Eleuterio, A.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5466-5471.
- 16 Lavinda, O.; Tran, V. T.; Woerpel, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7083-7091.
- 17 Hernandez-Garcia, L., Quintero, L; Höpfl, H.; Sosa, M.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 139-144.
- 18 Wenzael, A.G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.