



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Químicas
Licenciatura en Químico Farmacobiólogo
Laboratorio de Síntesis Orgánica



TESIS DE LICENCIATURA:

Adición vinílica de reactivos de Grignard sobre la β -hidroxi- γ -vinil- γ -
lactona

Para obtener el título de:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

Presenta:

Alexis Sanjuan Miguel

Director de tesis:

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Co-Director de tesis:

Dra. Leticia Quintero Cortes

Puebla, Pue., mayo 2023



OFICIO C.Q./CT 020A/2023

Dr. Jorge R. Cerna Cortez
Director Facultad de Ciencias Químicas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Los que suscriben, integrantes de la Comisión Revisora de Tesis del alumno de la Licenciatura en Químico Farmacobiólogo

Alexis Sanjuan Miguel

comunican a Usted la autorización para la publicación del trabajo de tesis bajo la dirección del Dr. Silvano Cruz Gregorio y de la Dra. Leticia Quintero Cortés, con el siguiente título:

“Adición vinílica de reactivos de Grignard sobre la β -hidroxi- γ -vinil- γ -lactona”

Se extiende la presente, para los usos que al interesado convengan el día 11 de mayo de 2023.


Atentamente

“Pensar bien, para vivir mejor”

H. Puebla de Z., a 11 de mayo de 2023



Dra. Rosa Luisa Meza León, Presidente



Dra. Angélica Hernández Linares, Secretario



Dra. Penélope Mèrino Montiel, Vocal

c.c.p. Archivo

Cadena digital:

8lg%Vv+Qd"Lz(Sa.Uy'Et!To)Ww'Xh.Zu#Xs&Hb*Os/Mc'Mh'Zj'Pz/Xt&Nd%Mx!Rt,Qb)Jw#Md)Al.Lk\$lw+Do\$Mw'Je!Tt\$ip'Or/En(Ck%Dw.Au&Wu!Wm'Kb.Tc!Vg#Tv%Vz&Wu*Bs#Ic\$Uy'Bm.Zi''Sr'Am+Dn.Sf(Ha+Qp,Ec/Kl(Hh!Af%Lp''Va*Ew\$Kc%Om/Cr%Bv-Mv%Kl+Fn&Bb*Ud''Wh''Kv.li,Nk.Hb)Wv*Nm/Gk#Tz)Fr\$Yu/Bh&Vi)Jk.Uk.Uo\$Hb,Av-Ko#

Este trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Química de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Silvano Cruz Gregorio y de la Dra. Leticia Quintero Cortés, con el apoyo de CONACyT por el proyecto **A1-S24140**

AGRADECIMIENTOS

Quiero tomar este momento para expresar mi más sincero agradecimiento a mis padres. Por todo el sacrificio que han hecho por mi educación y por el apoyo en cada uno de mis proyectos.

Gracias Yadi por estar siempre a mi lado, incluso en los momentos más difíciles.

Gracias Dr. Silvano Cruz Gregorio, por darme la oportunidad de demostrar mis conocimientos, por guiarme en el maravilloso mundo de la síntesis orgánica. Gracias por ser un ejemplo de superación, y por confiar en mí.

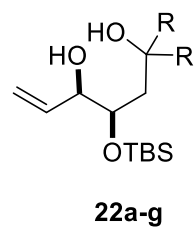
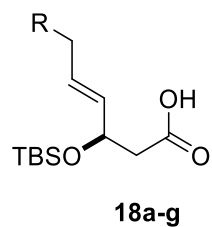
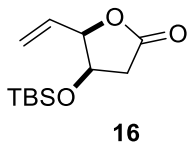
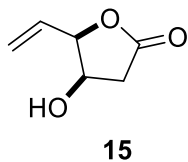
Gracias Lic. Karen Guarneros Cruz por su tiempo, experiencia y conocimientos en el laboratorio.

A mis compañeros de laboratorio con los que pase grandiosos momentos.

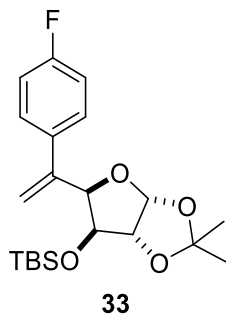
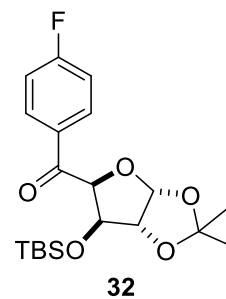
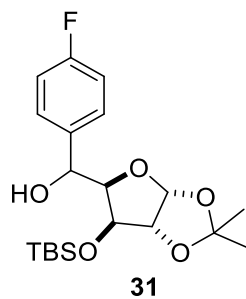
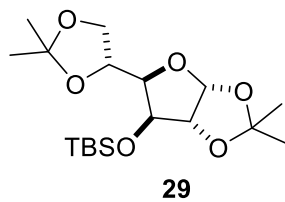
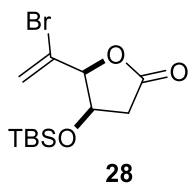
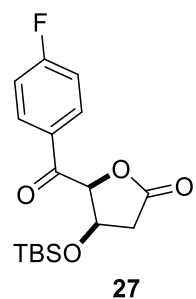
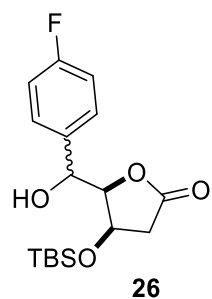
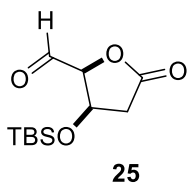
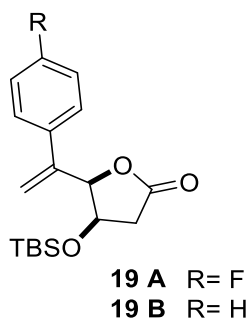
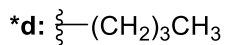
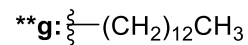
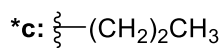
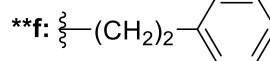
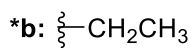
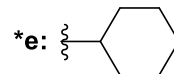
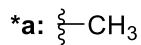
ÍNDICE

ÍNDICE DE COMPUESTOS	5
ABREVIATURAS	6
INTRODUCCIÓN	7
ANTECEDENTES	9
Mecanismo de adición de reactivos de Grignard	12
Empleo de la lactona de Rodney en síntesis orgánica	13
OBJETIVOS	15
Objetivo general	15
Objetivos particulares	15
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
Adición de reactivos de Grignard sobre la lactona 16	16
Síntesis de la lactona de estudio 19	21
Síntesis del compuesto 19B a partir de acoplamientos C-C	28
Propuesta retrosintética del análogo 19 a partir de la diacetona D-glucosa	31
CONCLUSIONES	35
PARTE EXPERIMENTAL	36
Generalidades	36
BIBLIOGRAFÍA	48

ÍNDICE DE COMPUESTOS



R



ABREVIATURAS

Ar	Arilo
AcOEt	Acetato de etilo
CH₂Cl₂	Diclorometano
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
dd	Doble de doble
ddd	Doble de doble de dobles
dt	Doble de triples
<i>p</i>-F-PhMgBr	Bromuro de 4-fluorofenilmagnesio
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
MHz	Megahercios
ppm	Partes por millón
PhMgBr	Bromuro de fenilmagnesio
PCC	Clorocromato de piridinio
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
<i>TBS</i>	Terbutildimetilsilano
THF	Tetrahidrofurano
t.a.	Temperatura ambiente

INTRODUCCIÓN

La historia de los reactivos de Grignard se remonta a finales del siglo XIX, cuando el químico francés Víctor Grignard descubrió la preparación clásica de estos haluros de alquilmagnesio, ahora conocidos como reactivos de Grignard, así como su reactividad frente a grupos electrofílicos.¹

Los reactivos de Grignard habitualmente se conocen por la fórmula general RMgX, en donde R representa a un residuo orgánico (alquilo, alilo, vinilo o arilo) y X a un átomo de halógeno (Br, I o Cl) (Figura 1). Generalmente estos son preparados a partir de la reacción de un halogenuro de alquilo, alilo, vinilo o arilo con magnesio metálico en disolventes anhidros como éter o tetrahidrofurano (THF).²

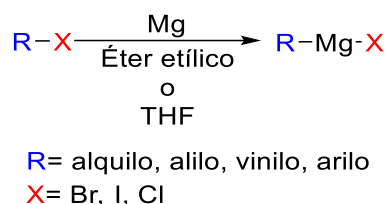


Figura 1. Síntesis de un reactivo de Grignard.

La alta reactividad de estos organomagnesianos se debe principalmente a la naturaleza polar del enlace carbono-magnesio. Debido a que la electronegatividad del magnesio es menor a la del carbono; el carbono muestra una carga parcial negativa (δ^-) en el enlace, mientras que el magnesio posee una carga parcial positiva (δ^+), lo que hace del reactivo de Grignard una especie nucleofílica la cual reacciona frente a especies electrófilicas como por ejemplo grupos carbonilo, epóxidos y nitrilos (Figura 2).³

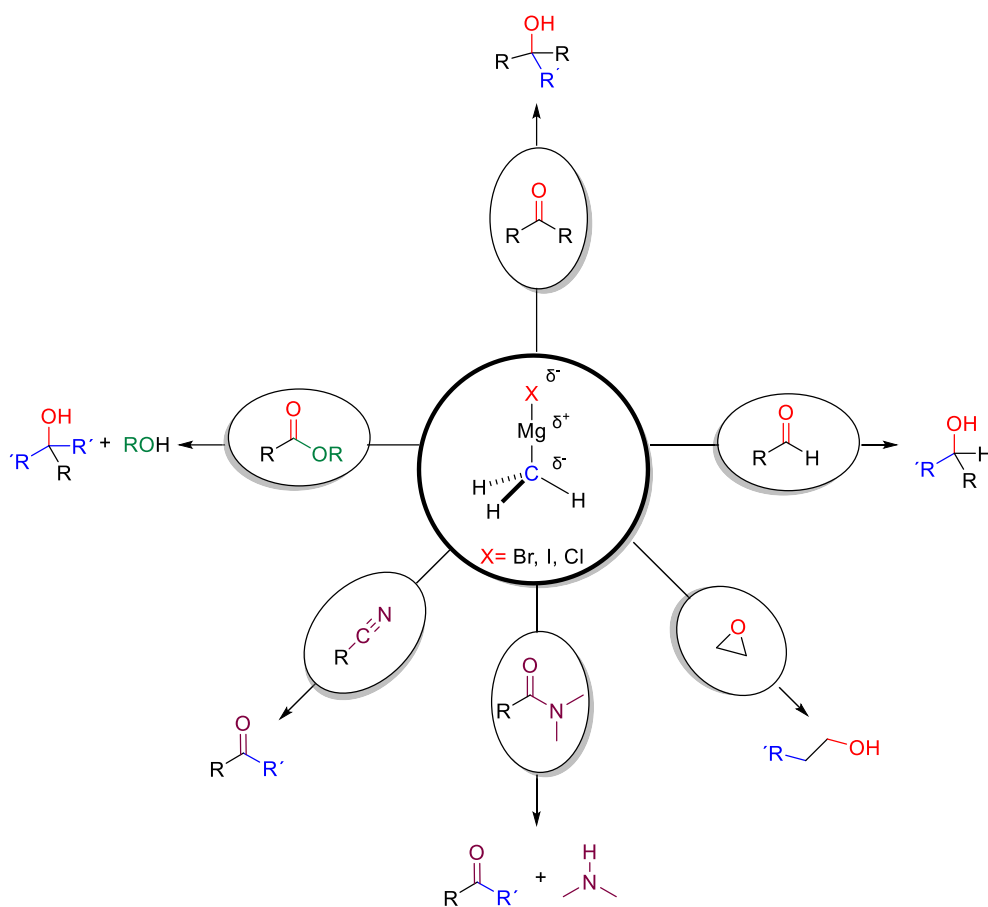
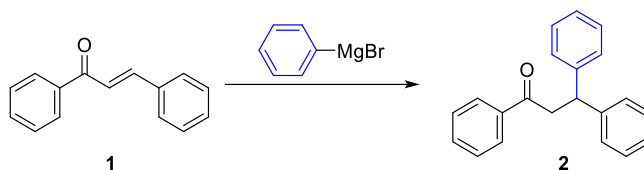


Figura 2. Reactividad del reactivo de Grignard.

De esta manera podemos distinguir la gran importancia de los reactivos de Grignard en síntesis orgánica al posibilitar la formación enlaces carbono-carbono sobre una amplia variedad de electrófilos como son: cetonas, aldehídos, ésteres, nitrilos, amidas, etc. (Figura 2), la cual es una estrategia útil en la construcción de moléculas complejas.⁴

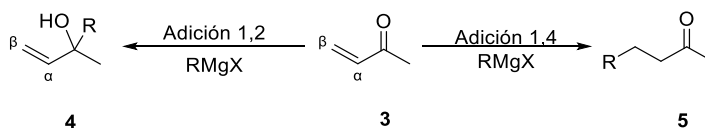
ANTECEDENTES

El concepto de adición regioselectiva de reactivos de Grignard tiene sus raíces en la historia, al emplear como sustratos electrófilos a cetonas α,β -insaturadas. En 1883, Claisen-Kommenos expusó por primera vez la adición 1,4 de nucleófilos de carbono a alquenos conjugados con grupos atrectores de electrones (halógenos, cetonas, éster), pero no fue hasta 1905 que Kohler reportó la adición 1,4 de reactivos de Grignard sobre enonas (Esquema 1).⁵ En este trabajo, Kohler obtuvo el producto de adición vinílica, la difenilpropiofenona **2**, al hacer reaccionar bromuro de fenilmagnesio con la benzalacetofenona **1**. Un producto completamente diferente al esperado en una reacción de Grignard (Esquema 1).



Esquema 1. Adición 1,4 sobre la enona **1**.

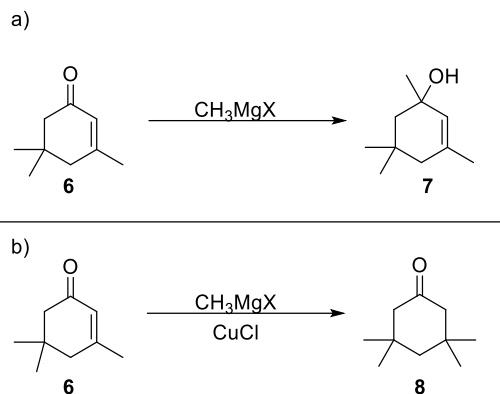
En este sentido, los investigadores Kharasch y Reinmuth en 1954 llevaron a cabo la adición de reactivos de Grignard sobre cetonas α,β -insaturadas, observando la formación de los productos de adición 1,2 y 1,4 (Esquema 2). Simultáneamente, argumentaron que la reacción podía verse influida por una combinación de factores electrónicos y estéricos presentes en el sustrato, lo que condujo al desarrollo de métodos nuevos y mejorados para favorecer la adición 1,4 de reactivos de Grignard.⁶



Esquema 2. Adición de reactivos de Grignard a cetonas α,β -insaturadas.

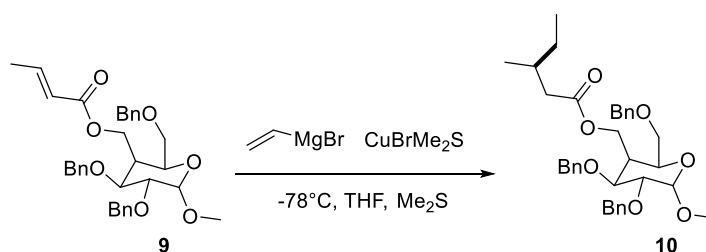
Más tarde, Kharasch llevó a cabo ensayos de adición de reactivos de Grignard sobre la ciclohexanona **6** empleando por primera vez sales de Cu (I).

Encontrando que en ausencia del Cu se llevaba a cabo la adición 1,2 (Esquema 3a) mientras que cuando se empleaba la sal de Cu se observaba la formación del producto de adición 1,4 del reactivo de Grignard, la cetona **8** (Esquema 3b).⁷



Esquema 3. Adición conjugada en presencia y ausencia de Cu.

Una aplicación del uso de reactivos de Cu para favorecer la adición 1,4 en sistemas α,β insaturados la realizó Tanado y colaboradores en 1999, en donde exploraron la adición de organocupratos a ésteres α,β insaturados derivados de hexopiranosas, teniendo como objetivo estudiar la estereoselectividad en la adición conjugada 1,4. Encontrando que, la adición del organocuprato obtenido de la reacción del bromuro de vinilmagnesio con CuBrMe_2S sobre el éster **9** favorecía la formación del éster **10** en forma diastereoselectiva (Esquema 4).⁸

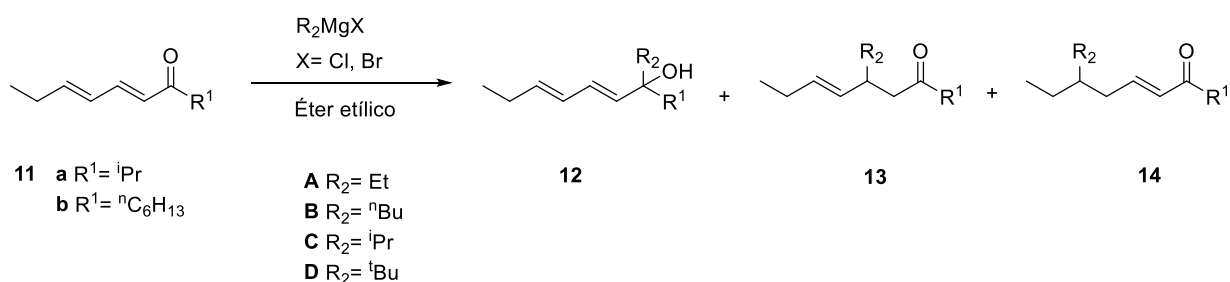


Producto	Rendimiento	r.d. %
10 R/S	84%	88:12

Esquema 4. Aplicación de la adición selectiva de un organocuprato en la síntesis de **10**.

En este aspecto, el uso de sales de Cu (I) para mejorar la adición 1,4 se convirtió en una herramienta valiosa para la síntesis de moléculas complejas. Complejas gracias a la alta regioselectividad que se logra al llevar a cabo una reacción de transmetalación entre el Mg y el Cu que favorece la adición selectiva en la posición 1,4 en un sistema carbonilo conjugado.⁹

Recientemente en el año 2017 Karl y colaboradores reportaron la adición regioselectiva 1,4 de reactivos de Grignard alquílicos, prescindiendo del uso de Cu, sobre las dienonas **11** (Esquema 5), observando mayoritariamente la formación de los productos de adición vinílica **13**. En algunos casos la formación del producto de adición 1,2 (**12 aB**, **12 aD**) y en otros el producto de adición 1,6 (**14 aD**).¹⁰



Dienona	R ₂	Producto	12:13:14	Rendimiento
11a	A R ₂ = Et	13aA	0:100:0	92%
	B R ₂ = ⁿ Bu	12aB, 13aB	2:98:0	82-90%
	C R ₂ = ⁱ Pr	13 aC	0:100:0	79-84%
	D R ₂ = ^t Bu	12aD, 13aD, 14aD	16:42:42	73-90%
11b	A R ₂ = Et	12, 13 bA	9:91:0	78%
	B R ₂ = ⁿ Bu	13 bB	0:100:0	95%
	C R ₂ = ⁱ Pr	13 bC	0:100:0	81%

Esquema 5: Adición 1,4 de reactivos de Grignard a dienonas en ausencia de cobre.

Estos reportes ponen en perspectiva el mecanismo mediante el cual se lleva a cabo la adición 1,4 de reactivos alquílicos de Grignard sobre cetonas conjugadas. Karash hace mención que de acuerdo con estudios teóricos la alta quimioselectividad y regioselectividad de la adición 1,4 solo puede ser atribuida a la formación de una especie radicalaria.

Mecanismo de adición de reactivos de Grignard

En el año 2020 Raphael M. Peltzer y colaboradores¹¹ propusieron dos posibles rutas mediante las cuales los reactivos de Grignard se adicionan nucleofílicamente a grupos carbonilos. A causa de la polarización del enlace $Mg(\delta+)-C(\delta-)$, fue propuesto que mediante una ruptura heterolítica de este enlace se genera un carbanión el cual actúa como nucleófilo (Figura 3a). Por otra parte, Peltzer también plantea la posibilidad de que la ruptura del enlace $Mg-C$ sea homolítica mediante la transferencia de un electrón del Mg lo cual genera un radical centrado en carbono con una naturaleza nucleofílica (Figura 3b).

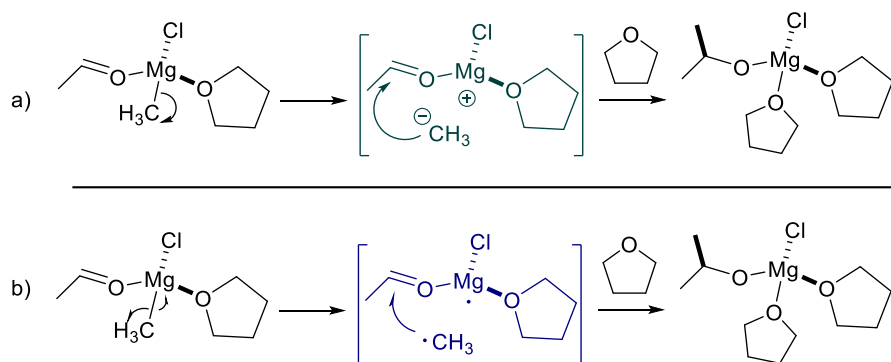


Figura 3: Mecanismos de reacción posibles para la adición de reactivos de Grignard.

Aunque actualmente no se conoce con exactitud de qué depende que la adición se lleve a cabo por una vía u otra, se ha sugerido que el uso de sustratos electro-aceptores apropiados o incluso el disolvente puede determinar el curso de la reacción.¹²

Empleo de la β -hidroxi- γ -vinil- γ -lactona en síntesis orgánica

La β -hidroxi- γ -vinil- γ -lactona (lactona de Rodney) **15** es un importante quirón utilizado en síntesis orgánica debido a su fácil acceso y potente funcionalización de los grupos presentes en su estructura. La presencia de un doble enlace, el grupo éster y el grupo hidroxilo han permitido su funcionalización mediante reacciones de adición, alquilación, sustitución entre otras reacciones (Figura 4).¹³

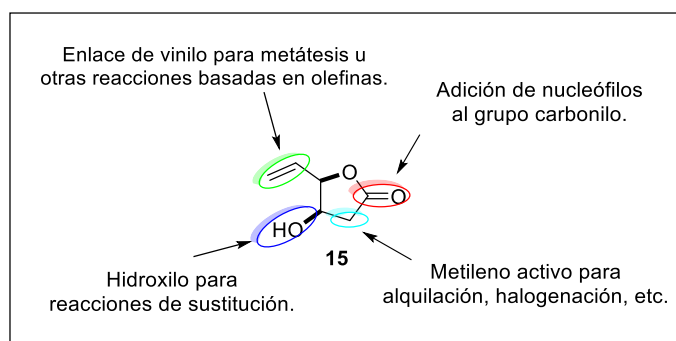
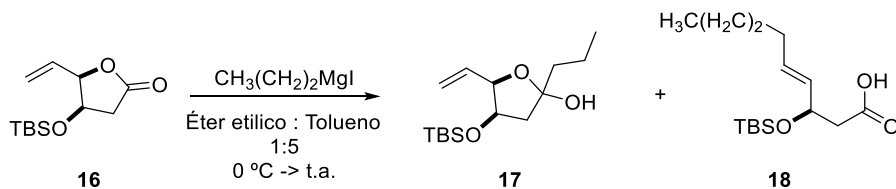


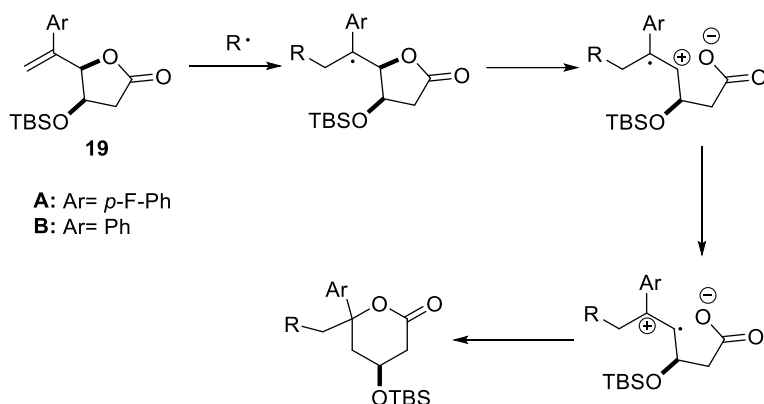
Figura 4: Versatilidad de la lactona de Rodney en síntesis orgánica.

En este sentido, nuestro grupo de investigación en la búsqueda por funcionalizar la posición anomérica de la lactona Rodney protegida **16** llevó a cabo ensayos de adición con ioduro de propilmagnesio esperando obtener la formación del lactol **17**. Sin embargo, en su lugar se observó la formación del ácido carboxílico **18** proveniente de la adición del reactivo de Grignard en la posición vinílica de la lactona **16** (Esquema 6).



Esquema 6: Adición vinílica del iodo propilmagnesio en la lactona **16**.

Con base en estas observaciones planteamos la posibilidad de que el mecanismo que rige la adición del reactivo de Grignard sobre el doble enlace en la lactona de Rodney ocurra vía la formación de un intermediario de adición radicalario. Con esto en mente, nuestro grupo propone la síntesis del modelo químico **19** el cual al incorporar un grupo fenilo en la posición C5 en lactona de Rodney podría brindar estabilidad al posible radical generado. El cual se prevé reaccione intramolecularmente generando la expansión del ciclo de la lactona (Esquema 7).



Esquema 7: Modelo de adición radicalaria.

OBJETIVOS

Con base en los antecedentes presentados, nos planteamos los siguientes objetivos:

Objetivo general

- Sintetizar al modelo arilado **19** a partir de la lactona de Rodney **15** para estudiar el mecanismo de adición vinílica de reactivos de Grignard.

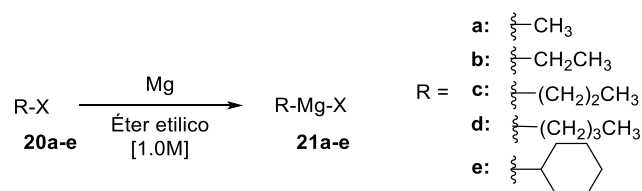
Objetivos particulares

- Llevar a cabo la adición vinílica de diferentes reactivos de Grignard sobre la lactona **16**.
- Realizar la caracterización por RMN ^1H y ^{13}C de los derivados obtenidos.
- Diseñar una ruta efectiva para la síntesis del derivado arilado **19**.
- Llevar a cabo la adición del reactivo de Grignard sobre el doble enlace del análogo **19**.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Adición de reactivos de Grignard sobre la lactona **16**

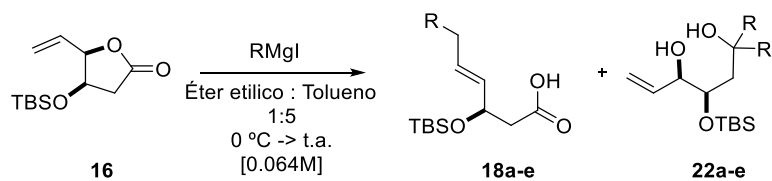
En un principio se llevo a cabo la adición de diferentes reactivos de Grignard (RG) alquílicos sobre la lactona **16**. Los RG se sintetizaron a partir del halogenuro de alquilo correspondiente, empleando Mg activado por calor en éter etílico anhidro como disolvente (Esquema 8). Una vez sintetizados los RG, estos se añadieron a la lactona lentamente, observando la formación de dos productos; el producto de doble adición al carbonilo **22a-e** y el producto de adición vinílica **18a-e** en rendimientos moderados a buenos (Tabla 1).



Esquema 8. Síntesis de reactivos de Grignard.

Al analizar los resultados se encontró que al adicionar el ioduro de metilmagnesio los productos de adición **18a** y **22a** se obtuvieron en un rendimiento similar (Experimento 1). Sin embargo, conforme la cadena alquílica aumentaba de tamaño, observamos se favorecía la obtención de los productos de adición vinílica **18b-d** (Experimento 2-4), inclusive al hacer reaccionar a **16** con yoduro de ciclohexilmagnesio se observó como único producto a **18e** en un buen rendimiento (Experimento 5, Tabla 1).

Por tanto, nuestros resultados coinciden con los reportados por Karl y colaboradores,¹⁰ los organomagnesianos, en nuestro caso, derivados de halogenuros de iodo pueden adicionarse también a un grupo funcional diferente al carbonilo. Además, en contraste al sistema presentado por Karl, nuestro sustrato no posee enlaces conjugados, lo cual lo hace diferente y más interesante de analizar.



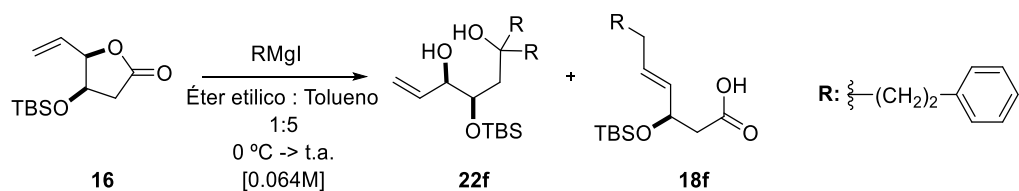
Experimento	R*	18 (%)	22 (%)
1	a:	40	36
2	b:	52	10
3	c:	55	no observado
4	d:	60	10
5	e:	75	no observado

*: Reactivos estabilizados con Cu

Tabla 1: Ensayos de adiciones de reactivos de Grignard a la lactona **16**.

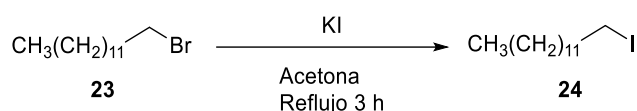
Sin embargo, los halogenuros empleados en la síntesis de los RG eran estabilizados con cantidades pequeñas de cobre (Cu). En los antecedentes mencionamos el uso de Cu como un metal capaz de intercambiar la regioselectividad en la adición de los RG a cetonas α,β -insaturadas. Por tanto, en este punto existía la posibilidad de que el Cu presente en el reactivo llevara a cabo la transmetalación con el Mg y de esta forma favoreciera la adición vinílica.

Con el fin de descartar esta hipótesis, se realizó la tarea de sintetizar reactivos de Grignard a partir de yoduros de alquilo no estabilizados con Cu. Para esto, utilizamos al 2-iodoetilbenceno, un reactivo comercial el cual no posee Cu como estabilizador. Empleando las mismas condiciones de reacción, preparamos su respectivo RG y lo adicionamos a la lactona **16** (Esquema 9). Se observó una vez más la formación del producto de adición vinílica **18f** en un 23% de rendimiento mientras que el producto de adición al carbonilo **22f** se obtuvo en un 12% (Esquema 9).



Esquema 9. Adición del yoduro de feniletilmagnesio sobre **16**.

Con este resultado la idea de que el Cu influyera en la adición estaba prácticamente descartada. Sin embargo, para reafirmar esta conclusión llevamos a cabo la síntesis del iodotridecano **24**. Partiendo del bromotridecano **23** mediante una reacción de Finkelstein logramos obtener a **24** en un rendimiento cuantitativo (Esquema 10).



Esquema 10: Reacción de Finkelstein para la obtención de **24**.

Este resultado fue comprobado mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C . Observando en el espectro de RMN ^1H la señal correspondiente a los hidrógenos del metileno en C1 (3.19 ppm), así como las señales características de la cadena alquílica (1.0-2.0 ppm) y la característica señal del CH_3 terminal (0.88 ppm, Figura 5).

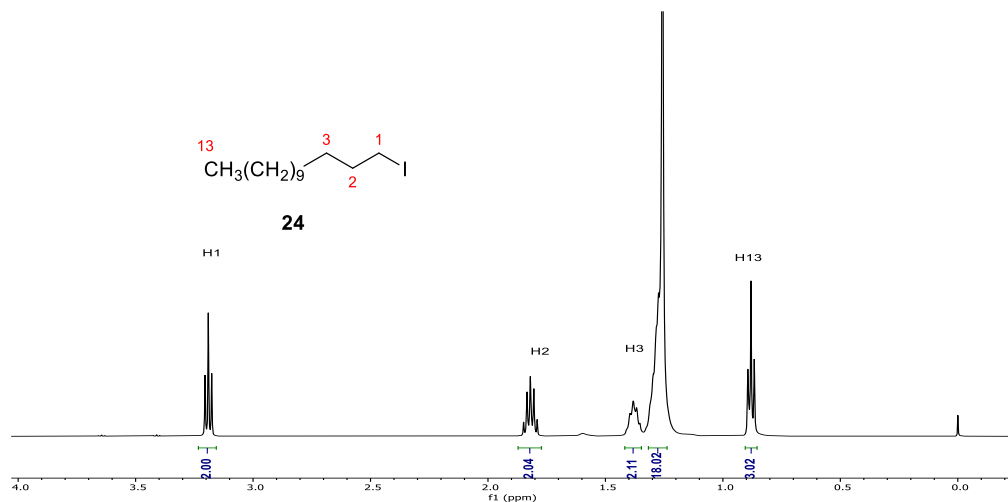


Figura 5: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **24**.

En el espectro de RMN de ^{13}C encontramos la señal característica correspondiente al carbono C1 unido al átomo de yodo en 7.5 ppm (Figura 6). Lo cual confirmó la obtención de **24**.

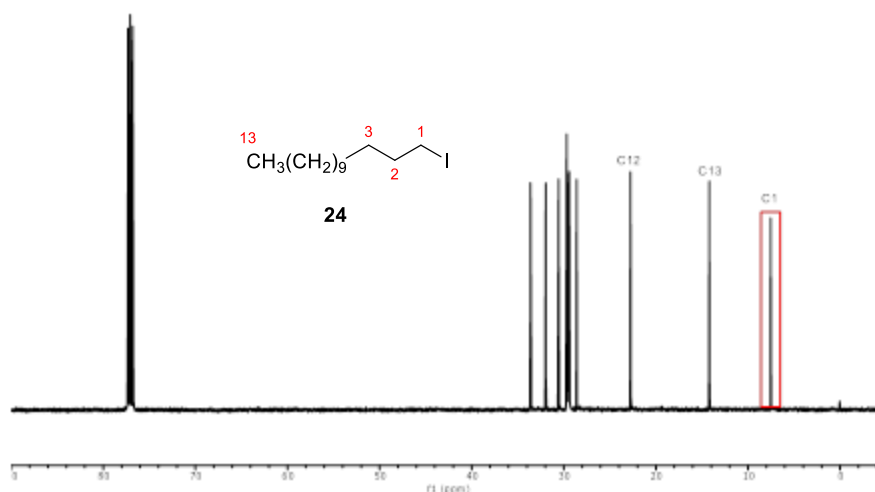
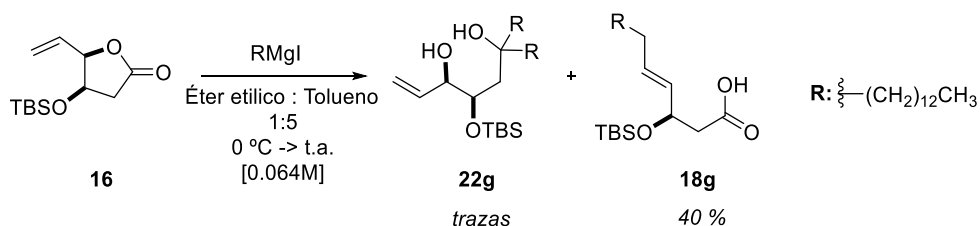


Figura 6: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **24**.

Una vez determinada la estructura del **24** se llevó a cabo la formación del reactivo de Grignard, el cual se adicionó a la lactona **16**. Observando en el crudo de reacción al producto **18g** y trazas del producto **22g**. Sin embargo, después de la purificación solo se pudo aislar al producto de adición vinílica **18g** en un 40% de rendimiento (Esquema 11).



Esquema 11. Adición del yoduro de tridecilmagnesio sobre **16**.

El estudio espectroscópico de RMN de ^1H , permitió la caracterización estructural del producto de la adición vinílica **18g**, donde se observan las señales características de los hidrógenos vinílicos H4' (5.36 ppm) y H5' (5.59

ppm), así como los hidrógenos correspondientes a la cadena alquílica incorporada (1.18 ppm) y la señal correspondiente de H6' a 1.92 ppm (Figura 7a). En el espectro de RMN de ^{13}C , observamos la presencia de la señal correspondiente al carbonilo en 174.0 ppm, así como la señales de C4' (132.9 ppm) y C5' (130.7 ppm) perteneciente al doble enlace, de igual manera se observan las señales de la cadena alquílica (Figura 7b).

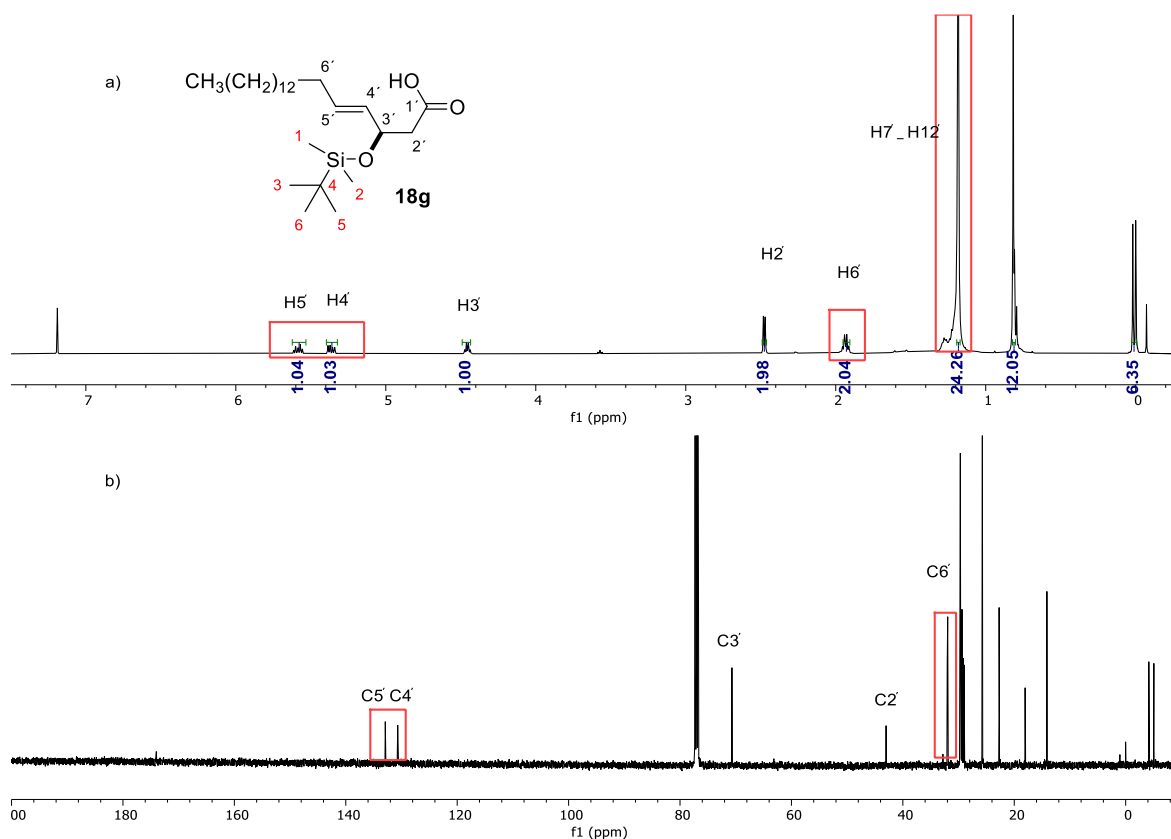
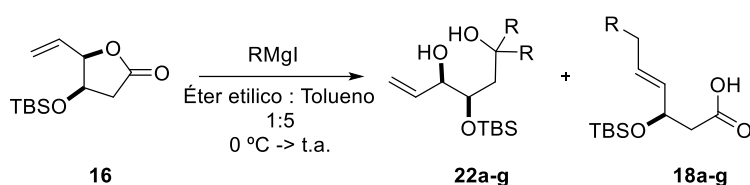


Figura 7: Espectro de RMN ^1H y ^{13}C de **18g**.

Con base en estos resultados se puede determinar el uso de halogenuros de alquilo comerciales que contienen Cu como agente estabilizador, el Cu no es un factor determinante para que se lleve a cabo la adición vinílica. Además, se encontró que la obtención del producto de adición vinílica de reactivos de Grignard sobre la lactona **16** se ve favorecida con forme la cadena alquílica crece de metilo a butilo, sin embargo, en el caso del tridecano la solubilidad afecta a la reacción (Tabla 2).



R	22(%)	18 (%)
*a:	36	40
*b:	10	52
*c:	no observado	55
*d:	10	60
*e:	no observado	75
**f:	12	23
**g:	trazas	40

*: Reactivo estabilizado con Cu

** : Reactivo sin estabilizador

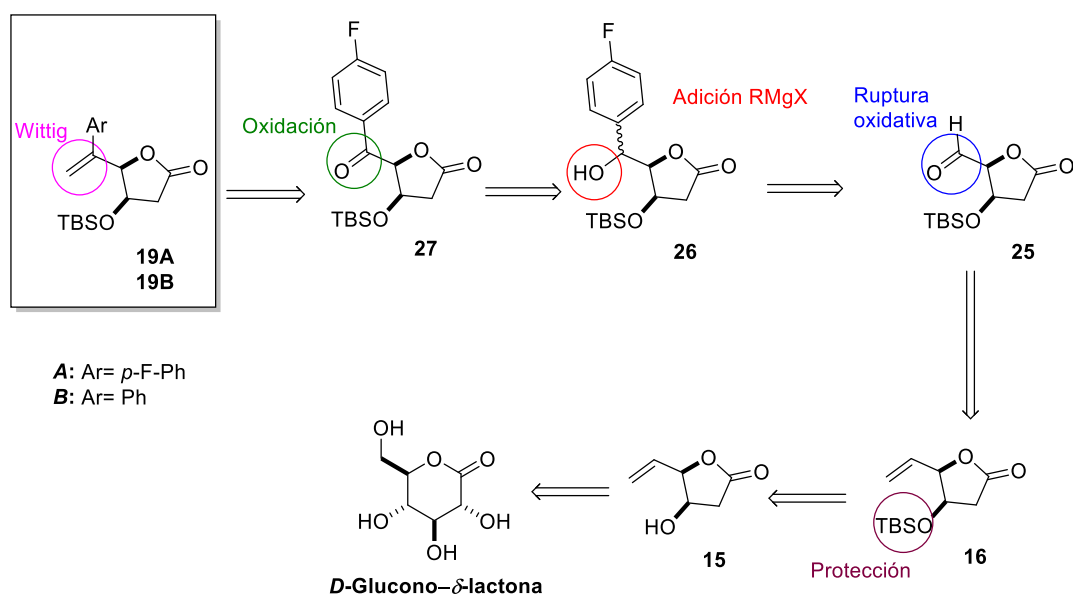
Tabla 2: Adiciones de reactivos de Grignard estabilizados y no estabilizados por Cu.

Síntesis de la lactona de estudio 19

Con base en los resultados obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación, se sugirió que la posible vía de adición de los reactivos de Grignard sobre la posición vinílica de la lactona **16**, es mediante un mecanismo radicalario. Para demostrar esta hipótesis nos propusimos sintetizar al análogo **19** con la finalidad de poder atrapar al radical generado al incorporar al grupo fenilo en la estructura.

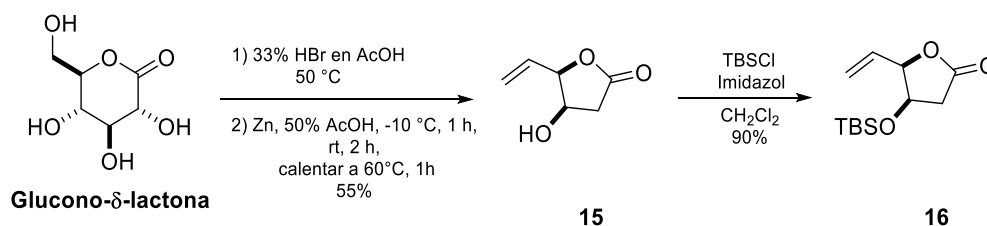
Para ello se propuso la siguiente ruta retrosintética para la obtención de la lactona **19**, la cual se obtendrá a partir de una olefinación de Wittig sobre la cetona **27**, misma que tendrá su origen al oxidar el alcohol presente en la mezcla de epímeros **26**, los cuales se sintetizarán a partir de la adición del correspondiente reactivo de Grignard sobre el aldehído **25** proveniente de la ruptura oxidativa del

doble enlace presente en la lactona protegida **16**. La lactona **16** se obtendrá a partir de la protección de la lactona de Rodney **15** que se sintetizará a partir de la *D*-glucono- δ -lactona un reactivo comercial accesible (Esquema 12).



Esquema 12: Retrosíntesis planteada para la obtención de lactona **19**.

El primer paso de esta ruta sintética consistió en la preparación de la lactona de Rodney **15** a partir de la *D*-glucono- δ -lactona con las condiciones reportadas por Rodney y colaboradores.¹³ Posteriormente se realizó la protección del grupo hidroxilo de la lactona **15** con imidazol y cloruro de terbutildimetilsilano (TBSCl) en cloruro de metileno anhídrido, obteniendo al compuesto protegido **16** en un rendimiento del 90% después de la purificación (Esquema 13).



Esquema 13: Síntesis y protección de la lactona de Rodney.

Este resultado se comprobó mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , observando en el espectro de RMN ^1H la incorporación de las señales correspondientes a los metilos del grupo protector a 0 ppm que integra para 6H y en 0.82 ppm que integran para 9H correspondientes al *ter*-butilo del grupo TBS (Figura 8).

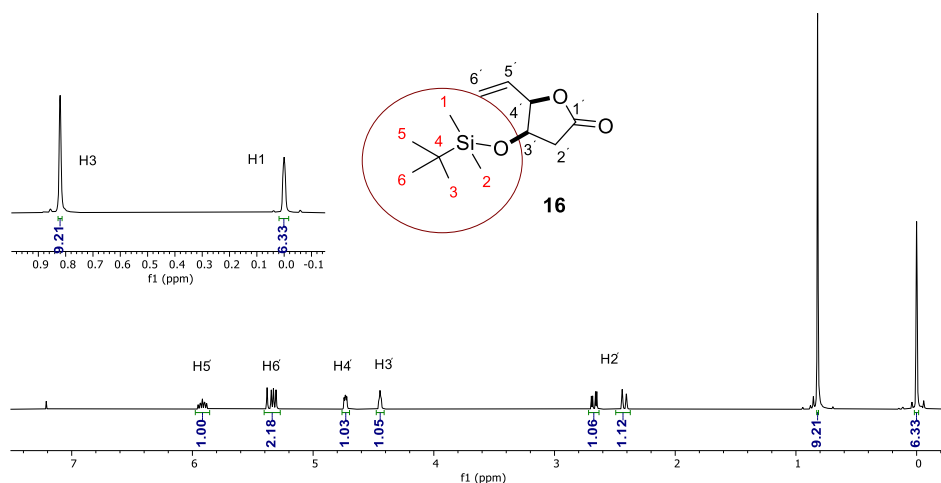


Figura 8: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **16**.

Asimismo, en el espectro de RMN ^{13}C (Figura 12) se localizan las señales correspondientes al grupo metilo del grupo protector; el C1 a -4.9 ppm, la señal correspondiente al C4 en 25.6 ppm y los metilos unidos al C4 en 18 ppm (Figura 9).

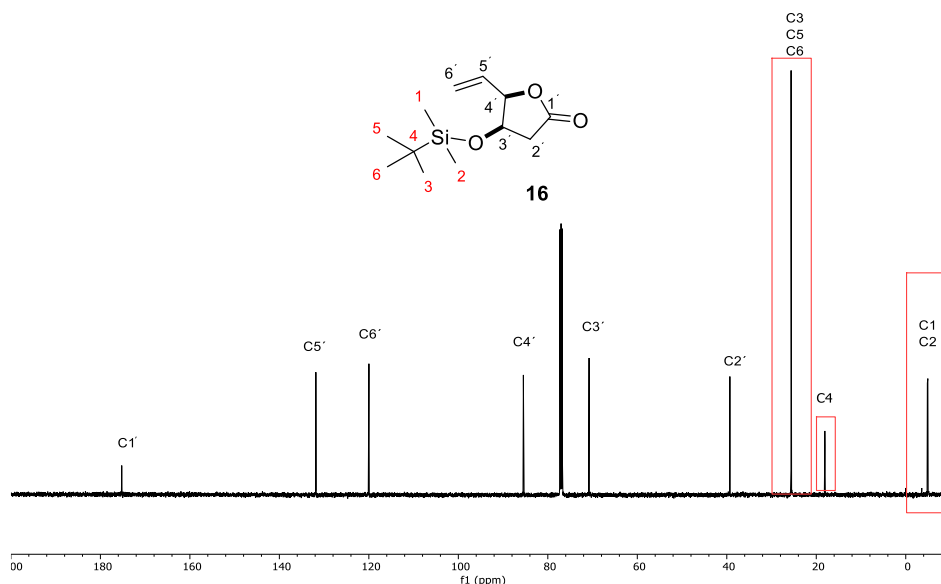
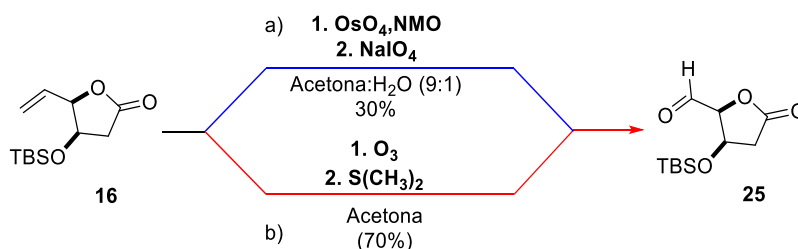


Figura 12: Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **16**.

Una vez confirmada la estructura, se llevó a cabo la ruptura oxidativa de **16** con tetraóxido de osmio en cantidades catalíticas, NMO como Co-oxidante y periodato de sodio en una mezcla (9:1) acetona/agua. Bajo estas condiciones se logro observar al aldehído **25** en un rendimiento del 30% (Esquema 14 ruta a).



Esquema 14: Síntesis del aldehído **25**.

Recordemos que la principal desventaja del uso del tetraóxido de osmio es su alta toxicidad y el gran daño que genera al medio ambiente. Por esta razón, se realizó otro ensayo empleando ozono en acetona como disolvente seguido de la adición de dimetilsulfuro como agente reductor durante 2 h a t.a., obteniendo a **25** en un mejor rendimiento del 70% (Esquema 14 ruta b). Continuando con la síntesis

empleando esta metodología ya que es más efectiva y menos contaminante al prescindir de Osmio.

La estructura del compuesto **25** se corroboró mediante el análisis de RMN de ^1H y ^{13}C en donde observamos la señal característica del hidrógeno perteneciente al grupo aldehído en 9.58 ppm, así como su señal de carbono a 198.3 ppm. Asimismo, se observa la desaparición de las señales pertenecientes a los hidrógenos vinílicos H5' y H6' (5.97ppm) presentes en la materia prima (Figura 13).

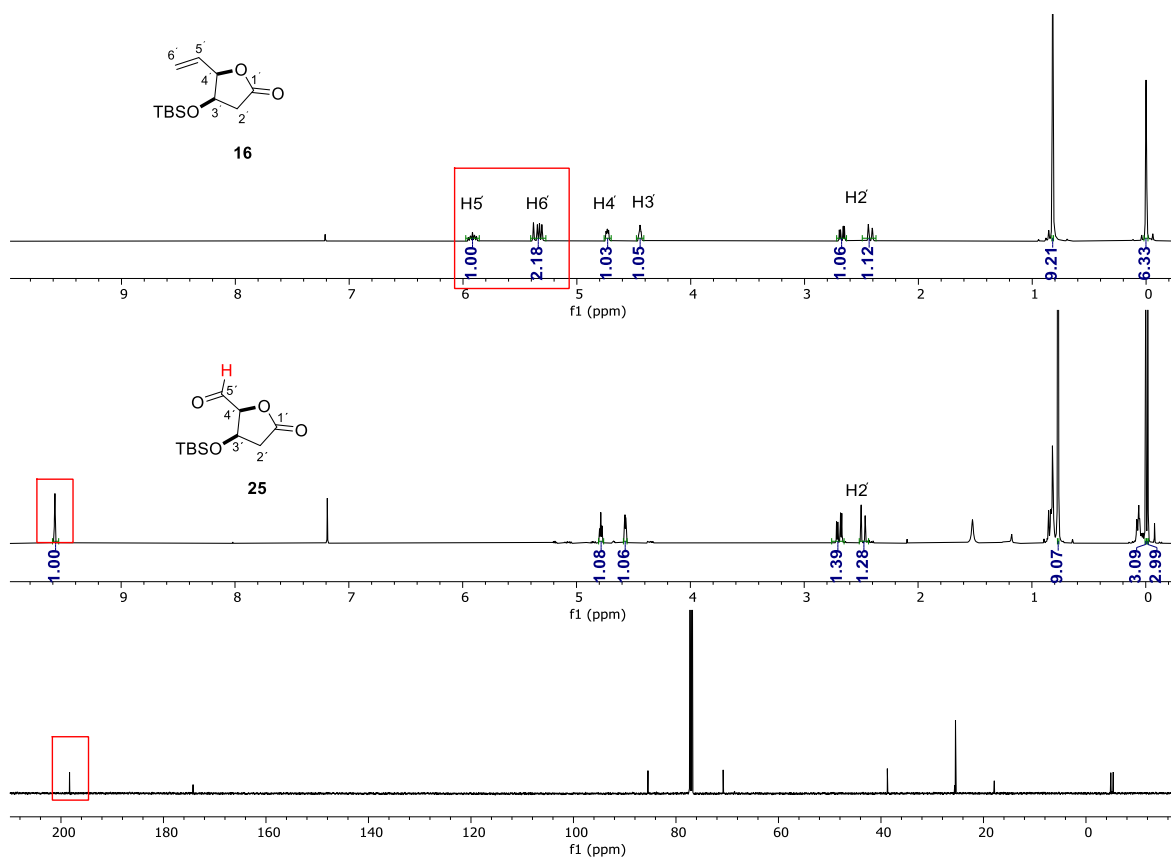
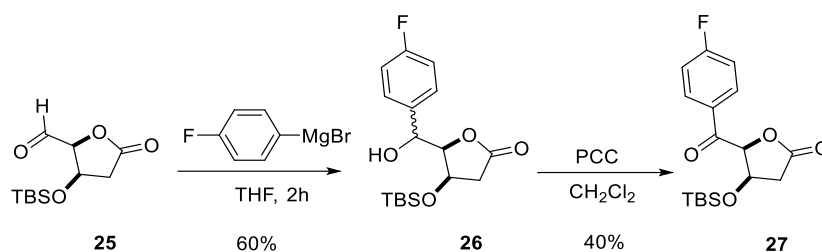


Figura 13: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **25**.

Una vez confirmada la formación del aldehído **25**, se llevó a cabo la adición del *p*-FPhMgBr en THF anhidro, generando la mezcla de epímeros en C5' **26** en un 60% de rendimiento. Consecutivamente, la mezcla de epímeros se sometió sin purificar a una oxidación empleando PCC en diclorometano anhidro, obteniendo en un periodo de 12 h a la cetona **27** en un rendimiento del 40% (Esquema 15).



Esquema 15: Síntesis de la cetona 27.

Estos resultados se corroboraron mediante estudios de RMN ^1H en el cual se puede observar la aparición de las señales correspondientes al fenilo en la zona característica de aromáticos a 7.18 ppm y 8.04 ppm (Figura 14). De la misma forma el espectro de RMN de ^{13}C nos muestra las señales correspondientes al grupo *p*-flurofenilo (115-164 ppm), así como la señal característica del carbonilo de cetona C5' a 192.2 ppm (Figura 14).

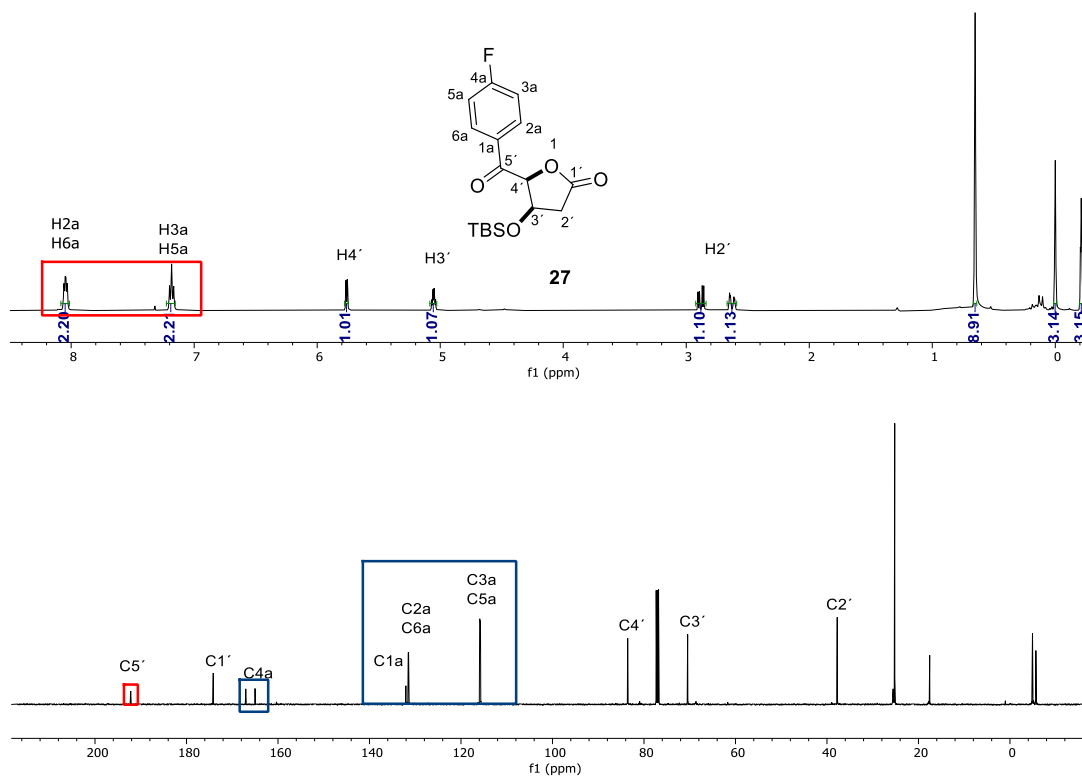
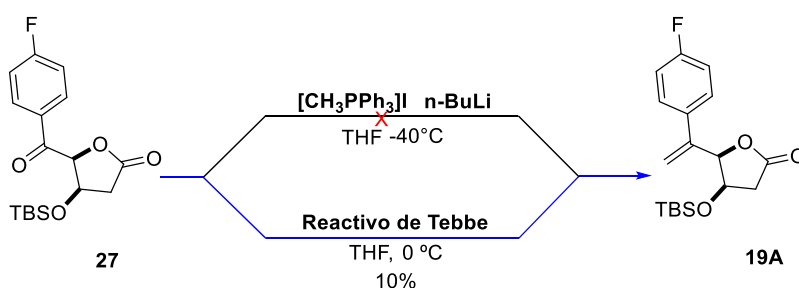


Figura 14: Espectro de RMN ^1H y ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) de 27.

Una vez determinada la estructura del compuesto 27, este se sometió a una reacción de Wittig. Comenzando con la formación del correspondiente iluro de

fósforo con *n*-BuLi a una temperatura de -40 °C se prosiguió a la adición de una solución de la cetona **27** en THF anhidro. Sin embargo, bajo estas condiciones de reacción no se observó al producto de olefinación, sino que se degradó la materia prima (Esquema 16).

Por lo tanto, se empleó otra estrategia para generar el doble enlace la cual consistió en el uso del reactivo de Tebbe ((C₅H₅)₂TiCH₂ClAl(CH₃)₂). Utilizando THF anhidro a 0 °C fuimos capaces de obtener a **19A**, el producto de metilénación de la cetona **27** en rendimiento del 10% (Esquema 16).



Esquema 16: Síntesis de la olefina **19A**.

El análisis espectroscópico de RMN de ¹H y ¹³C nos permitió la caracterización estructural de la olefina **19A**, en donde se observa la presencia de los hidrógenos vinílicos H6' a 5.5 ppm. Asimismo, observamos la desaparición de la señal correspondiente al carbonilo de la cetona en 192.2 ppm y la formación de un nuevo enlace C=C a 115.0 ppm (Figura 15).

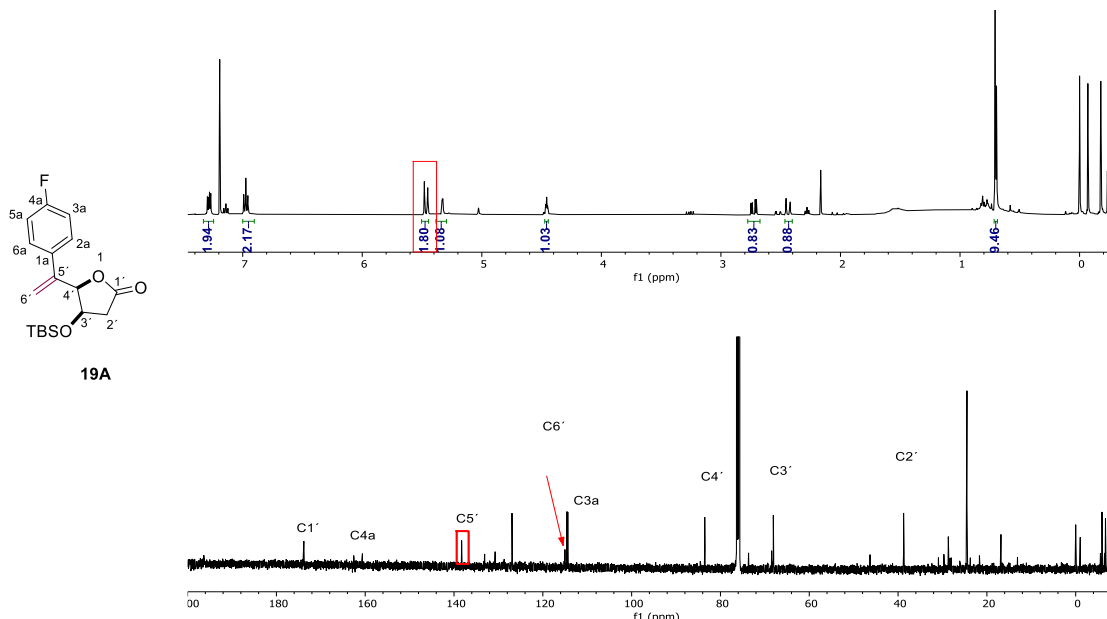
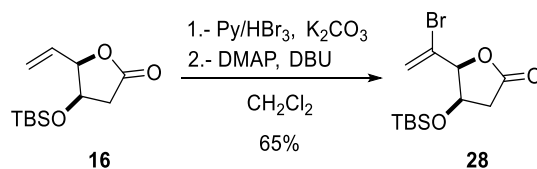


Figura 15: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **19A**.

Síntesis del compuesto **19B** a partir de acoplamiento C-C

En la búsqueda por sintetizar en mejores rendimientos al compuesto **19** se modificó la ruta de aproximación. Basado en lo reportado por Noriki Kutsumura y colaboradores,¹⁴ se decidió emplear un acoplamiento Suzuki–Miyaura sobre la bromo lactona **28** la cual se sintetizó a partir de la lactona **16** (Esquema 17).

Como primer paso se llevó a cabo la bromación del doble enlace presente en **16** empleando al tribromuro de piridinio y carbonato de potasio. Una vez consumida la materia prima procedimos a la siguiente etapa que consistió en la formación del doble enlace vía una eliminación selectiva del Br presente en C6' utilizando como base a la DBU en diclorometano anhidro obteniendo a **28** en un rendimiento global del 65% (Esquema 17).



Esquema 17: Síntesis del compuesto **28**.

La estructura del compuesto **28** se corroboró mediante RMN ^1H en el cual se puede observar la desaparición de la señal correspondiente al H5' en 5.92 ppm debido a la incorporación del bromo en dicha posición. Además, se observan las señales de H6' (5.6 ppm, 6.0 ppm) correspondientes al doble enlace. En el espectro de RMN de ^{13}C podemos confirmar el desplazamiento del C5' de 131.8 a 118.7 (Figura 16).

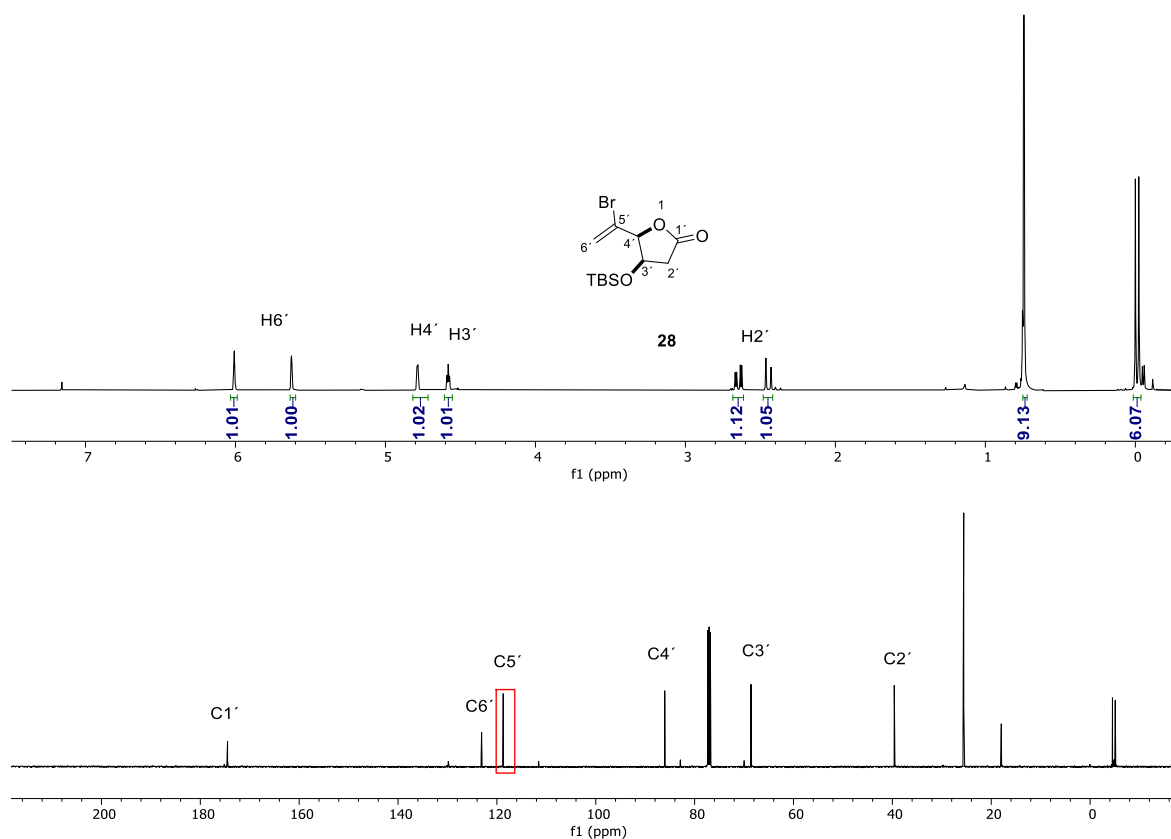
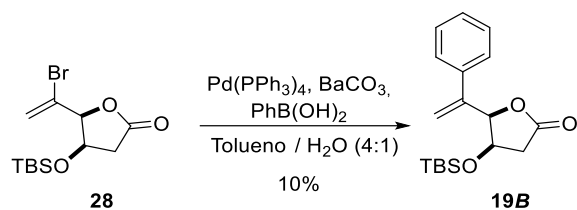


Figura 16: Espectro de RMN ^1H y ^{13}C de **28**.

Una vez obtenido el compuesto **28**, se procedió a llevar a cabo el acoplamiento Suzuki–Miyaura, haciendo reaccionar al compuesto **28** con ácido fenil borónico y carbonato de bario, usando como catalizador al paladio-tetrakis(trifenilfosfina) en una mezcla 4:1 tolueno agua durante 6 h a 100 °C, observando la formación del producto de acoplamiento **19B** en un rendimiento del 10% (Esquema 18).



Esquema 18: Síntesis del compuesto 19B.

De acuerdo con el espectro de RMN ¹H se pueden observar la aparición de las señales correspondientes al fenilo en 7.47 ppm, así como las señales características del doble enlace en 5.45 ppm y 5.52 ppm (H6'), (Figura 17). Por otra parte, en el espectro de RMN ¹³C se observa la aparición de las señales correspondientes al fenilo entre 126.0-128.2 ppm además del desplazamiento de 118.7 a 137.7 del C5' (Figura 17).

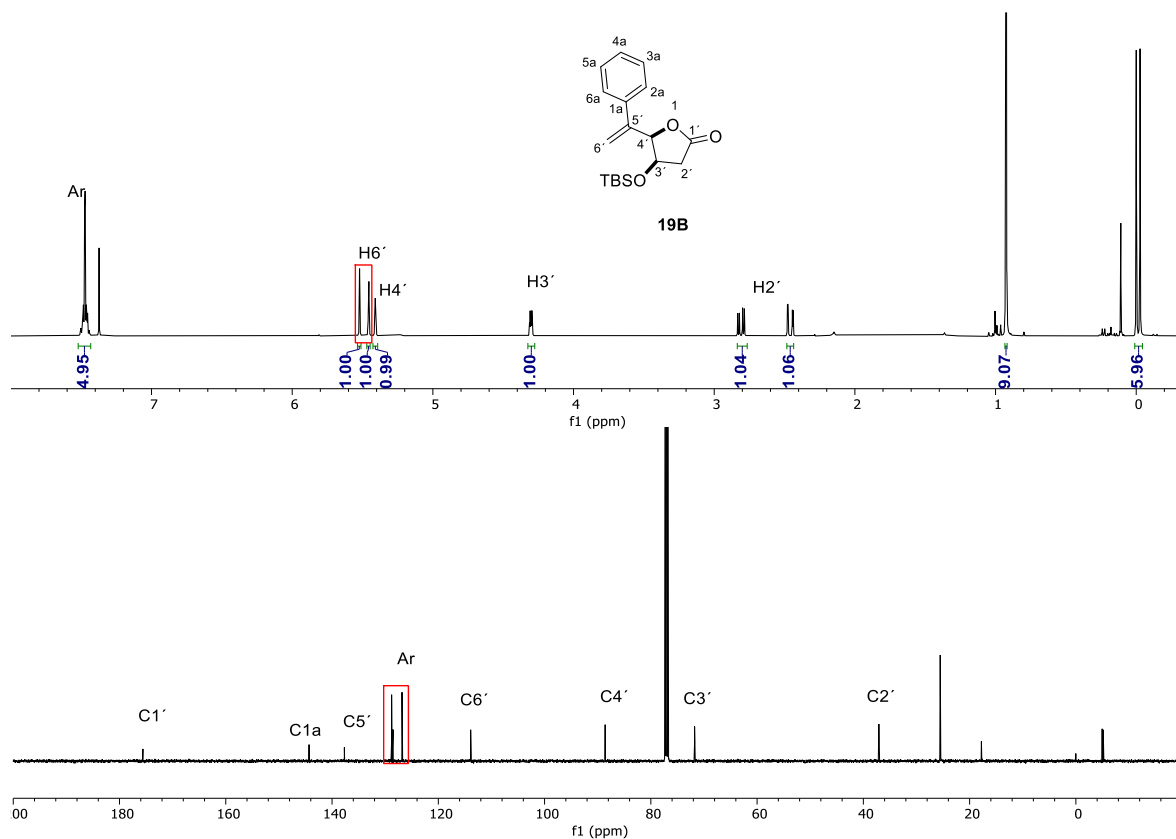
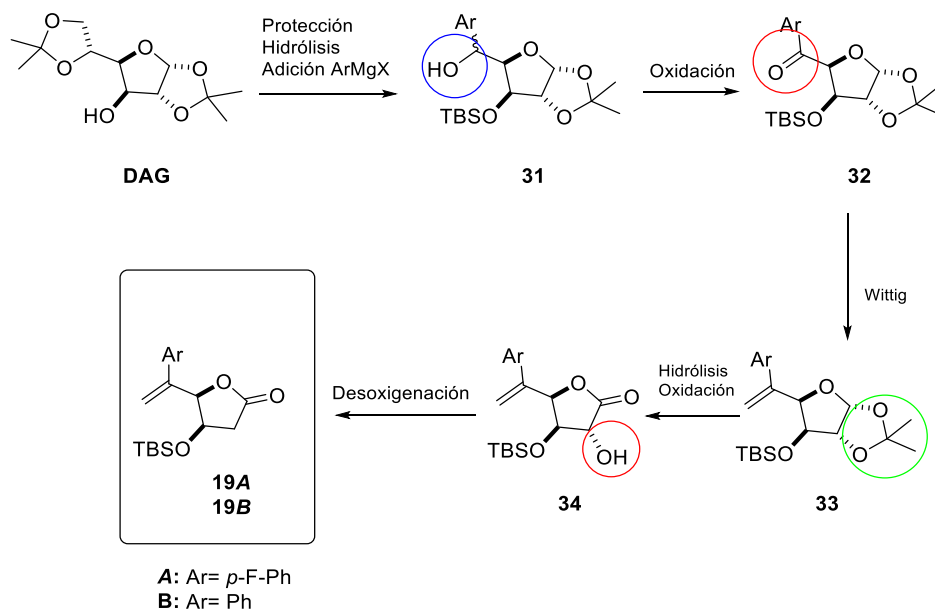


Figura 17: Espectro de RMN ¹H y ¹³C de 19B.

Propuesta sintética del análogo 19 a partir de la diacetona D-glucosa

Hasta este punto, se ha logrado acceder a la lactona **19** por 2 rutas sintéticas diferentes. Sin embargo, no se ha podido optimizar el rendimiento de las reacciones planteadas. Cabe señalar que es necesario obtener a **19** en buenos rendimientos puesto que se pretende llevar a cabo pruebas de adición de reactivo de Grignard. Por lo que es vital encontrar una ruta que permita la síntesis de **19** en mejores rendimientos.

Por lo tanto, se plantea una última ruta de síntesis para la obtención de **19** teniendo como precursor a la diacetona-D-glucosa (DAG), el cual es un reactivo barato y accesible. En esta ruta proponemos llevar a cabo la protección de la DAG seguido de un protocolo de hidrólisis-oxidación y adición nucleofílica de un reactivo de Grignard para la obtención de **31**. La mezcla de **31** se someterá a una reacción de oxidación para la obtención de **32** seguido de una olefinación de Wittig para la síntesis de **33**. A partir de **33** se plantea la hidrólisis del isopropilideno para su posterior oxidación y de esta manera generar a la lactona **34**, la cual solo restaría desoxigenar en la posición 2 para acceder a la lactona **19** (Esquema 19).



Esquema 19: Síntesis del compuesto **19** a partir de la DAG.

Mediante espectroscopía de RMN ^1H y ^{13}C confirmamos la estructura de **32** observando las señales correspondientes al fenilo en 7.12-8.07 ppm, el hidrógeno anomérico a 6.18 ppm, así como de los hidrógenos pertenecientes al anillo del furano (4.43-5.42 ppm), además de las señales del isopropilideno (1.56 y 1.38 ppm) y las del grupo protector *TBS* (0.7, 0 y -0.3 ppm). De la misma forma el espectro de RMN de ^{13}C muestra las señales correspondientes al grupo fenilo (115.62 a 131.6 ppm), así como la señal característica del carbonilo de cetona C5 a 193.2 ppm (Figura 18).

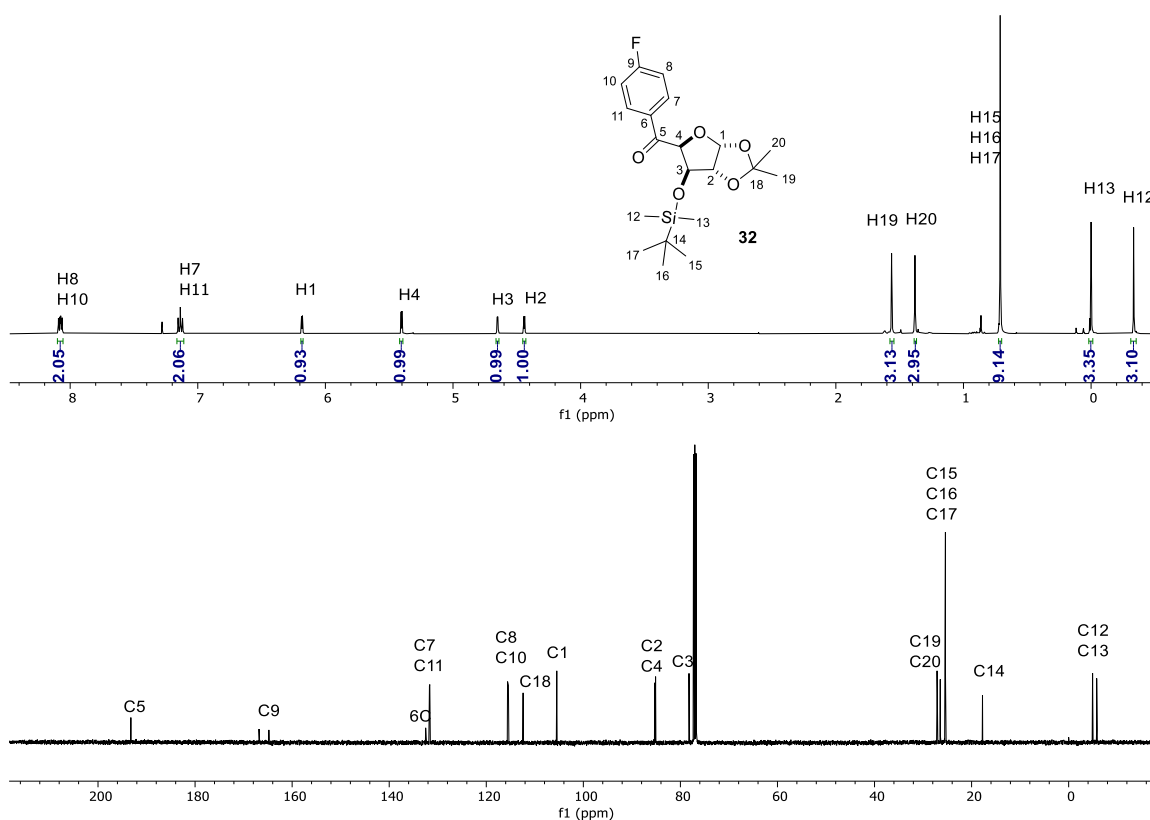
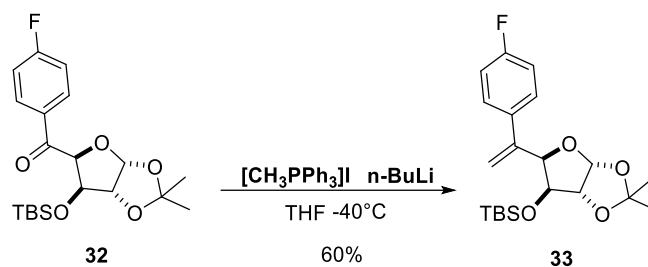


Figura 18: Espectro de RMN ^1H y ^{13}C de **32**.

Una vez determinada la estructura del compuesto **32** este se sometió a una reacción de Wittig, iniciando con la formación del correspondiente iluro de fósforo con *n*-BuLi a una temperatura de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ seguido de la adición de la cetona **32** en THF anhidro como disolvente. Obteniendo al compuesto **33** en un rendimiento del 60% después de la purificación (Esquema 22).



Esquema 22: Síntesis del compuesto 33.

Estos resultados se confirmaron mediante RMN ^1H y ^{13}C en la cual se puede observar la presencia de los hidrógenos vinílicos H21(5.6 ppm) y su señal de carbono a 115 ppm (Figura 19).

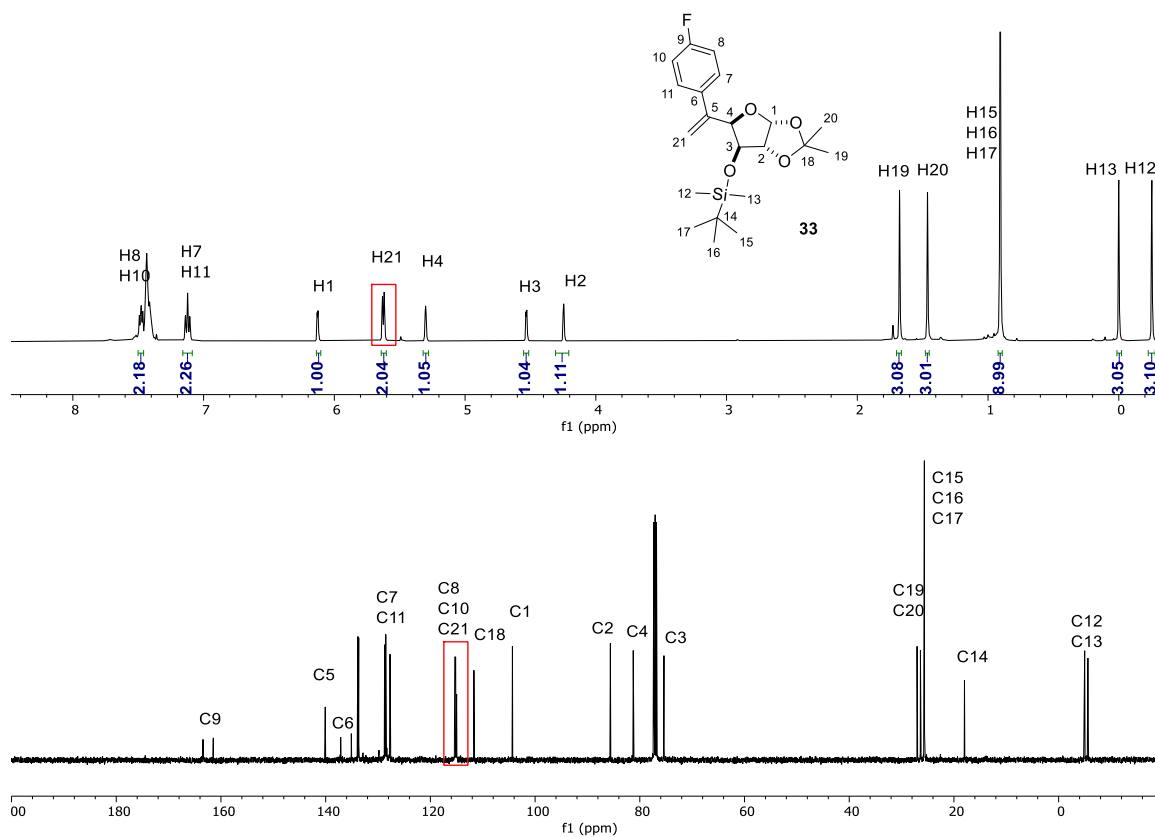
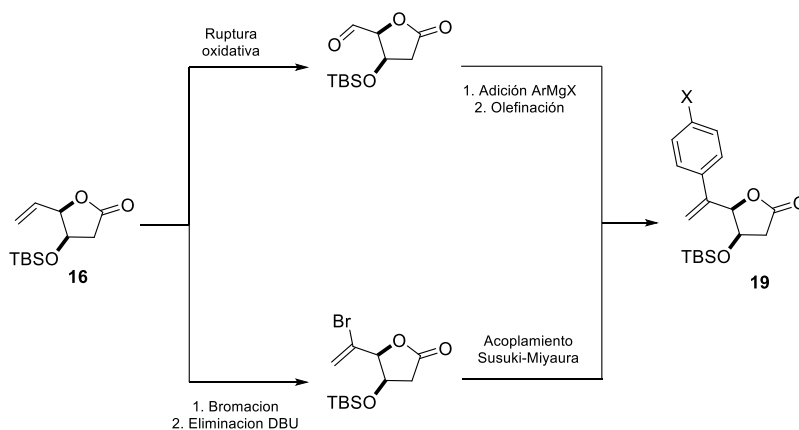


Figura 19: Espectro de RMN ^1H y ^{13}C de 33.

CONCLUSIONES

En este trabajo logramos llevar a cabo la síntesis de la lactona **19** mediante dos rutas sintéticas distintas a partir de la lactona protegida **16** ambas vías la funcionalización del doble enlace presente en la estructura. Por una parte, una estrategia que involucra la ruptura oxidativa, adición del arilmagnesio y olefinación, mientras que por otro lado la bromación de la posición vinílica seguido de un acoplamiento de Suzuki-Miyaura.



Hasta el momento se logró sintetizar el intermediario avanzado **33** propuesto en la nueva ruta sintética planteada a partir de la DAG, por lo que sólo restan unas etapas más de la ruta propuesta para obtener a la lactona **19** en mejores rendimientos.

Asimismo, podemos concluir que los reactivos de Grignard alquílicos pueden ser adicionados en posición vinílica de la β -hidroxi- γ -vinil- γ -lactona. Esto debido a que las condiciones de reacción como la temperatura, el tiempo de reacción y el disolvente son las adecuadas para que lleve a cabo con éxito la adición vinílica de diferentes reactivos de Grignard alquílicos sobre la lactona **16** encontrando que la adición vinílica se favorece conforme la cadena alquílica crece. Se espera más adelante realizar las pruebas con el modelo **19** una vez concluida la síntesis que nos permita obtenerla en cantidades aceptables.

PARTE EXPERIMENTAL

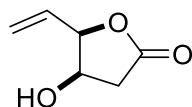
Generalidades

Las reacciones realizadas para la síntesis de los diversos compuestos descritos en este trabajo se realizaron dentro de campanas de extracción bajo una atmósfera de nitrógeno con disolventes anhidros tratados según procedimientos estándar como; hidruro de calcio o sodio metálico según corresponda. Las reacciones, fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF); haciendo uso de reveladores cromatográficos como *p*-anisaldehído, molibdato de amonio y permanganato de potasio.¹⁶

Las extracciones de los productos obtenidos se realizaron utilizando acetato de etilo y/o diclorometano destilados bajo condiciones establecidas. Los crudos de reacción fueron concentrados bajo presión reducida y purificados empleando cromatografía en columna, empleando diversas mezclas de disolventes AcOEt: Hexano como fase móvil y como fase estacionaria gel de sílice.

Los compuestos fueron caracterizados por estudios de RMN de ¹H, ¹³C en un equipo de espectrometría de 500 MHz empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente. Adicionalmente, se llevó a cabo el uso de experimentos bidimensionales como; HSQC, COSY y HMBC para la asignación total de las señales de ¹H, ¹³C de los compuestos sintetizados.¹⁷

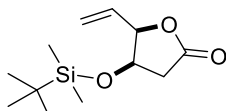
(4*R*,5*R*)-4-Hidroxi-5-vinildihidrofuran-2(3*H*)-ona (15):



En un matraz provisto de una barra magnética se pesan 4.0 g (22.45 mmol) de *D*-glucono- δ -lactona y se adicionan 16.0 mL de bromuro de hidrógeno en ácido acético al 33.0% (HBA). La mezcla de reacción se coloca en agitación a 50 °C durante 1 hora. Seguido de esto, se evapora el exceso de HBA mediante presión reducida. El crudo obtenido se diluye en 40.0 mL de ácido acético al 50%, posteriormente se enfría a -10 °C, durante 1 hora se adicionan 8.07 g (123.49 mmol) de zinc. Una vez adicionado el zinc se deja reaccionar a temperatura ambiente en agitación durante dos 2 horas. Adicionalmente se deja reaccionar a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. Al crudo obtenido se le realizan extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con un sistema Hexano: AcOEt (1:1) obteniendo al compuesto **15** como un líquido amarillento en un 40% de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 2.63 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 18.0, 5.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 5.5, 4.0 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 22.5, 10.5 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 22.5, 17.5 Hz, 2H), 5.97 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 6.0 Hz, 1H); **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 38.6, 69.5, 84.6, 120.9, 130.1, 175.6.

(4*R*,5*R*)-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-5-vinildihidrofuran-2(3*H*)-ona (16):

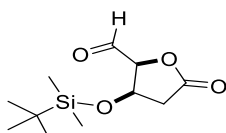


En un matraz provisto de una barra magnética se pesan 1.7 g del compuesto **15**, 2.9 g (19.90 mmol) de cloruro de *tert*butildimetilsilano y 1.8 g (26.54 mmol) de imidazol. Se disuelve todo en cloruro de metileno anhidro. La mezcla de reacción se coloca en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Posteriormente

se adiciona una solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y se realizan extracciones con CH₂Cl₂. La fase orgánica es tratada con Na₂SO₄ y concentrada mediante presión reducida. El concentrado se purifica por cromatografía en columna con un sistema Hexano: AcOEt (12:1) obteniendo al compuesto **16** como un líquido transparente en un 90% de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 2.42 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 17.2, 5.5$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 7.3, 4.5$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 23.0, 10.0$ Hz, 2H), 5.92 (ddd, $J = 25.2, 10.5, 1.5$ Hz, 1H); **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ -4.9, 18, 25.6,34.3, 70.7, 85.4, 119.9, 131.8, 175.2.

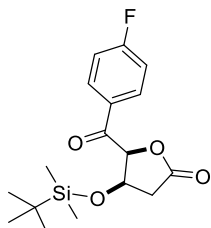
(2S,3R)-3-((*tert*-Butildimetilsilil)-5-oxotetrahidrofurano-2-carbaldehído (25):



En un matraz provisto de una barra magnética se pesan 0.6 g (2.47 mmol) del compuesto **16**, se disuelve todo en AcOEt (10.0 mL) grado reactivo y se coloca en baño de hielo. Posteriormente se burbujea O₃ con un ozonificador, la reacción se monitoreó por cromatografía en placa fina, transcurrido el tiempo de reacción se purga el sistema con N₂ para adicionar 0.36 mL (0.05 mmol) de sulfuro de dimetilo, se deja reaccionar durante 2 h. A continuación, se elimina el exceso de disolvente mediante presión reducida, obteniendo de esta manera al aldehído **25** como un líquido viscoso en un rendimiento del 70%.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.0 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 2.48 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 17.2, 5.5$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 4.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.79 (dd, $J = 11.5, 4.5$ Hz, 1H), 9.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ -5.3, -4.8, 17.9, 25.6,38.8, 70.8, 85.5, 174.2, 198.3.

(4*R*,5*S*)-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-5-(4-fluorobenzoil) dihidrofuran-2(3*H*)-ona (27):

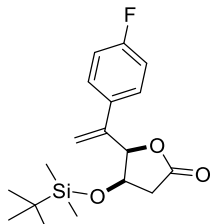


El concentrado de **25** se disuelve en 12.0 mL de THF anhidro en un matraz provisto de una barra magnética. Se coloca en un baño de hielo para adicionar 3.69 mL de una solución de *p*-F-PhMgBr. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente por 2 h. Posteriormente se adicionan 5.0 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se realizan extracciones con CH₂Cl₂. La fase orgánica es tratada con Na₂SO₄ y concentrada mediante presión reducida, obteniendo a los alcoholes correspondientes. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con un sistema Hexano: AcOEt (3:1), obteniendo a los alcoholes correspondientes **26** en un 70% de rendimiento.

En un matraz de dos bocas, con una barra magnética y un refrigerante recto en posición de reflujo, se pesan 0.23 mmol de PCC, se adiciona una solución de los alcoholes correspondientes **26** (0.153 mmol) en 8.0 mL de CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla de reacción se lleva a reflujo moderado durante 12 h. Posteriormente se filtra por una capa de celite y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con un sistema Hexano: AcOEt (3:1), obteniendo al compuesto **27** como un sólido blanco en un 40% de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ -0.21 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.65 (s, 9H), 2.62 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 17.2, 6.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 6.0, 4.5 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 5.5, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 7.18 (ddd, *J* = 12.0, 7.0, 5.5 Hz, 1H); **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ -5.7, -4.9, 17.5, 25.2, 37.8, 70.5, 83.6, 115.9, 131.5, 165, 174.2, 192.2

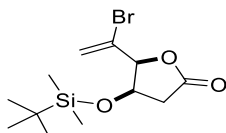
(4*R*,5*R*)-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-5-(1-(4-fluorofenil) vinil) dihidrofuran-2(3*H*)-ona (19A):



En un matraz suministrado con una barra magnética se pesan 0.15 mmol del compuesto **27** y se disuelve en 1.0 mL de THF anhidro, posteriormente se le coloca en un baño de hielo y se adiciona gota a gota 0.87 mL (0.44 mmol) del reactivo de Tebbe. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a 0 °C por 2 h. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionan 2.0 mL de hidróxido de sodio al 10% y se realizan extracciones con CH₂Cl₂. La fase orgánica es tratada con Na₂SO₄ y concentrada mediante presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con un sistema Hexano: AcOEt (10:1), obteniendo a la olefina **19A** en un rendimiento del 10%.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ -0.07 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.71 (s, 9H), 2.44 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 17.2, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (ddd, J = 1.6, 3.9, 5.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.28 (m, 2H) ;
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ -5.1, -4.9, 18.1, 25.8, 40.0, 69.4, 84.8, 115.8, 116.3, 128.2, 134.4, 139.6, 161.9, 163.8, 173.8.

(4*R*,5*S*)-5-(1-Bromovinil)-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi) dihidrofuran-2(3*H*)-ona (28):

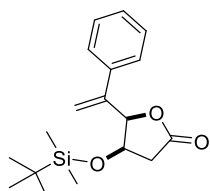


En un matraz provisto de una barra magnética, se pesan 0.12 g del compuesto **16**, 0.32 g de tribromuro de piridinio y 0.08 g carbonato de potasio, se

disuelve en 2.0 mL de diclorometano anhidro. La mezcla de reacción se coloca en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente se coloca un baño de hielo y se adicionan 0.06 g de DMAP y 0.22 mL de DBU. La nueva mezcla de reacción se coloca en un baño de aceite a 60 °C durante 3 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionan 3.0 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se realizan extracciones con CH₂Cl₂. La fase orgánica es tratada con Na₂SO₄ y concentrada mediante presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con un sistema Hexano: AcOEt (8:1), obteniendo al compuesto **28** como un sólido blanco en un 65% de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.02 (s, 3H), 0.0 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 2.45 (dd, *J* = 1.2, 17.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 17.1, 4.9 Hz, 1H), 4.58 (ddd, *J* = 4.9, 3.5, 1.2 Hz, 1H), 4.79 (m, 1H), 5.63 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H) 6.01 (d, 1.9 Hz 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ -5.1, -4.5, 18.0, 25.6, 39.6, 68.6, 86.0, 118.7, 123.1, 174.5.

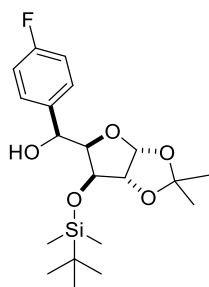
(4*R*,5*R*)-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-5-(1-fenilvinil) dihidrofuran-2(3*H*)-ona (19*B*):



En un tubo con tapa rosca provisto de una barra magnética se pesan 0.04 g del compuesto **28** (0.124 mmol), 0.01 g (0.0123 mmol) del catalizador de Pd, 0.05 g (0.25 mmol) de carbonato de bario y 0.08 (0.25 mmol) ácido fenilborónico, se disuelve en 0.2 mL de H₂O y 0.6 mL de tolueno. La mezcla de reacción se lleva a 60 °C durante 6 horas, transcurrido el tiempo de reacción se filtra por una capa de celite y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con un sistema Hexano: AcOEt (12:1), obteniendo a la olefina **19*B*** en un rendimiento del 10%.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 2.46 (dd, J = 17.5, 2.5 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 17.0, 6.0 Hz 1H), 4.30 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H) 5.52 (s, J = 1.5 Hz, 1H) 7.47 (m, 5H);
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ -5.1, -4.9, 17.8, 25.5, 37.1, 71.8, 88.6, 113.9, 126.8, 128.5, 137.7, 144.3 175.6.

Método secuencial para la obtención de los alcoholes (31):



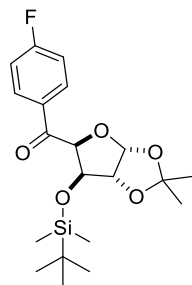
A una solución de ácido peryódico (5.25 g, 23.0 mmol) en AcOEt anhidro (20.0 mL); se adiciona una solución del compuesto **29** (5.0 g, 13.4 mmol) disuelto en 30.0 mL de AcOEt. La mezcla de reacción se coloca en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se adiciona una solución saturada de Na₂CO₃ (10.0 mL) y se realizan extracciones con AcOEt. La fase orgánica es tratada con Na₂SO₄ y concentrada mediante presión reducida.

El crudo de reacción correspondiente al aldehído **30**, se disuelve en 30.0 mL de THF anhidro y se lleva a una temperatura de 0 °C. Posteriormente se adiciona el PhMgBr (33.5 mmol). Después de 5 horas de reacción, la mezcla se neutraliza con una solución saturada de NH₄Cl. Posteriormente se extrae utilizando CH₂Cl₂ y AcOEt. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra mediante presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con un sistema Hexano: AcOEt en una proporción 4:1, Obteniendo a los correspondientes epímeros **31** como un aceite incoloro en un rendimiento del 65%.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 4.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.42 (m,

2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ -5.2, -4.4, 17.9, 25.7, 26.4, 26.9, 71.8, 83.6, 85.6, 115.2, 129.0, 135.8, 161.6, 163.5

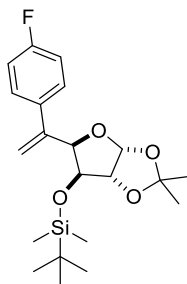
Procedimiento general para la obtención de la cetona (32):



En un matraz de dos bocas con una barra magnética y un refrigerante recto en posición de reflujo, se pesan 11.87 mmol de PCC; se adiciona una solución de los alcoholes correspondientes **31** (4.76 mmol) en 45.0 mL de CH_2Cl_2 anhidro, la mezcla de reacción se lleva a reflujo moderado durante 12 h. Posteriormente se filtra por una capa de celite, se hacen lavados con CH_2Cl_2 y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con un sistema Hexano: AcOEt (8:1), obteniendo al compuesto **32** como un sólido blanco en un 80% de rendimiento.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ -0.33 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.71 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 4.44 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 8.08 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ -5.8, -4.9, 17.8, 25.4, 26.5, 27.1, 78.2, 85.1, 105.5, 112.4, 115.6, 131.7, 164.8, 166.8, 193.2

Procedimiento general para la obtención de la olefina (33):



A una suspensión yoduro de metil trifenilfosfonio (2.04g, 5.04 mmol) en THF anhidro (30.0 mL) se le adicionan gota a gota 2.8 mL de *n*BuLi (2.5 M, 7.03 mmol) a -40 °C, la mezcla de reacción se deja en agitación por 10 min a la misma temperatura y posteriormente se adiciona una solución del compuesto **32** (1.0 g, 2.52 mmol) en THF (20.0 mL). La mezcla de reacción se mantiene en agitación a -40 °C durante 1 h y posteriormente se coloca en agitación a temperatura ambiente durante 6 h. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se neutraliza con una solución saturada de NH₄Cl. Posteriormente se extrae utilizando CH₂Cl₂. La fase orgánica es tratada con Na₂SO₄ y concentrada mediante presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con un sistema Hexano: AcOEt (15:1), obteniendo a la olefina **33** como un líquido amarillo en un 60% de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ -0.25 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.46 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 4.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 6.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.48 (m, 2H);
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ -5.5, -5.0, 18.0, 25.6, 26.4, 27.0, 75.4, 81.3, 85.6, 104.3, 115.2, 128.7, 133.8, 140.1, 161.5, 163.4

Procedimiento estándar para la formación de un RMgX

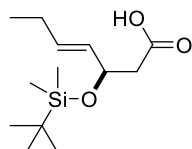
En un matraz provisto de una barra magnética se pesa Mg (0.1 g, 5.0 mmol), posteriormente se deja 2 h en la estufa de calentamiento, pasado el tiempo se le coloca un tapón y se flamea el matraz con una lámpara de alcohol, con la finalidad

de activar el Mg, posteriormente se adicionan 5.0 mL de éter etílico anhidro y en el transcurso de 1 h se adiciona el correspondiente halogenuro de alquilo (5.0 mmol). Adicionalmente se deja reaccionar 30 min. Se obtiene al RMgI en una concentración [1M] con un color gris.

Procedimiento general de adición vinílica de reactivos de Grignard

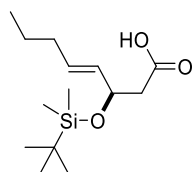
En un matraz provisto de una barra magnética se pesa la lactona de Rodney **16** (0.05 g, 0.21 mmol), se disuelve en 2.7 mL de tolueno y 0.53 mL de Éter etílico anhidro, se lleva a una temperatura de 0 °C y posteriormente se adiciona el correspondiente RMgX (3 eq) en el transcurso de 15 min. Después de 30 min de reacción, la mezcla se neutraliza con una solución saturada de NH₄Cl. Posteriormente se extrae utilizando AcOEt. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra mediante presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con un sistema Hexano: AcOEt (10:1), obteniendo a los correspondientes productos de adición vinílica:

Ácido (*R,E*)-3-((*tert*-Butildimetilsilil) oxi) hept-4-enoico (**18a**):



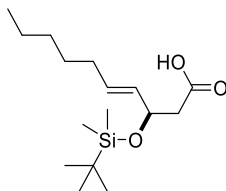
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.97 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 4.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 15.4, 6.5 Hz, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ -5.1, -4.2, 13.3, 18.0, 25.7, 43.3, 70.7, 130.1, 134.0, 174.9

Ácido (*R,E*)-3-((*tert*-Butildimetilsilil) oxi) oct-4-enoico (**18b**):



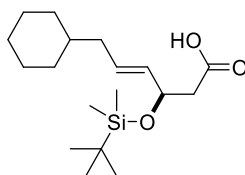
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (dd, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 4.47 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 14.8, 6.9 Hz, 1H); **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ -5.1, -4.2, 13.6, 18.1, 25.7, 34.1, 43.5, 70.6, 131.4, 132.1, 176.2

Ácido (*R,E*)-3-((*tert*-Butildimetilsilil) oxi) dec-4-enoico (18d):



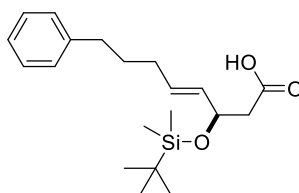
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (s, 6H), 0.83 (s, 12H), 1.27 (m, 6H), 1.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 15.5, 6.8 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 15.0, 7.0 Hz, 1H); **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ -5.0, -4.3, 14.1, 18.1, 22.5, 25.8, 28.8, 31.4, 32.0, 70.7, 131.5, 132.0, 175.4

Ácido (*R,E*)-3-((*tert*-Butildimetilsilil) oxi)-6-ciclohexilhex-4-enoico (18e):



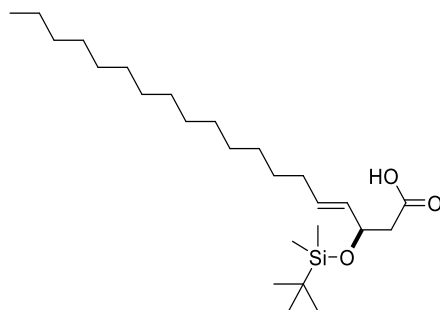
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 6H), 0.81 (s, 9H), 1.14 (m, 5H), 1.62 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 4.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 30.0, 8.0 Hz, 1H); **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ -5.1, -4.3, 18.1, 25.7, 26.3, 37.8, 40.0, 43.7, 70.6, 130.7, 132.4, 176.8.

Ácido (*R,E*)-3-((*tert*-Butildimetilsilil) oxi)-8-feniloct-4-enoico (18f):



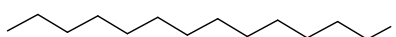
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (s, 6H), 0.81 (s, 9H), 1.61 (m, 2H), 1.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), , 2.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 15.4, 7.0$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.08 (m, 3H), 7.19 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ -5.1, -4.3, 18.1, 25.7, 30.8, 31.6, 35.3, 43.2, 70.5, 125.8, 128.8, 131.5, 131.9, 142.2, 176.0

Ácido (R,E)-3-((*terc*-Butildimetilsilil) oxil) nonadec-4-enoico (18g):



^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (s, 6H), 0.81 (s, 12H), 1.18 (m, 24H), 1.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H), 5.59 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ -5.1, -4.2, 14.1, 18.0, 22.7, 25.7, 29.0, 29.2, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 32.0, 43.0, 70.7, 130.7, 132.9, 174.0

1-Yodotridecano:



En un matraz de dos bocas con una barra magnética y un refrigerante recto en posición de reflujo, se pesan 0.88 g de yoduro de potasio, posteriormente se añaden 40.0 mL de acetona grado reactivo, posteriormente se adicionan 0.97 mL (3.8 mmol) de 1-Bromotridecano. La mezcla de reacción se lleva a reflujo moderado durante 3 h. Transcurrido el tiempo de reacción se filtra en un papel filtro y se enjuaga varias veces con acetona. El filtrado se concentra a presión reducida. Se obtiene al compuesto **24** como un líquido café en un 90% de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.27 (m, 18H), 1.38 (m, 2H), 1.82 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H); **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 7.5, 14.2, 22.7, 28.6, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 30.6, 32.0, 33.6

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Donna, M. Huryn. *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, 49-75.
- [2] Blomberg, C.; Mosher, H. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *13*, 519–522.
- [3] Richey, Herman Glenn. *Grignard Reagents: New Developments*. Wiley **2000**, ISBN 0471999083.
- [4] Rappoport, Z.; Marek, I. *The Chemistry of Organomagnesium Compounds* **2008**.
- [5] Kohler Ber. *Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 1203-1208.
- [6] Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. "Grignard Reactions of Organometallic Substances"; *Prentice-Hall, Inc.*: New York **1954**; Capítulo VI, Tabla VI-XVI (pp. 198-218).
- [7] G. E. Keck.; E. J. Enholm.; J. B. Yates.; M. R. Wiley. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4079.
- [8] Totani, K.; Nagatsuka, T.; Takao, K.; Ohba, S.; Tadano, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1447.
- [9] Silverman, G. S.; Rakita, P. E. *Handbook of Grignard Reagents*; *CRC Press*: New York, **1996**.
- [10] E. Amoah.; R. K. Dieter. *Org. Chem.* **2017**, *82*, 2870–2888.
- [11] Peltzer, R. M.; Gauss, J.; Eisenstein, O.; Cascella, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2984–2994.
- [12] Seyferth, D. *Organometallics* **2009**, *28*, 1598–1605.
- [13] Rodney A. F, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 634-645.
- [14] Kutsumura N.; Niwa K.; Saito T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 15, 3316–3319.
- [15] Sartillo, F.; Sánchez, M.; Cruz, S.; Quintero, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4077–4083.
- [16] Perrin, D; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Cuarta edición. 1997, Butterworth-Heinemann, Oxford.
- [17] Gottlieb, H. E; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.