



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Estudios sobre la síntesis de la perezona

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

QFB. Juan Luis Alva Retana

Dr. José Manuel Méndez Stivalet
Facultad de Química

Ciudad de México, noviembre del 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A mi *Alma Mater*, la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química, por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de Licenciatura y permitirme desarrollar mi proyecto de Tesis para obtener el grado en Maestro en Ciencias.

Quisiera agradecer de forma especial:

al Dr. Alfredo Vázquez Martínez por ser mi mentor y amigo.

al M. en C José Manuel Méndez Stivalet por su asesoría.

A CONACyT por la beca otorgada No.596796.

A mi jurado por todas sus aportaciones.

A mis padres y hermano por su apoyo y amor incondicional.

A mis amigos por su apoyo; Edgar Bonilla Reyes, Itzel Alonso Vanegas, Diego Fernando Madroñero Carvajal y Jesús Arturo Vite Mendoza.

A todos mis amigos y compañeros del laboratorio 207.

Este trabajo fue realizado en la Facultad de Química, edificio B, división de Estudios de Posgrado, Laboratorio 207, bajo la dirección del M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

El presente trabajo fue presentado en el 52° Congreso Mexicano de Química de la Sociedad Química de México en octubre del 2017.

Abreviaturas

aq.	Acuoso
TFA	Ácido trifluoroacético
Ac ₂ O	Anhídrido acético
anh.	Anhidro
AIBN	Azobisisobutironitrilo
MOMCl	Clorometil metil éter
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
(<i>R</i>)-(<i>Sp</i>)-Josiphos	(<i>R</i>)-1-[(<i>Sp</i>)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilciclohexilfosfina
(<i>S</i>)-(<i>Rp</i>)-Josiphos	(<i>S</i>)-1-[(<i>Rp</i>)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilciclohexilfosfina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
Et ₂ O	Éter etílico
CPME	Metoxiciclopentano
B ₂ Pin ₂	4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano
RMN- ¹¹ B	Resonancia magnética nuclear de boro once {11}
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece {13}
RMN- ¹⁹ F	Resonancia magnética nuclear de fluor diecinueve {19}
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón {1}
rpm	Revoluciones por minuto
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	Tetrametiletildiamina
Tol.	Tolueno

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

Tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)

Tabla de contenido

1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1 Generalidades de la perezona.....	3
2.2 Estudios sintéticos de la perezona.....	5
2.3 Síntesis de pitiol a partir de sulcatol	12
2.4 Reacciones de acoplamiento cruzado.....	14
2.4.1 Reacción de Suzuki-Miyaura	14
2.3.2 Reacción de Grignard	16
2.3.3 Especies organolitiadas	19
3. Objetivos	22
3.1 General:.....	22
3.2 Particulares:	22
4. Resultados y Discusión	23
4.1 Estrategia inicial	23
4.1.1 Análisis retrosintético	23
4.1.2 Resultados.....	24
4.2 Organolitiados.....	25
4.3 Cuarta aproximación sintética	32
4.4 Quinta aproximación sintética	34
4.3 Organomagnesianos	42
4.4 Trifluoroboratos	49
5. Prospectivas del presente trabajo	60
6. Conclusiones	61
7. Parte experimental.....	63
8. Bibliografía	78

1. Introducción

La perezona (**1**) es una quinona sesquiterpénica, que tiene como sustituyentes un grupo hidroxilo, un metilo y una cadena alquílica de ocho átomos de carbono en posiciones 3, 5 y 2 respectivamente, la cual presenta un centro estereogénico de configuración absoluta (*R*) (Figura 1).

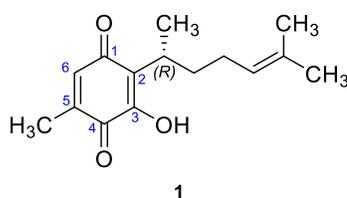


Figura 1. Estructura de la (*R*)-perezona (**1**).

Este compuesto fue aislado por primera vez en 1852 por el insigne químico mexicano Leopoldo Río de la Loza¹ a partir una planta del género *Perezia* *sp* perteneciente a la familia *Astaraceae*. Recientemente, se ha renombrado dicho género como *Acourtia* *sp*. Esta molécula ha sido objeto de diversos estudios estructurales y de reactividad que condujeron a su primera síntesis reportada² en 1965. En 1985 la estrategia de síntesis fue mejorada³ empero el producto resulto ser nuevamente un racemato. La estructura correcta de la perezona se determinó utilizando técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN).⁴ Su estructura cristalina se reportó en 1986.⁵

En la medicina tradicional mexicana, las raíces de *perizia* se emplean en la preparación de bebidas laxantes, diuréticas, analgésicas y regenerativas.⁶ La perezona ha mostrado tener

¹ Río de la Loza, L.; Disertación presentada a la Academia de Medicina México, October 30th, **1852**.

² Cortés, E.; Salmón, M.; Walls, F., *Bol. Inst. Quim. Univ. Nal. Autón. Méx.* **1965**, XVII, 19.

³ Sánchez, I. H.; Mendoza, S.; Calderón, M.; Larraza, M. I.; Flores, H. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5077.

⁴ Walls, F.; Salmón, M.; Padilla, J.; Joseph-Nathan, P.; Romo, J. *Bol. Inst. Quim. Univ. Nal. Autón. Méx.* **1965**, XVII, 3; Wagner, E. R.; Moss, R. D.; Brooker, R. M.; Heeschen, J. P.; Potts, W. J.; Dilling, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 47, 4233; Archer, D. A.; Thomson, R. H. *Chem. Commun.* **1965**, 14, 354.

⁵ Soriano-García, M.; Toscano, R. A.; Flores-Valverde, E.; Montoya-Vega, F.; López-Celis, I. *Acta Cryst.* **1986**, C42, 327.

⁶ Hernández Magaña R.; Gally Jorda M. *Plantas medicinales: usos y dosificación de las 184 plantas más usadas en América Latina*. Ed. Pax: Ciudad de México, **2000**.

diversos efectos en sistemas biológicos; por ejemplo, actividad hipoglucemiante⁷ e inhibición de la agregación plaquetaria,⁸ promoción de la liberación de Ca²⁺ mitocondrial manteniendo la producción de ATP durante la reperfusión⁹ y en procesos de relajación del músculo liso,¹⁰ entre otras.

A pesar de que la perezona fue aislada por primera vez hace más de 160 años, hasta el momento sólo se han reportado tres síntesis que permiten su obtención en forma racémica a partir de productos químicos comerciales. La primera síntesis mencionada, reportada por Walls *et. al.*² permitió obtener perezona (**1**) en muy bajo rendimiento, partiendo de 1,3-dimetoxitolueno. Posteriormente, Sánchez *et. al.*³ reportaron la segunda síntesis racémica para la perezona con un rendimiento global del 18%. En este caso, se utilizó 5-bromopiperonal como materia prima y una de oxidación mediada por Ag₂O/HNO₃ como reacción clave. Por su parte, More¹¹ explotó la reactividad de los *o*-quinodimetanos como estrategia para obtener la perezona y otros compuestos estructuralmente relacionados, en rendimientos moderados. En esta ruta sintética, los precursores fueron obtenidos mediante síntesis largas y tediosas.

En el presente trabajo se plantean diferentes rutas sintéticas utilizando como paso clave la formación de un enlace C(sp²)-C(sp³) mediante reacciones de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura con control estereoquímico del producto de acoplamiento, así como el uso de organocompuestos (organolitados y organomagnesianos) para formar dicho enlace clave, con la finalidad de obtener la perezona (**1**) de forma más eficiente y enantioméricamente pura.

El presente trabajo forma parte de un proyecto sobre la síntesis y algunas transformaciones químicas de la perezona en colaboración con el estudiante de Doctorado Edgar Bonilla Reyes.

⁷ Alarcón-Aguilar, F. J.; Román-Ramos, R.; Jiménez-Estrada, M.; Reyes-Chilpa, R.; González-Paredes, B.; Flores-Saenz, J. L. *J. Ethnopharmacol*, **1997**, *55*, 171.

⁸ De la Peña, A.; Izaguirre, R.; Baños, G.; Viveros, M.; Enríquez, R. G.; Fernández, J. M. *Phytomedicine* **2001**, *8*, 465.

⁹ Téllez, J. F.; Carvajal, K.; Cruz, D.; Cáramez, A.; Chávez, E. *Life Sci.* **1999**, *65*, 1615.

¹⁰ Enríquez, R.; Ortega, J.; Lozoya, X. *J. Ethnopharmacol*, **1980**, *2*, 389.

¹¹ Enhsen, A.; Karabelas, K.; Heerding, J. M.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1177.

2. Antecedentes

2.1 Generalidades de la perezona.

La perezona (**1**) es un sesquiterpeno que fue aislado por primera vez en 1852 en la Ciudad de México por el Dr. Leopoldo Río de la Loza, al cual llamó ácido pipitzahóico, debido a que provenía de una raíz ampliamente utilizada por los indígenas de México con fines medicinales, conocida como pipitzahuac (Figura 2).

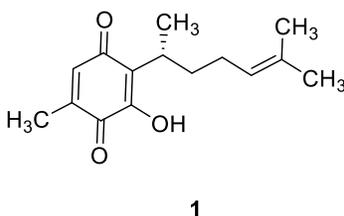


Figura 2. Estructura de la (R)-perezona (1).

En los escritos recopilados del Dr. Leopoldo Río de la Loza en 1852, por orden de Justo Sierra,¹² se menciona a la perezona por primera vez de la siguiente manera:

“Pretendo dar a conocer un nuevo principio inmediato, curioso por su aspecto, precioso por las reacciones que presenta y útil por la acción que ejerce sobre el organismo. A este nuevo principio, que tengo el honor de presentar, con la cristalización que le es propia, he dado el nombre de ácido pipitzahóico, para conservar el mexicano, que tal vez cambiaré por el eupatórico, sin duda más científico, si encuentro al ácido en las otras especies del mismo género. Entretanto, séame permitido que deje consignada en este escrito una breve historia que contenga los nombres de las personas que me han proporcionado la bella oportunidad de ocuparme de un adelanto nacional.”

Los primeros resultados analíticos de la perezona fueron obtenidos por Weld¹³ y publicados en 1855. En ellos se observa una considerable congruencia entre los valores

¹² J. M. Noriega, *Escritos de Leopoldo Río de la Loza. Secretaría de Instrucción Pública y Bellas Artes, Imp. Escalante, 1911, México.*

teóricos y los experimentales, aunque se llega a la conclusión de que la fórmula mínima deber de ser $C_{15}H_{20}O_3$ en lugar de $C_{30}H_{20}O_6$. Esto se debió a la controversia de la época respecto a la equivalencia química de los elementos,¹⁴ que se resolvió en los años posteriores.

Desde su descubrimiento, la perezona ha sido objeto de numerosos estudios: en 1854 Vigener, en una sesión de la Sociedad del Bajo Rhin en Bonn, hizo una amplia descripción de la sustancia, lo que generó que una serie de estudios sintéticos fueran efectuados en un corto periodo de tiempo por diversos investigadores como Mylius,¹⁵ Anschutz,¹⁶ y Leather¹⁷ en 1885 y 1886. En 1913 Fichter y colaboradores proponen las primeras estructuras para la perezona (**1**), la hidroxiperezona (**2**) y la perizinona (**3**) (Figura 3). En 1913, en Inglaterra Remfry¹⁸ preparó una nueva serie de derivados tricíclicos cristalinos de β -pipitzol **4b**.

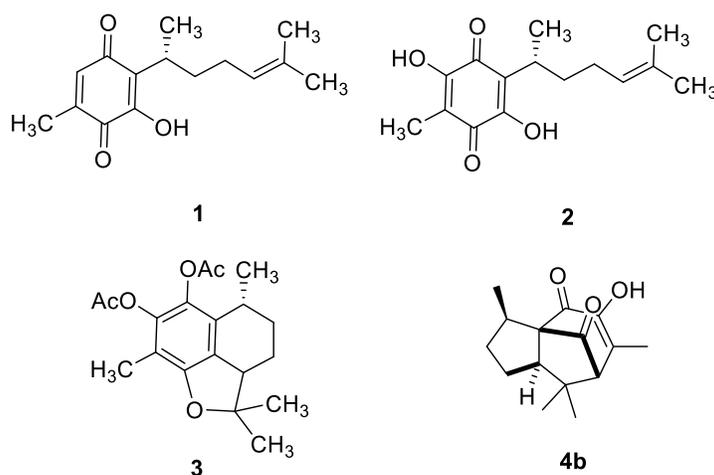


Figura 3. Estructuras de (*R*)-perezona (1), hidroxiperezona (2), perizinona (3) y derivado tricíclico de β -pipitzol (4b).

¹³ M. C. Weld, *Ann.*, **1855**, 95, 188.

¹⁴ Hiebert, E. H. *J. Chem. Educ.*, **1950**, 96, 320.

¹⁵ Mylius, F. *Chem. Ber.*, **1855**, 18, 480; Mylius, F. *Chem. Ber.*, **1885**, 18, 936.

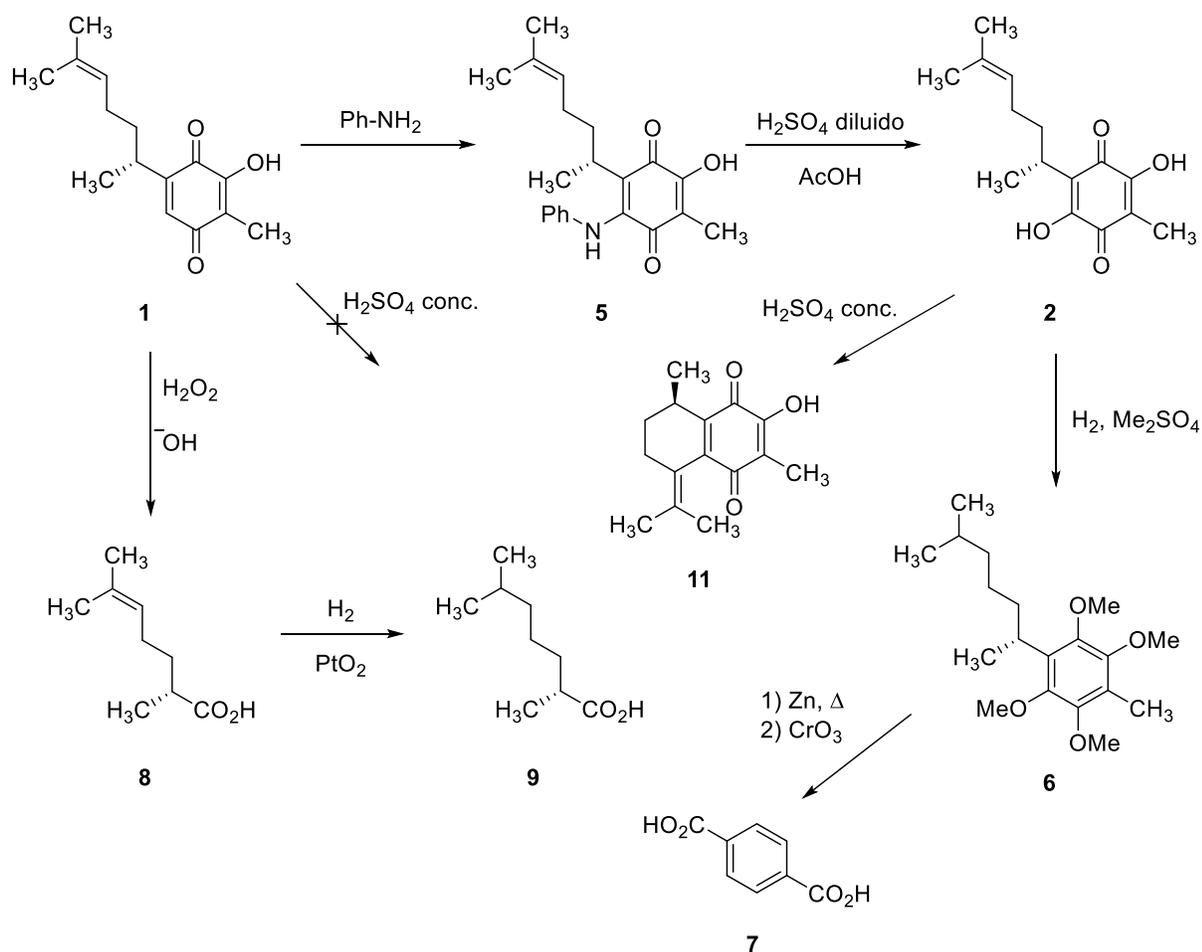
¹⁶ Anschutz, R. *Chem. Ber.*, **1885**, 18, 709.

¹⁷ Anschutz, R.; Leather, W. *Chem. Ber.*, **1885**, 18, 715.

¹⁸ Remfry, G. P. *J. Chem. Soc.*, **1913**, 103, 1076.

2.2 Estudios sintéticos de la perezona.

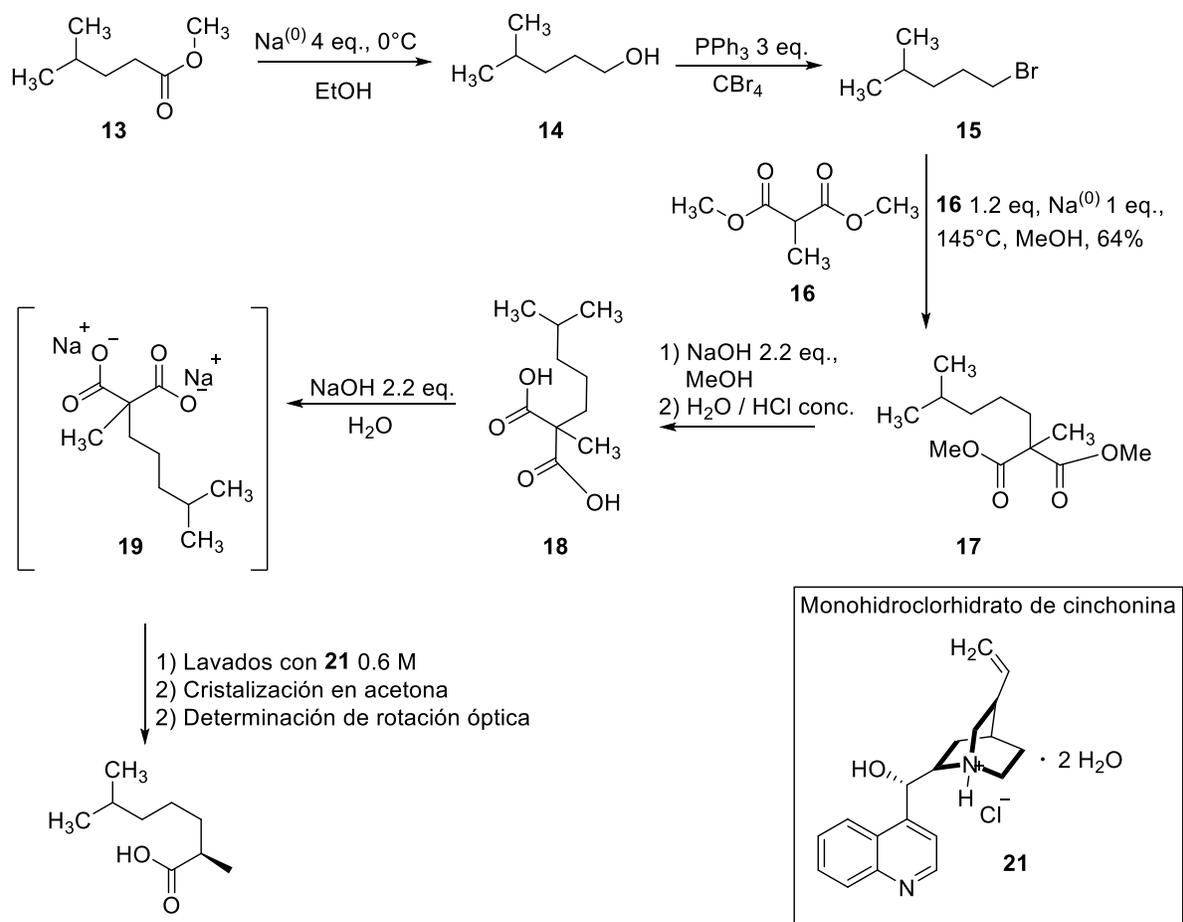
En 1935, en Holanda, Kögl y Boer¹⁹ propusieron una estructura aceptable para la perezona (**1**). Se propuso que el anillo quinónico debía tener un grupo hidroxilo, debido a la facilidad de formación de sales metálicas y a su solubilidad en pH alcalino. Lo anterior ratificó la presencia de tres átomos de oxígeno en la composición original propuesta. De igual manera, se observó que al tratar la perezona con anilina se generaba un compuesto monoanílico **5**, lo cual evidenció que la estructura debía de poseer únicamente un sitio libre de sustituyentes y dos cadenas alquílicas (Esquema 1).



Esquema 1. Estudios químicos para determinar la estructura de la perezona (**1**) por Kögl y Boer.¹⁹

¹⁹ Kögl, F.; Boer, A. G. *Rec. Trav. Chim.*, **1935**, 54, 779.

Algunas evidencias se reunieron hasta 1935. La posición de las cadenas se estableció por hidrólisis catalítica de la hidroxiperezona (**2**), que a su vez se transformó en el tetrametil éter **6** correspondiente. La destilación de **6** sobre zinc en polvo, seguida de la oxidación con ácido crómico produjo el ácido tereftálico (**7**), por lo que se concluyó que las cadenas alifáticas de la perezona se encontraban en posición *para*. La oxidación de la perezona con agua oxigenada en medio alcalino produjo un ácido de nueve átomos de carbono **8** que por hidrogenación catalítica formó el ácido 2,6-dimetilheptanóico (**9**); de allí que se infirió que una de las cadenas del anillo quinónico fuera un metilo. De forma similar, se determinó la posición de la doble ligadura presente en la cadena alifática de nueve carbonos de longitud debido a la formación de acetona luego de una reacción de ozonólisis. Esto y la síntesis del ácido 2,6-dimetilheptanóico (**20**) a partir del éster **13** definieron la estructura de las cadenas alquílicas, Esquema 2.



Esquema 2. Síntesis del ácido 2,6-dimetilheptanóico (**20**) por Kögl y Boer.

Para definir totalmente la estructura sólo restaba determinar la posición relativa del grupo hidroxilo, es decir, decidir entre la estructura con el grupo hidroxilo y el metilo en *orto* o en *meta*. Por lo anterior, Kögl y Boer¹⁹ optaron por la relación *orto* entre estos grupos, ya que el tratamiento de perezona con ácido sulfúrico no dió ningún producto de ciclación, mientras que la hidroxiperezona se transformó a la estructura bicíclica **11** que fue erróneamente asignada a la perizinona (**3**), Esquema 1.

En 1954, Arigoni y Jeger²⁰ concluyeron por analogía que el centro quiral de la perezona (**1**) tiene una configuración absoluta *R*, ya que el ácido 2,5-dimetilheptanóico (**9**) obtenido a partir de la perezona (**1**) tiene la misma rotación negativa ($[\alpha]_D^{20} - 18.1$ c. 1, EtOH) que el ácido obtenido por la oxidación de (+)-citronelal (**12**) que se presenta en la Figura 4.

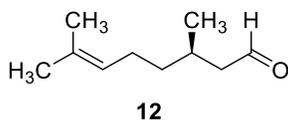


Figura 4. Estructura de (+)-citronelal.

La estructura de la perezona se dedujo posteriormente mediante resonancia magnética nuclear.^{21,22}

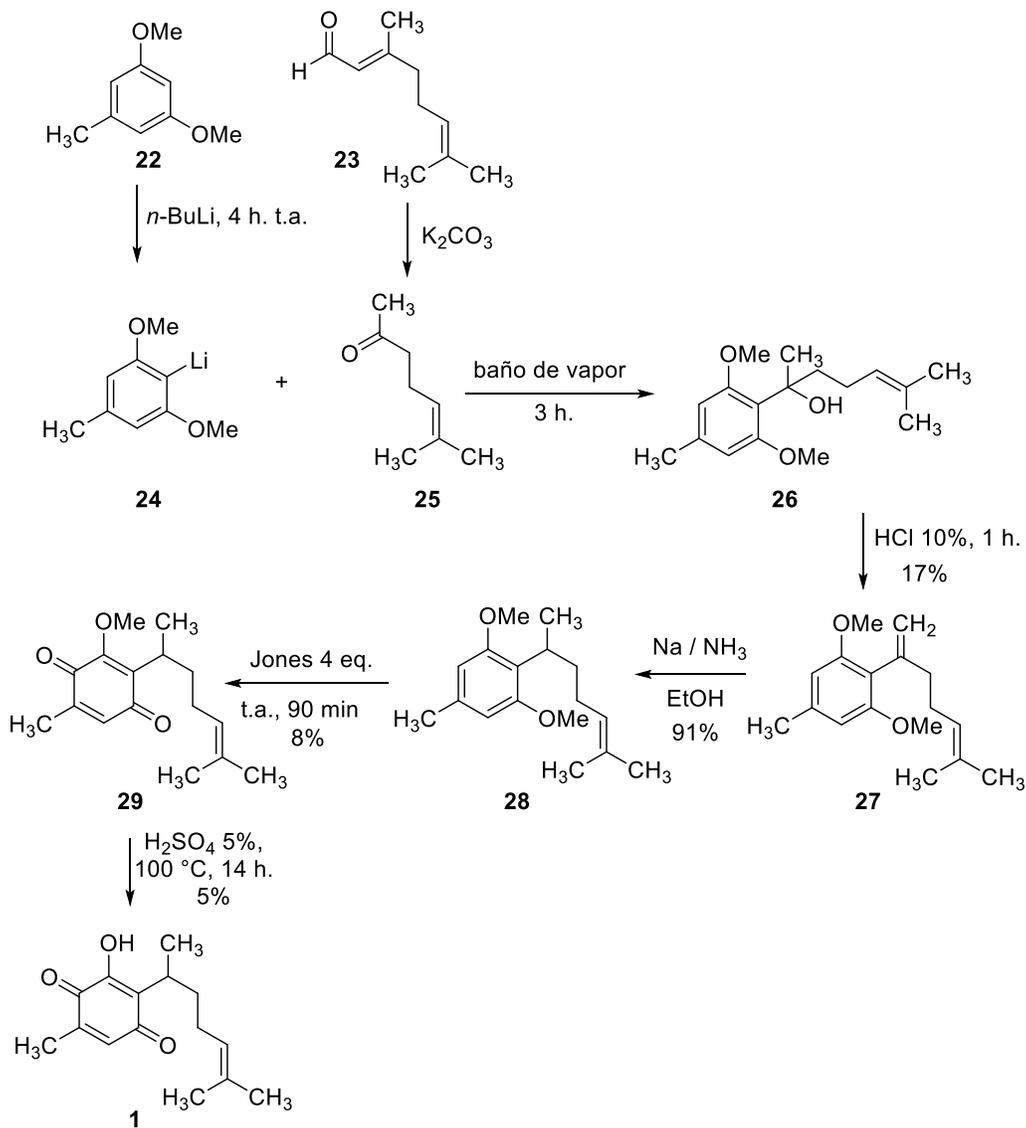
La evidencia definitiva de la estructura de la perezona fue obtenida mediante la síntesis total reportada por Walls² (Esquema 3). De esta manera, se llevó a cabo la reacción de condensación entre la cetona **25** y el compuesto litiado **24** para generar el alcohol terciario **26**. La deshidratación de este carbinol, seguido de la reducción del enlace doble exocíclico (Na/NH₃), produjo un compuesto **28** que contiene la cadena lateral de la perezona (**1**). Finalmente, se obtuvo la perezona (**1**) luego de un proceso de oxidación (reactivo de Jones)/desmetilación. Esta molécula sintetizada resultó ser idéntica a la aislada de fuentes

²⁰ Arigoni, D.; Jeger, O. *Helv. Chim. Acta.*, **1954**, *37*, 881.

²¹ Joseph-Nathan P.; Díaz, E. *Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear*, Limusa-Wiley, p. 121, Ciudad de México, (1970).

²² Joseph-Nathan, P. *Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno*, Organización de los Estados Americanos, p. 65, Washigton, (1973).

naturales en la mayoría de sus propiedades fisicoquímicas, con excepción de sus propiedades ópticas.

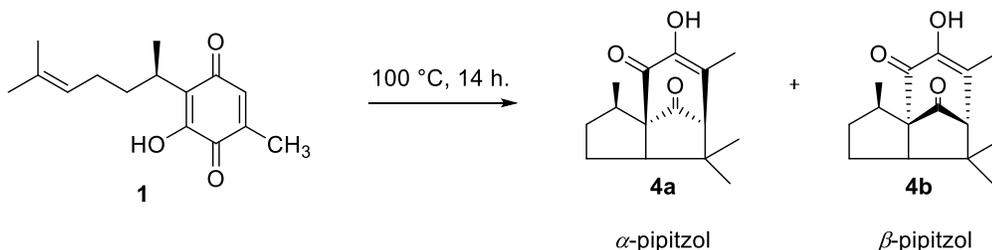


Esquema 3. Primera síntesis total racémica de perezona.

Desde fines del siglo pasado ya se conocía que al calentar la perezona en un tubo de ensayo empleando un mechero, se obtenía un compuesto sólido blanco al que se llamó pipitzol. En 1965 fue posible²³ separar lo que se creyó un solo compuesto en dos moléculas,

²³ Walls, F.; Padilla, J.; Joseph-Nathan, P.; Giral, F.; Romo, J. *Tet. Lett.*, **1965**, *6*, 1577.

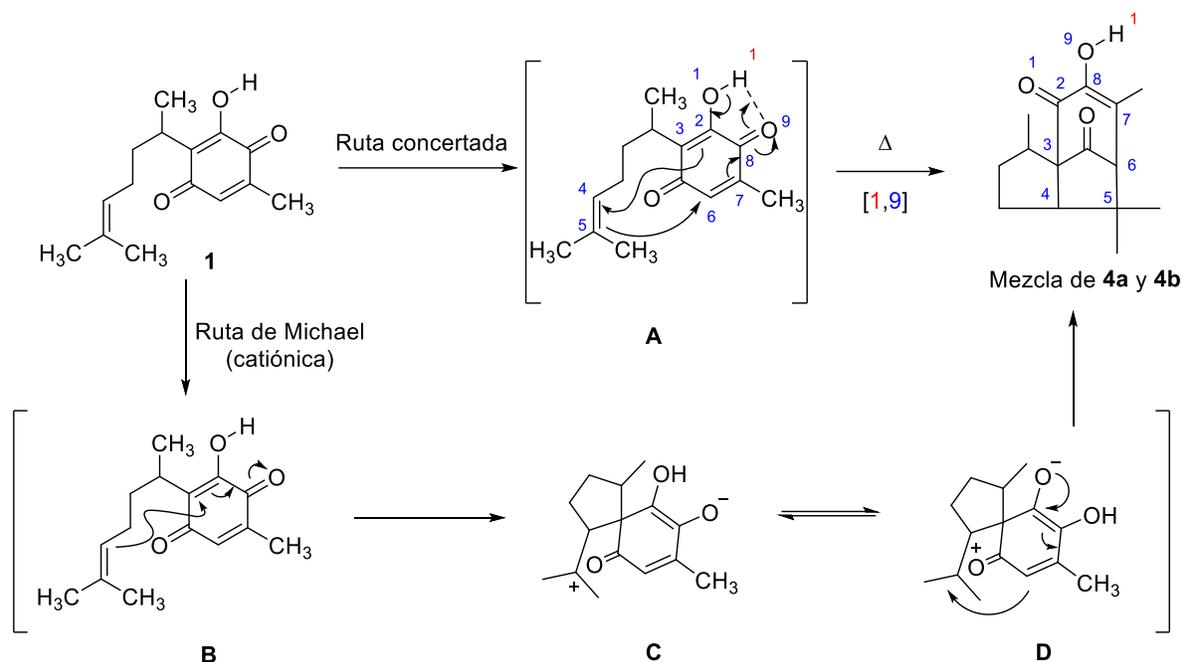
mediante cristalización fraccionada, a partir de la mezcla, a los que se designaron como α -pipitzol (**4a**) y β -pipitzol (**4b**) (Esquema 4).



Esquema 4. Formación de α -pipitzol (4a) y β -pipitzol (4b).

El producto de calentamiento de los pipitzoles se racionalizó²⁴ como una reacción de cicloadición, en la que simultáneamente ocurre un cambio sigmatrópico de orden (1,9), en la que la ligadura sigma migra a través de un solo núcleo y la otra a través de nueve. Aparte de este proceso concertado, también es posible pensar que en primer lugar puede ocurrir una reacción de Michael interna, en la cual la doble ligadura se adiciona sobre un carbonilo α,β -insaturado de la quinona (Ruta de Michael), originando un catión en un carbono terciario (especie **C**). Esta especie sufre una prototropía hasta **D**, seguida de una neutralización interna de cargas, con la consiguiente formación de una mezcla de α -pipitzol (**4a**) y β -pipitzol (**4b**) mostrados en el Esquema 5.

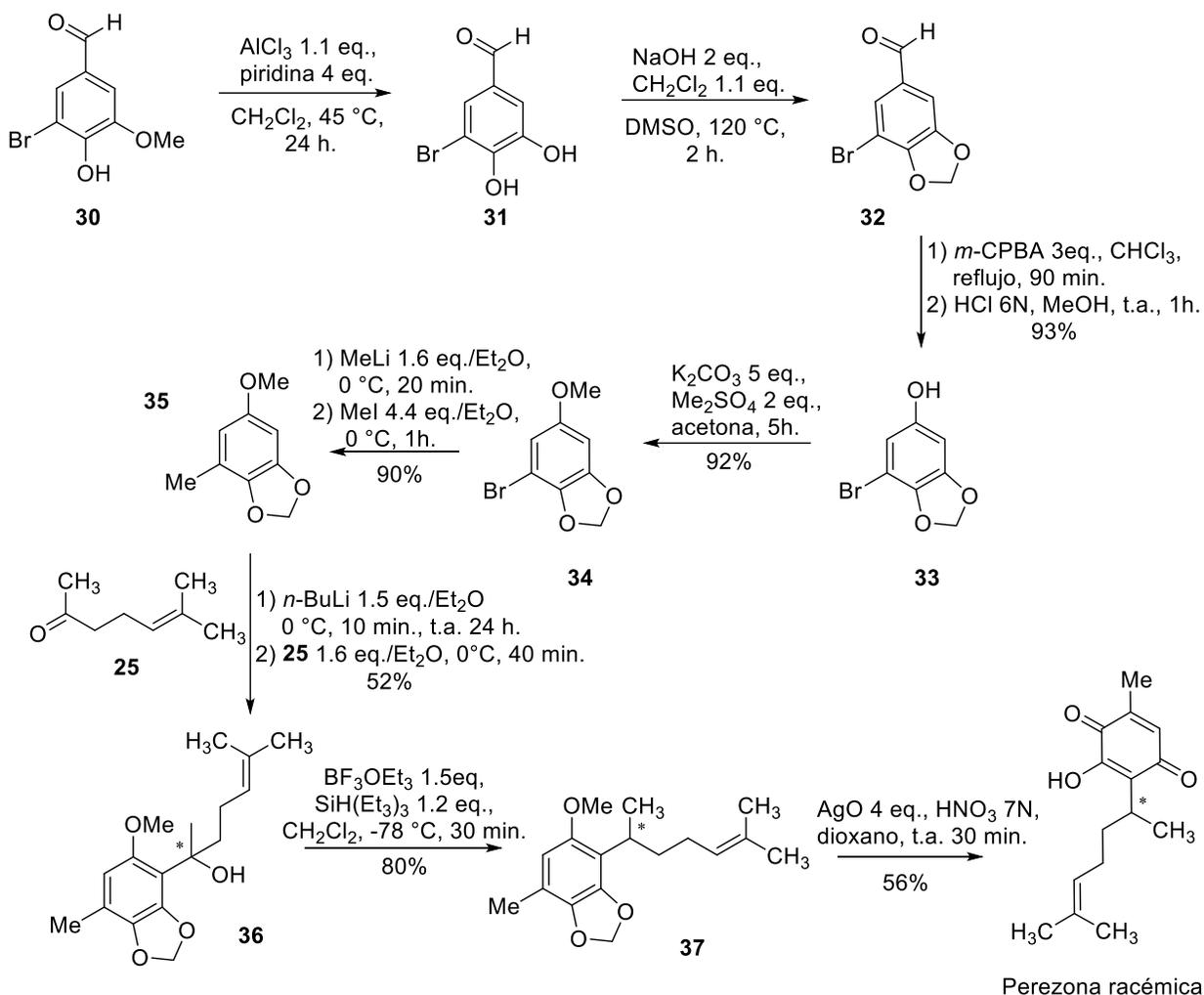
²⁴ Plattner, A.; Fürst, A.; Meyer, St.; Keller, W. *Helv. Chim. Acta*; **1953**, *36*, 1845; Plattner, A.; Fürst, A.; Meyer, St.; Keller, W. *Helv. Chim. Acta.*, **1954**, *37*, 266.



Esquema 5. Mecanismo de la formación de pipitroles a partir de perezona por Woodward y Hofmann.

En el año de 1985, se reportó una nueva síntesis para el racemato de perezona.²⁵ Dicha estratégica sintética partió de 5-bromovainillina (**30**), la cual fue transformada al 5-bromo-3,4-dihidroxibenzilaldehído (**31**) bajo las condiciones de Lange. Luego de un proceso de metilación/oxidación (Baeyer-Villiger)/hidrólisis se logró acceder al derivado fenólico **33**. La metilación bajo condiciones convencionales arrojó el compuesto 5-bromo-3,4-(metilendioxi)anisol (**34**). La reacción de este último compuesto con metillitio, seguida de un exceso de yodometano, produjo el 5-metil-3,4-(metilendioxi)anisol (**35**). La introducción regioespecífica de la cadena lateral alifática de ocho átomos de carbono—paso clave en la ruta sintética—se logró vía la adición del organolitio **35** a la cetona **25**, en disolución etérea (Esquema 6).

²⁵ Sánchez, I. H.; Mendoza, S.; Calderón, M.; Larraza, M. I.; Flores, H. J. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5077.



Esquema 6. Segunda síntesis racémica reportada para la perezona (1).

Finalmente, se llevó a cabo una remoción reductiva del grupo hidroxilo del carbinol **36**, utilizando trietilsilano en presencia de dietiletarato de trifloruro de boro. De esta manera, a partir del carbinol inestable **36** se logró la síntesis del producto deseado **37** en un 80% y un rendimiento global del 18%. El tratamiento de **37** con óxido de plata en dioxano y ácido nítrico permitió la remoción del acetal del anillo aromático, y promovió la oxidación al anillo quinónico hasta (±)-perezona, la cual presentó propiedades físicoquímicas idénticas a la (-)-perezona (**1**) aislada de *P. cuernavacana*, a excepción de las propiedades ópticas (Esquema 6).

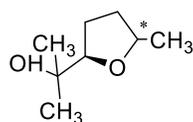
En la medicina tradicional, la planta conocida como raíz de pipitzahuac, se describe como una hierba con una raíz gruesa, revestida con vello color moreno o leonado, con tallo

rojizo y hojoso en las extremidades. Las hojas son membranosas, levemente ovadas, dentadas y las de abajo son abrazadoras. Sus flores de color rosa florecen en el intervalo de agosto a septiembre. Se emplea típicamente²⁶ son como antipirético y purgante, pero también se menciona su uso para el tratamiento de hemorroides y como analgésico.¹⁰ Recientemente se han investigado las propiedades citotóxicas²⁷ de la perezona de forma dependiente e independiente de caspasas, resultando ser útil para tratamientos oncológicos.

El género vegetal *Acourtia sp* se ha declarado en peligro de extinción. Debido a lo anterior, resulta deseable el contar con un método sintético que permita obtener la perezona no solo de forma más eficiente, sino también de forma enantioselectiva para evaluar adecuadamente sus propiedades farmacológicas. Con esta información, resulta limitante contar únicamente con dos métodos sintéticos para obtener un compuesto natural con tan amplia gama de actividad fisiológica.

2.3 Síntesis de pitiol a partir de sulcatol

En 2001 Stainreiber, y colaboradores²⁸ reportaron un procedimiento para sintetizar dos de los cuatro posibles estereoisómeros de pitiol (Figura 5), la cual es una feromona común en algunas especies de escarabajos, tales como *Pityophorus pityographs* y *Pteleobius vitattus*.



Pitiole

Figura 5. Feromona pitiole.

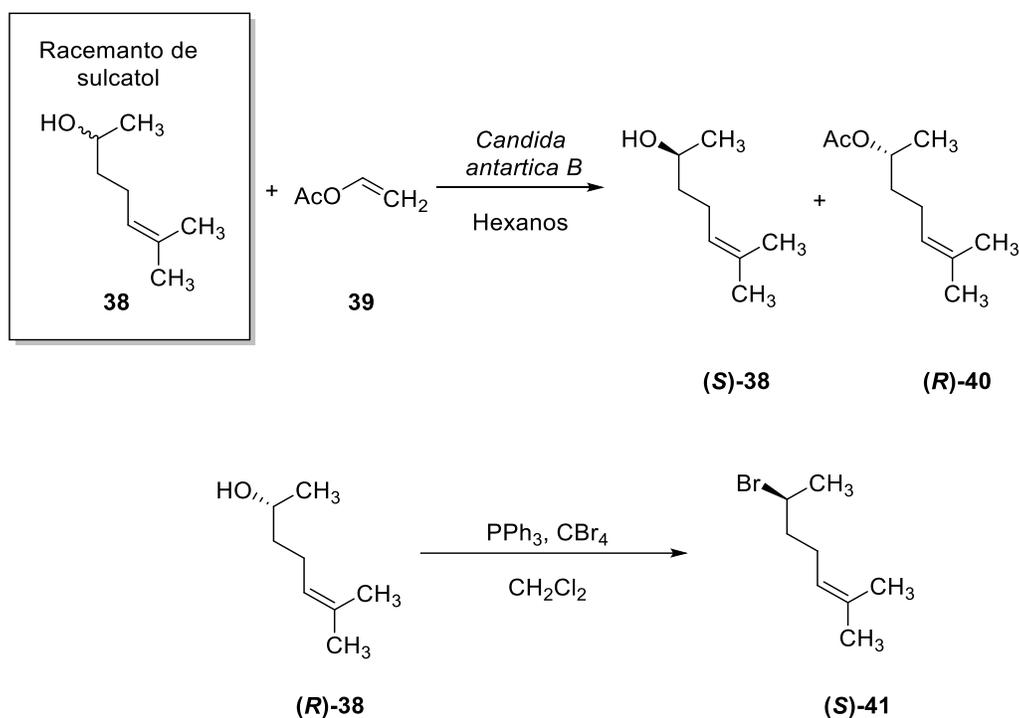
El análisis retrosintético mostró como paso clave la separación de diastereoisómeros, mediante una resolución enzimática mediada por la lipasa *Candida antarctica B*, partiendo de

²⁶ Hernández, R.; Jorda, M. G. *Plantas medicinales*, **1981**, Ed. Pax, Ciudad de México, 160.

²⁷ De la Peña, A.; Izaguirre, R.; Baños, G.; Viveros, M.; Enríquez, R. G.; Fernández G, J. M. *Phytomedicine* **2001**, *8*, 465.

²⁸ Steinreiber, A.; Edegger, K.; Mayer, S. F.; Faber, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2067.

sulcatol (**38**) racémico, vía una transferencia de grupo acilo. Dicha lipasa aciló únicamente el enantiómero (*R*) del sulcatol, manteniendo el enantiómero (**S**)-**38** intacto. Para fines propios de la síntesis de las feromonas, el sulcatol enantioenriquecido (**R**)-**38** fue transformado al *sec*-bromuro (**S**)-**41** con una inversión de la configuración vía una halogenación de Appel. El propósito de la transformación del alcohol al *sec*-bromuro fue la introducción un grupo saliente adecuado para el cierre de anillo. Se sabe que el átomo de bromo funciona muy bien como grupo saliente en una amplia variedad de reacciones orgánicas, tales como las reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por especies de paladio (Esquema 7).

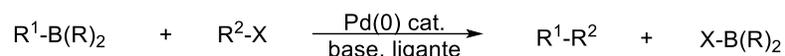


Esquema 7. Resolución enzimática del (\pm)-sulcatol (**38**) mediada por *Candida antarctica*.

2.4 Reacciones de acoplamiento cruzado

2.4.1 Reacción de Suzuki-Miyaura

Como ejemplo de las transformaciones acoplamiento cruzado mediadas por especies de paladio, se encuentra la reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura y sus variantes. Esta reacción, de forma convencional se caracteriza por permitir la formación de un nuevo enlace C-C entre un ácido borónico y un haluro orgánico (de arilo, alquilo, etc.) empleando paladio como catalizador (Esquema 8).²⁹



Esquema 8. Reacción general de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

La reacción de Suzuki-Miyaura ha sido ampliamente estudiada debido a su versatilidad sintética, lo anterior evidenciado, en la posibilidad de emplear de triflatos en lugar de haluros, o la sustitución de los ácidos borónicos por trifluoroboratos. Aunque hay muchas estrategias sintéticas existentes para el acoplamiento cruzado de compuestos organometálicos con hibridación sp^2 ,³⁰ los protocolos para el acoplamiento de compuestos organometálicos secundarios con hibridación sp^3 y enantioenriquecidos, sigue siendo un reto sintético con escasos precedentes.³¹

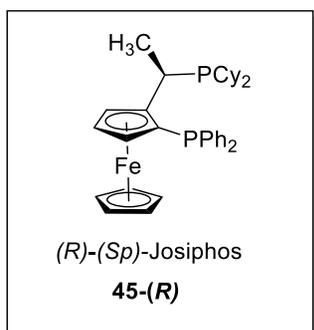
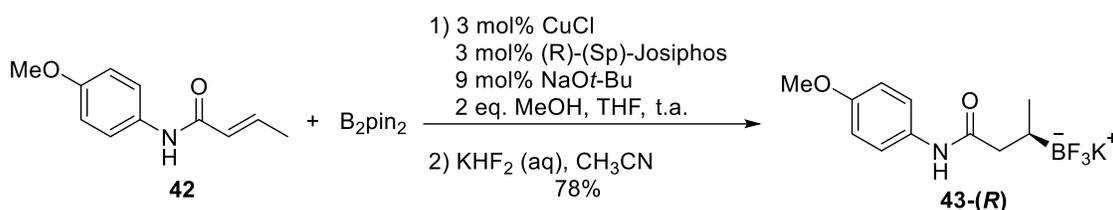
²⁹ Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 0, 866.

³⁰ Acoplamiento Kumada: (a) Tamao, K.; Kiso, Y.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 9268, (b) Nakamura, N.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 3686, (c) Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1297. Acoplamiento de Suzuki: (d) Brenstrum, T.; Gerristma, D. A.; Adjabeng, G. M.; Frampton, C. S.; Britten, J.; Robertson, A.J.; McNully, J.; Capretta, A. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69-7635, (e) Gonzalez-Bobes, F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 5360. Acoplamiento de Stille: (f) Powell, D. A.; Maki, T.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 510. Acoplamiento de Negishi: (g) Nakamura, M.; Ito, S.; Matsuo, K.; Nakamura, E. *Synlett* **2005**, 1794. Acoplamiento de Hiyama: (h) Strotman, N. A.; Sommer, S.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3556.

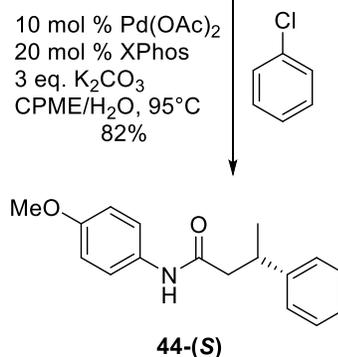
³¹ Boudier, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 687, (b) Vyvyan, J. R.; Loitz, C.; Looper, R. E.; Mattingly, C. S.; Peterson, E. A.; Staben, S. T. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2461, (c) Luo, X.; Zhang, H.; Duan, H.; Liu, Q.; Shu, L.; Zhang, T.; Lei, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4571, (d) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishidawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4020, (f) Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. G. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5553.

Gary Molander y colaboradores han sido pioneros en esta alternativa sintética, mostrando la robustez del método sintético en diferentes publicaciones.³² En una de ellas, Molander y su grupo de investigación muestran cómo enfocan sus esfuerzos en realizar reacciones de acoplamiento cruzado en sistemas no bencílicos, a partir de reactivos organoborados alquílicos secundarios con fidelidad estereoquímica en el evento de acoplamiento. Con el objetivo de desarrollar condiciones que permitieran obtener compuestos enantiopuros a través de reactantes organoborados, se prepararon β -trifluoroboratoamidas enantioenriquecidas³³ vía una reacción de β -borilación asimétrica a partir de la correspondiente amida α,β -insaturada usando bis(pinacolato)diboro y (*R*)-(*S*)-Josiphos como ligante quiral (Esquema 9).

Formación de la β -trifluoroboratoamida



Acoplamiento Suzuki-Miyaura



Esquema 9. Síntesis de β -trifluoroboratoamidas enantioenriquecidas (43a) útiles en acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura.

Con los β -trifluoroboratos secundarios enantioenriquecidos se optimizaron las condiciones para realizar los acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura en esta familia de sustratos. En esta metodología, los acoplamientos se llevaron a cabo con inversión de la configuración, la

³² (a) Dreher, S. D.; Dormer, P. G.; Snadrock, D. L.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9257. (b) Amani, J.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 1856.

³³ Sandrock, D. L.; Jean-Gérard, L.; Chen, C.-Y.; Dreher, S. D.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 17108.

cual se confirmó mediante la comparación de los compuestos sintéticos contra los derivatizados de compuestos comercialmente disponibles como el ácido (*S*)-3-hidroxi-butírico (**46**) y el ácido (*S*)-3-fenilbutírico (**47**) (Figura 6).

Esta inversión total en la estereoquímica durante la transmetalación para compuestos secundarios alquílicos borados y en sustratos que pueden sufrir una β -eliminación, representa una extensión importante a los métodos previamente descritos para las reacciones de acoplamiento cruzado en compuestos organometálicos secundarios.



Figura 6. Estructuras de los ácidos (*S*)-3-hidroxi-butírico (**46**) y (*S*)-3-fenilbutírico (**47**).

De igual forma, Molander³³ y colaboradores mostraron el uso de la reacción de ciclohexilamidas enantioenriquecidas con cloruros de arilo como sustratos de los acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura, obteniendo productos de acoplamiento con inversión de la configuración, sin afectar la integridad estereoquímica del sustrato.

Para propósitos de este trabajo de tesis, es deseable contar con un método sintético que permita obtener ambos enantiómeros de la perezona.

2.3.2 Reacción de Grignard

Entre las diversas metodologías sintéticas útiles para formación de enlaces C-C se encuentra la reacción de Grignard. Ésta transformación fue descubierta³⁴ en 1900 por el químico francés Francois August Victor Grignard tomando como referencia la reacción de Barbier.³⁵

³⁴ Grignard, V. *Acad. Sci.*, **1900**, 130, 1322.

³⁵ Barbier, P. *Hebd. Séances. Acad. Sci.*, **1899**, 128, 110.

En ella podemos notar que la reacción ha sufrido variantes que permiten mejorar su versatilidad. Una de estas mejoras fue la implementación del intercambio de magnesio entre el reactivo comercial conocido como turbo Grignard (cloruro de isopropilmagnesio complejoado con cloruro de litio) y un haluro de arilo o alquilo.³⁶ Esto permitió preparar *in situ* un nuevo reactivo de Grignard mediante una transmetalación³⁷ (Esquema 10), y la superación de ciertas limitaciones comunes al usar organomagnesianos, tales como: 1) el hecho de que muchos haluros orgánicos reaccionan pobremente con las virutas de magnesio y por consiguiente originan una conversión pobre o incompleta al reactivo de Grignard, 2) la formación de subproductos indeseables y/o la termodescomposición propia del reactivo de Grignard, y 3) la incompatibilidad al utilizar electrófilos funcionalizados reducibles, 4) las tasas de intercambio son muy bajas a temperaturas bajas, así como el fuerte carácter exotérmico. Lo anterior, impide el uso de esta reacción a nivel industrial.

En 2004, Knochel³⁸ publicó un estudio pionero, sobre el uso del *i*-PrMg-Cl•LiCl, conocido de forma general como *turbo Grignard*. Este reactivo ha sido valorado debido a que acelera la tasa de intercambio durante la transmetalación de halógenos (o sulfóxido) magnesianos. El uso del turbo Grignard ha permitido escalar procesos de transmetalación, obteniendo en 2011 el premio *EROS (Encyclopedia for Reagents for Organic Synthesis)* al mejor reactivo.

En su estudio inicial, el Prof. Knochel especuló sobre la función del cloruro de litio como un compuesto que permitía activar al cloruro de isopropilmagnesio e incrementar el carácter nucleofílico del grupo isopropilo a través de la degradación de oligómeros de *i*-PrMgCl. Información adicional sugirió para este compuesto una estructura de anillo de cuatro miembros RMgCl•LiCl, aunque estudios posteriores³⁹ demostraron que el arreglo molecular en THF es más complejo que un anillo de cuatro miembros.

Murso⁴⁰ y colaboradores demostraron que la aceleración deseable de la tasa de intercambio halógeno-magnesio no sólo era dependiente del cloruro de litio disuelto, sino que también involucraba íntimamente al fragmento orgánico unido al núcleo de magnesio del reactivo de Grignard. También se ha demostrado que la reacción competitiva indeseable de eliminación de haluro de hidrógeno a partir del haluro de alquilo, disminuía a medida que se

³⁶ Li-Yuan, R.; Zhao, R.; Shi, Li. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 6884.

³⁷ Yamamoto, H.; Oshima, K. *Main Group Metals in Organic Synthesis*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

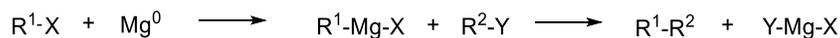
³⁸ Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3333.

³⁹ Blasber, F.; Balte, M.; Wagner, M.; Lerner, H.-W. *Organometallics*, **2012**, 31, 1001.

⁴⁰ Hauk, D.; Lang, S.; Murso, A. *Org. Process. Res. Dev.*, **2006**, 10, 733.

incrementaba la cantidad de cloruro de litio, además de que exhibían una mayor tasa de conversión al producto deseado, Esquema 10.

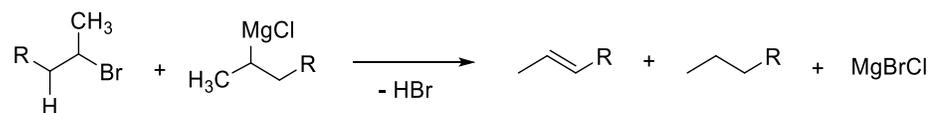
Reacción de Grignard convencional



Reacción de turbo Grignard mediante transmetalación



Reacción de eliminación de HBr competitiva en reacciones de intercambio magnesio-halógeno



R = H, CH₃

Esquema 10. Comparación entre una reacción de Grignard convencional y una mediante el intercambio magnesio-halógeno utilizando turbo Grignard. En la parte inferior se observa la reacción de eliminación de HBr competitiva.

A partir de los resultados experimentales,⁴¹ se supo los sustituyentes electroattractores aceleran dramáticamente el intercambio halógeno-magnesio. A diferencia de la sustitución nucleofílica y electrofílica aromática típica, donde los efectos activantes y desactivantes de los sustituyentes *para* y *orto* son mucho mayores que en las posiciones *meta*, el efecto de los sustituyentes disminuye a medida que se incrementa la distancia del centro de la reacción, coincidiendo con una influencia predominante sobre los efectos inductivos y la formación de un complejo de halógeno hipervalente.⁴²

⁴¹ Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1970**, 9, 751.

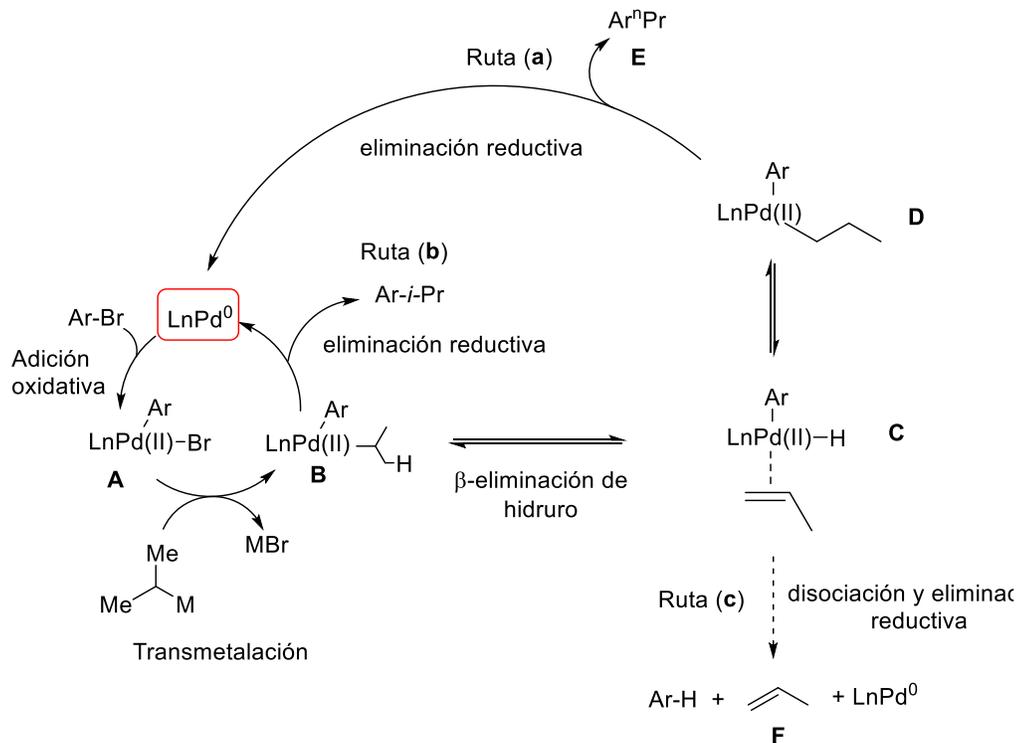
⁴² Krasovskiy, A.; Straub, B. F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 159.

2.3.3 Especies organolitadas

De igual forma, el uso de compuestos organolitados ha sufrido variaciones permitiendo facilitar su aplicación y extendiendo la gama de compuestos que se pueden preparar por este método. Recientemente, Feringa y colaboradores⁴³ han demostrado que los compuestos organolitados pueden funcionar como sustratos útiles para realizar reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio formando enlaces C-C en carbonos (sp^3) y (sp^2) secundarios. El uso de reactivos organometálicos secundarios en reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por especies paladadas presenta un problema adicional debido a la isomerización de la cadena alquílica en estos compuestos, (Esquema 11).

La adición oxidativa de un bromuro de arilo a un complejo de $Pd^{(0)}$ (enmarcado en rojo) genera especies de $Pd^{(2+)}$ (**A**), la cual por transmetalación de un compuesto organometálico secundario permite obtener la especie (**B**). En este punto, (**B**) puede bifurcarse a *i*-Pr-Ar y regenerar el paladio catalítico vía una eliminación reductiva, ruta (**b**). Por otro lado, **B** experimenta una reacción de competencia vía una β -eliminación de hidruro resultando en la olefina coordinada (**C**), que puede generar (**D**) por inserción migratoria produciendo el subproducto lineal (**E**) después de la eliminación reductiva, ruta (**a**). También la disociación de la especie (**C**) puede formar la correspondiente olefina (**F**) y formación de areno (Ar-H) sobre la eliminación reductiva, ruta (**c**). Para evitar la isomerización en los productos, la tasa de eliminación reductiva debe de ser mayor que el de la β -eliminación (Esquema 11).

⁴³ Vila, C.; Giannerinio, M.; Hornillos, V.; Fañanás-Mastral, Feringa, B. L. M. *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 1361.



Esquema 11. Mecanismo propuesto por Feringa para el uso de especies organometálicas en reacciones de acoplamiento cruzado.

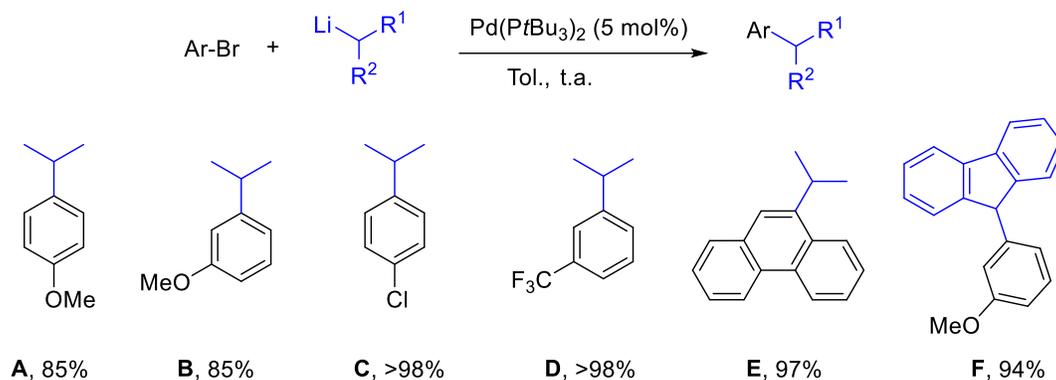
A pesar de la utilidad de las reacciones de acoplamiento cruzado, todas tienen limitaciones en términos de toxicidad y de síntesis de compuestos organometálicos alquílicos. Por lo anterior, el desarrollo de procedimientos catalíticos selectivos y que operen bajo condiciones de reacción suaves continúa siendo un objetivo deseable en síntesis orgánica.

Los compuestos organolitiados son reactivos usados habitualmente en la síntesis química. Murahashi *et. al.*⁴⁴ fueron pioneros en el estudio acoplamiento de biarilos usando reactivos organolitiados y reportaron limitaciones de estas especies, asociadas principalmente a su alta reactividad. Como consecuencia, el uso de estas especies en las reacciones de acoplamiento cruzado había sido abandonado.⁴⁵ Feringa y su grupo de investigación lograron realizar reacciones de acoplamiento cruzado con compuestos organolitiados alquílicos secundarios⁴³ con bromuros de alqueno y arilo con una elevada selectividad y para una amplia

⁴⁴ Murahashi, S.-I.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K.-I.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2408.

⁴⁵ (a) Nagaki, A.; Kenmoku, A.; Moriwaki, Y.; Hayahi, A.; Yoshida, J.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *49*, 7543. (b) Smith III, A. B.; Hoye, A. T.; Martínez-Solorio, D.; Kim, W.-S.; Tong, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 4533. (c) Nguyen, M. H.; Smith III, A. B. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4258.

gama de compuestos orgánicos a temperatura ambiente, obteniendo como subproducto bromuro de litio (Esquema 12).



Esquema 12. Ejemplos de las transformaciones logradas por Feringa.

En este trabajo de tesis se presentan diferentes rutas sintéticas que involucran reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por especies de paladio, así reacciones de sustitución nucleofílica con especies organolitidas y organomagnesianas, con la finalidad de formar un enlace C-C entre el fragmento aromático y uno alquílico que permita obtener la perezona (**1**).

3. Objetivos

3.1 General:

- Desarrollar un protocolo de síntesis eficiente que pueda ser usado en la obtención de la perezona en forma enantiopura.

3.2 Particulares:

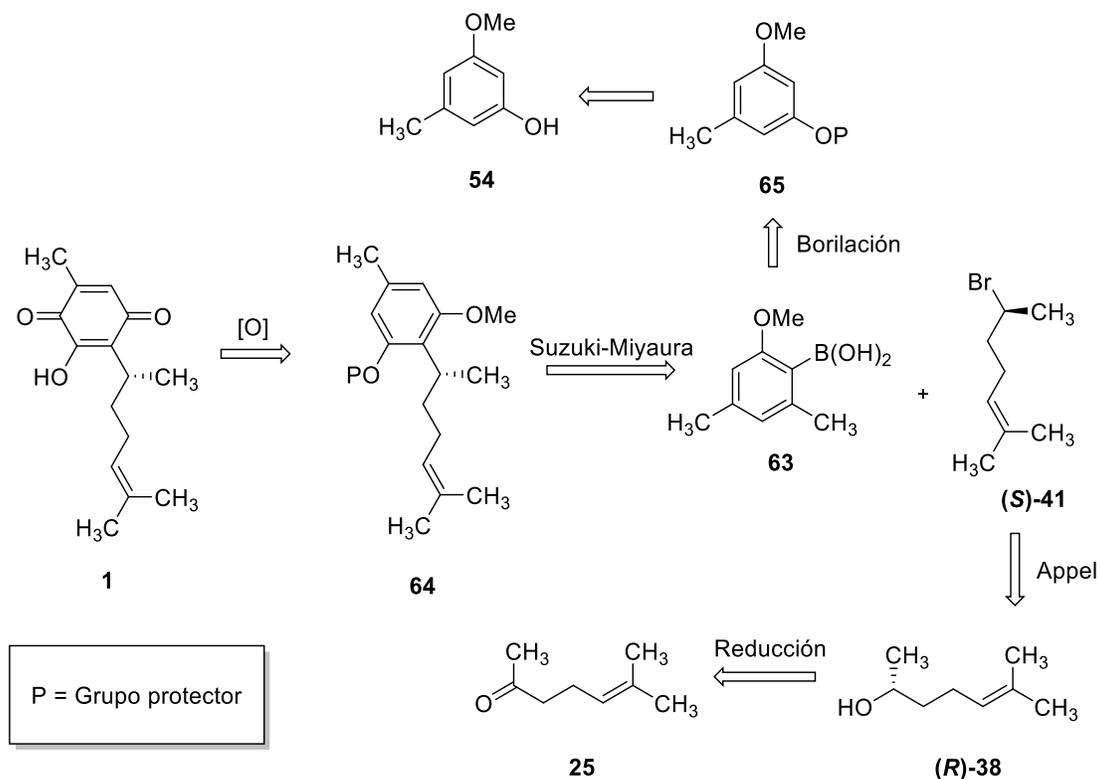
- Sintetizar el 6-bromo-2-metilhept-2-eno (cadena lateral) en forma enantiopura.
- Utilizar la formación de enlaces C-C mediada por paladio, como paso clave en los estudios sobre la síntesis de la perezona (**1**).
- Utilizar la reacción de acoplamiento entre el 6-bromo-2-metilhept-2-eno (cadena lateral) y el ácido 2,6-dimetoxifenilborónico como paso clave.

4. Resultados y Discusión

4.1 Estrategia inicial

4.1.1 Análisis retrosintético

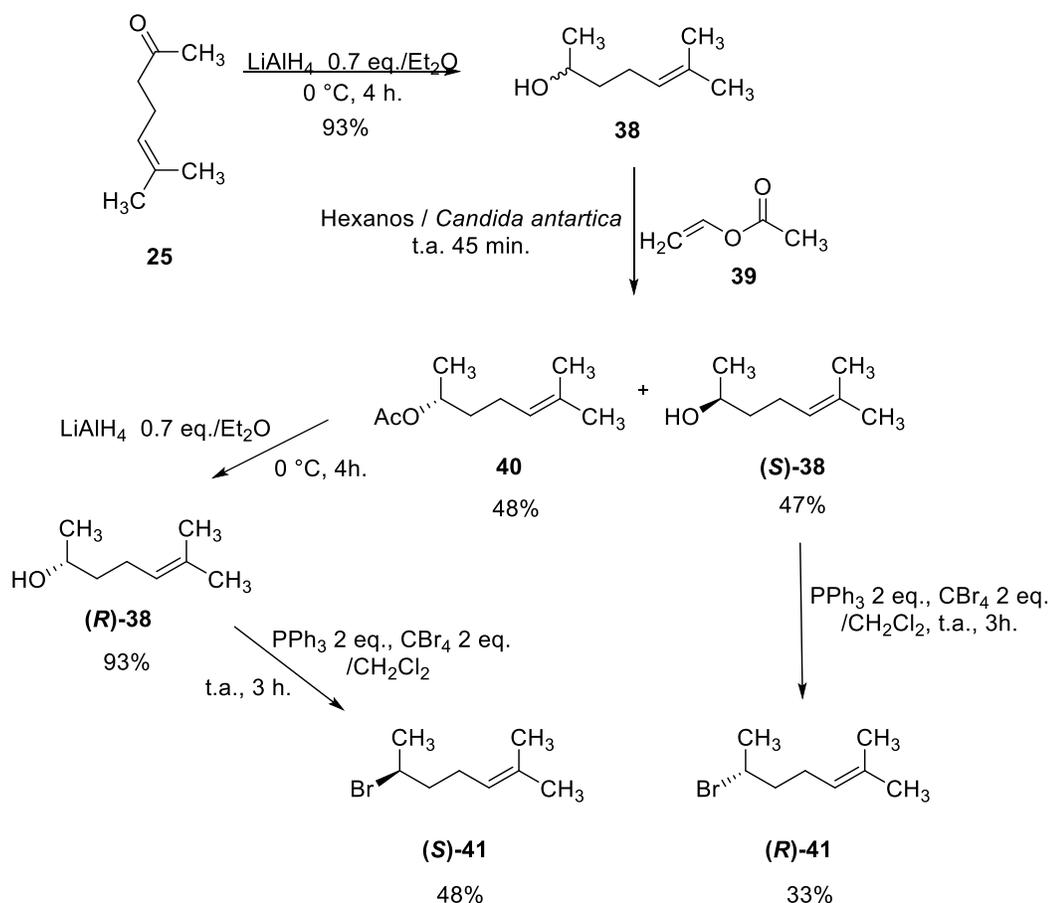
La propuesta retrosintética planteada en este trabajo permite obtener el sistema aromático tetrasustituido **64**, el cual puede derivar del acoplamiento Suzuki-Miyaura de manera estereoselectiva^{30(f), 32(b)} entre el ácido borónico **63** y el bromuro de alquilo **41** (paso clave). A su vez, el ácido borónico **63** podría obtenerse del 5-metil-3-metoxifenol (**54**), comercialmente disponible como el componente aromático. La preparación del derivado bromado **41** se llevaría a cabo de acuerdo a procedimientos reportados en la literatura química, a partir de la cetona comercial **25**, utilizando como reacción clave una resolución enzimática de los alcoholes racémicos **38**. Para sintetizar la (*S*)-perezona se empleó el bromuro de alquilo **41** con configuración (*S*) (Esquema 13).



Esquema 13. Análisis retrosintético de la (*R*)-perezona (**1**).

4.1.2 Resultados

La cadena alifática (**S**)-**41** propuesta en el Esquema 14 se sintetizó bajo condiciones reportadas en la literatura (Esquema 14). Inicialmente, se realizó la reducción de la cetona **25** con hidruro de litio y aluminio al alcohol secundario racémico **38** en un 93%. Posteriormente, se separó el (*S*)-sulcatol ((**S**)-**38**) del derivado acetilado **40** en 47% y 48% respectivamente, mediante la acetilación enzimática del alcohol racémico **38** con acetato de vinilo.²⁸ El enantiómero (*R*)-sulcatol ((**R**)-**38**) se generó mediante un proceso de desacetilación con hidruro de litio y aluminio se regeneró el enantiómero (*R*)-sulcatol ((**R**)-**38**) en 93%. Ambos alcoholes se bromaron usando una reacción de Appel⁴⁶ para obtener el compuesto bromado correspondiente con inversión de la configuración (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de ambos enantiómeros de 6-bromo-2-metilhept-2-eno.

⁴⁶ Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, *14*, 801.

La reacción de Appel se realizó bajo las condiciones reportadas (Esquema 14); sin embargo, los productos bromados (**S**)-41 y (**R**)-41 resultaron ser altamente inestables (Figura 7). Aun cuando se almacenó bajo refrigeración y en atmósfera inerte de nitrógeno, el producto bromado se descomponía en un lapso no mayor a 48 horas. A pesar de que se observó un avance considerable en la reacción de halogenación, se obtuvieron bajos rendimientos luego del proceso de purificación por C.C.F. Lo anterior, pudo deberse a procesos de descomposición relacionados con la temperatura de reacción (> 0 °C), además de inestabilidad térmica y fotoquímica propias de los compuestos halogenados (**S**)-41 y (**R**)-41 (Figura 7).

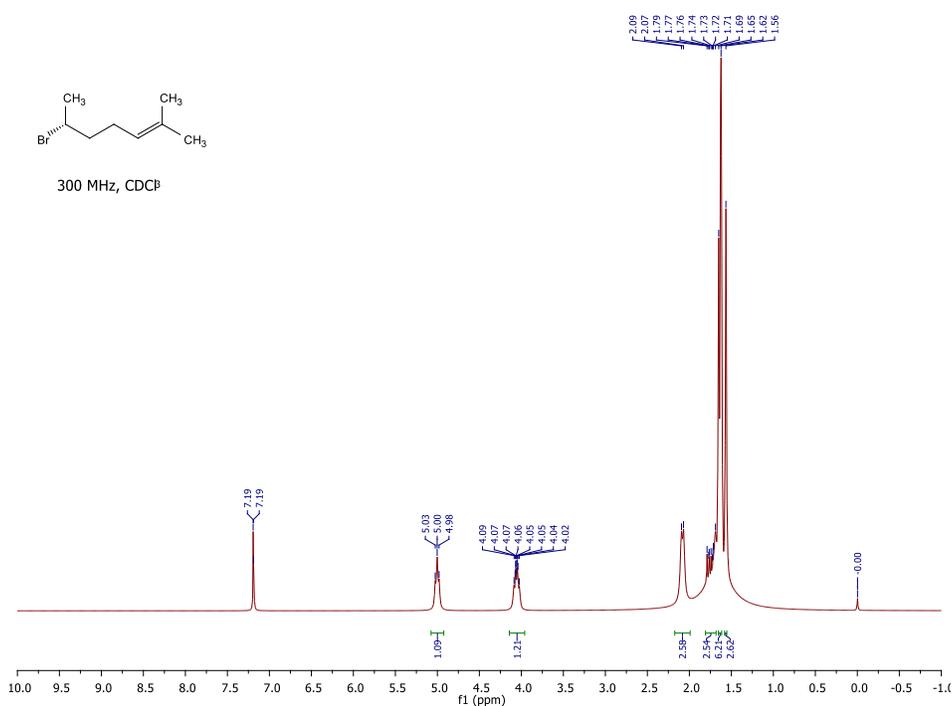
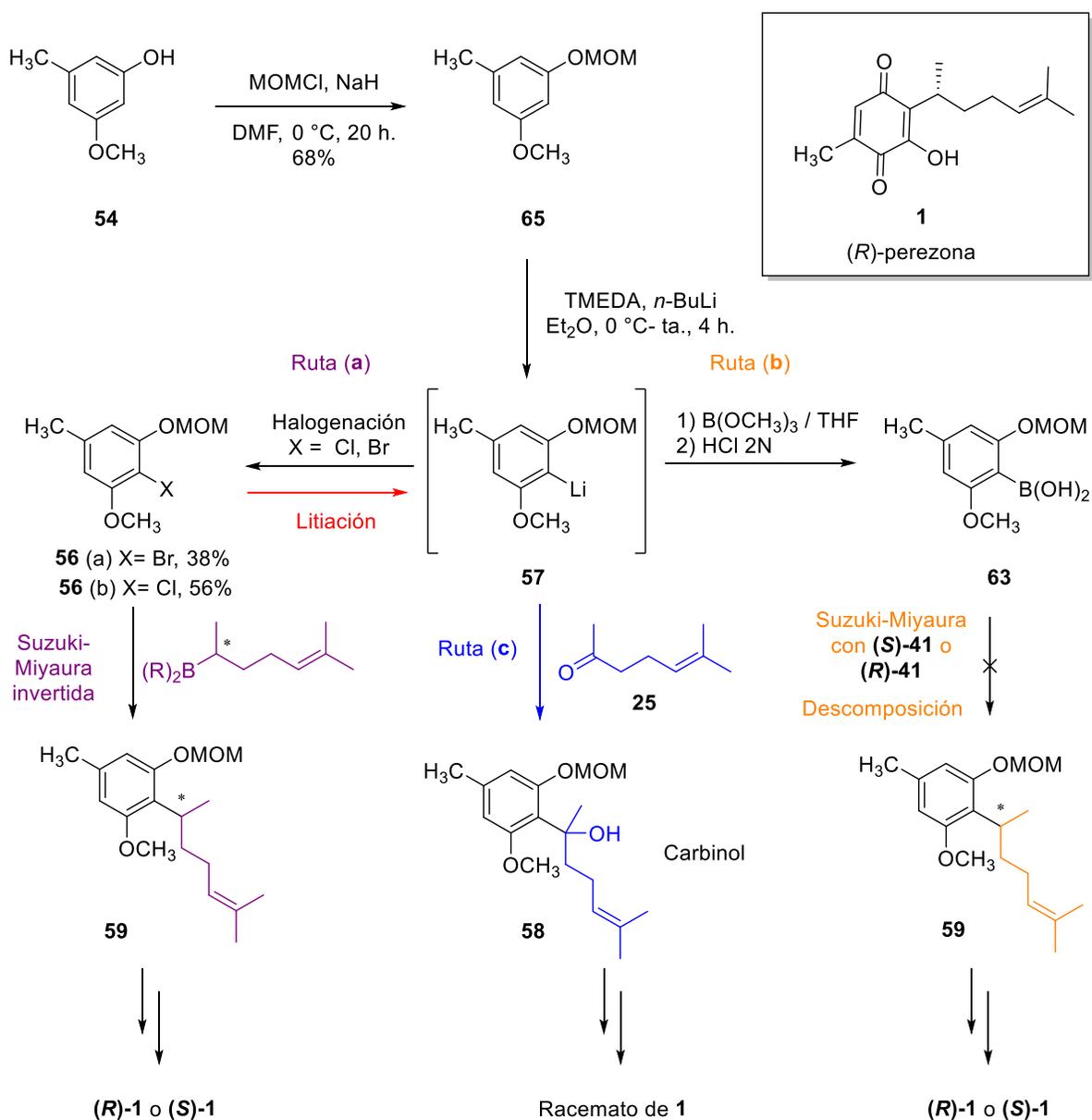


Figura 7. Espectro de RMN ¹H (300 MHz) del 6-bromo-2-metilhept-2-eno (**R**)-41 en CDCl₃.

4.2 Organolitiados

Con los datos espectroscópicos del compuesto bromado (**R**)-41 y tomando en consideración su alta reactividad, se decidió utilizarlo en los acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura tan pronto fuera purificado al igual que su enantiómero (**S**)-41. De otra parte, se abordó la

síntesis del ácido borónico **63** planteado en la retrosíntesis (Esquema 13). De esta manera, la ruta sintética abarcó dos etapas; la protección del fenol **54**, seguido de una litiación/borilación hasta el ácido bóronico **63**. La protección del fenol con clorometil metil éter permitió obtener **65** (68%). Se observó una ventaja de la introducción del grupo protector, que permitiría formar un complejo de coordinación con litio favoreciendo la litiación en la posición *orto* (Esquema 15).

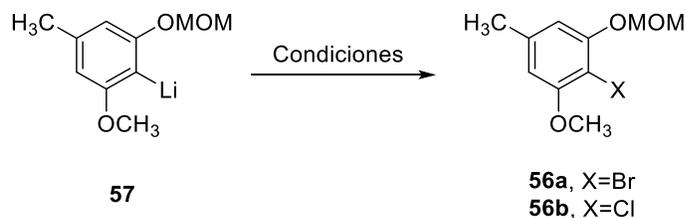


Esquema 15. Estrategia sintética para el fragmento aromático.

Inicialmente, se llevó a cabo la litiación del compuesto **65** empleando TMEDA y *n*-BuLi en éter a 0 °C. Aunque el intermediario organolitiado **57** nunca se aisló, se pudo comprobar su formación de forma indirecta al aislar y caracterizar los compuestos **56** y **63** (ruta **a** y **b**). Obtener el compuesto organolitiado **57** supuso una amplia ventaja sintética, debido a la posibilidad de diversificación de las rutas posibles para generar enlaces C-C entre el fragmento aromático y el alquílico, produciendo compuestos que posteriormente se pretendían oxidar a la quinona para obtener así el diasteroisómero correspondiente de perezona.

Es así como se eligieron tres rutas principales para la síntesis de los sistemas precursores de la quinona deseada. La primera consistía en la borilación e hidrólisis en medio ácido de la especie litiada obteniendo el ácido bórico **63** (ruta **b**), el cual podría usarse como sustrato en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura^{30(f), 32(b)} con retención de la configuración frente a la cadena alifática halogenada (**S**)-**41** o (**R**)-**41**, para obtener el producto de acoplamiento **59** con una configuración específica. Así, al realizar el acoplamiento entre (**S**)-**41** y **63** se obtendría **59** con configuración (*S*), mientras que (**R**)-**41** y **63** formaría **59** con la configuración (*R*). El ácido bórico **63** resultó ser un compuesto estable a temperatura ambiente y de fácil manipulación, sin embargo, la reacción de acoplamiento no ocurrió, recuperando el compuesto aromático mezclado con productos de degradación provenientes del fragmento alquílico. Se puede pensar que si a temperatura ambiente la cadena alifática se degrada rápidamente, el incremento de la temperatura durante la reacción de Suzuki-Miyaura probablemente aceleró aún más el proceso de descomposición, además de que el fragmento alquílico era volátil, explicando así por qué en el espectro de RMN solo eran identificables las señales del fragmento aromático en una mezcla compleja de productos con señales en la región alifática. Por lo tanto, es probable que la energía de activación para la reacción de Suzuki-Miyaura entre los bromuros de alquilos (**S**)-**41** y (**R**)-**41** y el ácido bórico **63** fuera mayor que la de descomposición de los compuestos bromados a temperatura ambiente. Para superar este problema, se decidió seguir la ruta **a**, es decir, intercambiar los grupos funcionales a reaccionar en los sustratos a acoplar, colocando el halógeno en el fragmento aromático y el ácido bórico en la cadena alifática. Fue así como inicialmente se decidió preparar **56a** (X = Br), pero los bajos rendimientos de reacción (38%) y la degradación del compuesto en el transcurso de unos cuantos días bajo refrigeración, motivó a preparar el análogo **56b** (X = Cl), con la finalidad de obtener una molécula más estable. En la Tabla 1 se puede observar los resultados obtenidos en la preparación de ambos compuestos halogenados.

Tabla 1. Comparación de los métodos de halogenación del compuesto organolitiado (ruta a).

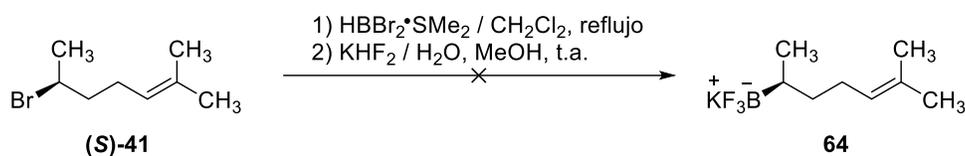


Experimento	Condiciones ⁴⁷				Rendimiento (%)
	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Disolvente	Agente halogenador	
1	0 °C- t.a.	2	Et ₂ O	C ₂ Cl ₄ Br ₂	38
2	0 °C- t.a.	4	Et ₂ O	C ₂ Cl ₄ Br ₂	33
3	0 °C- t.a.	2	Et ₂ O	C ₂ Cl ₆	52

Con base en los resultados de optimización de la halogenación, se decidió utilizar el compuesto clorado debido a su mayor estabilidad y porcentaje de transformación (Tabla 1, entrada 3). Cabe resaltar que el aumento en la estabilidad vendría acompañada de una menor reactividad durante la adición oxidativa del acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Teniendo en cuenta lo anterior, y considerando la elevada reactividad de los bromados alquílicos (**S**)-**41** y (**R**)-**41** se decidió utilizar alquil-trifluoroboratos en lugar de ácidos borónicos, como variante a la reacción convencional de Suzuki-Miyaura hasta **59** (ruta a). La hipótesis se fundamentó en que el carácter iónico del alquil-trifluoroborato podría favorecer la etapa de transmetalación, mientras que el cloruro de arilo permitiría alcanzar temperaturas mayores antes de descomponerse, en comparación al bromuro de alquilo, compensando así la falta de reactividad de la especie clorada y facilitando la adición oxidativa.

Se conoce que es posible formar trifluoroboratos a partir de haluros de alquilo mediante el uso de HBrBr₂•SMe₂ para generar el compuesto borilado correspondiente, seguido de la formación de la sal mediante la hidrólisis con bifloruro de potasio acuoso. De esta manera se intentó llevar a cabo la síntesis del trifluoroborato **64** a partir del bromuro de alquilo (**S**)-**41** mediante un proceso de borilación, seguido de la formación de la sal (-BF₃K) mediante hidrólisis con bifluoruro de potasio en medio acuoso, sin embargo, no se logró el aislamiento del compuesto esperado **64** observando descomposición (Esquema 16).

⁴⁷ En los tiempos de reacción no se han incluido las 4 horas para la formación del organolitiado.



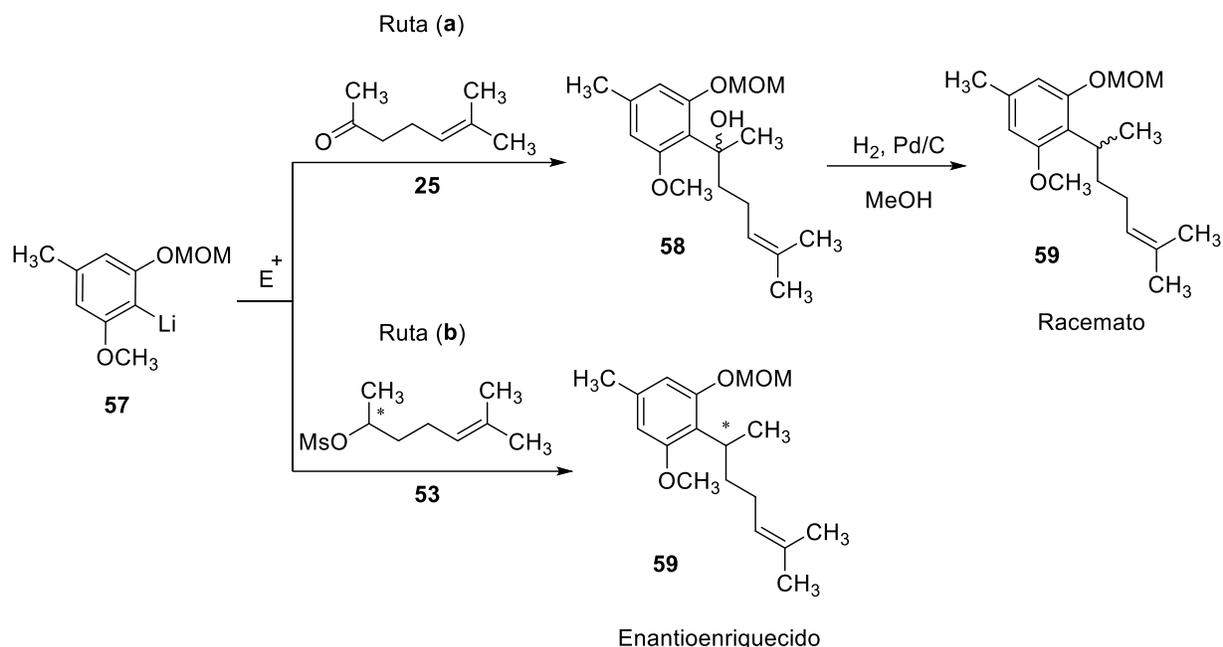
Esquema 16. Intento fallido de formación de trifluoroborato en la cadena alifática.

Después de mucha experimentación, se observó que la manipulación del bromuro de alquilo **41** presenta muchos problemas dentro de la estrategia del acoplamiento Suzuki-Miyaura (ruta **a**, Esquema 15), por lo cual se decidió abandonar tales estrategias sintéticas y buscar otras alternativas.

Finalmente, se muestra cómo la especie litiada **57** es útil por sí misma para actuar directamente como un nucleófilo sobre un electrófilo a elección, como el carbono del grupo carbonilo en la cetona **25**, obteniendo un alcohol terciario al cual se hará referencia en adelante como el *carbinol* **58** (ruta **c**, Esquema 15). Esta última ruta sintética presentaba el inconveniente de presentar un paso adicional, la reducción del carbinol al precursor quinónico, además de que no se controlaba la estereoquímica del producto. Aun así, la ruta sintética seguía teniendo un importante valor en la investigación, debido a que para la caracterización adecuada de la configuración absoluta de los enantiómeros de la perezona, se necesitaría comparar los enantiómeros mediante técnicas de HPLC en columnas quirales contra una muestra de (\pm)-perezona. También, la caracterización espectrométrica y espectroscópica del racemato servirían como un blanco para comparar los enantiómeros. Esto dio pauta a explorar una ruta basada únicamente en el uso de organolitios para generar carbinoles o precursores del sistema quinónico de la perezona **59**.

Consultando en la literatura, se encontró que el carbinol **58** es inestable, ya que se eliminaba el grupo hidroxilo mediante el uso de ácidos de Lewis.⁴⁸ Con la finalidad de evitar el uso de ácidos de Lewis, debido a que podría remover el grupo protector, se optó por realizar una hidrogenólisis, usando paladio sobre carbono aprovechando que el carbinol se encontraba en posición bencílica. También, para evitar la hidrogenólisis al utilizar la cetona **25** como electrófilo, pero sobre todo para recuperar el control estereogénico en la ruta sintética, se planteó formar los mesilatos correspondientes (**S**)-**53** y (**R**)-**53** de los enantiómeros de sulcatol (**S**)-**38** y (**R**)-**38** provenientes de la resolución enzimática (Esquema 17).

⁴⁸ Starkey Laurie S, Chapter 1.2 Protective groups, *Introduction to Strategies for organic synthesis*, 1ª edición, ISBN 978-0-470-48409-8 (pbk.); John Wiley & Sons, Inc.: Estados Unidos de América, 2012, 13 p.



Esquema 17. Rutas sintéticas propuestas para la introducción de la cadena alquímica: (a) uso de la cetona 25 al organolitado 57, (b) empleo de mesilatos enantioenriquecidos 53.

Como se puede observar en el Esquema 17, el uso de mesilatos con configuración definida, preparados a partir de ambos enantiómeros de sulcatol (**R**)-38 y (**S**)-38, esto nos permitiría obtener los mismos productos de acoplamiento que las reacciones de Suzuki-Miyaura que se abandonaron debido a la inestabilidad de los bromuros alquílicos (**R**)-41 y (**S**)-41. Para fines de este trabajo, se asignó la numeración que se presenta en la figura 8 para referirse a cada uno de los enantiómeros del mesilato 53.

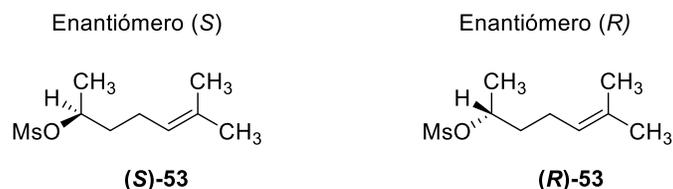
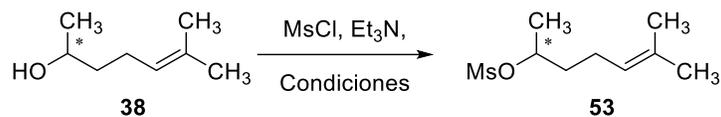


Figura 8. Asignación de numeración para los enantiómeros del mesilato 53.

En la Tabla 2 se presenta el proceso de optimización para la formación de los mesilatos. Así, a medida que se incrementaron los tiempos de reacción y la temperatura, se observó un

aumento en los porcentajes de rendimiento, encontrando los mejores resultados con tiempos de reacción de 8 horas a reflujo de diclorometano (Tabla 2, entrada 6-7).

Tabla 2. Optimización de la formación de mesilatos de forma enantiopura.

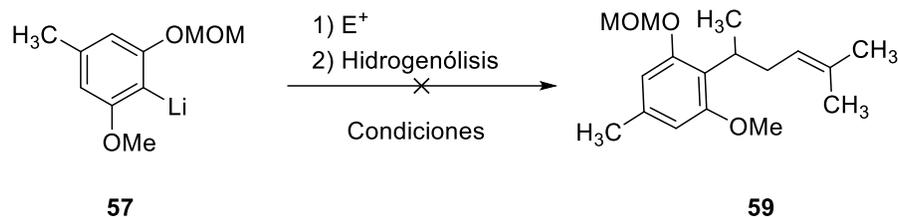


Experimento	Condiciones ⁱ			Rendimiento de 53 (%)
	Configuración del alcohol 38	Temperatura	Tiempo (horas)	
1	R	0 °C – t.a.	4	No reaccionó
2	S	0 °C – t.a.	6	No reaccionó
3	R	0 °C – reflujo	4	38
4	R	0 °C – reflujo	6	78
5	R	0 °C – reflujo	6	79
6	S	0 °C – reflujo	8	91
7	R	0 °C – reflujo	8	85

ⁱ El disolvente fue CH₂Cl₂

Una vez optimizada la formación del organolitiado **57**, se plantearon una serie de experimentos para realizar la adición nucleófila sobre la cetona **25**, o la sustitución nucleofílica sobre uno de los enantiómeros del mesilato **53** (Tabla 3).

Tabla 3. Experimentos de adición nucleofílica del litiado **57 sobre la cetona **25** y sustitución nucleofílica sobre los mesilatos (*R*)-**53** y (*S*)-**53**.**



Entrada	Electrófilo (E ⁺)	Condiciones ⁴⁹		Hidrogenólisis ⁵⁰	Estereoquímica esperada	Rendimiento (%)
		Temperatura	Tiempo (horas)			
1	25	-78 °C– t.a.	12	No	Racemato	0
2	25	0 °C- t.a.	12	No	Racemato	0
3	25	-78 °C– t.a.	17	Sí	Racemato	0
4	25	Reflujo de Et ₂ O	17	Sí	Racemato	0
5	(<i>R</i>)-53	0 °C- t.a.	12	No	(<i>S</i>)	0
6	(<i>S</i>)-53	Reflujo de Et ₂ O	17	No	(<i>R</i>)	0

Aunque en ningún caso se pudo aislar el producto deseado **59**, los experimentos suministraron información importante. Se sabía que la formación del litiado que actúa como nucleófilo en la tabla anterior ocurría de manera eficiente, por lo que el ataque nucleofílico es el que no se estaba llevando a cabo. Esta serie de resultados experimentales inesperados soporta la hipótesis de que el grupo protector MOM si bien por quelatación favorecía la formación del litiado, entorpecía a su vez por factores estéricos, al ataque nucleofílico sobre el carbono electrofílico tanto en los mesilatos como en la cetona. Debido a que en el espectro de RMN ¹H no se observaron las señales del carbinol esperado, no fue posible evaluar la metodología de hidrogenólisis para reducir el grupo hidroxilo.

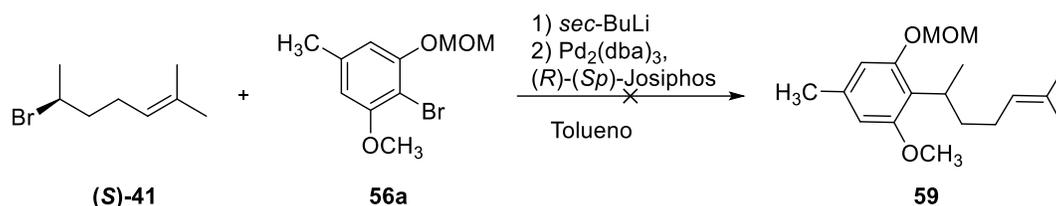
4.3 Cuarta aproximación sintética

Como se mencionó anteriormente, el grupo de investigación de Feringa⁴³ ha reportado la formación de enlaces C(sp²)-C(sp³) mediante reacciones de acoplamiento utilizando especies

⁴⁹ El disolvente fue Et₂O anh.

⁵⁰ Únicamente se realizó el procedimiento de hidrogenólisis en los experimentos señalados utilizando 5 mol% Pd/C en MeOH.

organolitadas y halogenuros de arilo mediante catálisis con paladio. Adaptando la metodología reportada por Feringa, se planteó el acoplamiento utilizando el fenol protegido **56a** y el bromuro de alquilo **(S)**-**41** para la obtención de **59** (Esquema 18).



Esquema 18. Metodología de acoplamiento con especies organolitadas.

Se esperaba que al aumentar la reactividad del compuesto aromático, el acoplamiento se viera favorecido; sin embargo, los resultados fueron negativos. Una explicación factible es que no se utilizaron las especies organocatalíticas recomendadas en el artículo de Feringa, sino que se utilizaron aquellas que presentaban una mayor similitud estructural a las recomendadas. Para el caso de la reacción utilizada, se recomendaba utilizar la especie *QPhos*, ya que se utilizaba un sustrato aromático cuyo sitio de reacción estaba obstruido en ambas posiciones *orto*. Se utilizó en su lugar *Josiphos* al ser el ferroceno con mayor similitud estructural con el que se contaba, pero es importante mencionar que la similitud estructural aun así sigue siendo importante tal y como se presenta en la Figura 9.

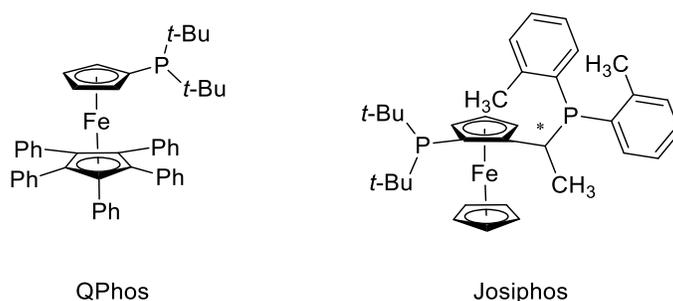


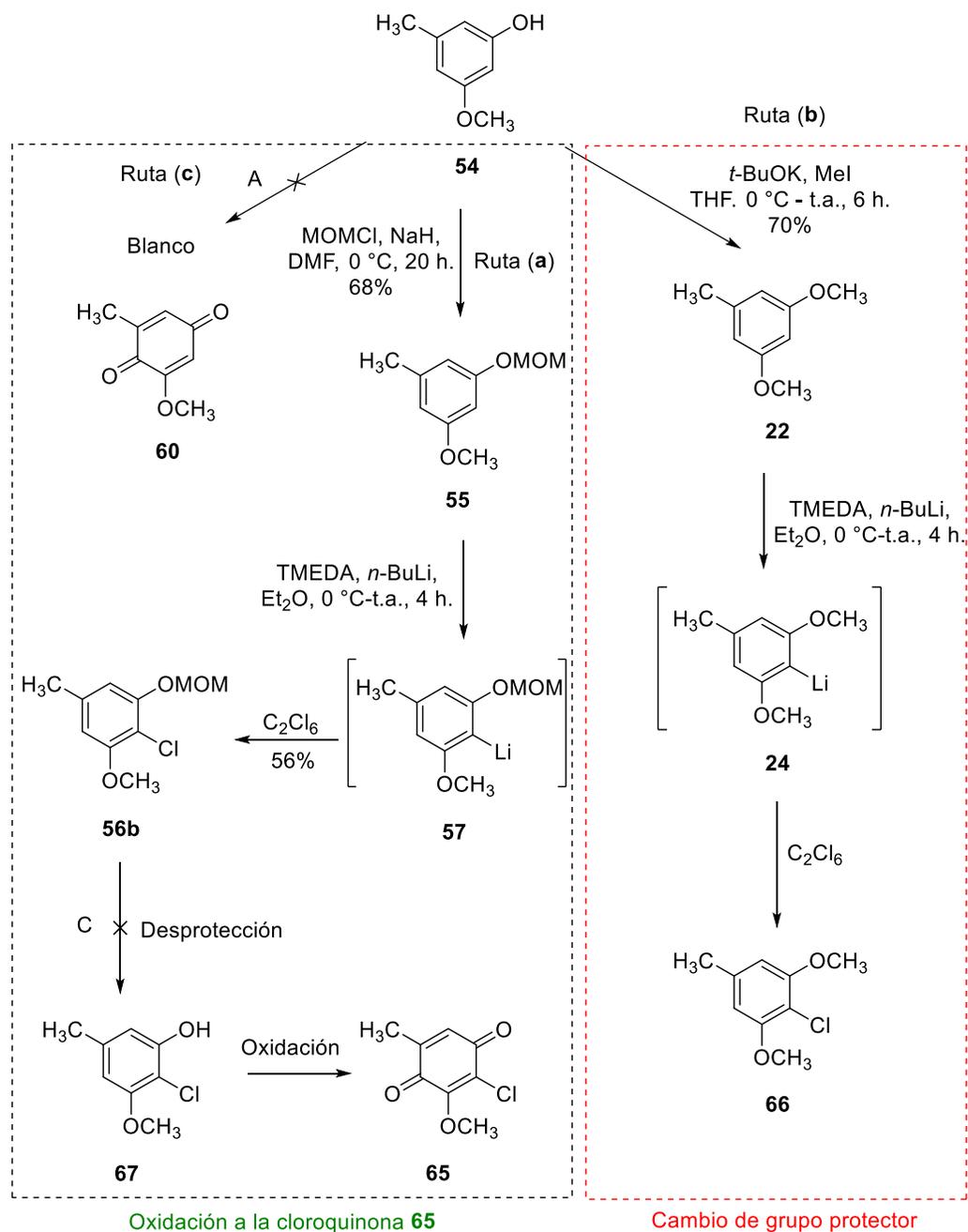
Figura 9. Comparación estructural de ligantes organometálicas.

Además de ello, aunque las reacciones de bromación para generar los sustratos de acoplamiento fueron colocadas de forma simultánea y trabajadas inmediatamente después

para colocar la reacción del Esquema 18, no es garantía para asegurar que la alta reactividad de estos compuestos no haya mermado la reacción. La dificultad experimental, la carencia de los sustratos adecuados y los resultados desalentadores al analizar los espectros de RMN ^1H de las fracciones aisladas, fueron los factores que hicieron que este tipo de acoplamientos se abandonaran.

4.4 Quinta aproximación sintética

Estos resultados hicieron reformular la estrategia sintética. Como los mesilatos aportaban el control esterequímico, los esfuerzos se enfocaron en cambiar el fragmento aromático para reducir el impedimento estérico y favorecer el ataque nucleofílico. Se manejaron de forma simultánea dos vertientes. La primera consistió en acceder al cloruro de arilo **66** mediante la reducción de demanda estérica (ruta **a**), mientras que la segunda tenía como objetivo acceder a la quinona clorada **65** (ruta **b**). Lo anterior, con el objeto de evaluar factores estéricos en el proceso de acoplamiento (Esquema 19).



Esquema 19. Comparación de las rutas sintéticas^{51, 52} propuestas para minimizar el efecto estérico.

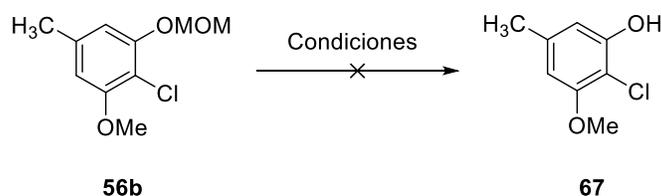
Durante el desarrollo experimental de la variante de la oxidación del cloruro de arilo **56b** al sistema quinónico **65** (Tabla 4). En el experimento en el que se utilizó ácido clorhídrico

⁵¹ Las condiciones "A" se muestran en la tabla 5 para obtener el compuesto blanco para los diferentes experimentos realizados.

⁵² Las condiciones "C" de desprotección se muestran en la tabla 4 para los diferentes experimentos realizados.

concentrado, se obtuvo una mezcla compleja de productos de difícil separación. En primera instancia, se llegó a pensar que se trataba de mezclas de materia prima sin reaccionar y producto, pero la espectroscopia de RMN ^1H no mostró las señales esperadas del sistema de fenol. Estos resultados nos hicieron considerar llevar a cabo la desprotección en condiciones más suaves, para minimizar la cantidad de subproductos formados. Es así como se probó la metodología utilizando TFA al 80% v/v. Sin embargo, en esta ocasión no hubo reacción alguna y sólo se recuperó materia prima sin reaccionar (Tabla 4).

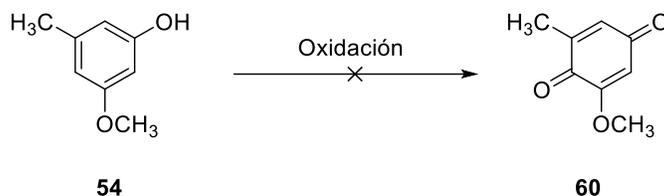
Tabla 4. Experimentos realizados para llevar a cabo la remoción del grupo protector MOM.



Experimento	Condiciones			Rendimiento de 67 (%)
	Temperatura (°C)	Tiempo	Reactivos	
1	Reflujo de MeOH	30 min	HCl conc.	descomposición
2	t.a.	7 horas	TFA 80% v/v	0

Con la finalidad de lograr identificar la mancha correspondiente a la quinona **65** por medio de su factor de retención en CCF y suponiendo que el halógeno no aportaba gran cambio en la polaridad de dicho compuesto, se decidió realizar experimentos que actuarían como blanco (Esquema 20, ruta **c**). Estos consistieron en oxidar el fenol **54** a la quinona **60**, estructuralmente muy semejante a **65** (Tabla 5). Para ello, se realizaron dos experimentos utilizando el reactivo de Jones. Ambos experimentos se ejecutaron simultáneamente en iguales condiciones y únicamente variando la temperatura (Tabla 5). Se observó que cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, el fenol no se oxida, recuperando la materia prima. En el experimento que utilizó acetona a 40 °C, se obtuvo una mezcla de compuestos en donde el producto mayoritario presentó señales en RMN ^1H que pueden ser asignadas a un compuesto de coordinación entre el cromo y dos moléculas de sustrato, probablemente debido a un mecanismo incompleto de reacción con el reactivo de Jones (Tabla 5).

Tabla 5. Experimentos de oxidación del fenol comercial 54 a la quinona correspondiente comparando la temperatura.

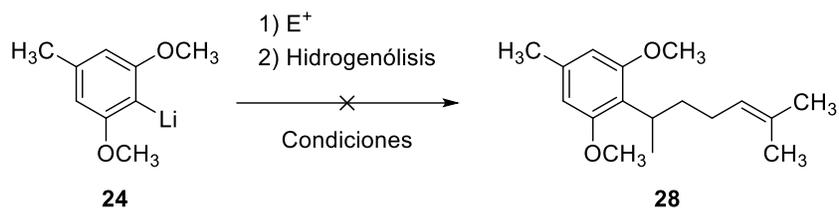


Experimento	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Oxidante (4.3 eq.)	Rendimiento (%)
1	Acetona 0.1M	25	5	Jones	0
2	Acetona 0.1M	40	5	Jones	0

Como la oxidación al sistema de quinona presentaba problemas tanto en la oxidación de **54** y también en la remoción del grupo protector, decidimos centrarnos en el cambio del grupo protector por uno menos voluminoso, diseñando la ruta (a) enmarcada en rojo en el Esquema 20. Es así como el 3,5-dimetoxitolueno (**22**) se sometió a un proceso de litación/cloración bajo las condiciones ya estandarizadas para el éter **55**. Ya con los datos acumulados en la investigación, se sabía que **22** podría fungir como sustrato en la metodología a base de compuestos organolitados frente a la cetona **25** y mesilatos (**R**)-**53** y (**S**)-**53**. Por otro lado, el 4-cloro-3,5-dimetoxitolueno (**66**) sería el cloruro de arilo en las reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura. Esta estrategia mostró ser útil para producir **22** y **66**.

Una vez comprobada la formación del organolitado **24** mediante la formación del cloruro de arilo **66**, se evaluó su adición nucleofílica frente a la cetona **25** y a los mesilatos (**R**)-**53** y (**S**)-**53** (Tabla 6).

Tabla 6. Ataque nucleofílico del organolitio **24 sobre la cetona **25** y mesilato (*R*)-**53**.**



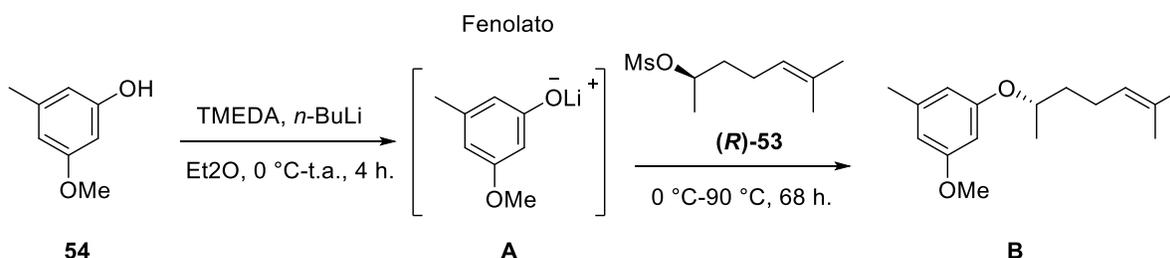
Experimento	Electrófilo (E ⁺)	Condiciones ⁱ		Hidrogenólisis	Estereoquímica esperada	Rendimiento (%)
		Temperatura	Tiempo (horas)			
1 ⁱⁱ	25	-78 °C– 55 °C	1	Sí	Racemato	0
2	25	0 °C- 94 °C	3	Sí	Racemato	0
3	25	0 °C- 94 °C	12	Sí	Racemato	0
4 ⁱⁱⁱ	(<i>R</i>)-53	0 °C-90 °C	68	No	(<i>S</i>)	0

ⁱ Todas las reacciones se llevaron a cabo sin disolvente.

ⁱⁱ Este experimento se realizó en un vial de microondas. Adicionando el electrófilo a -78 °C empleando un baño de hielo seco-acetona, dejando que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y finalmente calentando en microondas a 55 °C y 100 Watts.

ⁱⁱⁱ Tubo sellado

Aunque en ningún caso se aisló el producto de adición nucleofílica **28**, en una de las fracciones aisladas del experimento (entrada 4) se observaron señales correspondientes a la adición nucleofílica del fenolato **A** de **54** sobre el mesilato (*R*)-**53** (Esquema 20).



Esquema 20. Posible reacción alterna entre el fenolato **A y el mesilato (*R*)-**53**.**

Una explicación factible fue suponer que el lote de **22** que se utilizó para realizar ese experimento debía estar contaminado con el fenol **54**.

Con la intención de explicar este resultado, se realizó un estudio mediante HPLC acoplado a masas. Para ello, se manejaron tres muestras; la muestra I era fenol comercial **54** (Sigma-Aldrich), la muestra II fue tomada de un lote de 3,5-dimetoxitolueno a partir del cual se

caracterizó el compuesto de forma completa (RMN, IR y Masas) y la muestra III era la supuesta materia prima contaminada con fenol utilizada en el experimento 4 (Figura 10).

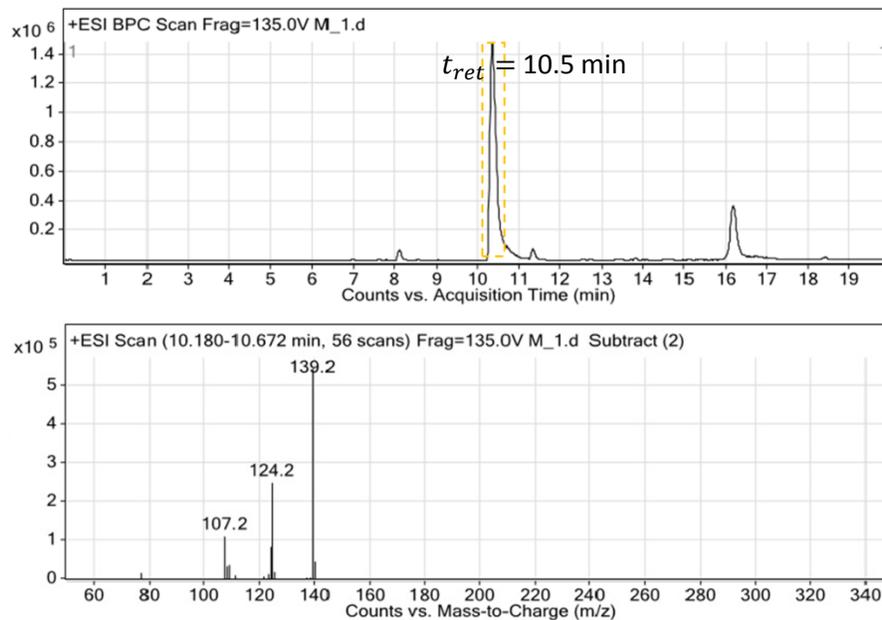


Figura 10. Perfil de la Muestra I (fenol comercial) en el estudio HPLC acoplado a masas.⁵³

⁵³ En la parte superior se muestra el cromatograma de la muestra comercial de **54**. La espectrometría de masas correspondiente para el pico enmarcado en el cromatograma entre líneas punteadas se muestra en la parte inferior de la figura.

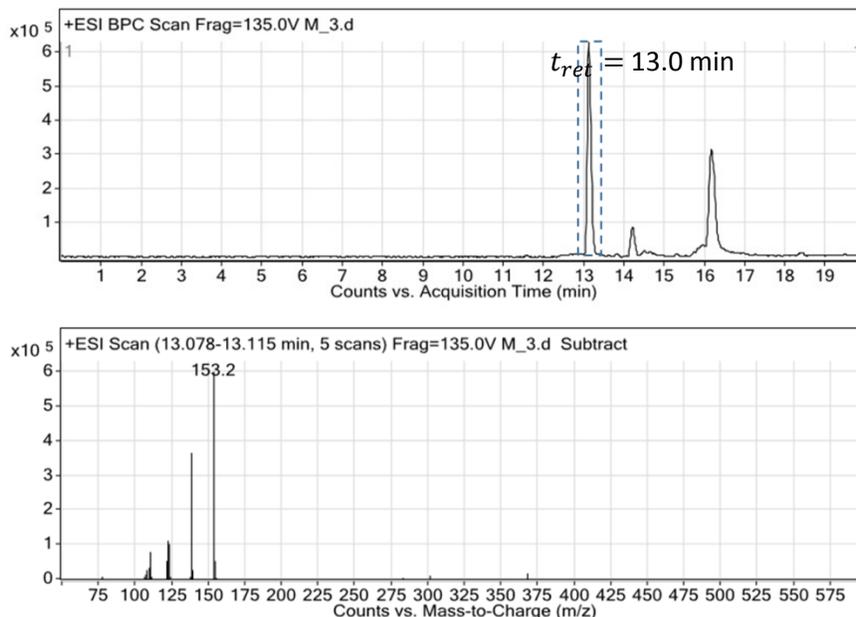


Figura 11. Perfil de la Muestra II (3,5-dimetoxitolueno) en el estudio HPLC acoplado a masas.⁵⁴

Como se puede observar al comparar las Figura 10 y 11, tanto el tiempo de retención como el pico del ion molecular obtenido en ambos casos son diferentes, infiriendo que los compuestos mayoritarios en cada una de las respectivas muestras I y II son los esperados en cada caso. Nótese que en los dos cromatogramas de estas figuras se presenta un pico con un tiempo de retención entre los 16-17 minutos, lo cual corresponde a un estándar utilizado en la técnica (Figura 10 y 11).

En la Figura 12 se observa que efectivamente el lote de materia prima utilizada para formar la especie organolitiada **24** se encontraba contaminada con el fenol **54**, y corroborando así la hipótesis presentada arriba para explicar la formación del fenolato **A** (Esquema 20).

Aunque el producto de acoplamiento no fue aislado en ninguno de los experimentos presentados en la Tabla 6, la razón por la cual se decidió explorar este resultado con tanta profundidad fue que este experimento proporcionó por primera vez evidencia del desplazamiento del grupo mesilo de (**R**)-**53** por la especie nucleofílica **A** (fenolato) del Esquema 20. Esto apoyo la hipótesis de que factores estéricos estaban dificultando el ataque nucleofílico de **24** sobre la cetona **25** y los mesilatos (**S**)-**53** y (**R**)-**53**.

⁵⁴ En la parte superior se muestra el cromatograma de la muestra caracterizada para el compuesto dimetoxilado **22**. La espectrometría de masas correspondiente para el pico enmarcado en el cromatograma entre líneas punteadas se muestra en la parte inferior de la figura.

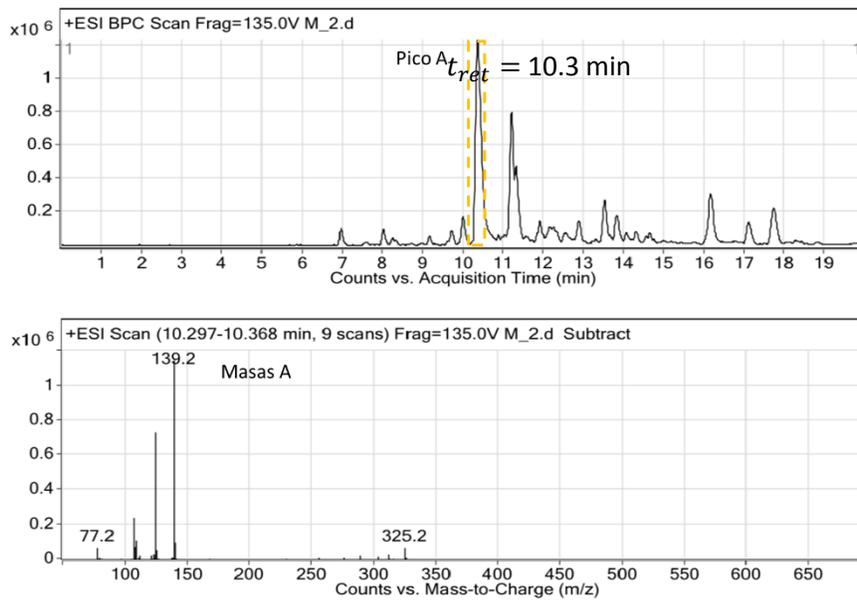


Figura 12. Perfil de la Muestra III (lote de materia prima contaminada) en el estudio HPLC acoplado a masas.⁵⁵

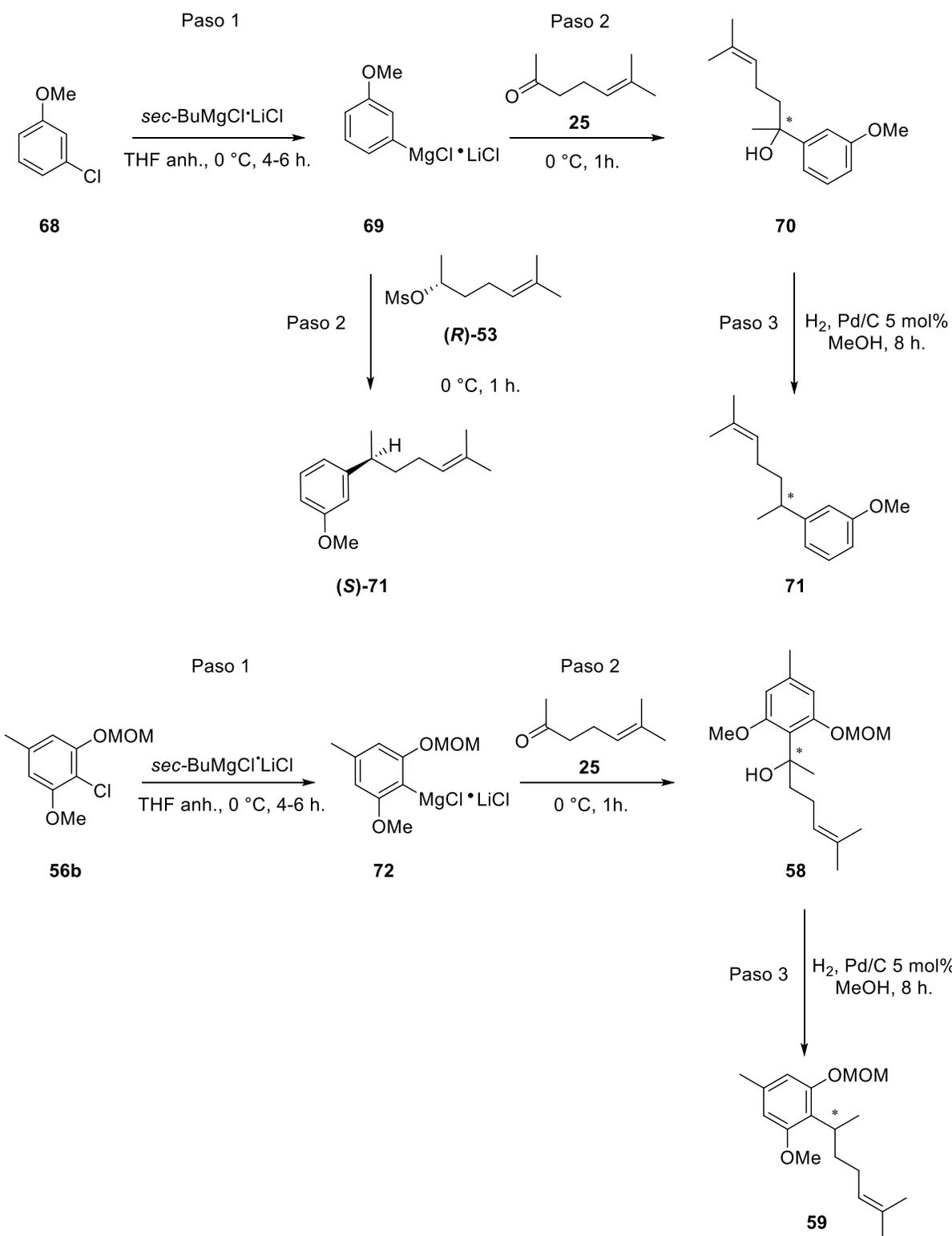
⁵⁵ En la parte superior se muestra el cromatograma de la reacción de acoplamiento 4 de la tabla 6. En seguida se encuentra la espectroscopía de masas correspondiente para el pico A .

4.3 Organomagnesianos

Como se mencionó anteriormente, la estrategia empleando especies organolitiadas para realizar la unión clave en la ruta sintética no permitió aislar el compuesto deseado **28** (Tabla 6). Por esta razón, se reestructuró la estrategia de síntesis empleando reactivos de Grignard. Para ello, se aprovechó que ya se conocía en el uso de especies organolitiadas, aunque la ruta sintética que se siguió presenta gran similitud a su predecesora, se basó principalmente en las reacciones de intercambio de magnesio para formar reactivos de Grignard *in situ*.

Se ha reportado que una amplia variedad de grupos funcionales tales como ésteres, grupos alquilo, alcoxilos, CN, haluros, entre muchos otros sustratos sensibles o químicamente reactivos, pueden sufrir reacciones de intercambio magnesio-halógeno exitosamente empleando reactivos de turbo Grignard (*i*-PrMgCl•LiCl), aunque éste no es el único reactivo de Grignard que se ha utilizado de forma exitosa en este tipo de intercambios. Inicialmente, no se contaba con el reactivo de turbo Grignard, optando por probar los intercambios con *sec*-BuMgCl•LiCl que estaba disponible en nuestro grupo de trabajo.

Debido a los problemas que se presentaron en la ruta de organolitiados para manipular a las especies organolitiadas **57** y **24**, se decidió comenzar a explorar esta nueva metodología utilizando un compuesto blanco de índole comercial que nos permitiera evaluar el potencial de la ruta sintética, sin desperdiciar nuestros sustratos **55** y **22** (Esquema 19). El 3-cloroanisol (**68**) fue seleccionado al ser un producto comercial de fácil acceso, tener un grupo electrodonador en el sistema aromático y por poseer el cloro en una posición que no se encontraba obstruida en las posiciones *orto* del anillo. Es así como se previó que **68** sufriera la reacción de intercambio magnesio-halógeno con *sec*-BuMgCl•LiCl formando el segundo reactivo de Grignard (**69**) *in situ* (paso 1), para actuar posteriormente como nucleófilo sobre el electrófilo seleccionado (paso 2), pudiendo ser la cetona **25** o alguno de los mesilatos (**R**)-**53** y (**S**)-**53**. Nuevamente, el carbinol **70** resultante sería hidrogenolizado al compuesto **71** en caso de haber utilizado la cetona **25** como electrófilo (paso 3) (Esquema 21). Al utilizar el compuesto protegido con MOM **56b**, la ruta sintética propuesta es similar a la descrita al utiliza 3-cloroanisol (**68**) con la diferencia de que no se planteó realizar experimentos de adición nucleofílica sobre ninguno de los mesilatos (**R**)-**53** o (**S**)-**53** (Esquema 21).



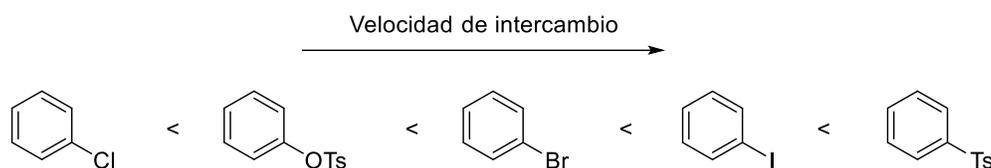
Esquema 21. Síntesis propuesta para la especie racémica 71 y la especie enantioenriquecida (S)-71.

Como se puede observar en la Tabla 7, en los primeros tres experimentos (entrada 1-3), las condiciones para la reacción de intercambio magnesio-halógeno fueron las mismas. Dichas condiciones se tomaron de la literatura. Debido a la reactividad de la especie **69** que se debía formar, se asumió que el porcentaje de intercambio era cuantitativo y se continuó a la fase de adición nucleofílica de manera inmediata. Esta es la razón por la cual en las primeras tres entradas de la tabla sólo se observan variaciones en las condiciones para la reacción de adición nucleofílica sobre la cetona **25**. En el caso del experimento 3, no se realizó el procedimiento de hidrogenólisis, debido a que se utilizó el mesilato (**R**)-**53** como electrófilo, por lo que no se formaba el carbinol **70**, sino que el producto de adición debía de corresponder al producto final (**S**)-**71** de la metodología. En ninguno de estos casos se aisló el producto deseado ni se observaron trazas del carbinol **70** en el espectro RMN ^1H , el cual se ha descrito en la literatura como inestable (Tabla 7).

La literatura menciona tres factores que determinan la facilidad con la que una reacción de intercambio magnesio-halógeno ocurre:

1) La naturaleza del grupo a desplazar por la especie organomagnesiana:

A continuación se muestra de manera gráfica la comparación con los principales grupos funcionales utilizados para realizar reacciones de intercambio con especies organomagnesianas.



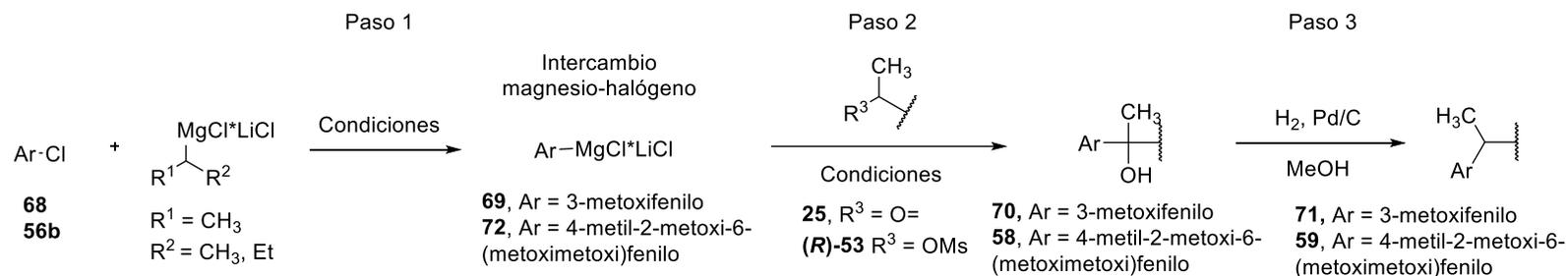
2) Propiedades electrónicas del sistema aromático:

La velocidad de intercambio se incrementa con sustituyentes electroattractores y se reduce con sustituyentes electrodonadores.

3) Quelatación:

La velocidad con la que ocurre el intercambio se incrementa si el sistema aromático presenta un sustituyente capaz de formar quelatos en posiciones *orto*, tal que se requerirá una mayor temperatura para llevar a cabo el intercambio con sustituyentes que sean menos efectivos al formar quelatos.

Tabla 7. Reacciones de adición nucleofílica empleando reactivos de Grignard.



Experimento	Formación del nuevo reactivo de Grignard <i>in situ</i> (Paso 1)				Ataque nucleofílico sobre fragmento alquílico a elección (Paso 2)			Hidrogenólisis ⁵⁶ (Paso 3)
	Sustrato de intercambio	Reactivo de Grignard	Condiciones ⁵⁷		Electrófilo (E ⁺)	Condiciones ⁵⁸		
			Temperatura (°C)	Tiempo (horas)		Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	
1	68	sec-BuMgCl•LiCl	0	4	25	0	1	Sí
2	68	sec-BuMgCl•LiCl	0	4	25	0-t.a.	1	Sí
3	68	sec-BuMgCl•LiCl	0	4	(R)-53	0	1	No
4	56b	sec-BuMgCl•LiCl	0-55	6	25	0-40	1	Sí
5 ⁵⁹	-----	PhMgBr	-----	-----	25	0-reflujo	12	Sí
6 ⁶⁰	68	sec-BuMgCl•LiCl	0	4	25	-78-t.a.	3	Sí
7	68	<i>i</i> -PrMgCl•LiCl	0	4	25	0-t.a.	18	Sí
8	68	<i>i</i> -PrMgCl•LiCl	0	4	25	-78-t.a.	18	Sí

⁵⁶ Pd/C al 5 mol% en MeOH.

⁵⁷ Se usó THF anhidro como disolvente.

⁵⁸ Se usó THF anhidro como disolvente hasta la adición del electrófilo, entonces se termina la reacción adicionando metanol; se evaporó a sequedad y se continúa a la hidrogenólisis según sea el caso.

⁵⁹ Se utilizó el reactivo de Grignard bromuro de fenilmagnesio por lo que no se realizó el intercambio magnesio-halógeno.

⁶⁰ De forma paralela al experimento JA-03-55-A se calentó CuI (1.2 eq) en un matraz seco y adaptado con atmósfera de N₂, se adicionó THF seco y esta solución se adicionó por goteo a -70 °C al matraz que contenía la reacción de intercambio para formar el correspondiente cuprato. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 45 min antes de inyectar el electrófilo.

Tomando en cuenta estos factores, podemos notar que el 3-cloroanisol (**68**) parece reunir todas las características necesarias para entorpecer la reacción de intercambio, pues el grupo funcional a desplazar (cloro) es el que presenta la menor velocidad de intercambio, además, presenta un grupo metoxilo que es un grupo electrodonador y no tiene sustituyentes en posiciones *orto* que favorezcan la quelatación. Además, hay que mencionar que el reactivo de Grignard utilizado fue *sec*-BuMgCl•LiCl, el cual no es tan efectivo como el *turbo Grignard*.

Esto hizo pensar en cambiar el anisol **68** por un sustrato que favoreciera más el intercambio (55 °C). Sin embargo, se presentó un dilema, pues los grupos metoxilo eran grupos deseables en el sistema aromático para oxidarlos al anillo quinónico en pasos posteriores. Como no se podía cambiar drásticamente las propiedades electrónicas del sistema aromático, se usó el fenol protegido con MOM pensando en que el grupo protector incrementaría la quelatación. Fue así como se realizó el experimento 4 (Tabla 7). Se empezó a considerar que el paso que no estaba ocurriendo era el intercambio magnesio-halógeno, por lo que se utilizaron condiciones más drásticas para llevar a cabo el intercambio. Aun y con estas consideraciones, los resultados obtenidos fueron similares a los primeros, obteniendo una mezcla del sistema aromático y del electrófilo, en este último caso la cetona **25**. Es probable que el tener dos factores determinantes para el intercambio (la naturaleza del grupo a desplazar y los sustituyentes electrodonadores en el sistema aromático) se sobrepusieran al aporte logrado por la quelatación con el grupo MOM en posición *orto* y que a dichas condiciones no se alcanzara la energía de activación necesaria para llevar a cabo el intercambio. Hay que resaltar que si bien el cloro es el sustituyente que más lentamente se desplaza en este tipo de intercambios, éste aún es factible. Lo mismo sucede con los sustituyentes del sistema aromático; si bien los sustituyentes electrodonadores disminuyen la velocidad de intercambio, éste aún sigue siendo factible. Se plantearon dos posibilidades: la primera, que el intercambio magnesio-halógeno no ocurría en absoluto para nuestro sistema aromático en condiciones tan suaves; la segunda, que el reactivo de Grignard estuviera descompuesto.

Para descartar la posibilidad de que el reactivo de Grignard fuera el causante del nulo intercambio, se planteó un experimento en el que el reactivo de Grignard que reaccionaría con nuestro cetona **25** electrofílica ya estuviera formado. Fue así que en el experimento 5 se utilizó de forma directa el reactivo de Grignard (bromuro de fenilmagnesio) sobre la cetona **25** (Tabla 7). En este caso, se observaron señales de trazas del producto deseado en el espectro de RMN ¹H. Esto puso en evidencia la dificultad con la que también estaba ocurriendo el ataque nucleofílico en este tipo de sistemas, por lo cual se buscaron alternativas para facilitarlos, sin tener que incrementar la temperatura drásticamente, pues los electrófilos utilizados son

sumamente volátiles, perdiéndose del seno de la reacción. Con base a la teoría de la dureza de ácidos y bases, se ideó formar un cuprato⁶¹ a partir del reactivo de Grignard generado *in situ*, el cual debería de reaccionar más fácilmente sobre el carbono del grupo carbonílico de la cetona **25**. Esto se planeó debido a la sospecha de que el reactivo de Grignard podría estar actuando como base para abstraer hidrógenos en las posiciones α al grupo carbonílico. Con la formación del cuprato, se buscaba garantizar el ataque nucleofílico sobre el carbono carbonílico y descartar la abstracción de hidrógenos en posiciones α . Los resultados fueron los mismos, observando únicamente materias primas en el espectro de RMN ¹H (entrada 6, Tabla 7).

En este punto, se recibió el reactivo turbo Grignard. Con él se pudo realizar el experimento 7 (Tabla 7). Las condiciones para llevar a cabo el intercambio se mantuvieron con la finalidad de poder comparar los experimentos anteriores en los que se usó *sec*-BuMgCl•LiCl. Al monitorear la etapa final del experimento, una vez ya adicionado el electrófilo, se observó en CCF una gran variedad de manchas con un R_f distinto al de las materias primas. Aunque el espectro de RMN ¹H no mostró las señales del producto deseado **71**, las múltiples fracciones aisladas dieron indicio de la reactividad superior del Turbo Grignard en comparación al *sec*-BuMgCl•LiCl utilizado anteriormente.

Con estos datos, se llevó a cabo el experimento 8 (Tabla 7), en el cual se modificaron las condiciones al adicionar el electrófilo **25**, disminuyendo la temperatura de adición a -78 °C con un baño de hielo seco-acetona. La hipótesis fue que al disminuir la temperatura, el número de subproductos también disminuiría. Dicha hipótesis quedó comprobada al monitorear la etapa final por CCF. El espectro de RMN ¹H no mostró las señales del producto deseado; sin embargo, mostró que la etapa del intercambio magnesio-halógeno no se estaba llevando a cabo. Esto debido a que se aisló de forma mayoritaria el compuesto de adición nucleofílica mostrado en la Figura 13, el cual se explica mediante la reacción del reactivo de turbo Grignard con la cetona **25**.

⁶¹ Druzhinin, S. I.; Dubbaka, S. R.; Knochel, P.; Kovalenko, S. A.; Senyushkina, T.; Zachariasse, K. A. *J. Phys. Chem. A.*, **2008**, *112*, 2749.

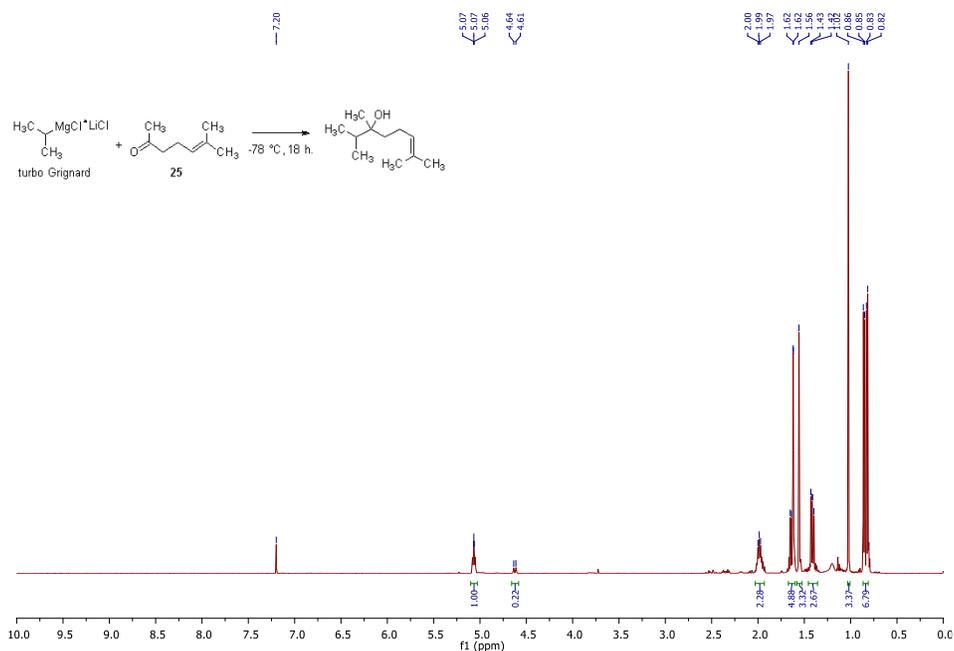


Figura 13. Espectro de RMN del producto mayoritario aislado en la entrada 8 (Tabla 7). En la parte superior se muestra la reacción que podría explicar la formación de dicho producto.

Como la reacción de intercambio no estaba ocurriendo para el compuesto modelo 3-cloroanisol (**68**), aun y cuando se utilizaba el reactivo de turbo Grignard, se abandonó esta ruta sintética, pues se infirió que ocurriría con mucha más dificultad para los sustratos aromáticos **66** y **56b** al tener una mayor cantidad de grupos electrodonadores.

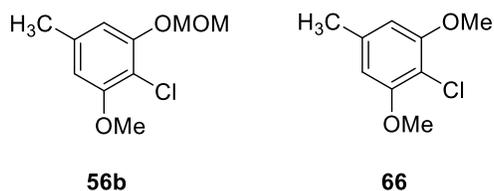


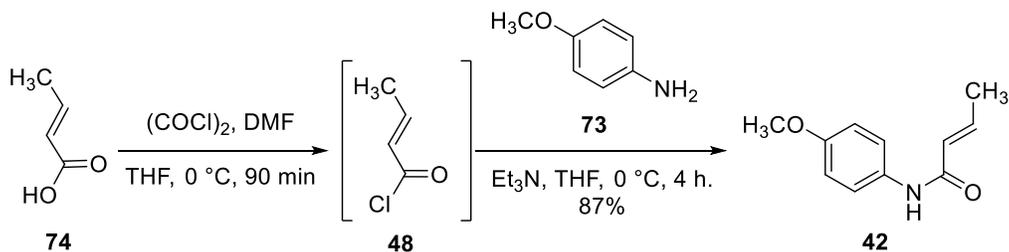
Figura 14. Sustratos aromáticos clorados 56b y 66.

4.4 Trifluoroboratos

La inestabilidad del fragmento alquílico bromado, además de los inesperados y desalentadores resultados obtenidos utilizando nucleófilos organometálicos, hicieron que se modificara la estrategia de síntesis inicialmente planteada con el propósito de controlar la estereoquímica del centro estereogénico.

Se conoce que es posible utilizar β -trifluoroborato-amidas y haluros de arilo en reacciones de acoplamiento cruzado, mediadas por especies de paladio tipo Suzuki-Miyaura, trabajo reportado por Molander.³³ De esta manera, es posible formar las diferentes amidas α,β -insaturadas de la reacción de aminas (secundarias y primarias) con cloruro de ácido crotónico (**48**), adquirido comercialmente. Entre lo más destacable del trabajo está la conversión de las amidas α,β -insaturadas a β -trifluoroborato-amidas enantioenriquecidas vía una borilación asimétrica utilizando B_2pin_2 y (*R*)-(*Sp*)-Josiphos (**(R)-45**, página 15) como ligante quiral.³³

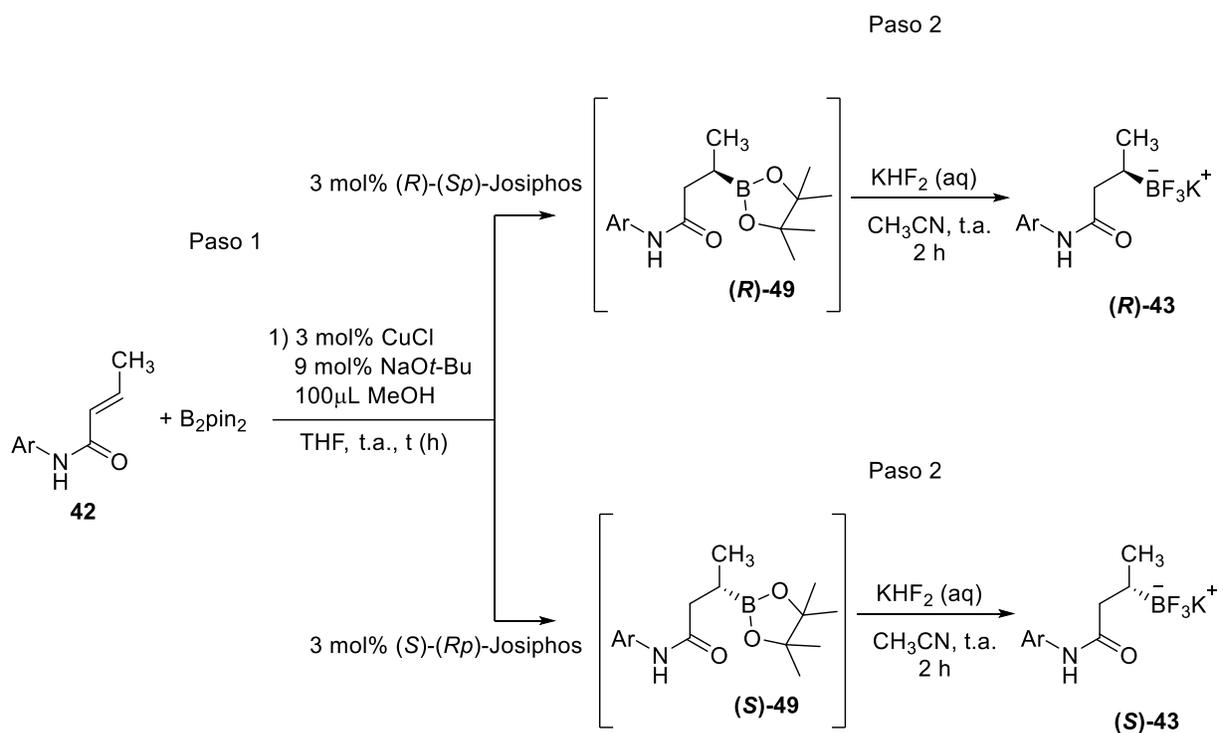
De entre todas las amidas α,β -insaturadas preparadas por el grupo de Molander se seleccionó la amida **42**, por ser una de las amidas que tuvieron mayor rendimiento de conversión a las β -trifluoroborato amidas enantioenriquecidas. Se preparó el cloruro de ácido **48** a partir del ácido crotónico (**74**) de forma previa e inmediata a la reacción con la amina **73**. Anticipándonos a la esperada reactividad que es característica de los cloruros de ácido, la reacción para formar el cloruro de ácido se trabajó rápidamente y se utilizó en el siguiente paso de manera expedita. La formación de la amida α,β -insaturada **42** (87%) se muestran en el Esquema 22.



Esquema 22. Estrategia de síntesis para la amida α,β -insaturada **42**.

Una vez aislada e identificada la amida **42**, se prosiguió a la formación de la β -trifluoroborato-amida **43** correspondiente empleando condiciones reportadas en la literatura. La formación del compuesto borilado **49** se dió por hecho, por lo que el crudo de reacción se utilizó para la subsecuente formación del trifluoroborato **43** utilizando KHF_2 acuoso. Se obtuvo el producto esperado, aunque en rendimientos moderados (Tabla 8).

Tabla 8. Exploración de la metodología reportada para la formación de la β -trifluoroboratoamida **43**.⁶²



Experimento	Borilación (Paso 1)		Formación del trifluoroborato (R)-43 o (S)-43 (Paso 2)
	Enantiómero de Josiphos	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)
1	(R)-(<i>Sp</i>)	6	21
2	(R)-(<i>Sp</i>)	6	23
3	(R)-(<i>Sp</i>)	6	32
4	(S)-(<i>Rp</i>)	8	33
5	(S)-(<i>Rp</i>)	8	35

⁶² Aunque la metodología reportaba usar 2 eq. de MeOH se acabaron utilizando 3.6 eq. porque la cantidad de amida a utilizar no era soluble en una cantidad menor de ese disolvente.

En la Tabla 8 se presentan los resultados de los primeros experimentos siguiendo la metodología reportada por el grupo de investigación de Molander. Aunque los rendimientos se esperaban cercanos al 78% de conversión al trifluoroborato **43**, no se superó el 35% de rendimiento. A pesar de que la literatura presenta una conversión de amidas α,β -insaturada a trifluoroborato en condiciones suaves, hay que resaltar que la metodología no especifica el tiempo de borilación. Por esto, en un inicio se pensó que una de las razones por las cuales los rendimientos eran muy inferiores a los esperados, era debido a que los tiempos de reacción usados fueron muy cortos para tales condiciones. Hay que señalar que para el experimento 1 (Tabla 8) se siguió la metodología reportada sin cambio, salvo la cantidad de MeOH utilizada, la cual se reporta que debería de ser 2 eq., en nuestra escala se requerían 84 μL por lo que se redondeó a 100 μL , que eran insuficientes para disolver la amida **42**. El procedimiento reportado señala lo contrario. Se trató de mantener las condiciones suaves de reacción reportadas, por lo que solo se modificó el tiempo de reacción de borilación incrementándolo paulatinamente, pero la cantidad de materia prima sin reaccionar recuperada continuaba siendo considerablemente mayor con respecto al producto deseado.

Estos resultados y las incongruencias del procedimiento experimental, hicieron que se consultara a Molander. Las posibles explicaciones del autor⁶³ se centraron en el cloruro cuproso y NaOt-Bu. El cloruro cuproso utilizado por el autor fue adquirido comercialmente con una pureza superior al 99%, mientras que el empleado en este proyecto fue purificado mediante lavados de HCl concentrado y agua. Por otra parte, la base es susceptible a carbonatarse con el CO₂ atmosférico. Con estas recomendaciones, se volvió a replantear el sistema de reacción, además de que las cantidades de cloruro cuproso y base se incrementaron para garantizar que ambos reactantes químicamente activos estuvieran siendo realmente adicionados a la mezcla de reacción. Además, se cercioró que el paso de borilación estuviera ocurriendo aislando los compuestos borilados **(S)-49** y **(R)-49**. Obtener un mayor control en el paso sintético previo a la formación de los trifluoroboratos **(S)-43** y **(R)-43** facilitó la purificación del mismo.

El sistema a utilizar fue modificado empleando un matraz bola de tres bocas. Una boca fue sellada con un septum, la segunda fue adaptada con un refrigerante y en la tercera se adaptó un tubo de adición de sólidos, sistema que se muestra en la figura 15, con la finalidad de solo utilizar la cantidad de metanol señalada en la literatura. Como se esperaba tener rendimientos menores a los reportados, debido a la pureza del cloruro cuproso y a la facilidad de la carbonatación de la base, se decidió adaptar un refrigerante al sistema para que en caso

⁶³ Comunicación personal de G. Molander

de no observar la desaparición de materia prima, calentar a reflujo la reacción si era necesario, para favorecerla en las cantidades posiblemente menores de cloruro cuproso y base adicionadas al sistema. La boca sellada con un septum serviría para inyectar MeOH al seno de reacción usando una jeringa Hamilton de 100 μ L. El tubo de adición de sólidos sería cargado con la cantidad necesaria de amida **42**, siendo adicionada al sistema a la par que el MeOH (Figura 15).

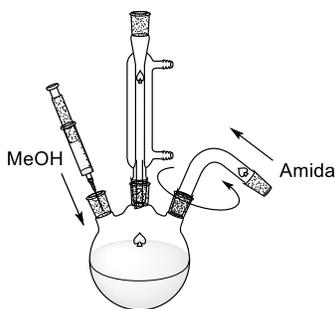
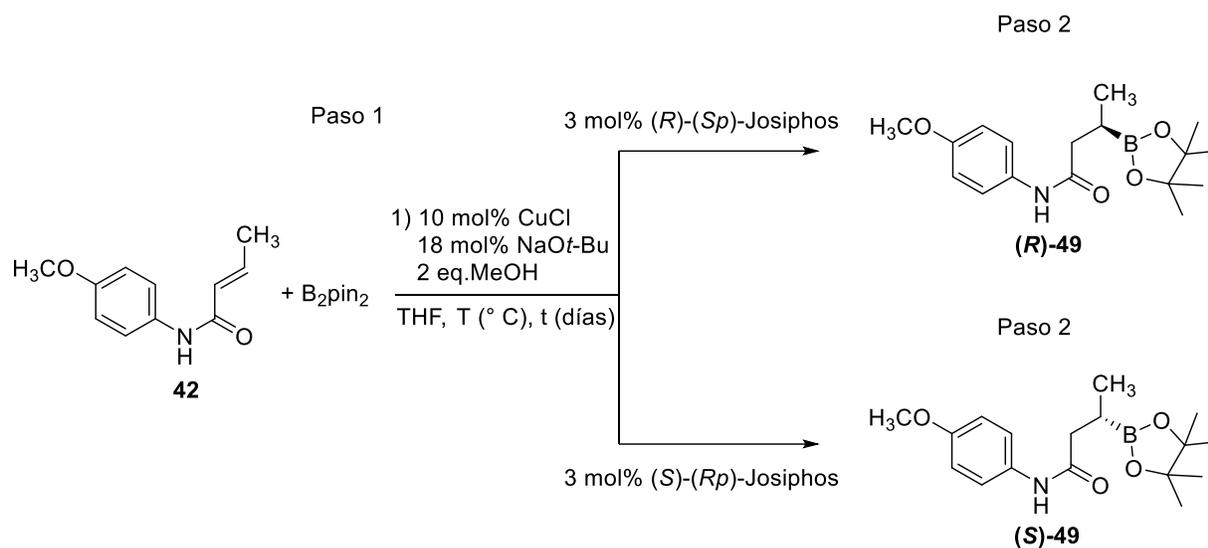


Figura 15. Sistema utilizado para llevar a cabo la borilación asimétrica de amida 42.

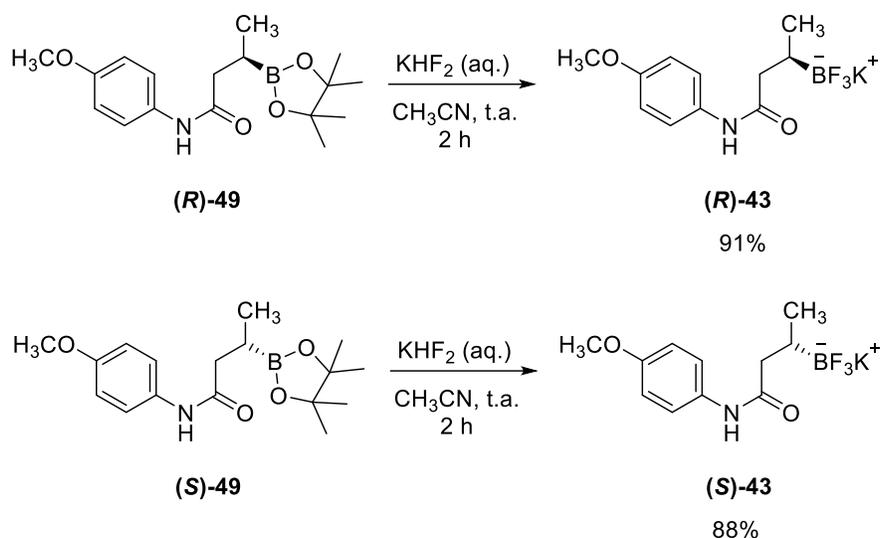
A partir del 35% de rendimiento de borilación asimétrica (entrada 1, Tabla 9) a lo largo de catorce días a temperatura ambiente se decidió calentar los experimentos siguientes a 50 °C, ya que a temperaturas mayores el rendimiento se abatía. En el experimento 2 la conversión del compuesto se incrementó al 60% con tres días de reacción mientras que en los casos siguientes el incremento fue mayor a los cuatro días de reacción (entradas 3-5, Tabla 9).

Tabla 9. Optimización de borilación asimétrica de la amida **42**.



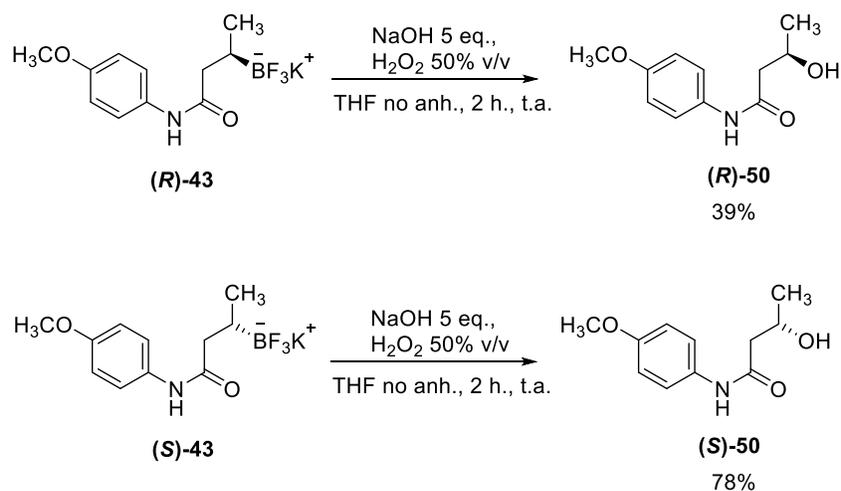
Experimento	Estereoquímica de Josiphos	Condiciones		Rendimiento (%)	Estereoquímica del producto
		Temperatura (°C)	Tiempo (días)		
1	(R)-(Sp)	t.a.	14	35	(R)
2	(S)-(Rp)	50	3	60	(S)
3	(R)-(Sp)	50	4	82	(R)
4	(R)-(Sp)	50	4	80	(R)
5	(S)-(Rp)	50	4	84	(S)

Con las condiciones de borilación optimizadas, se pudo obtener la β -trifluoroborato-amidas enantioenriquecida **43** en rendimientos superiores al 80% (Esquema 23).



Esquema 23. Obtención de β -trifluoroborato amida enantioenriquecidas.

El compuesto **43** correspondiente se hidrolizó al alcohol- β secundario **(R)-50** y **(S)-50**.



Esquema 24. Formación de β -alcoholes secundario **(R)-50 y **(S)-50**.**

El enantioenriquecimiento de los compuestos borilados se demostró mediante un estudio (Figura 16) de HPLC en columna quiral de los β -alcoholes secundarios **(R)-50** y **(S)-50**.

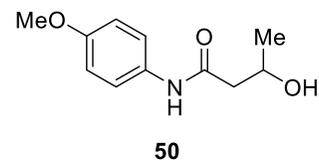
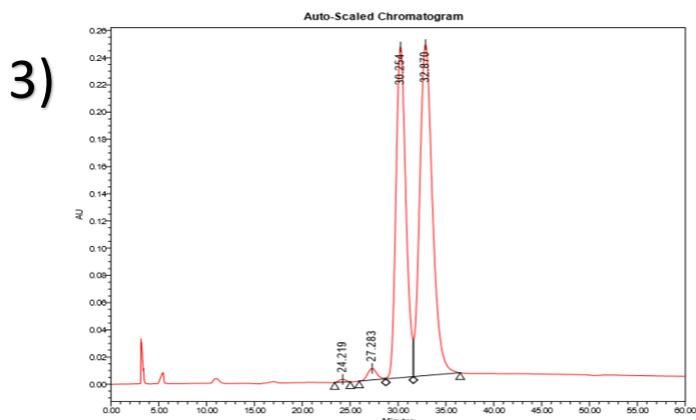
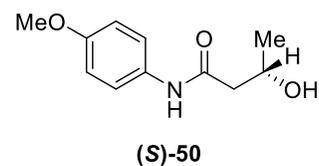
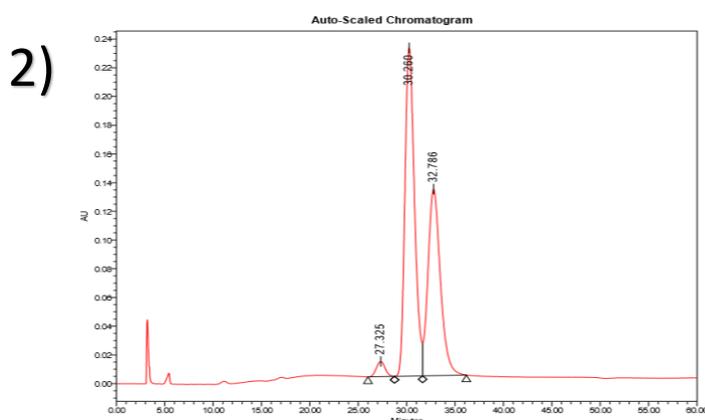
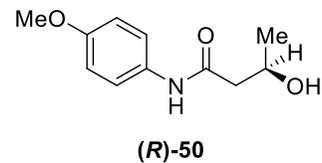
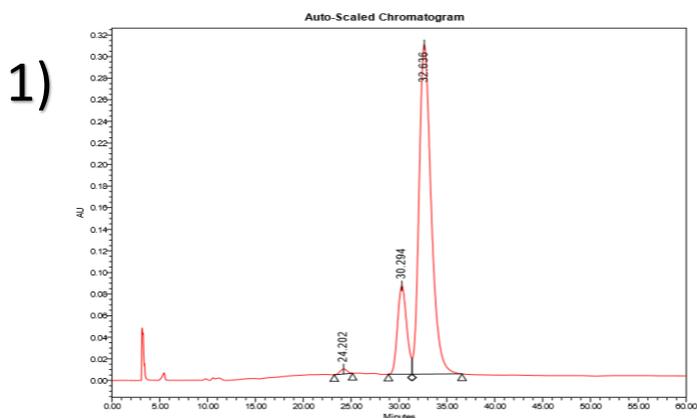


Figura 16. Comprobación de enantioenriquecimiento para β -alcoholamidas: 1) alcoholamida 50-(R), 2) alcoholamida 50-(S), 3) racemato 50; Condiciones: Cromatógrafo de líquidos Waters 2695, detector UV-Vis arreglo de diodos Wa250 x 4.6 mm; Hex/EtOH (95:5), tasa de flujo 1 mL/min.

Por lo tanto, de manera indirecta, es posible inferir el enantioenriquecimiento de las β -trifluoroborato amidas mediante su correspondiente hidrólisis. Esta ruta sintética

novedosa nos permitiría realizar acoplamientos cruzado tipo Suzuki-Miyaura a partir del compuesto dimetoxilado **66**, que ya se podía preparar de forma optimizada.

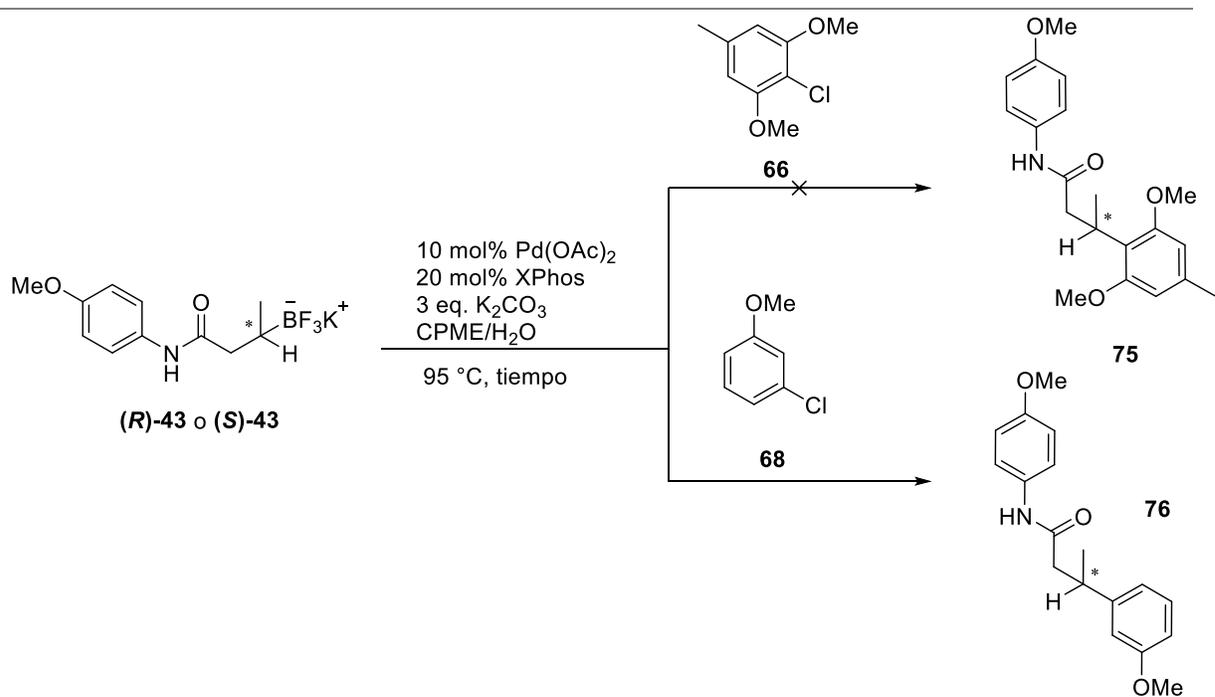
Con esta información, se realizaron los acoplamientos de Suzuki-Miyaura adaptando la metodología de Molander a nuestros sustratos. En los primeros dos experimentos de la Tabla 10, se presentan dos reacciones de acoplamiento llevadas a cabo irradiando con microondas. En ambos casos, no se aisló el producto de acoplamiento esperado. Esto no fue sorprendente, pues en la metodología reportada Molander y colaboradores no se utilizan haluros de arilo disustituidos en posiciones *orto*, tal como es el caso del compuesto dimetoxilado **66**. Además, ya se sospechaba que el sitio reactivo de esta molécula se encontraba impedido tal y como se había mencionado antes al utilizar especies organometálicas como nucleófilos. Para averiguar si los problemas con este acoplamiento eran debidos al cloruro de arilo **66** o a la metodología descrita, se utilizó 3-cloroanisol (**68**) como cloruro de arilo “modelo” en las mismas condiciones de acoplamiento, con la modificación de que se cambió la fuente de calentamiento a un calentamiento convencional en baño de aceite (entrada 3, Tabla 10). Al monitorear el curso de la reacción, se observó la desaparición de materia prima a las 26 horas. En este caso, se aisló el producto de acoplamiento en un 31% (entrada 4, Tabla 10).

Se replicaron las mismas condiciones de reacción en los experimentos posteriores pero aun y con ello, al usar el compuesto dimetoxilado **66** solo se observaban las señales correspondientes a una mezcla de materias primas. Esto proporcionó más evidencia de que la posición reactiva en el compuesto dimetoxilado **66**, así como en moléculas estructuralmente similares, como el fenol protegido con MOM **55**, está impedida al reaccionar frente a sustratos secundarios como la cetona **25**, los mesilatos (**R**)-**53** y (**S**)-**53** y ahora las β -trifluoroborato amidas (**R**)-**50** y (**S**)-**50**.

De aquí, se planteó la hipótesis que si el acoplamiento entre el trifluoroborato **61** y el compuesto **66**, no estaba ocurriendo, aun y cuando dichos sustratos debían de estar menos impedidos estéricamente para interactuar, más difícil sería que reaccionara el cloruro de arilo **66** frente a la β -trifluoroborato amida **50**.

Se incrementó la presión interna del seno de reacción al realizar la reacción en tubo sellado; sin embargo, nuevamente la especie dimetoxilada **66** permaneció inerte bajo estas condiciones (entrada 5-7, Tabla 10).

Tabla 10. Acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura con control del centro estereogénico.



Experimento	Estereoquímica de trifluoroborato	Cloruro de arilo	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)
1 ⁱ	(S)	66	3	-----
2 ⁱ	(S)	66	5	-----
3 ⁱ	(S)	68	5	-----
4	(R)	68	26	31
5	(R)	66	26	-----
6	(R)	66	26	-----
7 ⁱⁱ	(S)	66	26	-----

ⁱ Irradiado con microondas a 100 Watts.

ⁱⁱ Reacción realizada en tubo sellado.

Para demostrar esta hipótesis se utilizó un nuevo trifluoroborato lineal **61**, que se preparó con anterioridad en el grupo de investigación y se encontraba completamente caracterizado.⁶⁴

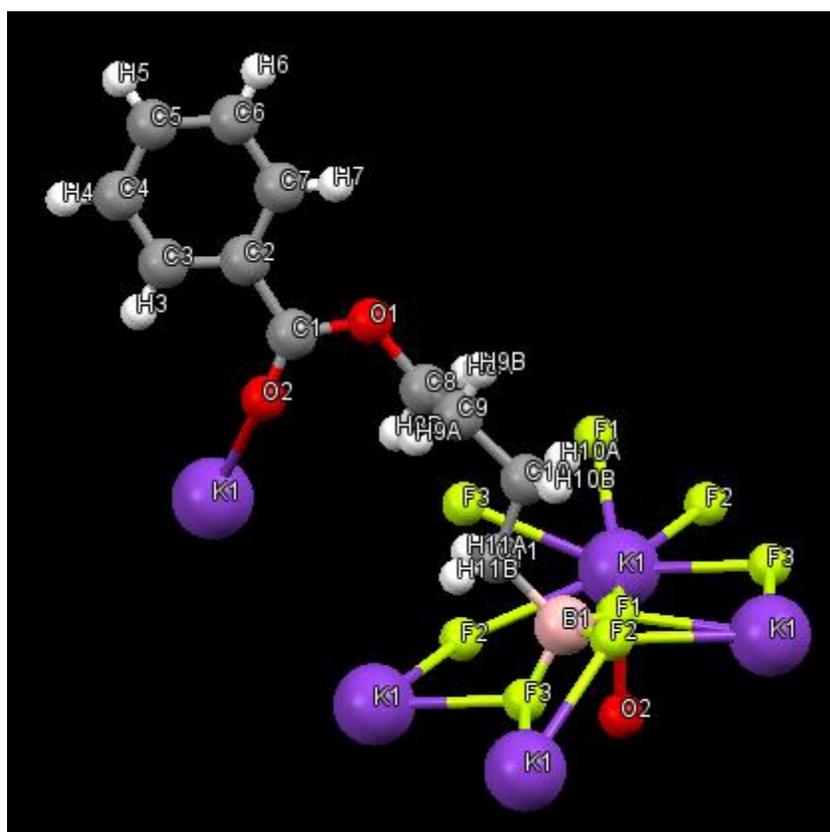
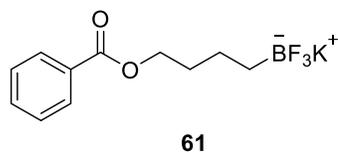
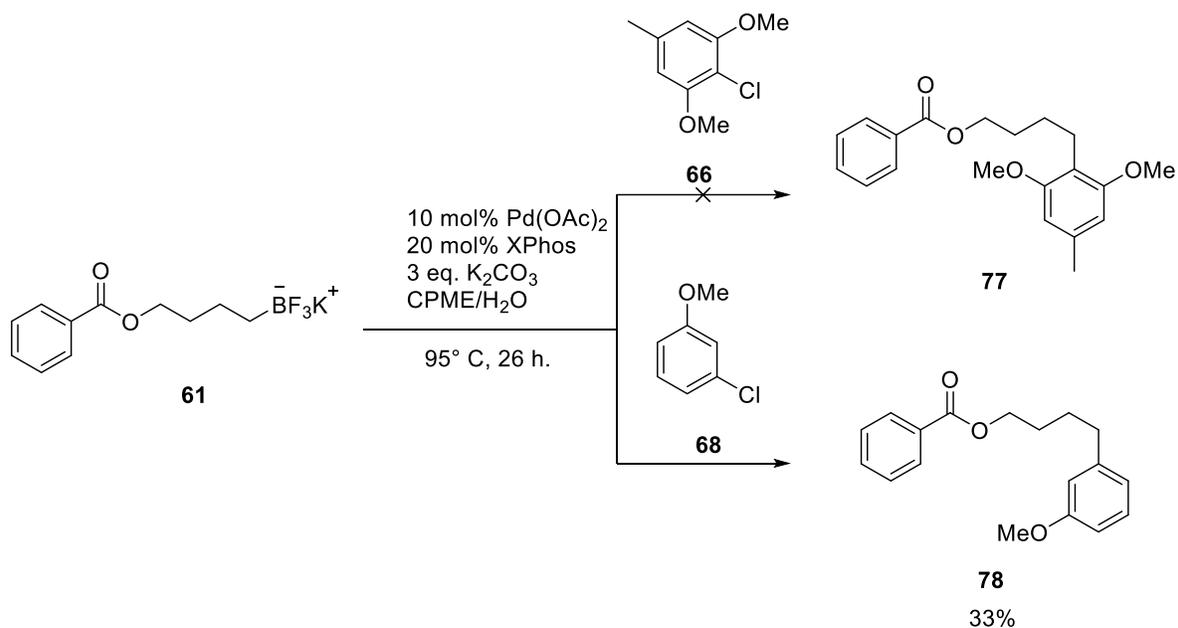


Figura 17. Trifluoroborato lineal **61**. En la parte inferior se muestra la estructura determinada mediante rayos X.

El utilizar el trifluoroborato **61** implicaría sacrificar el control estereoquímico del producto obtenido. Sin embargo, se decidió utilizarlo con la finalidad de

⁶⁴ Alva, J. L., Síntesis de derivados de la nicotina en las posiciones C-2', C-5 y C-, Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, 2015.

explicar los resultados obtenidos con el cloruro de arilo **66**. Al utilizar el trifluoroborato lineal **61** frente al 3-cloroanisol, se pudo obtener el compuesto de acoplamiento deseado **78**, en un 33%, sin embargo, la reacción entre el trifluoroborato lineal **61** y el cloruro de arilo **66** nuevamente generó resultados negativos (Esquema 25).



Esquema 25. Acoplamientos de Suzuki-Miyaura utilizando el trifluoroborato lineal **61**.

En éste punto se detuvo la experimentación, por lo cual con los resultados obtenidos se hacen algunas recomendaciones para continuar con la síntesis de perezona (**1**).

5. Prospectivas del presente trabajo

Se considera pertinente evaluar la ruta de acoplamiento con organolitados en un sistema de equipo de flujo continuo bajo presión (hasta 10 atmósferas), utilizando los mesilatos como electrófilos. Este tipo de síntesis es atractiva y luce ampliamente recomendable para realizar los acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura, que en sistemas convencionales no han permitido aislar el producto acoplado deseado.

De igual forma, se sugiere evaluar los intercambios metal-halógeno utilizando el derivado bromado del compuesto **66** para generar precursores de nucleófilos frente a un electrófilo de elección que podrían ser los mesilatos enantioenriquecidos.

Se recomienda preparar la β -trifluoroboratoamida **(S)-43** para así realizar acoplamientos de Suzuki-Miyaura con control del centro estereogénico. Un posible sustrato para acoplar con **(S)-43** sería la quinona **60** bromada. Si el acoplamiento resulta exitoso se podría transformar la amina hasta el aldehído correspondiente. Mediante una reacción de Wittig se podría formar un compuesto muy cercano a la (*R*)-perezona (**1**).

6. Conclusiones

Aunque no se ha logrado completar el protocolo para la obtención de la perezona (**1**) en forma enantiopura, sí se logró evaluar tres metodologías sintéticas para preparar los precursores a acoplar: i) Mediante reacciones de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, ii) mediante el uso de especies organolitadas y iii) mediante el uso de reactivos de Grignard.

Se evaluó un método de síntesis de las β -trifluoroboratoamidas (**R**)-**43** y (**S**)-**43** que pueden ser utilizadas en reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura, para generar compuestos enantioenriquecidos, útiles para la formación de la perezona luego de la oxidación del anillo aromático a las correspondientes quinonas. Se logró el acoplamiento de β -trifluoroboratoamidas enantiopuras con 3-cloroanisol en bajos rendimientos.

Debido a problemas de reactividad, aparentemente de naturaleza estérica, es probable que haya que cambiar el haluro de arilo por uno que no se encuentre disustituido en posiciones *orto* para tratar de superar los probables impedimentos estéricos.

La pureza enantiomérica de las β -trifluoroboratoamidas (**R**)-**43** y (**S**)-**43** se comprobó mediante el análisis de HPLC quiral de los alcoholes secundarios correspondientes (**R**)-**50** y (**S**)-**50**.

Se comprobó el intercambio del grupo mesilo en el sustrato (**R**)-**53** durante la sustitución nucleofílica con el reactivo de turbo Grignard. Por lo anterior, no es necesario cambiar el grupo saliente por uno más reactivo tal como un triflato, sino encontrar las condiciones óptimas para favorecer un intercambio magnesio-halógeno que está desfavorecido.

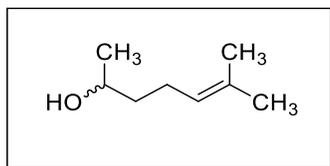
Es posible sintetizar el 6-bromo-2-metilhept-2-eno de forma estereoselectiva, pero dicho compuesto es muy inestable dificultando su manipulación y almacenamiento, por lo que se recomienda evitarlo como sustrato.

Se sintetizó exitosamente el ácido (2,6-dimetoxifenil)borónico para utilizarlo en reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura con el 6-bromo-2-metilhept-2-

eno enantioenriquecido, pero el compuesto de acoplamiento no se aisló. Esto fue debido a la rápida degradación del bromuro de alquilo a temperaturas mayores a 25 °C.

7. Parte experimental

Todos los reactivos utilizados se compraron de la empresa Sigma-Aldrich y se usaron sin purificación, a menos que se especifique lo contrario. El tetrahidrofurano (THF) se secó con sodio y benzofenona. El diclorometano y acetonitrilo anhidro se secaron sobre CaH_2 y destilaron posteriormente almacenándolos sobre mallas moleculares y en botellas selladas herméticamente (sure/seal bottle) bajo atmósfera inerte de N_2 . Las determinaciones de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se realizaron en un equipo de 300 MHz. Para realizar los acoplamiento con β -trifluoroboratoamidas, se desgasificó el agua ionizada antes de usarse, vía cavitación con un equipo 8890 Cole-Parmer. El cloruro cuproso se purificó con HCl y se precipitó con agua. La lipasa *Candida antarctica* se conservó en congelación. Los estudios de HPLC se realizaron en un equipo Waters 2695, con detector UV-Vis arreglo de diodos Waters 2998.



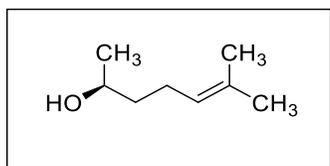
(±)-Sulcatol (38): A una solución en agitación de 6-metil-5-hepten-2-ona (117 μL , 0.8 mmol) disuelta en éter etílico anhidro (2 mL), fue adicionado LiAlH_4 (0.6 mmol, 1.4 eq.) a 0°C lentamente. La mezcla resultante se agitó por 4 horas a temperatura ambiente; transcurrido dicho periodo de tiempo, se terminó la reacción con la adición de agua destilada (10 mL) a 0°C . Se basificó con NaOH al 15 % p/p (10 mL, ac.), se diluyó con agua destilada (20 mL). Se filtró a presión reducida y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad *in vacuo*, obteniendo el compuesto deseado en un 93%.

IR [FTIR, ATR]: 3346, 1450, 1375, 1115, 1072, 952, 825 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.16 (t, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.7 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

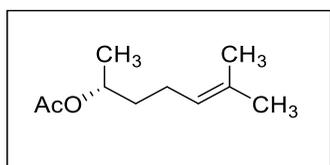
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 132.1, 124.0, 67.9, 39.2, 25.7, 23.4, 17.7.

LRMS m/z : 129.00 [Ion molecular] (100).



(S)-Sulcatol ((S)-38): A una solución en agitación de sulcatol racémico (100 mg, 0.78 mmol) disuelto en hexanos (2 mL) previamente destilado, se inyectó acetato de vinilo (**39**) (103 μ L, 1.17 mmol). A la mezcla resultante se adicionó *Candida antartica* adsorbida en resina (10 mg). La mezcla resultante se agitó a 110 rpm por 2 horas a temperatura ambiente; transcurrido dicho periodo de tiempo, se filtró a presión reducida, y se concentró a sequedad. El material crudo fue fraccionado por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/acetato de etilo 8:2). El alcohol discriminado por la lipasa corresponde a la segunda fracción en orden creciente de polaridad. Se aisló el producto, siendo un compuesto incoloro aceitoso de olor dulce en un 47%.

$[\alpha]_D^{20} +10.5$ (c. 1, CHCl_3)



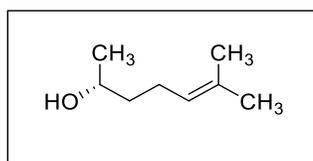
Acetato de (R)-6-metil-hepten-5-ilo (40): A una solución en agitación de sulcatol racémico **38** (100 mg, 0.78 mmol) disuelto en hexanos (2 mL) previamente destilado se inyectó acetato de vinilo (**39**) (103 μ L, 1.17 mmol). A la mezcla resultante se adicionó *Candida antartica* adsorbida en resina (10 mg). La mezcla resultante se agitó a 110 rpm por 2 horas a temperatura ambiente; transcurrido dicho periodo de tiempo, se filtró a presión reducida, y se concentró a sequedad. El material crudo se separó por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/acetato de etilo 8:2). El producto acetilado corresponde a la fracción menos polar de la columna cromatográfica de fase normal. El producto corresponde a un aceite amarillo claro de olor dulce el cual se aisló en un 48%.

IR [FTIR, ATR]: 3455, 2973, 2930, 2859, 2730, 1736, 1513, 1449, 1372, 1238, 1131, 1066 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.08 (t, 1H), 4.87 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.21 (d, $J = 6$, 3H).

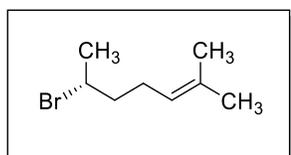
$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 107.6, 132.0, 123.4, 70.6, 35.9, 25.6, 24.0, 21.2, 19.9, 17.5.

LRMS m/z : 171.00 [Ion molecular] (100).



(R)-Sulcatol ((R)-38): A una solución en agitación de **40** (1 g, 5.92 mmol) disuelta en éter etílico anhidro (9.5 mL), fue adicionado LiAlH_4 (4.5 mmol, 1.3 eq.) a 0°C lentamente. Finalizada la adición, se deja que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por 4 horas a temperatura ambiente; transcurrido dicho periodo de tiempo, se terminó la reacción con agua destilada (10 mL). Se basificó con NaOH al 15 % p/p (10 mL), se diluyó con agua destilada (20 mL). Se filtró a presión reducida y extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrando a sequedad *in vacuo*, obteniéndose el compuesto deseado en un 93%.

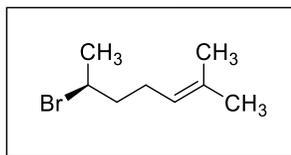
$[\alpha]_D^{20}$ -10.1 (c. 1, CHCl_3)



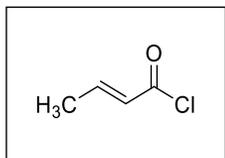
(R)-6-Bromo-2-metilhept-2-eno ((R)-41): Se pesó PPh_3 (820 mg, 3.1 mmol) y CBr_4 (996 mg, 3.0 mmol), adaptando el sistema con una atmósfera inerte de N_2 . Se enfrió a 0°C . Se inyectó por goteo una solución de **(S)-38** 0.15 M (10.5 mL, CH_2Cl_2 anh.). Finalizada la adición, se dejó que la mezcla

resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó por 3 horas. Este material fue filtrado sobre celita *in vacuo*. El material crudo fue concentrado a sequedad y fraccionado por cromatografía a gravedad y a gradiente (hexanos, hexanos/AcOEt 9:1) para generar el producto en un 33%. El haluro es inestable y se degradó con gran rapidez a pesar de colocarlo en refrigeración y con atmósfera inerte de N₂.

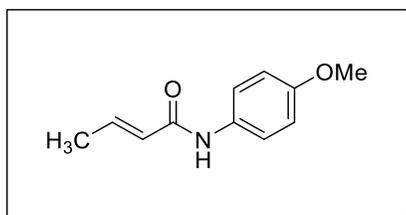
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.00 (t, *J* = 6, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.08 (d. a., 2H), 1.75 (m, 2H), 1.62 (d.a., 6H), 1.56 (s.a., 3H).



(S)-6-Bromo-2-metilhept-2-eno ((S)-41): Se siguió el procedimiento descrito para el compuesto **41b**. Se obtuvo el producto en un 48%. El producto fue inestable y se degradó con gran rapidez a pesar de almacenarlo en refrigeración con atmósfera inerte de N₂.



Cloruro de (E)-but-2-enoilo (48): Se enfrió a 0 °C una solución de ácido crotónico 11 mL (0.2 M, THF anh.) adaptada con atmósfera inerte de N₂. Se inyectó por goteo una solución de (COCl)₂ 12 mL (0.2 M, THF anh.), y DMF anh. (una gota). La mezcla resultante se agitó por 90 minutos. Transcurrido dicho periodo de tiempo; el material crudo se concentró al vacío a temperatura ambiente. El material crudo se resuspendió en THF anh. (12 mL) adaptando una atmósfera inerte de N₂. La mezcla resultante se utilizó en la subsecuente formación de la amida **42**.



(E)-N-(4-Metoxifenil)but-2-enamida (42): A

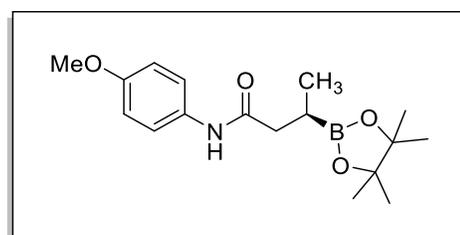
una solución en agitación de *p*-anisidina 0.2 M (11.4 mmol, 1 eq.) y Et₃N 11 mL (0.2 M, THF anh., 1.1 eq.) a 0 °C, se le inyectó por goteo la mezcla resultante del compuesto **48** bajo condiciones anhidras. La mezcla resultante se agitó por 4 horas. Transcurrido dicho periodo de tiempo, el material crudo se concentró a sequedad y fraccionó por cromatografía a gravedad (hexanos/AcOEt 9:1) soportando la mezcla en CH₂Cl₂ para generar el producto en un 82%.

IR [FTIR, ATR]: 3284, 3047, 1667, 1626, 971, 826 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 5.92 (dd, *J* = 12 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163.9, 156.4, 141.1, 125.4, 121.7, 121.5, 114.2, 55.5, 17.9.

LRMS *m/z*: 192.00 [Ion molecular] (100).



(R)-N-(4-Metoxifenil)-3-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3-dioxa-2-borolanil-2-il)butanamida ((R)-49): Se disolvió CuCl (10 mg, 0.1 mmol), (*R*)-(*S*)-Josiphos (18 mg, 0.03 mmol) y NaOtBu (18 mg, 0.18 mmol) en 1 mL de THF anh. adaptando el sistema con atmósfera inerte de N₂. La mezcla resultante se agitó por 1 hora a 50 °C. Se inyectó por goteo una solución de bis(pinacolato)diborano 2 mL (0.7 M, THF anh.). Se agitó la mezcla resultante por 30 minutos a 50 °C. Luego se adicionó la amida **42** (200 mg, 1.04 mmol) vía un dedo de adición de sólidos y se inyectó MeOH anh. (85 μL, 3 eq.). Se agitó la mezcla resultante por 4 días a 50 °C. El material crudo se filtró sobre celita lavando el residuo con AcOEt (3 x 30 mL) se concentró a sequedad *in vacuo*. El material

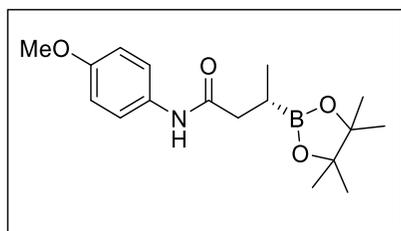
resultante se fraccionó por cromatografía a gradiente (hexanos, hex/AcOEt 9:1, hex/AcOEt 8:2) para generar el compuesto borilado en 80%.

IR [FTIR ATR]: 3338, 3051, 2964, 2889, 1632, 1598, 1512, 1466, 1456, 1412, 1374, 1301, 1250 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.42 (m, 3H), 1.26 (s, 12H), 1.05 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 156.0, 131.1, 121.3, 114.0, 83.4, 55.5, 41.1, 29.7, 28.7, 15.4.

LRMS m/z : 319.00 [Ion molecular] (100) (DART⁺)



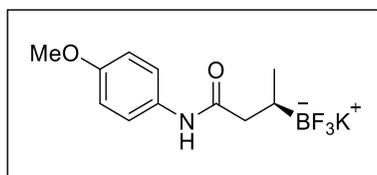
(S)-N-(4-Metoxifenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxa-2-borolanil-2-il)butanamida ((S)-49): Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto (**R**)-49, tanto como para la reacción de borilación como para su tratamiento, cambiando el auxiliar quiral por el enantiómero (**S**)-(**R**)-Josiphos.

IR [FTIR ATR]: 3330, 3051, 2967, 2899, 1630, 1600, 1522, 1458, 1455, 1417, 1377, 1301, 1239 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 9$ Hz), 3.71 (3H, s), 2.35 (3H, m), 1.19 (12H, s), 1.01 (3H, d, $J = 6$ Hz).

^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 171.3, 156.1, 131.3, 121.4, 114.1, 83.4, 55.4, 41.0, 24.8, 24.5, 15.4.

LRMS m/z : 319.00 [Ion molecular] (100) (DART⁺)



(R)-N-(4-Metoxifenil)-3-(trifluoroborato de

potasio)butana-mida ((R)-50): A 1 mL en agitación de **(R)-49** (0.52 M, acetonitrilo), se le inyectaron por goteo 670 μ L de KHF_2 (3 M, ac.). La mezcla resultante se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se concentró el crudo a sequedad. Se resuspendió en CH_3CN caliente, filtró sobre celita a presión reducida, repitiendo el proceso tres veces usando acetonitrilo caliente (5 mL). El filtrado se concentró a sequedad y se sonicó por 30 minutos en hexano. Se retiró el sobrenadante para producir el producto en un 91%.

IR [FTIR, ATR]: 3338, 3051, 2964, 2869, 1632, 1598, 1513, 1456, 1412, 1301, 1250 cm^{-1} .

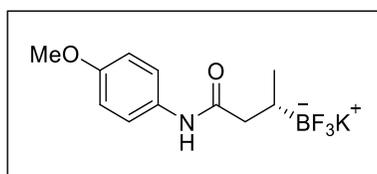
^1H RMN (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ δ (ppm): 8.86 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 0.85 (m, 4H).

^{13}C RMN (75 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ δ (ppm): 175.1, 156.2, 134.3, 121.6, 114.4, 55.6, 42.9, 16.6.

^{19}F RMN (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ δ : -146.2

^{11}B RMN (300 MHz, $\text{CO}(\text{CD}_3)_2$ δ (ppm): 5.62.

LRMS m/z : 222.00 [Ion molecular] (100) (DART⁺).



(S)-N-(4-Metoxifenil)-3-(trifluoroborato de

potasio) butana-mida ((S)-50): Se siguió el mismo procedimiento que para el trifluoroborato **(R)-50**, utilizando el borano **(S)-49**, aislando el compuesto en 88%.

IR [FTIR, ATR]: 3286, 3061, 2951, 2870, 1634, 1601, 1513, 1463, 1411, 1300, 1247 cm^{-1} .

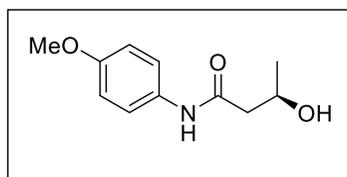
¹H RMN (300 MHz, CO(CD₃)₂ δ (ppm): 8.03 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 0.85 (m, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CO(CD₃)₂ δ (ppm): 174.1, 156.1, 133.2, 120.4, 115.2, 54.5, 42.9, 16.2.

¹⁹F RMN (300 MHz, CO(CD₃)₂ δ (ppm): -147.2

¹¹B RMN (300 MHz, CO(CD₃)₂ δ (ppm): 5.62.

LRMS *m/z*: 222.00 [Ion molecular] (100) (DART⁺)



(*R*)-3-Hidroxi-*N*-(4-metoxifenil)butanamida ((*R*)-

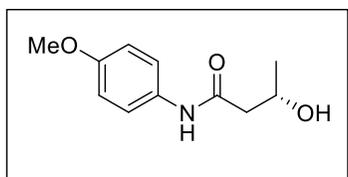
51): A una solución en agitación de 1 mL de (***R***)-**49** (0.2 M, THF), se le inyectó por goteo 1 mL de NaOH (0.1 M, THF). La mezcla resultante se le agitó hasta la homogenización y se adaptó con atmósfera inerte de N₂. A la mezcla resultante se inyectó H₂O₂ 50% v/v (40 μL, ac.) dejándose en agitación por 2 horas a temperatura ambiente. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se concentró a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía flash (hexanos/AcOEt 8:2) para producir el producto en un 39%.

IR [FTIR, ATR]: 3281, 3133, 3079, 2960, 1653, 1604, 1549, 1508, 1222 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.00 (d.a., *J* = 6 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.3, 157.3, 130.8, 122.0, 114.5, 66.4, 55.5, 44.9, 23.0.

LRMS *m/z*: 210.00 [Ion molecular] (100) (DART⁺).



(S)-3-Hidroxi-N-(4-metoxifenil)butanamida ((S)-

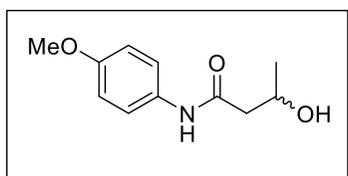
51): Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto **(R)-51**, utilizando como sustrato el borano **(R)-49**. Se aisló el producto en un 78%.

IR [FTIR, ATR]: 3281, 3134, 3079, 2960, 1653, 1604, 1550, 1509, 1223 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.00 (d.a., $J = 6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.3, 156.6, 130.6, 122.0, 114.2, 65.0, 55.5, 44.9, 23.0.

LRMS m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 210.00 [Ion molecular] (100) (DART^+).



(±)-3-Hidroxi-N-(4-metoxifenil)butanamida (51):

Se siguió el procedimiento del experimento para obtener **51a**, utilizando como sustrato la mezcla de los enantiómeros **(R)-51** y **(S)-51** (30 mg, 0,095 mmol) en cantidades equimolares.

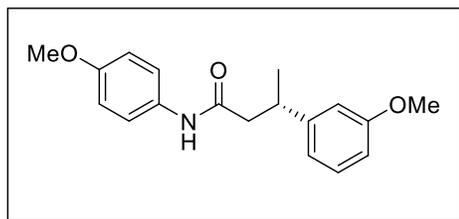
IR [FTIR, ATR]: 3281, 3135, 3080, 2959, 1651, 1064, 1550, 1508, 1225 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.56 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.00 (d.a., $J = 6$ Hz, 1H), 6.80 (d.a., $J = 9$ Hz, 2H,), 4.22 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.6, 156.8, 130.8, 122.3, 114.4, 65.2, 55.7, 45.1, 23.2.

LRMS m/z : 210.00 [Ion molecular] (100) (DART^+).

HPLC: Columna: CHIRAPAK IA 250 x 4.6 mm, Hex/EtOH (95:5), 1 mL/min, 250 nm. Disolvente de la muestra: isopropanol, (S)-isomero $t_r = 30.26$ min, isómero-(R) $t_r = 32.64$ min.



(S)-(3-Metoxifenil)-N-(4-

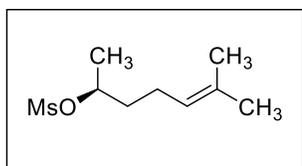
metoxifenil)butanamida ((S)-52): En un matraz bola se colocó (**R**)-**43** (50 mg, 0.19 mmol), K_2CO_3 (79 mg, 0.57 mmol), XPhos (18 mg, 0.04 mmol), $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0.019 mmol) y se inyectó 3-cloroanisol (23 μ L, 0.19 mmol). Se adaptó el sistema con atmósfera inerte de N_2 . Se inyectó ciclopentil metil éter (1 mL) y agua desionizada (100 μ L). Se calentó por 26 horas a 90 °C. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se finalizó la reacción con la adición de H_2O (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml), secando la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrando a sequedad *in vacuo*. El material crudo se fraccionó por cromatografía a gradiente (hexanos/AcOEt 8:2, 7:3), para producir el producto en un 31%.

IR [FTIR, ATR]: 3286, 3133, 3061, 2951, 1877, 1634, 1601, 1513, 1247, 824, 792, 757 cm^{-1} .

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.75 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.81 (s.a., 1H), 2.56 (s.a., 1H), 2.40 (s.a., 1H), 1.19 (d.a., $J = 6$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 173.6, 170.3, 156.9, 156.5, 130.6, 122.4, 122.0, 119.7, 114.2, 114.1, 55.5, 44.9, 40.8, 22.9.

LRMS m/z : 299.00 [Ion molecular] (100) (DART⁺).



(S)-6-Metil-hept-5-en-2-il metansulfonato ((S)-53):

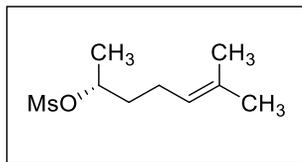
A una solución de 43 mL en agitación de **(S)-38** (0.4 M, CH₂Cl₂ anh.) bajo atmósfera inerte de N₂, se inyectó por goteo a 0 °C cloruro de 1.3 mL de metansulfonilo (16.6 mmol) y trietilamina 5.5 mL (33.2 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo por 8 horas. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a sequedad *in vacuo*. El material crudo resultante se fraccionó por cromatografía por columna a gradiente (hexanos, hexanos/AcOEt 9:1, hexanos/AcOEt 8:2) para generar el producto en 91%.

IR [FTIR ATR]: 3028, 2971, 2934, 1674, 1450, 1331, 1171, 898, 8120 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.07 (t.a., *J* = 10 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 5 Hz, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 132.9, 122.6, 80.1, 38.6, 36.7, 25.7, 23.7, 21.2, 17.7.

LRMS *m/z*: 206.00 [Ion molecular] (100) (DART⁺)



(R)-6-Metil-hept-5-en-2-il metansulfonato ((R)-53):

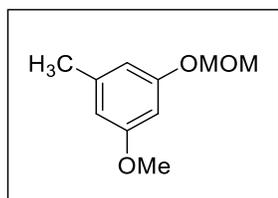
Se siguió el mismo procedimiento del compuesto **(S)-53**, utilizando el alcohol **(R)-38**, para producir el producto en 85%.

IR [FTIR ATR]: 3029, 2961, 2933, 1671, 1452, 1331, 1171, 895, 8120 cm⁻¹

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.01 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 5 Hz, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 132.7, 122.7, 78.0, 38.5, 36.7, 25.6, 23.7, 21.1, 17.7.

LRMS m/z : 206.00 [Ion molecular] (100) (DART $^+$)



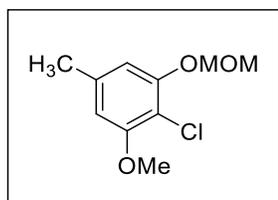
3-(Metoximetoxi)-5-metoxitolueno (55): En un matraz bola se mezcló NaH (347 mg, 14.46 mmol) y el fenol **54** (1 g, 7.23 mmol). Se inyectó DMF (10 mL, 0.13 mol). Se adaptó el sistema con atmósfera inerte de N_2 y se enfrió a 0°C . Se inyectó por goteo MOMCl (550 μL , 7.23 mmol). Se agitó por 20 horas. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se terminó la reacción vertiendo el material crudo sobre agua helada, se extrajo la fase orgánica con hexanos (30 mL x 3) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se concentró a sequedad *in vacuo*. El material crudo se fraccionó por cromatografía flash (hexanos, hexanos/AcOEt 9:1) para producir el producto en un 68%.

IR [FTIR, ATR]: 2954, 2828, 1593, 1467, 1141, 1026, 832 cm^{-1} .

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.44 (d.a., 2H), 6.42 (s.a., 1H), 5.15 (s, 2H), 3.77 (s, 3Hs), 3.48 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.6, 158.3, 140.3, 109.2, 108.4, 99.7, 94.4, 56.0, 55.2, 21.6.

LRMS m/z : 183.00 [Ion molecular] (100) (DART $^+$).



4-cloro-3-metoxi-5-(metoximetoxi)-tolueno (56): En un matraz bola se pesó **54** (100 mg, 0.55 mmol) e inyectó TMEDA (165 μL , 1.1 mmol) adaptando el sistema con atmósfera inerte de N_2 . Se enfrió a 0°C . Se

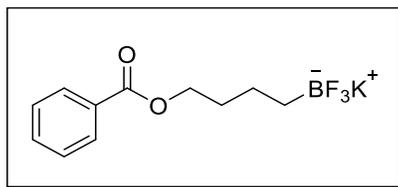
inyectó de THF anh. (4 mL) seguido por la adición por goteo de *n*-BuLi (1.1 mmol). Terminada la adición se dejó alcanzar la temperatura ambiente al sistema. Transcurridas 4 horas se enfría nuevamente a 0 °C y se adicionó durante una hora hexafluoroetano 0.4 M (0.83 mmol, THF anh.) El material crudo se fraccionó por cromatografía flash a gradiente (hexanos, hexanos/AcOEt 9:1, 85:15, 8:2) para producir el producto en 56%.

IR [FTIR, ATR]: 2956, 2849, 1592, 1462, 1152, 1114, 1062, 1008, 815 cm⁻¹.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.65 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.8, 153.6, 137.6, 130.1, 128.3, 109.5, 106.7, 95.2, 56.4, 56.3, 21.9.

HRMS *m/z*: 216.00 [Ion molecular] (100)



Benzoato de 4-(trifloruro de potasio)butilo

(61): A una solución en agitación de 2.28 mL de benzoato de but-3-en-1-il (2 M, CH₂Cl₂ anh.) se le inyectó por goteo HBBBr₂·SMe₂ 1 M (4.56 mL) bajo atmósfera inerte. Se calentó la mezcla resultante a reflujo por 4 horas. Transcurrido dicho periodo de tiempo; se vertió el material crudo en una mezcla helada de agua destilada/AcOEt (1:3). Se agitó la mezcla resultante por 30 minutos a temperatura ambiente. Se extrajo con AcOEt (3 x 30 ml) secando sobre Na₂SO₄. Se secó *in vacuo* por 12 horas. Se disolvió en MeOH anh. (1 mL). Se inyectó por goteo KHF₂ 3 M (6.2 mL, ac.). La mezcla resultante se agitó por 45 min. Se secó *in vacuo* por 12 horas. Los sólidos resultantes se trituraron con acetona caliente, filtró, y recristalizó en acetona, para producir el producto en 81%.

IR [FTIR, ATR]: 3407, 3064, 2924, 2858, 1706, 1602, 1494, 1316, 1265, 1067, 1028, 709 cm⁻¹.

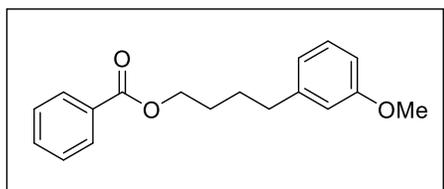
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (d, *J* = 6, 2H), 7.42 (t.a., 1H), 7.31 (t.a., 2H), 4.08 (t, 2H), 2.67 (s.a., 1H), 1.87 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.24 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.0, 132.7, 130.9, 129.2, 128.4, 65.5, 32.1, 21.8, 0.9.

HRMS *m/z*: 207 [Ion molecular] (100) (DART⁺).

Rayos X

Complejo		
Fórmula Empírica	C ₁₁ H ₁₃ BF ₃ KO ₂	
Peso Molecular	284.12	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de Onda	0.71073 Å	
Sistema Cristalino	Monoclinic	
Grupo Espacial	P21	
Dimensiones de la Celda Unitaria	a = 5.2171(2) Å b = 8.3825(3) Å c = 15.2484(5) Å	α = 90° β = 90.3830(10)° γ = 90°
Volumen	666.83(4) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.415 Mg/m ³	
Coefficiente de Absorción	0.423 mm ⁻¹	
F(0,0,0)	292	
Tamaño de cristal	0.331 x 0.279 x 0.062 mm ³	
Intervalo de θ para la colección de datos	2.672 to 25.364°	
Intervalo de los índices	-6 ≤ h ≤ 6, -10 ≤ k ≤ 10, -18 ≤ l ≤ 18	
Reflexiones Colectadas	11525	
Reflexiones Independientes	2433 [R(int) = 0.1127]	
Total a θ = 25.242°	99.9 %	
Corrección de Absorción	Integración	
Máx. y mín. de transmisión	0.9823 and 0.8862	
Método de refinamiento	Matriz de mínimos cuadrados en F ²	
Datos/Limitación/Parámetros	2433 / 1 / 163	
Bondad en el ajuste de F ²	1.071	
Índices finales de R[I > 2σ(I)]	R1 = 0.0512, wR2 = 0.1392	
Índices de R (todos los datos)	R1 = 0.0548, wR2 = 0.1441	
Parámetro de estructura absoluta	-0.03(5)	
Diferencia más grande entre cresta y valle	0.385 and -0.278 e.Å ⁻³	



Benzoato de 4-(3-metoxifenil)butilo (62):

Se pesó **61** (100 mg, 0.35 mmol), K_2CO_3 (145 mg, 1.1 mmol), XPhos (33mg, 0.07 mmol), $Pd(OAc)_2$ (8 mg, 0.035 mmol) y se inyectó 3-cloroanisol (45 μ , 0.35 mmol) en un tubo sellado. Se adaptó el sistema con atmósfera inerte de N_2 . Se inyectó ciclopentilmetil éter (3.5 mL) y agua desionizada (100 μ L). Se calentó por 26 horas a 95 °C. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se finalizó la reacción con H_2O (10 mL). Se filtró sobre celita. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml), secando la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrando a sequedad *in vacuo*. El material crudo se fraccionó por cromatografía a gradiente (hexanos, hexanos/AcOEt 9:1, 8:2) para producir el producto en un 33%.

IR [FTIR, ATR]: 3455, 2973, 2930, 2859, 1736, 1512, 1449, 1372, 1239, 1131, 1066, 1019, 956, 841, 610 cm^{-1} .

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.05 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.56 (t.a., 1H), 7.44 (t.a., 2H), 7.21 (t.a., 1H), 6.80 (d, 1H), 6.75 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4.35 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.68 (t.a., 1H), 1.81 (m, 5H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 161.9, 154.9, 139.0, 128.1, 125.7, 124.8, 124.6, 1232.6, 116.1, 109.5, 106.3, 60.1, 50.4, 30.8, 23.6, 23.0.

HRMS m/z : 285.00 [Ion molecular] (100) (DART⁺).

8. Bibliografía

1. Río de la Loza, L.; Disertación presentada a la Academia de Medicina México, October 30th, **1852**.
2. Cortés, E.; Salmón, M.; Walls, F., *Bol. Inst. Quim. Univ. Nal. Autón. Méx.* **1965**, XVII, 19.
3. Sánchez, I. H.; Mendoza, S.; Calderón, M.; Larraza, M. I.; Flores, H. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5077.
4. Walls, F.; Salmón, M.; Padilla, J.; Joseph-Nathan, P.; Romo, J. *Bol. Inst. Quim. Univ. Nal. Autón. Méx.* **1965**, XVII, 3; Wagner, E. R.; Moss, R. D.; Brooker, R. M.; Heeschen, J. P.; Potts, W. J.; Dilling, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 47, 4233; Archer, D. A.; Thomson, R. H. *Chem. Commun.* **1965**, 14, 354.
5. Soriano-García, M.; Toscano, R. A.; Flores-Valverde, E.; Montoya-Vega, F.; López-Celis, I. *Acta Cryst.* **1986**, C42, 327.
6. Hernández Magaña R.; Gally Jorda M. Plantas medicinales: usos y dosificación de las 184 plantas más usadas en América Latina. Ed. Pax: Ciudad de México, **2000**.
7. Alarcón-Aguilar, F. J.; Román-Ramos, R.; Jiménez-Estrada, M.; Reyes-Chilpa, R.; González-Paredes, B.; Flores-Saenz, J. L. *J. Ethnopharmacol.* **1997**, 55, 171.
8. De la Peña, A.; Izaguirre, R.; Baños, G.; Viveros, M.; Enríquez, R. G.; Fernández, J. M. *Phytomedicine* **2001**, 8, 465.
9. Téllez, J. F.; Carvajal, K.; Cruz, D.; Cárabez, A.; Chávez, E. *Life Sci.* **1999**, 65, 1615.
10. Enríquez, R.; Ortega, J.; Lozoya, X. *J. Ethnopharmacol.* **1980**, 2, 389.
11. Enhsen, A.; Karabelas, K.; Heerding, J. M.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1177.
12. J. M. Noriega, *Escritos de Leopoldo Río de la Loza. Secretaría de Instrucción Pública y Bellas Artes, Imp. Escalante*, **1911**, México.
13. M. C. Weld, *Ann.*, **1855**, 95, 188.
14. Hiebert, E. H. *J. Chem. Educ.*, **1950**, 96, 320.
15. Mylius, F. *Chem. Ber.*, **1855**, 18, 480; Mylius, F. *Chem. Ber.*, **1885**, 18, 936.
16. Anschutz, R. *Chem. Ber.*, **1885**, 18, 709.
17. Anschutz, R.; Leather, W. *Chem. Ber.*, **1885**, 18, 715.

18. Remfry, G. P. *J. Chem. Soc.*, **1913**, 103, 1076.
19. Kögl, F.; Boer, A. G. *Rec. Trav. Chim.*, **1935**, 54, 779.
20. Arigoni, D.; Jeger, O. *Helv. Chim. Acta.*, **1954**, 37, 881.
21. Joseph-Nathan, P.; Díaz, E. *Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear*, Limusa-Wiley, p. 121, Ciudad de México, (1970).
22. Joseph-Nathan, P. *Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno*, organización de los Estados Americanos, p. 65, Washigton, (1973).
23. Walls, F.; Padilla, J.; Joseph-Nathan, P.; Giral, F.; Romo, J. *Tet. Lett.*, **1965**, 6, 1577.
24. Plattner, A.; Fürst, A.; Meyer, St.; Keller, W. *Helv. Chim. Acta*; **1953**, 36, 1845; Plattner, A.; Fürst, A.; Meyer, St.; Keller, W. *Helv. Chim. Acta.*, **1954**, 37, 266.
25. Sánchez, I. H.; Mendoza, S.; Calderón, M.; Larraza, M. I.; Flores, H. J. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5077.
26. Hernández, R.; Jorda, M. G. *Plantas medicinale*, **1981**, Ed. Pax, 160, Ciudad de México.
27. De la Peña, A.; Izaguirre, R.; Baños, G.; Viveros, M.; Enríquez, R. G.; Fernández G, J. M. *Phytomedicine* **2001**, 8, 465.
28. Steinreiber, A.; Edegger, K.; Mayer, S. F.; Faber, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 2067.
29. Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 866.
30. Acoplamiento Kumada: (a) Tamao, K.; Kiso, Y.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 9268 (b) Nakamura, N.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 3686, (c) Nagano, T.; Hayashi, T. *Org.Lett.*, **2004**, 6, 1297. Acoplamiento de Suzuki: (d) Brenstrum, T.; Gerristma, D. A.; Adjabeng, G. M.; Frampton, C. S.; Britten, J.; Robertson, A.J.; McNully, J.; Caprretta, A. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69-7635, (e) Gonzalez-Bobes, F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 5360. Acoplamiento de Stille: (f) Powell, D. A.; Maki, T.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 510. Acoplamiento de Negishi: (g) Nakamura, M.; Ito, S.; Matsuo, K.; Nakamura, E. *Synlett* **2005**, 1794. Acoplamiento de Hiyama: (h) Strotman, N. A.; Sommer, S.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3556.
31. Boudier, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 687, (b) Vyvyan, J. R.; Loitz, C.; Looper, R. E.; Mattingly, C. S.; Peterson, E. A.; Staben, S. T. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2461, (c) Luo, X.; Zhang, H.; Duan, H.; Liu, Q.; Shu, L.; Zhang, T.; Lei, A. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4571, (d) Miyaura, N.; Ishiyama, T.;

- Sasaki, H.; Ishidawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4020, (f) Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. G. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5553.
32. (a) Dreher, S. D.; Dormer, P.; Snadrock, D. L.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9257. (b) Amani, J.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 1856.
33. Sandrock, D. L.; Jean-Gérard, L.; Chen, C.-Y.; Dreher, S. D.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 17108.
34. Grignard, V. *Acad. Sci.*, **1900**, *130*, 1322.
35. Barbier, P. *Hebd. Séances. Acad. Sci.*, **1899**, *128*, 110.
36. Li-Yuan, R.; Zhao, R.; Shi, Li. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 6884.
37. Yamamoto, H.; Oshima, K. *Main Group Metals in Organic Synthesis*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
38. Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3333.
39. Blasber, F.; Balte, M.; Wagner, M.; Lerner, H.-W. *Organometallics*, **2012**, *31*, 1001.
40. Hauk, D.; Lang, S.; Murso, A. *Org. Process. Res. Dev.*, **2006**, *10*, 733.
41. Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1970**, *9*, 751.
42. Krasovskiy, A.; Straub, B. F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 159.
43. Vila, C.; Giannerinio, M.; Hornillos, V.; Fañanás-Mastral, Feringa, B. L. M. *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 1361.
44. Murahashi, S.-I.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K.-I.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2408.
45. (a) Nagaki, A.; Kenmoku, A.; Moriwaki, Y.; Hayahi, A.; Yoshida, J.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *49*, 7543. (b) Smith III, A. B.; Hoye, A. T.; Martínez-Solorio, D.; Kim, W.-S.; Tong, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 4533. (c) Nguyen, M. H.; Smith III, A. B. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4258.
46. Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1975**, *14*, 801.
49. Starkey Laurie S, Chapter 1.2 Protective groups, *Introduction to Strategies for organic synthesis*, 1ª edición, ISBN 978-0-470-48409-8 (pbk.); John Wiley & Sons, Inc.: Estados Unidos de América, 2012, 13 p.
- 61 Druzhinin, S. I.; Dubbaka, S. R.; Knochel, P.; Kovalenko, S. A.; Senyushkina, T.; Zachariasse, K. A. *J. Phys. Chem. A.*, **2008**, *112*, 2749.

- 64 Alva, J. L., Síntesis de derivados de la nicotina en las posiciones C-2', C-5 y C-, Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, 2015.
- 65 Coghill, A. M.; Garson, L. R. *The ACS style guide*, Oxford University Press, New York, Oxford, (2006).