



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS TOTAL DEL (\pm)- γ -LICORANO

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. VÍCTOR EDUARDO GUERRA AYALA

**DOCTOR ALEJANDRO CORDERO VARGAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

Ciudad de México, enero 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS TOTAL DE (\pm) - γ -LICORANO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

Q.F.B. VÍCTOR EDUARDO GUERRA AYALA

**DOCTOR ALEJANDRO CORDERO VARGAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**



Ciudad de México, enero 2019

Honorable Jurado

Presidente	Dr. Francisco Yuste López	Instituto de Química, UNAM
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Erick Cuevas Yañez	Universidad Autónoma del Estado de México
Secretario	Dr. Héctor García Ortega	Facultad de Química, UNAM

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-2, perteneciente al departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, y con el apoyo económico otorgado por la DGAPA al proyecto PAPIIT (IN205318) y CONACyT (Proyecto No. 219925 y No. Becario /CVU 502931/**620665**).

Agradecimientos

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)**, por el apoyo económico con la beca a mis estudios de maestría No. Becario /CVU **502931/620665**).

Al **Instituto de Química** por permitirme el acceso a sus instalaciones para realizar mi investigación.

Al grupo de **técnicos académicos del Instituto de Química** por siempre contar con la mejor disposición para brindarme sus servicios relacionados a las técnicas espectroscópicas. Especialmente a la Q. María de los Ángeles Peña Gonzales, a la Q. María de la Paz Orta Pérez y a la Dra. María del Carmen García González.

Al **Honorable Jurado** que me fue asignado, quienes enriquecieron mi trabajo con sus valiosas correcciones y aportaciones.

A toda **mi familia**, quienes siempre me ha apoyado en mis estudios y me han alentado a siempre seguir adelante.

A mi asesor de tesis el **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, quien me guió con la mejor disposición durante todo este proceso de investigación, y de quien sobre todo aprendí valiosas lecciones que me ayudaron en mi desarrollo profesional como químico.

A mis compañeros del laboratorio: **Alberto Basante, Francisco Fuentes, Jeferson Matius, Mónica Carrillo y William Garcia**, que hicieron de mi estancia en laboratorio una experiencia memorable en todo sentido, y a quienes voy a echar de menos trabajar a su lado.

A mí querida Facultad de Química y a mi Alma Mater, la **Universidad de Guanajuato** por la formación que me brindó, y que me ha permitido llegar hasta este punto en mi desarrollo profesional.

ÍNDICE GENERAL:

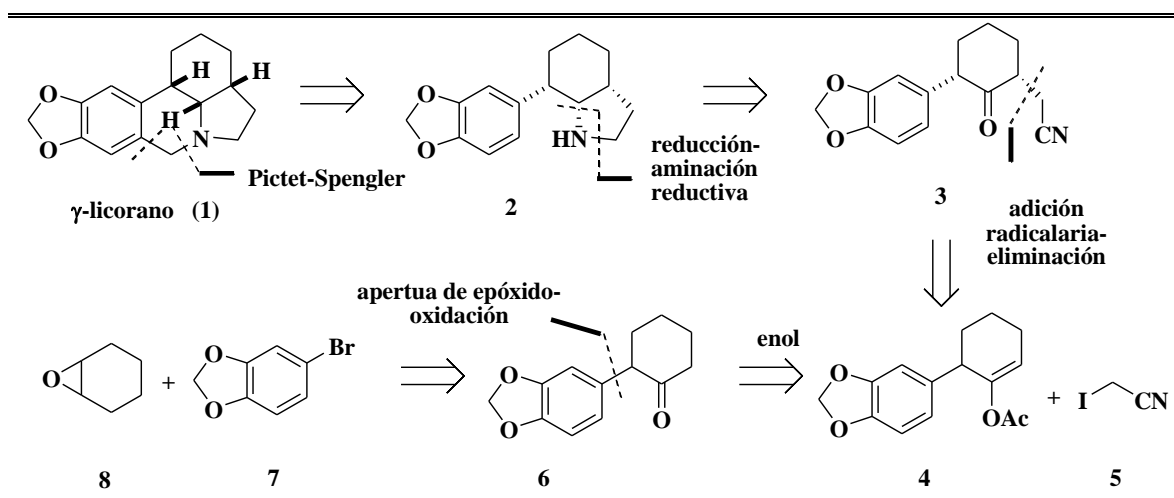
Página

1.	INTRODUCCIÓN.	1
2.	ANTECEDENTES.	2
3.	SÍNTESIS PREVIAS.	9
3.1	Ruta 1: Síntesis total de γ -licorano vía adición de Michael sobre nitroetileno.	9
3.2	Ruta 2: Síntesis total de γ -licorano vía una ciclación radicalaria.	10
3.3	Ruta 3: Síntesis total de γ -licorano vía reacción intramolecular tipo Friedel-Crafts.	10
3.4	Ruta 4: Síntesis total de γ -licorano vía una cascada radicalaria.	11
3.5	Ruta 5: Síntesis total de γ -licorano vía arilación catalizada por paladio.	12
3.6	Ruta 6: Síntesis formal de γ -licorano.	12
4	TRABAJOS PREVIOS DE NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN.	13
4.1	Secuencia ionica radicalaria para la preparacion de epoxidos aplicado a la sintesis de alcaloides polihidroxilados.	15
4.2	Yodolactonización radicalaria intermolecular.	15
4.3	Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonilos vía radicales libres.	16
5.	Objetivos.	
5.1	Objetivo general.	18
5.2	Objetivos particulares.	18
6	Discusión de resultados.	18
6.1	Síntesis del alcohol 7b.	19
6.2	Síntesis de la cetona 6.	19
6.3	Síntesis del acetato de enol 4.	20
6.4	Síntesis del 1,4-dicarbonilo por secuencia iónica radicalaria.	20
6.4.1	Ruta vía Aldehído.	21
6.4.2	Ruta vía nitrilo: Síntesis de la nitrilocetona 3.	21
6.4.3	Síntesis de la pirrolidina 2.	22
6.4.4	Ruta vía Mesilo.	23
6.4.5	Ruta vía Nitrilo.	23
7.	Conclusiones.	24
8.	Desarrollo experimental.	24

1. INTRODUCCIÓN

El γ -licorano **1** es un producto natural perteneciente a la familia de alcaloides tipo licorina. Este tipo de alcaloides fueron aislados de la familia de plantas *Amaryllidaceae* y comparten un esqueleto en común de pyrrolo[de]fenantridina. Las diversas propiedades biológicas y farmacológicas que presentan este grupo de alcaloides, tales como actividad antiviral, antineoplásica, inhibición del crecimiento de plantas o interrupción de la síntesis de proteínas, por mencionar algunas¹, han hecho de esta familia de alcaloides un objetivo sintético de gran interés.

Con base en lo anterior, se propuso la síntesis total del γ -licorano **1**² mediante la aplicación de una metodología desarrollada dentro de nuestro equipo de trabajo para la preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos. Como se muestra en el esquema retrosintético, **1** sería obtenido mediante una reacción de Pictet-Spengler sobre la pirrolidina **2**, la cual provendría de la reducción del grupo nitrilo de la nitrilacetona **3** y una aminación reductiva intramolecular. En la etapa clave de la ruta, el compuesto **3** se ensamblaría a partir del acetato de enol **4** y de yodoacetoniitrilo **5** gracias a la reacción mencionada. Este aceptor radicalario **4** provendría de la cetona **6**, que a su vez se podría preparar por la apertura del epóxido **8** con el organolitiano derivado de **7** y la su posterior oxidación del alcohol intermediario (Esquema 1).



Esquema 1. Análisis retrosintético del γ -licorano.

De acuerdo a lo planteado dentro del proyecto, la síntesis desarrollada involucra sólo seis pasos, es átomo-económica y no requiere el uso de grupos protectores. Todos los pasos tienen rendimientos que van de rangos moderados a buenos, incluyendo la etapa radicalaria.

¹ He, M.; Qu, C.; Gao, O.; Hu, X.; Hong, X. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 16562.

² Para otras síntesis de alcaloides *Amaryllidacea*, ver: (a) Rigby, J. H.; Qabar, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8975. (b) J. Cassayre, J.; Zard, S. Z. *Synlett* **1999**, 501. (c) Cassayre, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8995. (d) Lee, H. I.; Cassidy, M. P.; Rashatasakhon, P.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5067. (e) Mondon, A. Zander, J.; Menz, H.-U. *Justus Liebigs Ann.Chem.* **1963**, 667, 126.

2. ANTECEDENTES

La familia de plantas *Amaryllidaceae* pertenece al orden de monocotiledóneas Asparagales. Esta familia comprende más de 75 géneros y 1100 especies que se encuentran distribuidas ampliamente en las regiones tropicales y subtropicales del planeta.³ Las plantas de la familia *Amaryllidaceae* han sido utilizadas como remedios herbales populares contra diversas enfermedades.⁴

Los alcaloides estructuralmente diversos pertenecientes a la familia *Amaryllidaceae* que se han logrado aislar superan 500 derivados y se pueden clasificar de acuerdo con el núcleo característico que presentan, permitiendo dividirlos en 10 grupos de interés principales, que son los siguientes:

- Alcaloides tipo Crinina
- Alcaloides tipo Licorina
- Alcaloides tipo Galantamina
- Alcaloides tipo Fenantridina
- Alcaloides tipo Graracilamina
- Alcaloides tipo Homolicorina
- Alcaloides tipo Montanina
- Alcaloides tipo Tazettina
- Alcaloides tipo Cherilina
- Alcaloides *Scelletium* (Tipo Mesembrina)

Con base en la investigación fitoquímica moderna se puede concluir que estos alcaloides se originan como consecuencia de la sobreproducción de los aminoácidos tirosina y fenilalanina, siendo estos los componentes base en el proceso de su biosíntesis. Estructuralmente, cada uno contiene un solo átomo de nitrógeno que puede ser secundario o terciario, además de contener entre 16 y 20 átomos de carbono, reportándose como compuestos monoméricos, aunque se han citado algunas excepciones como dímeros.⁵

Estos alcaloides y sus derivados se asocian con significativos efectos farmacológicos, por lo que se han llevado a cabo estudios químicos, biológicos, farmacológicos y toxicológicos.⁶ A partir de estos estudios se ha obtenido información en la cual destacan varios compuestos químicos con distintas actividades biológicas, las cuales incluyen potentes actividades anticancerígenas, antivirales, citotóxicas, antiinflamatorias y algunos más muestran actividad antibacteriana y antiparasitaria, dando lugar a compuestos terapéuticamente prometedores.⁷⁻⁹ Algunos de los alcaloides aislados de la familia *Amaryllidaceae*, junto con sus usos farmacológicos y terapéuticos atribuidos se muestran en la Figura 1.

³ Zhong J., *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, *30*, 849.

⁴ Zhong J., *Nat. Prod. Rep.*, **2016**, *33*, 1318.

⁵ Bergoñón F. S.; Tesis doctoral: "Aislamiento y caracterización química de alcaloides tipo *Amaryllidaceae*. Producción de Galantamina por cultivos *in vitro* de *Narcissus confusus*", Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona **1994**.

⁶ Nair J. J.; Bastida, J.; Codina, C. Viladomat, F.; van Staden, J. *Nat. Prod. Commun.*, **2013**, *8*, 1335.

⁷ Babiaka, S. B.; Ntie-Kang, F.; Lifongo, L. L.; Ndingkokhar, B.; Mbah J. A. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 43242.

⁸ Ntie-Kang, F.; Lifongo, L. L.; Simoben, C. V.; Bbiaka, Sippl S. B. W. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 28728.

⁹ Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, *30*, 849.

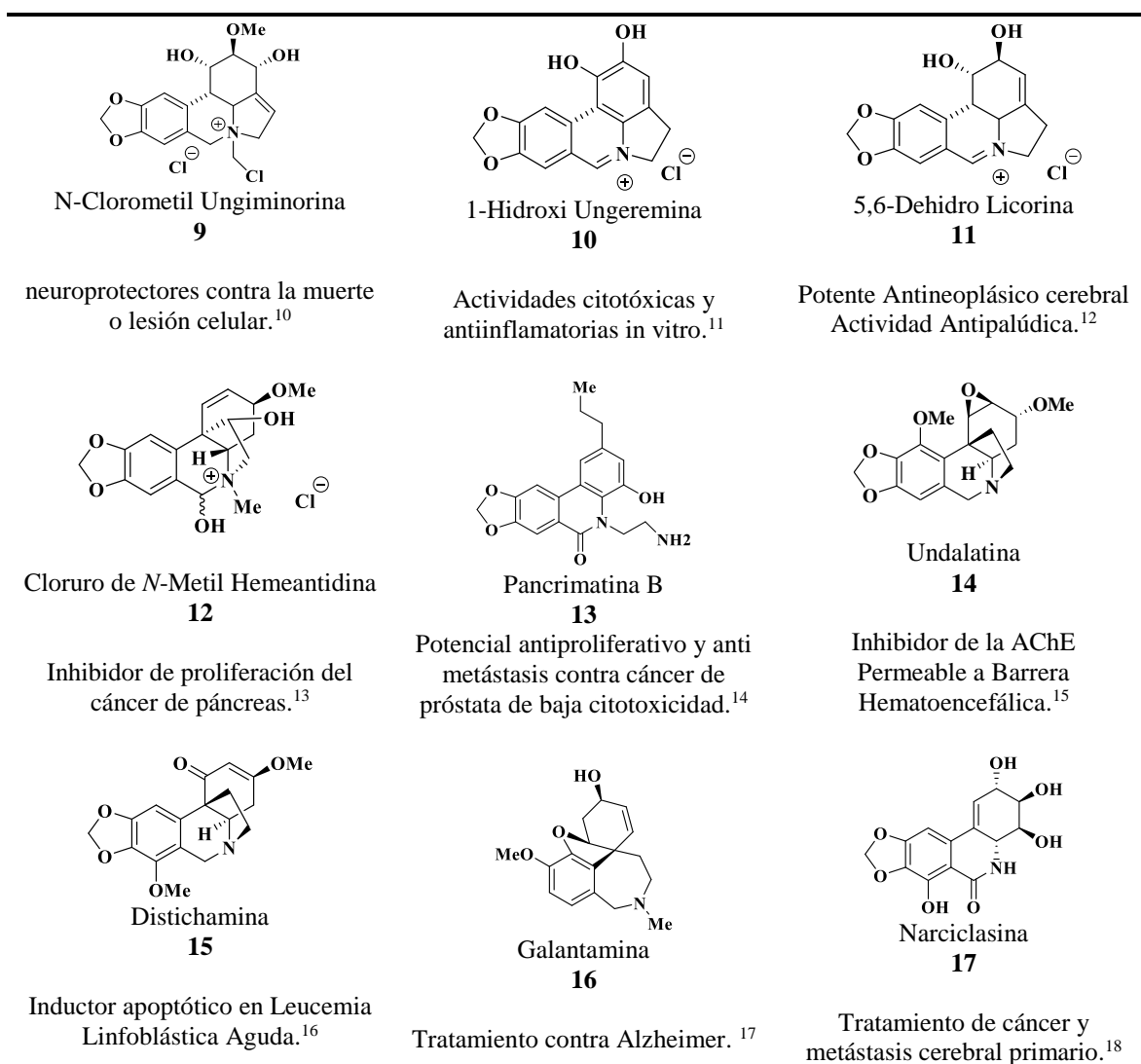


Figura 1. Alcaloides pertenecientes a familia *Amaryllidaceae* con actividad farmacológica.

Con base en los efectos farmacológicos mencionados, se puede entender el interés en este tipo de alcaloides, atrayendo así una gran atención por parte de los químicos de productos naturales y sintéticos durante los últimos años. En el caso particular de este proyecto, nos interesamos en la síntesis total del uno de los alcaloides tipo licorina, los cuales comparten un esqueleto de pirrolo [de] fenantrolina¹⁹ en común, como se observa en la Figura 2.

¹⁰ Li, X. Yu; H.-Y.; Wang, Z.-Y.; Pi, H.-F.; Zhang P. and Ruan, H.-L. *Fitoterapia*, **2013**, 88, 82.

¹¹ Liu, Z.-M.; Huang, X.-Y.; Cui, M. R.; Zhang C. X.; Chen, Z.; Yang, B. S.; Zhao, Z. K. *Fitoterapia*, **2015**, 101, 188.

¹² Hao, B.; Shen, S.F.; Zhao, Q. J. *Molecules*, **2013**, 18, 2458.

¹³ Guo, G.; Yao, G.; Zhan, G.; Hu, Y.; Yue, M.; Cheng, L.; Zhang, Y.; Liu, H. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **2014**, 280, 475.

¹⁴ Ibrahim, S. R. M.; Mohamed, G. A.; Shaala, L. A.; Youssef, D. T. A.; El Sayed, K. A. *Planta Med.*, **2013**, 79, 1480.

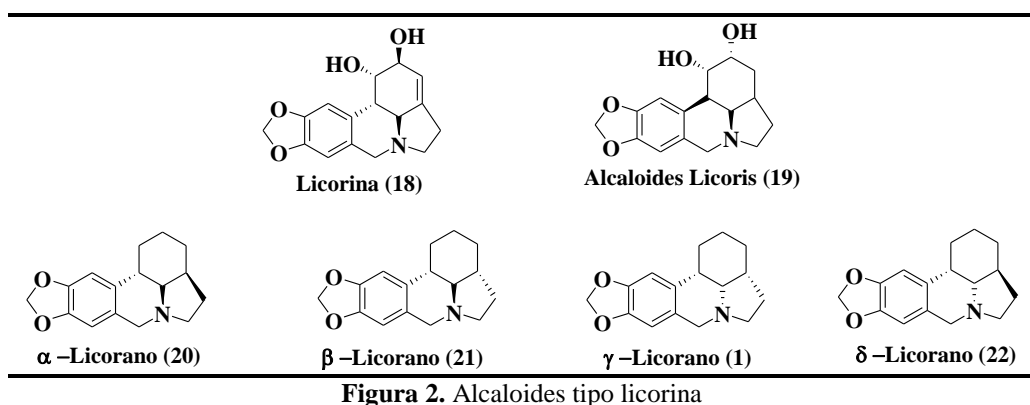
¹⁵ P. Anand; Singh, B. *Arch. Pharmacol Res.*, **2013**, 36, 375.

¹⁶ Nair, J. J.; Rarova, L.; Strnad, M.; Bastida, J.; van Staden, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 6195.

¹⁷ Cahlikova, L.; Perez, D. I.; Stepankova, S.; Chlebek, J.; Safratova, M.; Opletal, L. *J. Nat. Prod.*, **2015**, 78, 1189.

¹⁸ van Goietsenoven, G.; Mathieu, V.; Leranc, F.; Kornienko, A.; Evidente, A.; Kiss, R. *Med. Res. Rev.*, **2013**, 33, 439.

¹⁹ Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.*, **1994**, 11, 329.



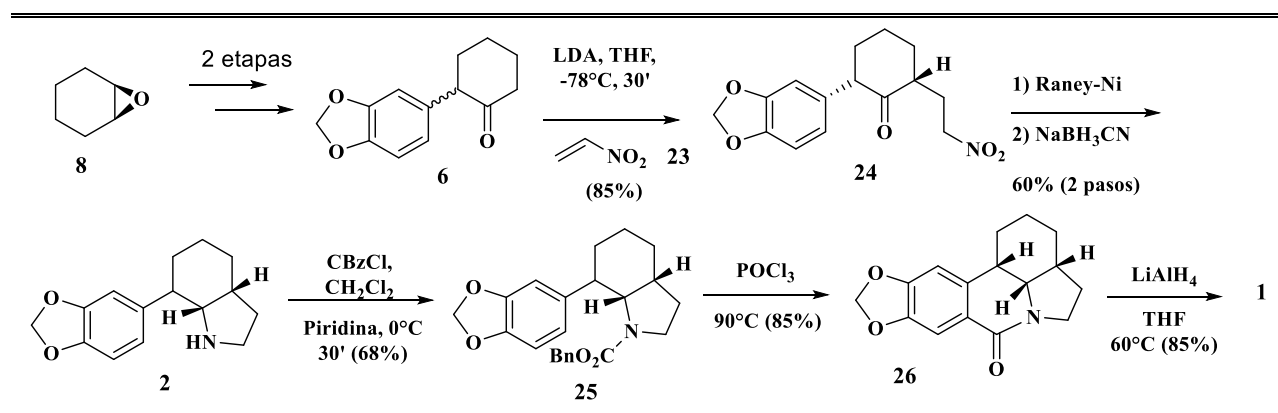
Las estructuras configuracionales para cada uno de los cuatro diastereoisómeros posibles fueron denominados como α -, β -, γ - y δ -licorano (**20**, **21**, **1**, **22**) por Kotera²⁰ en 1960 y a partir de esta fecha los esfuerzos para sintetizar estos alcaloides han dado como resultado una cantidad importante de elegantes métodos de síntesis total. A continuación, se describirán las rutas de síntesis más relevantes reportadas en la literatura para el γ -licorano (**1**).

3. SÍNTESIS PREVIAS

A continuación, se muestran algunas de las síntesis previas para el γ -licorano (**1**), además de los trabajos realizados por nuestro equipo de investigación que sirvieron como base de este proyecto.

3.1. Ruta 1: Síntesis total de γ -licorano vía adición de Michael sobre nitroetileno.²¹

La síntesis propuesta por Gao se centra en una adición de tipo Michael del enolato de litio proveniente de la cetona **6** sobre el nitroetileno **23**, dando como resultado el compuesto γ -nitrocarbónico **24**, el cual, a través de una aminociclación reductiva generó la pirrolidina **2**, que se hizo reaccionar con cloroformiato de bencilo en presencia de piridina para proporcionar el carbamato **25**. La secuencia continuó con una ciclación tipo Bischler-Napieralski para obtener el compuesto **26** y la reducción final de hidruro de litio y aluminio para llegar al γ -licorano **1** (Esquema 2).

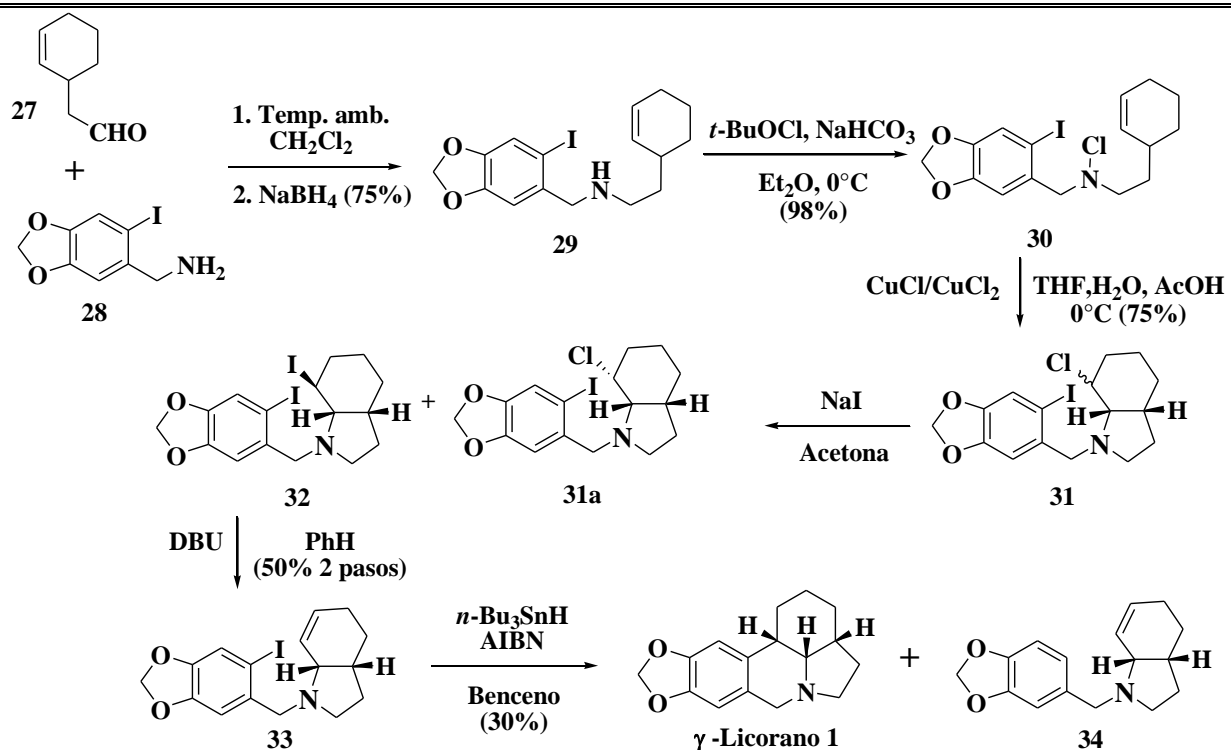


²⁰ Kotera K. *Tetrahedron*, **1961**, *12*, 248.

²¹ Gao, S.; Tu, Y. Q.; Song, Z.; Wang, A.; Fan, X.; Jiang Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6523.

3.2. Ruta 2: Síntesis total de γ -licorano vía una ciclación radicalaria.²²

Cossy y colaboradores sintetizaron el γ -licorano mediante una ruta en la que el paso clave consistió en una secuencia radicalaria a partir de la *N*-yodoamina **29**, preparada a partir de los fragmentos **27** y **28**. El tratamiento de **30** con CuCl/CuCl₂ dio lugar a la formación de un radical aminilo, con el cual llevó a cabo una ciclación 5-*exo*-trig dando así la mezcla isomérica del producto **31**. Es importante resaltar que la transferencia del átomo de cloro en esta etapa radicalaria hizo posible la posterior generación de un doble enlace en la especie **33**, que eventualmente sirvió como aceptor radicalario en la etapa final de la síntesis del γ -licorano (**1**) (Esquema 3).

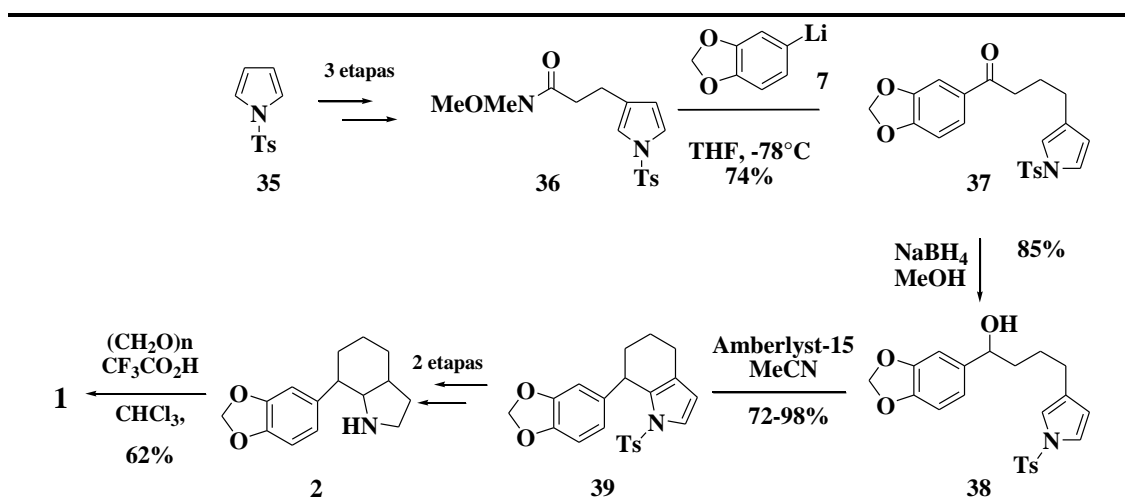


3.3. Ruta 3: Síntesis total de γ -licorano vía reacción intramolecular tipo Friedel-Crafts.²³

La propuesta realizada por Doan y colaboradores para la síntesis total del γ -licorano **1** involucra el uso de la amida de Weinreb **36** como primer intermediario clave, que permitió la unión con el fragmento aromático **7** para generar **37**. Este último fue reducido al compuesto **38** (segundo intermediario clave), el cual, mediante una ciclación del pirrol en la posición bencílica generó **39**, que eventualmente fue hidrogenado y ciclado para dar lugar al producto final (Esquema 4).

²² Cossy, J.; Tresnard, L.; Gomez-Pardo D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1925.

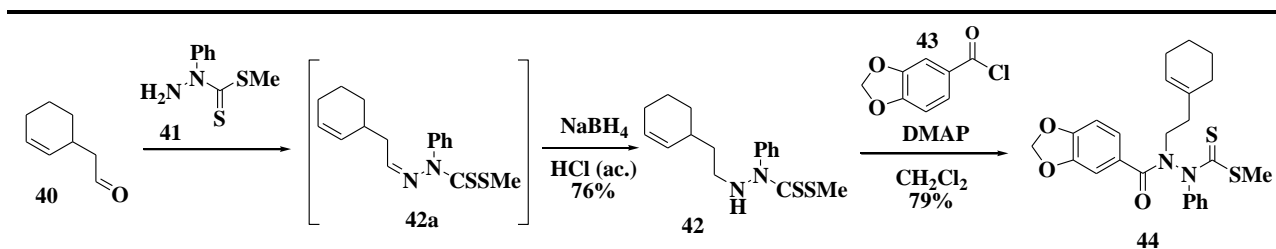
²³ Doan, B. N. D.; Tan, X. Y.; Ang, C. M.; Bates R. *Synthesis* **2017**, 49, 4711.



Esquema 4. Síntesis de γ -licorano vía Friedel-Crafts.

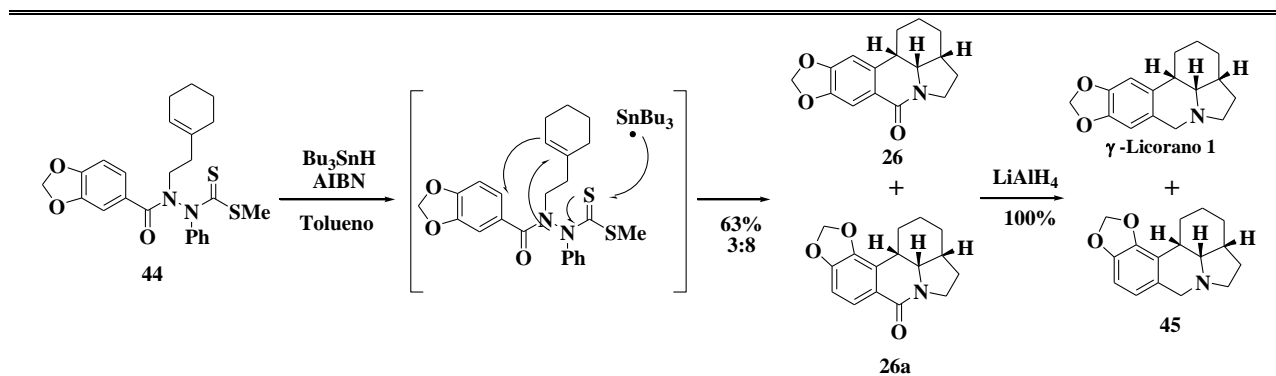
3.4. Ruta 4: Síntesis total de γ -licorano vía una cascada radicalaria.²⁴

Zard y colaboradores implementaron una cascada radicalaria donde los anillos B y D son creados en un solo paso. La primera parte de la síntesis involucra la preparación del precursor radicalario **44** mediante la condensación de **40** y **41**, seguido de una reducción *in situ* de la hidrazona **42a** para finalmente acilar con cloruro de piperonoilo **43**.



Esquema 5. Síntesis del aceptor radicalario.

Con el aceptor radicalario **44** se procedió a realizar la formación de los anillos faltantes *vía* una cascada radicalaria. Para ello se usó el sistema Bu_3SnH /AIBN, obteniéndose la mezcla de regioisómeros **26/26a**, que fue tratada con hidruro de litio y aluminio para la remoción del grupo carbonilo, generando así el γ -licorano **1** junto con el regioisómero **45**.

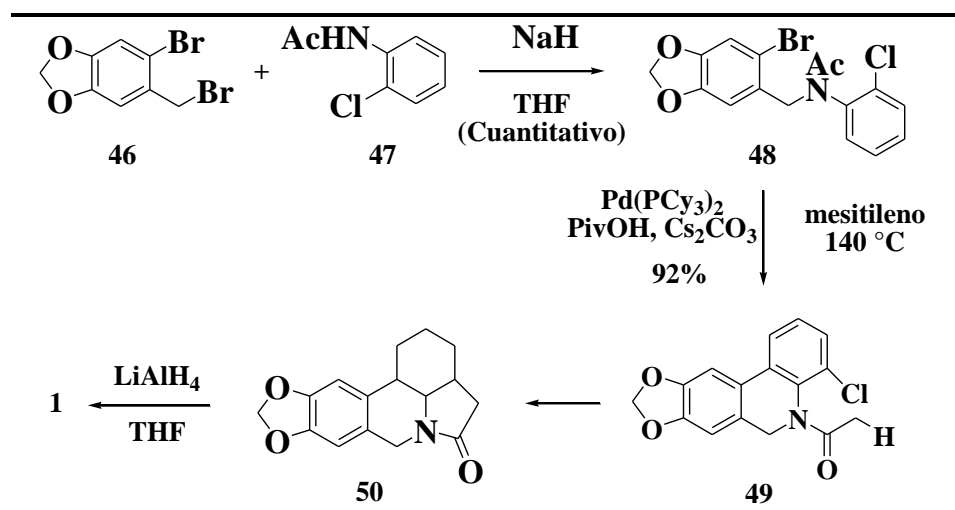


Esquema 6. Síntesis del γ -licorano vía cascada radicalaria.

²⁴ Hoang-Cong, X.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 2125.

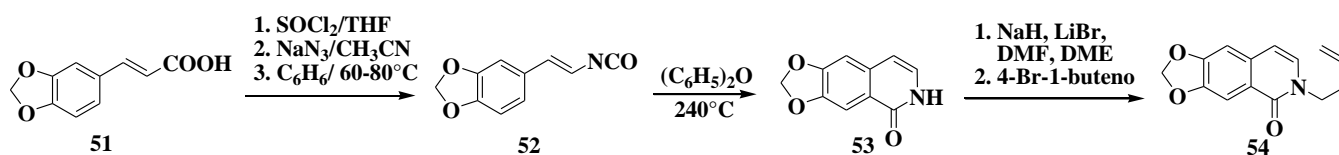
3.5. Ruta 5: Síntesis total de γ -licorano vía arilación catalizada por paladio.²⁵

La síntesis de Rocaboy y colaboradores involucra una doble arilación catalizada por paladio. Para ello, primero se accedió al intermedio **48**, con el cual se realizó la reacción clave de la síntesis para la formación de los anillos B y D de la pirrolofenantridiona **50**, en donde el paladio realiza una adición oxidativa sobre la posición del bromo y posterior activación C-H para la formación del anillo B del intermedio **49**. Posteriormente, el proceso se repite sobre el halógeno restante (Cl), permitiendo la formación del anillo D. Una hidrogenación sobre el anillo aromático C y una reducción de la amida con LiAlH_4 dio lugar al γ -licorano (Esquema 7).



3.6. Ruta 6: Síntesis formal de γ -licorano.²⁶

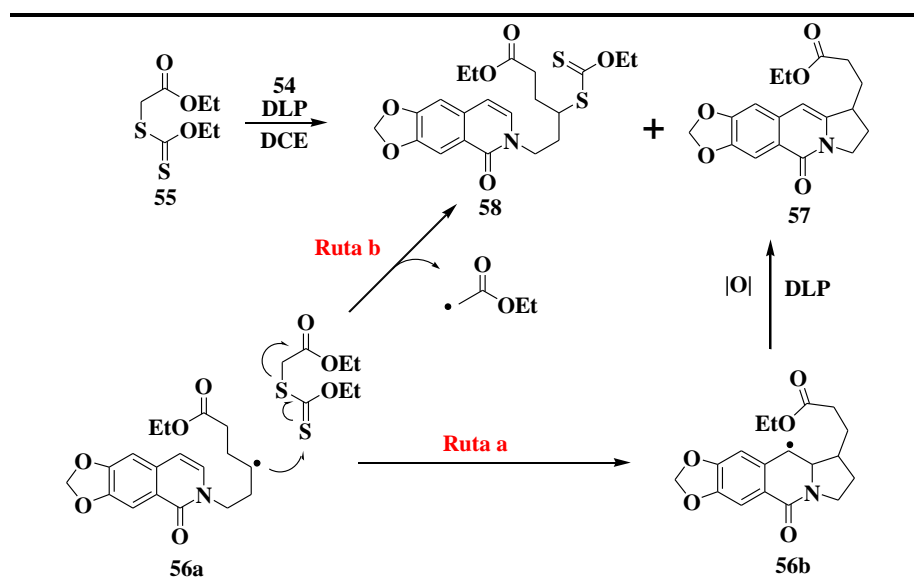
La síntesis propuesta por Miranda y colaboradores involucra la obtención de la isoquinolona **54**, esto partiendo del ácido 3,4-(metilendioxi) cinámico **51**. Mediante el procedimiento estándar de Curtius se logra la transformación del ácido en el isocianato **52**, el cual mediante un reordenamiento térmico sigmatrópico proporciona la isoquinolina **53**. La cual fue sometida a una N-alquilación con 4-bromo-1-buteno para dar lugar al sustrato adecuado para la secuencia radicalaria (**54**).



Al calentar una solución de 1,2-dicloroetano (DCE) de la isoquinolona **54** con cantidades equimolares del xantato **55** y peróxido de dilauroilo (DLP) a temperatura de reflujo, se produjo una mezcla del éster tricíclico **56** deseado (22%, ruta a), un nuevo xantato **57** (38% Ruta b), además de material de partida (15%).

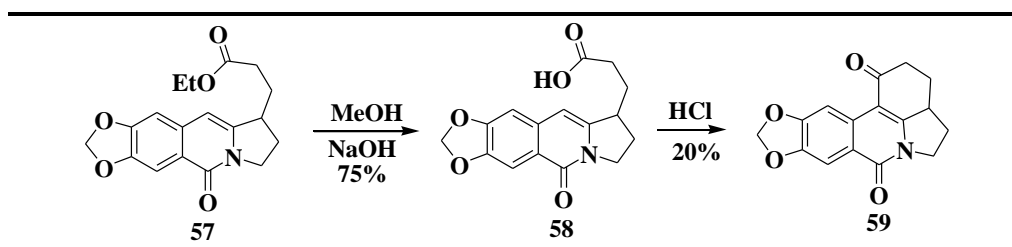
²⁵ Rocaboy, R.; Dailler, D.; Baudoin, O. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 772.

²⁶ Osornio Y. M.; Miranda L. D. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2004**, *48*, 288.



Esquema 9. Síntesis del éster 57.

Para finalizar la síntesis, se procedió a la saponificación del éster 57 al ácido carboxílico 58 a partir del cual se estudio a detalle la ciclación hacia 59. La mejor opción para llevar a cabo la ciclación fue mediante el uso de HCl 5 M, aunque con un rendimiento moderado. No concordante con el bajo rendimiento de 59, este se puede convertir fácilmente hacia el γ -licorano (1).



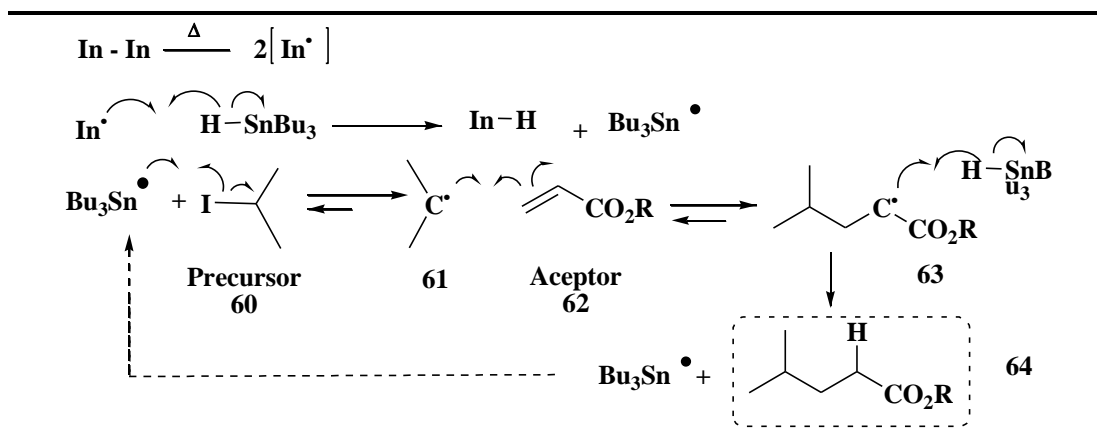
Esquema 10. Síntesis del precursor 59 para la conclusión de síntesis formal del γ -licorano.

4. TRABAJOS PREVIOS DE NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN

En nuestro grupo se han desarrollado secuencias versátiles que involucran reacciones radicalarias de transferencia de átomo para la obtención de intermediarios claves en síntesis orgánica. Para un mejor entendimiento de estas reacciones, a continuación se resumen los fundamentos de las reacciones radicalarias de transferencia de átomo (ATRA, por sus siglas en inglés), para lo cual es necesario realizar una breve descripción y comparación entre éstas (tipo Kharasch) y las reacciones radicalarias mediadas por estaño (reacciones tipo Giese).

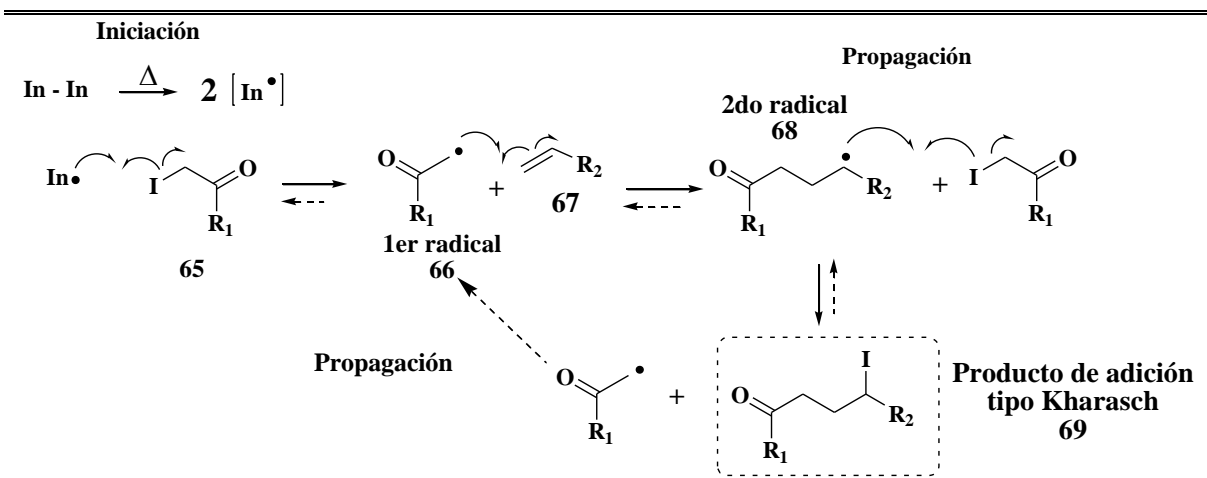
Las reacciones tipo Giese emplean Bu_3SnH como agente propagador y donador de hidrógenos. Por la acción de un iniciador radicalario (generalmente azo compuestos), el Bu_3SnH genera el radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, el cual reacciona mediante una sustitución homolítica ($\text{S}_{\text{H}2}$) sobre el precursor 51, generando así una primera especie radicalaria 52. Esta especie lleva a cabo una adición sobre el aceptor 53 dando lugar a una segunda especie radicalaria 54, la cual es más estable que 52, ya que es estabilizada por el grupo electroattractor adyacente. Finalmente, 54 realiza una $\text{S}_{\text{H}2}$ con otra molécula de Bu_3SnH , obteniendo como producto final el compuesto 55 y un nuevo radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ que propaga la cadena.

Aunque estas reacciones son muy eficientes para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo, sufren de varios inconvenientes, entre los que destacan: la formación de producto de reducción prematura, la toxicidad de los residuos de estaño, la dificultad de purificación y la obtención de productos no funcionalizados como **64** (Esquema 11).



Esquema 11. Mecanismo de reacción tipo Giese.

Por otra parte, las reacciones ATRA o tipo Kharasch no emplean Bu_3SnH ni otro agente propagador. Una vez formado el radical del iniciador, éste realiza una sustitución homolítica sobre el precursor **65** para generar el radical **66**, el cual realiza una adición sobre una olefina o sistema insaturado (**67**), generando así el segundo radical (**68**). Este último realiza una nueva reacción $\text{S}_{\text{H}}2$ sobre una molécula de materia prima, llevando a cabo la transferencia del átomo para producir **69** y regenerando el radical inicial, lo que formaliza el proceso en cadena (Esquema 12).



Esquema 12. Mecanismo general para reacciones tipo ATRA.

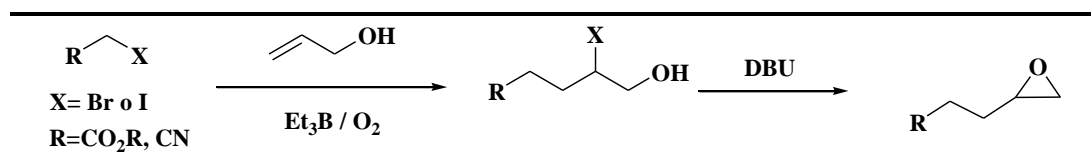
Es importante destacar que, después de llevar a cabo la adición intermolecular de **66** sobre la olefina, la nueva especie radicalaria generada (**68**) debe ser menos estable que la inicial para poder proceder con la transferencia de átomo o grupo, de lo contrario la reacción se dará por otra ruta no deseada. En las reacciones ATRA, se pueden observar ventajas con respecto a las reacciones tipo Giese:

- Los precursores radicalarios pueden ser muy variados (halogenuros de alquilo y arilo)
- Es posible emplear y transferir grupos como fenilsulfuro, fenilselenio o ditiocarbonato.
- El producto final contiene los fragmentos del precursor, haciéndola átomo-económica.
- La molécula final está funcionalizada, por lo que es útil en transformaciones posteriores.

Con base en lo anterior, en nuestro grupo de investigación se han obtenido intermediarios sintéticos relevantes mediante el acoplamiento de reacciones ATRA con procesos iónicos. Aplicando estas secuencias se ha logrado la obtención de grupos funcionales útiles, que se han utilizado en síntesis totales de productos naturales. A continuación, se muestran algunos trabajos fundamentales y de interés para el desarrollo de este proyecto.

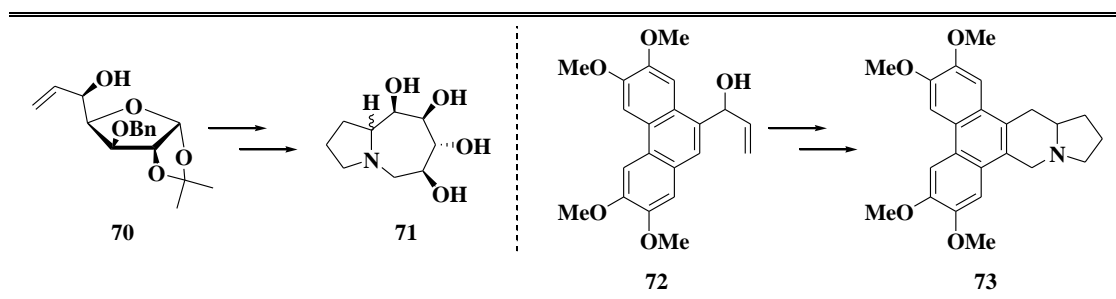
4.1. Secuencia iónica radicalaria para la preparación de epóxidos aplicado a la síntesis de alcaloides polihidroxilados.²⁷

En esta metodología, nuestro equipo de trabajo reportó una eficiente secuencia *one-pot* para la preparación de epóxidos a partir de alcoholes alílicos y α -yodoésteres o α -yodonitrilos. El proceso se basa en una reacción ATRA sobre alcoholes alílicos, seguida del tratamiento *in situ* de la halohidrina con DBU, lo que propicia una reacción de ciclación iónica y genera el epóxido deseado (Esquema 13).



Esquema 13. Preparación de epóxidos vía iónica-radicalaria.

La utilidad de esta secuencia se demostró mediante su aplicación a la síntesis total del alcaloide hidroxilado **62** y de la (\pm)-tiloforina **64**,²⁸ ambos con actividades farmacológicas interesantes. En estas síntesis, el intermediario clave es un epóxido preparado mediante nuestra metodología (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de alcaloides polihidroxilados.

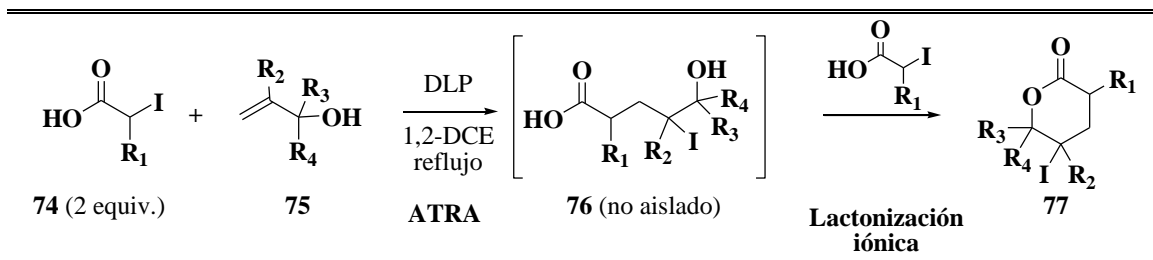
4.2. Yodolactonización radicalaria intermolecular.²⁹

En este proyecto se desarrolló un método para preparar γ -yodo- δ -valerolactonas basado en una nueva secuencia radicalaria-iónica entre un alcohol alílico **66** y un α -yodoácido **65** en presencia de cantidades subestequiométricas de peróxido de lauroilo (DLP) como iniciador radicalario, para producir inicialmente el aducto de adición radicalaria por transferencia de átomo **67**, que gracias al exceso de ácido yodoacético utilizado, lleva a cabo una lactonización iónica, produciendo la yodolactona **68** (Esquema 15).

²⁷ Cordero-Vargas, A.; Peralta-Hernández, E.; Cortezano-Arellano O. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 6899.

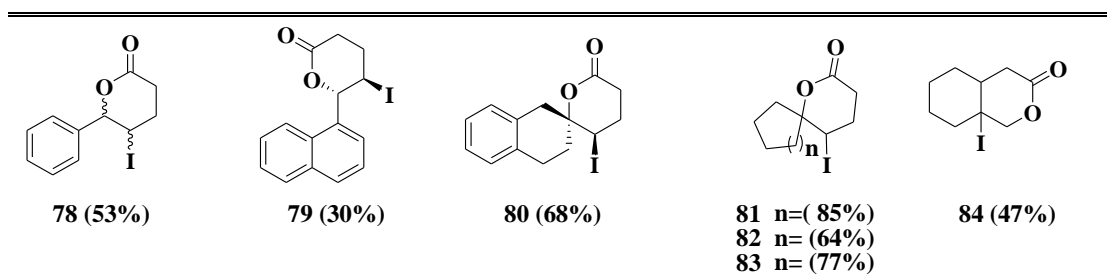
²⁸ Blé-González, E.; Porcel, S.; Cordero-Vargas, A. *Synlett* **2013**, 24, 2073.

²⁹ Cordero-Vargas, A.; León-Rayó D. F.; Morales-Chamorro, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1739.



Esquema 15. Yodolactonización radicalaria intermolecular.

Los resultados obtenidos a partir de este método fueron útiles en la preparación de una amplia variedad de yodolactonas, mostrando su versatilidad en la preparación de lactonas con diversos grupos funcionales, bicíclicas y espirocíclicas. Algunos ejemplos representativos se muestran en el Esquema 16. Como puede observarse, el método es muy eficiente y permite la síntesis de lactonas con estructuras muy variadas, como lactonas espirocíclicas o lactonas fusionadas.

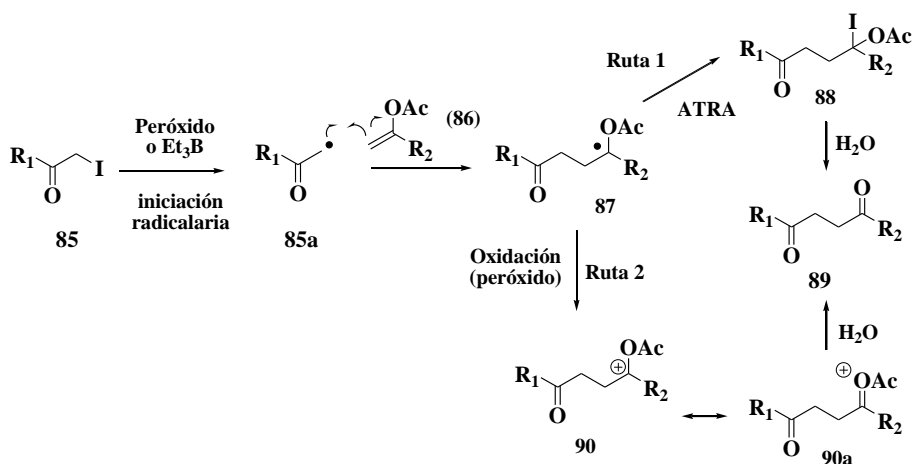


Esquema 16. Yodolactonas preparadas mediante un proceso radicalario-iónico.

4.3. Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonilos vía radicales libres.³⁰

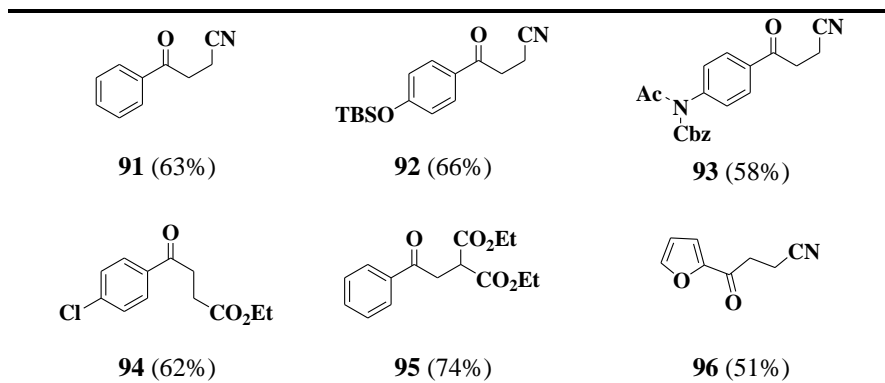
Esta secuencia se basa en la adición de radicales electrófilos (**85a**) sobre acetatos de vinilo (**86**), generando un aducto ATRA inestable (**88**, una halohidrina geminal) que promueve la eliminación iónica del yodo para regenerar así el compuesto carbonílico **89**. El mecanismo propuesto para esta secuencia puede ser a través de 2 posibles rutas que dependen de las condiciones de reacción. La adición del radical **85a** sobre la olefina **86** genera un nuevo radical estabilizado (**87**), que bajo condiciones no oxidantes (usando Et_3B , ruta 1), puede realizar la transferencia de átomo de yodo, produciendo el aducto ATRA **88** que se hidroliza para generar el dicarbonilo **89**. Por otro lado, cuando el peróxido está presente en el medio de reacción, el radical **87** se puede oxidar al catión **90**, interrumpiendo el mecanismo de la cadena radicalaria y ser hidrolizado al compuesto **89** (Esquema 17).

³⁰ Cordero-Vargas, A.; Peralta-Hernández, E.; Blé-González, E. A.; Gracia-Medrano-Bravo, V. A. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 2234



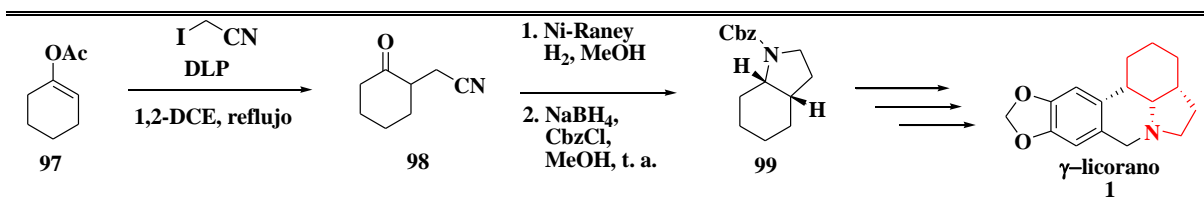
Esquema 17. Mecanismo de formación de 1,4-dicarbonilos.

Los resultados de este estudio mostraron la versatilidad de la secuencia iónica-radicalaria desarrollada al analizar la naturaleza del precursor y del aceptor radicalario, siendo el acetato de vinilo el mejor aceptor para esta secuencia. También se examinó el alcance de la reacción con diferentes precursores de radicales, siendo los yodoésteres, ydonitrilos y yodoamidas los mejores reactivos para esta secuencia (Esquema 18).



Esquema 18. Ejemplos de compuestos 1,4-dicarbonilos preparados.

Con el fin de ilustrar la utilidad de este método, se buscó la implementación de esta secuencia en la preparación de intermedios interesantes para la síntesis de productos naturales. Así, el intermediario **97** se sometió a una amino ciclación reductiva, dando lugar al octahidroindol **99** como un único diastereoisómero (*cis*, Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de octahidroindol mediante secuencia radicalaria-ionica

Esta síntesis nos llevó a plantear la metodología para la obtención de un precursor adecuado para el ensamble directo de alcaloides tipo licorina (específicamente el γ -licorano), el cual contiene el esqueleto del octahidroindol. Para esto es necesaria la preparación de un compuesto 1,4-dicarbonílico específico, que servirá como intermediario sintético avanzado de la síntesis.

5. Objetivos.

5.1. Objetivo general

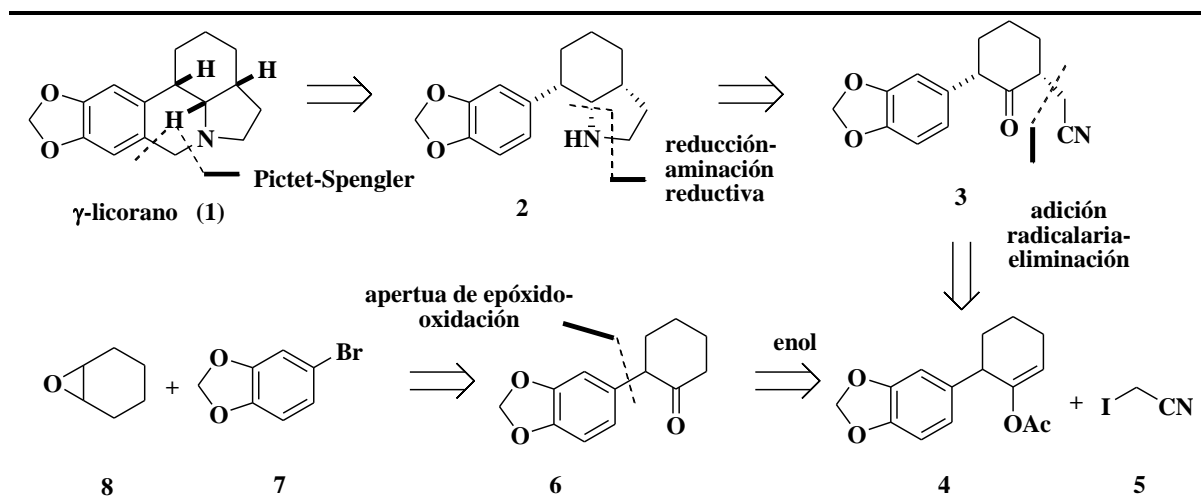
- Desarrollar la síntesis total del γ -licorano aplicando la metodología de síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos vía radicales libres.

5.2. Objetivos particulares

- Desarrollar una ruta rápida y eficiente para la preparación del aceptor radicalario.
- Desarrollar una ruta sintética eficaz y corta para la obtención del compuesto 1,4-dicarbonílico clave (**3**) en la síntesis total del γ -licorano.
- Estudiar la estereoselectividad de la etapa radicalaria.
- Demostrar la importancia sintética del método para la preparación de compuestos 1,4-dicarbonílicos desarrollados en nuestro grupo.

6. Discusión de resultados.

El plan retrosintético para el γ -licorano se muestra en el esquema 17. Como puede observarse, el producto final se obtendría mediante una reacción de Pictet-Spengler a partir de **2**, el cual sería obtenido por una reducción del grupo nitrilo y aminación reductiva a partir de **3**, que en la etapa clave de la síntesis, se prepararía mediante la adición del radical derivado del yodoacetronitrilo sobre el acetato de enol **4**. La preparación de este aceptor radicalario se realizaría a partir del óxido de ciclohexeno (**8**) y del reactivo de Grignard formado a partir de **6**, siguiendo procedimientos descritos en la literatura.



Esquema 20. Retrosíntesis para el γ -licorano (**1**).

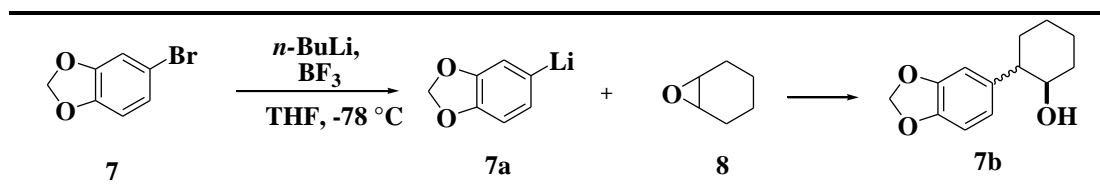
De acuerdo con el esquema anterior, el primer objetivo de la ruta consistió en acceder al acetato de enol **4**, el cual fungiría como aceptor radicalario en la secuencia radicalaria-iónica desarrollada previamente por nuestro equipo. Para esto, la primera etapa de nuestra ruta se centró en la síntesis del alcohol **7b** partiendo de las materias primas comerciales 1-bromo-3,4-(metilendioxi)benceno **7** y el óxido de ciclohexeno **8**.

6.1. Síntesis del alcohol 7b

Es conocido que los reactivos de Grignard y los reactivos organolíticos, realizan reacciones de tipo S_N2 sobre epóxidos, dando lugar a alcoholes de manera regio- y estereoselectiva. De esta manera, se empleó el compuesto **7** para la formación del reactivo organometálico **7a** explorando varias metodologías, para posteriormente realizar el ataque nucleofílico sobre el óxido de ciclohexeno **8**, obteniendo el alcohol **7b**.³¹

Inicialmente se ensayó la formación del reactivo de Grignard. Como es bien sabido, la activación del magnesio es un punto crucial de la reacción, puesto que es en su superficie donde se lleva a cabo. Éste fue el principal problema que se presentó al trabajar en la preparación del compuesto deseado, pues, aunque se intentó por varias metodologías (I₂, 1,2-dibromoetano, lavado con metanol o ácidos minerales),^{31,32} no se obtuvieron resultados alentadores. Posteriormente se intentó la formación del reactivo de Grignard mediante el uso del complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (*i*-PrMgCl•LiCl), el cual es altamente reactivo y menos sensible a las condiciones de reacción. Desafortunadamente, al utilizar este reactivo se obtuvo una mezcla compleja de productos en la que ninguno concordaba con alcohol **7b**.

Debido a los resultados anteriores se decidió explorar la obtención del alcohol **7b** vía un compuesto organolitiado. Siguiendo el reporte de Gao,²¹ la obtención de dicho alcohol se logró utilizando *n*-BuLi, para posteriormente hacerlo reaccionar con BF₃•Et₂O y el óxido de ciclohexeno en THF, obteniendo así el alcohol **7b** en 86% de rendimiento (Esquema 21).



Esquema 21. Preparación del alcohol **7b** vía compuesto organometálico.

6.2. Síntesis de la cetona 6

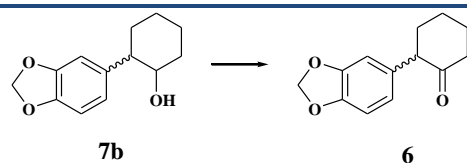
Con el alcohol **7b** en mano, se procedió a realizar la oxidación del grupo hidroxilo para la obtención de la cetona **6**. En este proceso se aplicaron dos condiciones clásicas de oxidación; la primera usando clorocromato de piridinio (PCC)²¹ y la segunda mediante una oxidación tipo Swern.³³

En el caso de la oxidación con PCC, aunque el procedimiento experimental es sencillo, se tuvieron complicaciones durante el proceso de purificación, así como mayor tiempo de reacción, presencia de subproductos y, en consecuencia, un rendimiento moderado (42%), además de la conocida toxicidad de los reactivos de cromo. Por lo anterior se optó por una oxidación de Swern, la cual cuenta con una metodología más compleja, pero el tratamiento de la reacción y la purificación presentaron menos problemas, dando lugar a la cetona **6** en 84% de rendimiento, haciendo de ésta, la opción la más viable (Tabla 1).

³¹ Eno, M. S.; Lu, A.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7824.

³² Tilstam, U.; Weinmann, H. *Organic Process Research & Development*, **2002**, *6*, 909.

³³ Crich, D.; Neelamkavil, S. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3865.



	Condiciones	Rendimiento
1	PCC en DCM	42%
2	(ClCO) ₂ , DMSO, Et ₃ N en DCM	84%

Tabla 1. Condiciones de oxidación del alcohol 7b

6.3. Síntesis del acetato de enol 4

Una vez sintetizada la cetona **6**, se procedió a la preparación del aceptor radicalario **4**. Para ello, primero se recurrió al uso de un modelo más simple, la ciclohexanona **100**. Esta fue sometida a varias condiciones de reacción para obtener el acetato de enol correspondiente y de esta forma se optimizaron las condiciones de uso para la cetona **6**.

Sustrato	Condiciones	%
1	91 Acetato de isopropenil (5 eq.), APTS (0.1 eq.); reflujo	68
2	91 Anhídrido acético (5 eq.), APTS (0.1 eq.); reflujo	ND
3	91 Acetato de etilo (5 eq.), APTS (0.1 eq.); reflujo	ND
4	91 Anhídrido acético (5 eq.), I ₂ (0.1 eq.); Microondas	ND
5	91 Anhídrido acético (5 eq.), Et ₃ N (2 eq.), DMAP (0.1 eq.); reflujo	ND
6	91 Anhídrido acético (2 eq.), LDA (1.2 eq.), THF (5 mL/mmol); -78°C	72
7	6 Acetato de isopropenil (5 eq.), APTS (0.1 eq.); reflujo	ND
8	6 Anhídrido acético (3 eq.), LDA (1.2 eq.), THF (5 mL/mmol); -78°C	63
9	6 Anhídrido acético (2 eq.), LDA (2 eq.), THF (5 mL/mmol); -78°C	32
10	6 Anhídrido acético (3 eq.), LDA (2 eq.), THF (5 mL/mmol); -78°C	90

Tabla 2. Optimización en síntesis del acetato de enol 4

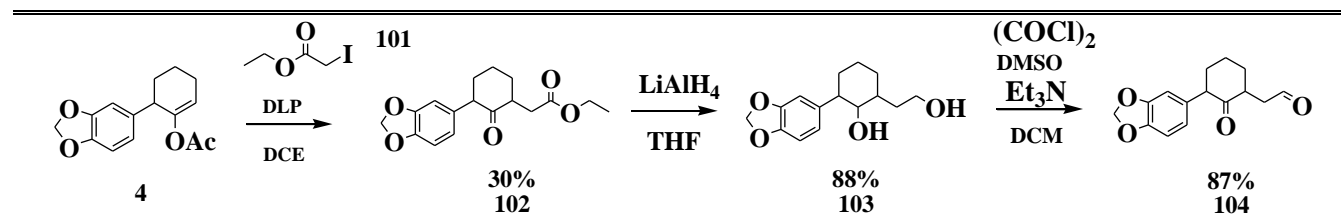
Como se puede observar en la tabla anterior, las mejores condiciones para el modelo de la ciclohexanona **100** fueron los experimentos 1 y 6, sin embargo, al aplicarlas a la molécula objetivo, solo funcionaron las condiciones que utilizaban LDA, siendo el experimento 10 el que ofreció el mejor rendimiento al obtener el acetato de enol **4** en un 90%.

6.4. Síntesis del 1,4-dicarbonilo por secuencia iónica radicalaria.

Una vez obtenido el aceptor radicalario **4**, se procedió a llevar a cabo la reacción clave de la síntesis mediante la secuencia iónica radicalaria desarrollada para la síntesis de compuestos 1,4-carbonílicos. En este punto se abordó la síntesis del γ -licorano por dos rutas dependiendo del tipo de precursor radicalario usado, las cuales se describen a continuación.

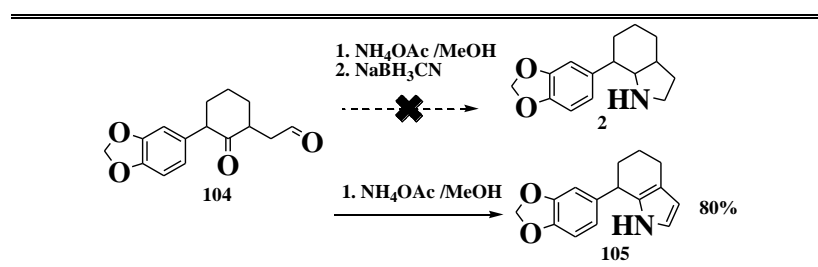
6.4.1. Ruta vía Aldehído

En esta ruta se buscó preparar, mediante la secuencia radicalaria-iónica, el intermediario **104**, que posteriormente podría ser sometido a una doble aminación reductora para generar un intermediario avanzado de la síntesis. Siguiendo esta premisa, se realizó la secuencia clave entre el compuesto **4** y yodoacetato de etilo **101**, dando lugar al éster **102** en un 30% de rendimiento como una mezcla de diastereoisómeros (*cis:trans*, 2:1) los cuales se sometieron a una secuencia de reducción/oxidación para llegar al aldehído **104** en 87% de rendimiento (Esquema 22).³⁴



Esquema 22. Ruta vía Aldehído.

Con la mezcla de los diastereoisómeros del aldehído **104** se procedió a realizar la aminación reductiva utilizando acetato de amonio como fuente de nitrógeno,²¹ esperando obtener la pirrolidina **2** mediante la formación de la imina correspondiente seguida de su reducción, sin embargo, la reacción tomó una ruta alterna obteniendo como producto principal el pirrol **105** (Esquema 23). De acuerdo con las condiciones reportadas, el pirrol **105** puede ser reducido a la pirrolidina correspondiente usando óxido de platino bajo una atmósfera de hidrógeno a presión,²³ continuando con la reacción final de la síntesis del γ -licorano mediante una reacción tipo Pictet –Spengler, logrando hasta este punto una síntesis formal para el γ -licorano.



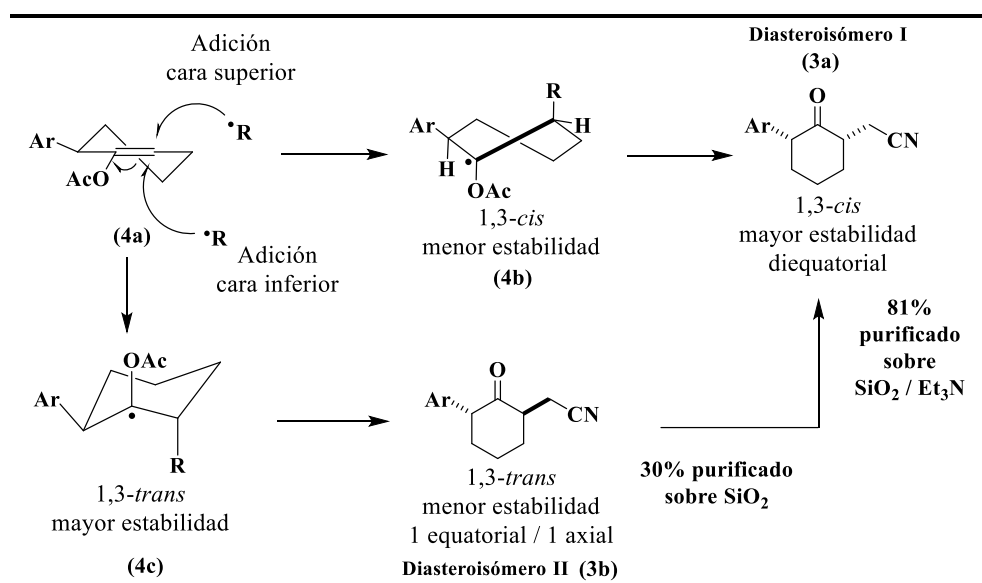
Esquema 23. Aminación reductiva mediada por acetato de amonio.

6.4.2. Ruta vía nitrilo: Síntesis de la nitrilocetona **3**.

Aunque se había concluido una síntesis formal del γ -licorano, se buscó el desarrollo de una ruta más corta y directa, tratando de evitar los pasos de reducción-oxidación. En esta aproximación se buscó la generación de un radical proveniente del yodoacetónitrilo **5**, lo que proveería el átomo de nitrógeno requerido en la estructura final. De esta manera, el acetato de enol **4** y el yodoacetónitrilo **5** fueron sometidos a las condiciones previamente establecidas (DLP adicionado en porciones, a reflujo de 1,2-DCE), generando la nitrilocetona **3** en 84% de rendimiento como una mezcla separable de diastereoisómeros *cis* (**3a**, 81%) y *trans* (**3b**, 3%). Aunque la estereoquímica de estos compuestos no pudo ser establecida en este punto, la eventual transformación de **3a** en el γ -licorano permitió corroborar su estereoquímica *cis*. A pesar de que **3a** es el isómero más estable debido a la disposición ecuatorial de ambos sustituyentes, el producto mayoritario observado en el crudo de reacción (^1H RMN) correspondió a **3b**, sin embargo, después de la purificación por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano: $\text{AcOEt}:\text{NEt}_3$), el producto recuperado de forma casi exclusiva fue **3a**, mientras que **3b** sólo pudo ser aislado en cantidad suficiente cuando la NEt_3 fue excluida del sistema eluyente, aunque en bajo rendimiento (30%). Para confirmar la suposición de que **3b** era el producto formado

³⁴ Wolleb H.; Carreira E. M. *Angew. Chem.Int.* **2017**, *56*, 10890.

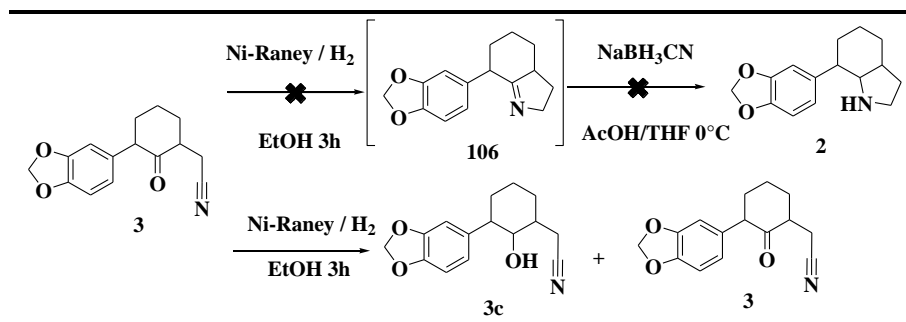
mayoritariamente pero que era epimerizado a **3a** (más estable) durante la cromatografía en columna, una solución de **3b** en hexano/AcOEt fue agitada a t.a. con SiO₂ y Et₃N, observando su completa conversión a **3a** en un lapso de dos horas. En contraparte, el tratamiento de **3b** se probó en dos sistemas independientes el primero usando únicamente SiO₂ en la fase móvil y el segundo tratamiento fue realizado usando solo NEt₃ en la fase móvil, sin embargo, ninguno de ellos mostró cambio después de varias horas. Estas observaciones nos permitieron concluir que **3b** es el estereoisómero que se forma de manera mayoritaria en la reacción, pero su epimerización durante la cromatografía en columna³⁵ generó el compuesto 1,3-*cis* (**3a**). La estereoselectividad de la adición radicalaria puede ser explicada de acuerdo con la conocida conformación de los ciclohexenos, que indica que el compuesto **4** se encuentra preferentemente en la conformación de media silla **4a**, con el grupo arilo en posición ecuatorial. El ataque del radical proveniente del yodoacetnitrilo (R[•]) se puede realizar por la cara superior o por la inferior, dando lugar, en el primer caso, a la conformación de bote torcido **4b**, que derivará en el compuesto 1,3-*cis* (**3a**). Por otro lado, el ataque del radical por la cara inferior ocasiona que el radical adopte la conformación alternada **4c** (más estable), que da lugar al compuesto 1,3-*trans* **3b** (Esquema 24).



Esquema 24. Posible explicación de la estereoselectividad en la formación de **3**.

6.4.3 Síntesis de la pirrolidina 2

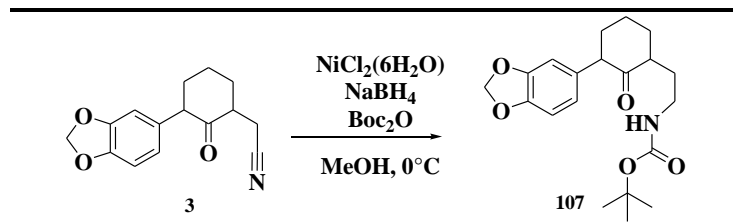
Para esta etapa, inicialmente se exploraron las condiciones previamente reportadas por el grupo de Gao²¹ usando el catalizador de Niquel-Raney bajo atmósfera de H₂ (Esquema 25).



Esquema 25. Aminación reductiva mediante catalizador Ni-Raney.

³⁵ Alcaide, B.; Aly, M. F.; Rodríguez-Vicente A. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 5865

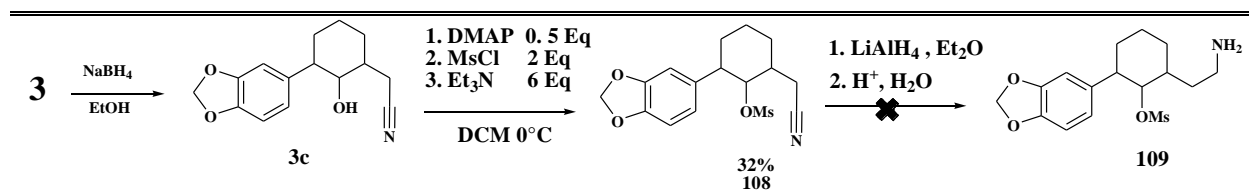
Mediante esta metodología se obtuvo sólo la mezcla de la materia prima y el producto de reducción del grupo carbonilo (**3c**) en un rendimiento del 30%. Debido a lo anterior, se buscó la reducción inicial del grupo nitrilo, buscando capturar la amina con anhídrido BOC de acuerdo con la metodología reportada por Caddick³⁶ para posteriormente realizar la condensación del carbamato sobre el carbonilo. Sin embargo, bajo estas condiciones, se observó una mezcla compleja de productos por lo que se buscaron otras aproximaciones hacia la pirrolidina **2** (Esquema 26).



Esquema 26. Reducción catalítica del nitrilo vía $\text{NiCl}_2 \cdot (6\text{H}_2\text{O})$.

6.4.4 Ruta vía Mesilo

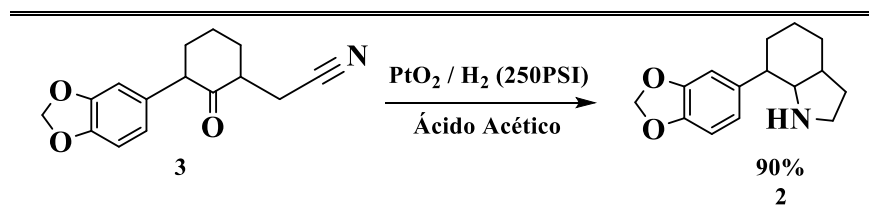
Aprovechando la reducción de la cetona en **3**, se buscó transformar el alcohol **3c** en el mesilato correspondiente (**100**), seguido de la reducción del nitrilo para la formación de la amina **101** y así realizar la ciclación entre el grupo amina y el grupo mesilo para la obtención del compuesto **2**. Así, se realizó la mesilación de **3c**, obteniendo un 32% de rendimiento. Desafortunadamente, el tratamiento de este último con LiAlH_4 , H_2 /Pd-C, Ni-Raney dio como resultado reacciones incompletas o mezclas complejas de productos (Esquema 27).



Esquema 27. Intento para la síntesis de la pirrolidina **2** vía mesilo.

6.4.5 Ruta vía Nitrilo

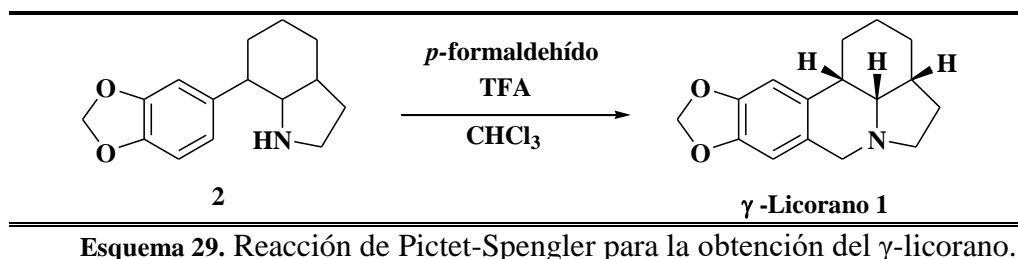
Debido a estos contratiempos, se decidió aplicar las condiciones reportadas para la reducción del pirrol **105** (ver Esquema 23) a la nitrilocetona **3**. Al realizar dicha reducción usando como catalizador el óxido de platino, se obtuvo el compuesto **2** en 90% de rendimiento. Los datos espectroscópicos de **2** coincidieron plenamente a lo reportado en la literatura²³ (Esquema 28).



Esquema 28. Aminación reductiva catalizada por Pt_2O .

³⁶ Caddick, S.; Judd, D. B.; Lewis, A. K. de K.; Reich, M. T.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 5417.

Finalmente, se realizó el cierre de ciclo mediante una reacción de Pictet-Spengler, siguiendo las condiciones reportadas por Doan ²³ y colaboradores. Los datos espectroscópicos obtenidos coincidieron favorablemente con los reportados, concluyendo así la síntesis total del γ -licorano **1** con un rendimiento de 56 % (Esquema 29) para esta reacción y un rendimiento global del 27% para toda la ruta.

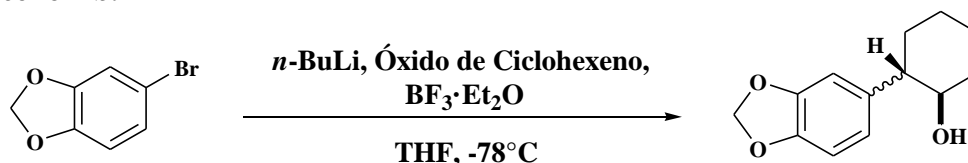


7 Conclusiones:

- Se completó la síntesis total del γ -licorano mediante la aplicación de la secuencia radicalaria-iónica desarrollada en nuestro grupo de trabajo
- La síntesis desarrollada involucra sólo seis pasos, es átomo-económica y no requiere de la presencia de grupos protectores para llevarse a cabo.
- Todos los pasos tienen rendimientos que van de moderados a buenos, incluyendo la etapa radicalaria, el cual es un paso clave en la síntesis.

8 DESARROLLO EXPERIMENTAL

Síntesis del alcohol 7b.



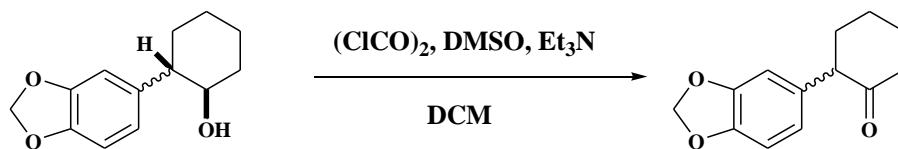
Una solución de *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 2.07 mL, 5.19 mmol) fue adicionada lentamente a una solución de 1-bromo-3,4-(metilendioxi)benceno **1** (1.04 g, 5.19 mmol) en THF (25 ml) a -78°C y se mantuvo en agitación por 30 minutos a -78°C , para posteriormente ser trasvasada (vía cánula) a otro matraz conteniendo una solución de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.64 mL, 5.19 mmol) en THF (15 mL) a -78°C . A continuación, el óxido de ciclohexeno (0.25 mL, 2.47 mmol) fue añadido rápidamente. Después de 30 minutos de agitación, la reacción fue detenida con la adición de una solución saturada de NaHCO_3 (10 mL) y fue llevada a temperatura ambiente. El THF fue removido por destilación a vacío, se adicionó agua (10 mL) y la reacción se extrajo con AcOEt (3x20 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y concentrada a presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (hexano: AcOEt 20:1) obteniendo un sólido blanco correspondiente al alcohol **7b** deseado (467 mg, 86%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.76-6.66 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.47-1.25 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 148.0, 146.3, 137.2, 121.1, 108.4, 107.9, 100.9, 74.5, 52.9, 34.5, 33.6, 26.1, 25.1;

HRMS (DART) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$): 238.14432; Obtenida: 238.14382

Punto de Fusión: 54-56 $^{\circ}\text{C}$

Síntesis de la cetona 6.



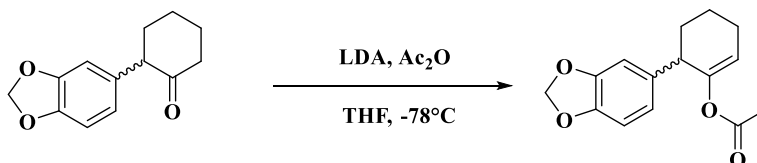
0.9 mL de DMSO (12.64 mmol) fueron adicionados lentamente a una solución de cloruro de oxalilo (802 mg, 6.32 mmol) en DCM (10 mL) a -78°C y se colocó en agitación constante por 30 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución del alcohol **7b** (696 mg, 3.16 mmol) en DCM (5.8 mL) y se mantuvo en agitación por 90 min a -78°C . Posteriormente, se adicionó Et_3N (3.5 mL, 25.28 mmol) y la mezcla se dejó en agitación por 30 minutos más a -78°C y después se dejó llegar a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida, y se adicionó agua (10 mL) para la extracción con DCM (3x20 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y concentrada a presión reducida. El residuo obtenido fue purificado mediante columna cromatográfica (hexano:AcOEt 15:1) obteniendo un sólido blanco correspondiente a la cetona **6** (579 mg, 84%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.77$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 1.7, 7.9$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.54 (dd, $J = 5.4, 11.8$ Hz, 1H), 2.56-2.37 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.5, 147.7, 146.6, 132.7, 121.7, 109.1, 108.3, 101.1, 57.2, 42.3, 35.5, 27.9, 25.5$;

HRMS (DART) calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219.10202; Obtenida: 219.10273

Punto de Fusión: $92-94^\circ\text{C}$

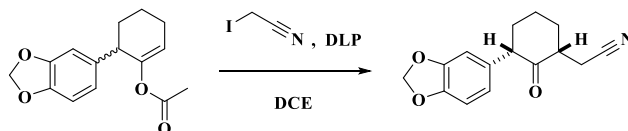
Síntesis del acetato de enol 4.



Una solución de *n*-BuLi (2.5 M en hexano, 1.46 mL, 3.67 mmol) fue adicionada lentamente a una solución de diisopropilamina (0.54 mL, 3.85 mmol) en THF (10.5 mL) a 0°C , posteriormente fue enfriada a -78°C y se mantuvo en agitación a esta temperatura durante 30 minutos. A continuación, se adicionó lentamente una solución de la cetona **6** (400 mg, 1.83 mmol) en THF (8 mL) sobre el medio de reacción y se dejó reaccionar por 30 minutos más. Concluido este tiempo se añadió lentamente el anhídrido acético (0.612 mL, 5.49 mmol) y la agitación continuó por 30 minutos. Posteriormente, la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente, el THF fue removido por destilación a vacío y se adicionó agua (10 mL) para realizar extracciones con AcOEt (3x15 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y concentrada a vacío. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica (hexano:AcOEt: Et_3N 15:1:0.1) obteniendo un sólido blanco correspondiente al acetato de enol **4** (405 mg, 90%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.73-6.63$ (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 5.58 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.72-1.55 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.4, 148.6, 147.6, 146.1, 136.5, 121.4, 116.6, 108.5, 108.0, 100.9, 43.0, 33.0, 24.0, 21.0, 19.3$; **HRMS (DART)** calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.11268; Obtenida: 261.11270; **Punto de Fusión:** $50-53^\circ\text{C}$

Síntesis de la nitrilocetona 3.



Una solución del acetato de enol **4** (150 mg, 0.58 mmol) y yodoacetónitrilo **5** (83 μ L, 1.15 mmol) en 1,2-dicloroetano (5.8 mL) fue calentada a reflujo bajo una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Posteriormente, se agregaron cantidades correspondientes a 0.3 equivalentes de peróxido de dilaurilo (69 mg, 0.174 mmol) cada hora hasta la desaparición de la materia prima (monitoreando por CCF). El crudo de reacción fue concentrado por destilación a vacío y fue purificado en columna cromatográfica (hexano: AcOEt: Et₃N 20:1:0.1) obteniendo un sólido blanco correspondiente al nitrilo **3** (64 mg, 81%).

Diastereoisómero I (*cis*)

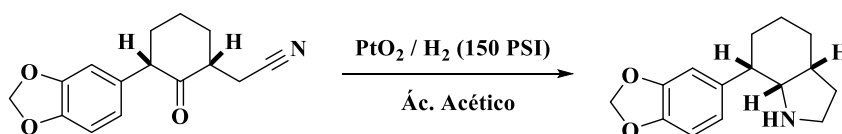
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.72 Hz, 1H), 6.56 (dd, d, J = 1.75, 7.9 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.58 (dd, J = 5.4, 12.3 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 5.0, 17.1 Hz, 1H), 2.49 (ddd, J = 2.4, 4.2, 9.9 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 8.2, 17.1 Hz, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 207.4, 147.8, 146.8, 131.4, 121.8, 118.6, 109.1, 108.3, 101.1, 57.2, 47.4, 36.3, 34.3, 25.2, 18.1; **Punto de Fusión:** 106-109°C

Diastereoisómero II (*trans*)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73- 6.70 (m, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 1H), 5.97-5.94 (m, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 2.79 (ddt, J = 5.3, 7.9, 10.6 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 5.1, 17.0 Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 8.1, 17.0 Hz, 1H), 2.34–2.23 (m, 1H), 2.11–1.91 (m, 2H), 1.89–1.80 (m, 1H), 1.67–1.52 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 209.4, 148.5, 146.8, 130.4, 120.2, 118.5, 108.9, 107.5, 101.3, 53.4, 43.7, 33.3, 30.1, 20.8, 18.1; **Punto de Fusión:** 110-113°C

HRMS (DART) calculada para C₁₅H₁₆NO₃ [M+H]⁺: 258.11302; Obtenida: 258.11413

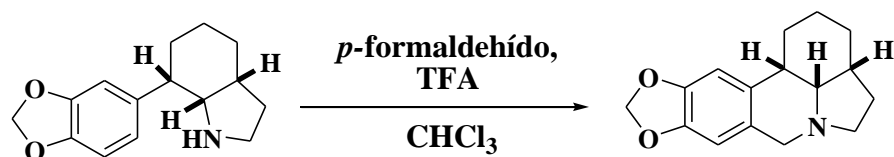
Síntesis de la pirrolidina 2.



A una solución del nitrilo **3** (0.26 mmol, 66 mg, 1 eq) en ácido acético glacial (3 mL) contenida en un tubo Fisher-Porter fue añadido óxido de platino (19.8 mg, 30% w/w). La suspensión fue puesta bajo atmósfera de hidrógeno (250 PSI) y en agitación por 24 horas. La reacción fue detenida mediante la adición de una solución 2 M de hidróxido de sodio (20 mL), y la mezcla fue extraída con diclorometano (3x20 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. El crudo de reacción fue purificado a través de columna cromatográfica (CHCl₃:MeOH:Et₃N 9:1:0.1) dando un aceite amarillo correspondiente a la pirrolidina **2** (56.6 mg, 90%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.82 (s, 1H), 6.74 (sa, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.23 (t, J = 3.8, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.34-1.25 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.7, 146.0, 138.4, 120.4, 108.3, 108.2, 100.9, 63.6, 44.3, 43.3, 38.9, 31.3, 27.4, 25.8, 24.9; **HRMS (DART)** calculada para C₁₅H₂₀NO₂ [M+H]⁺: 246.14940; Obtenida: 246.14854.

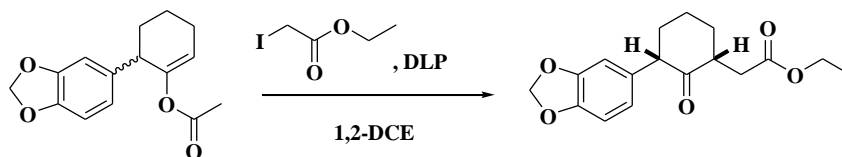
Síntesis del γ -licorano 1.



A una solución de la pirrolidina **2** (25 mg, 0.10 mmol) en cloroformo anhidro (4.5 mL) se añadió paraformaldehído (15.3 mg, 0.510 mmol). La mezcla fue puesta en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se adicionó el ácido trifluoroacético (156 μ L, 2.04 mmol) seguido de malla molecular 4Å (350 mg). El sistema fue sellado y puesto bajo atmósfera de nitrógeno antes de ser calentado a reflujo durante toda una noche. La reacción fue detenida por la adición de una solución de hidróxido de sodio 2 M (10 mL). La fase orgánica fue recolectada y la fase acuosa remanente fue extraída con diclorometano (3x10 mL). Por último, las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas a presión reducida. El producto crudo resultante fue purificado a través de columna cromatográfica (cloroformo:acetona 5:1) para así obtener un aceite amarillo correspondiente al γ -licorano **1** (14.7 mg, 56%) como producto final.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.62 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 4.03 (d, J = 14.3, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.22 (d, J = 14.3, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.80-1.59 (m, 3H), 1.53-1.25 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 146.1, 145.6, 133.2, 127.3, 108.5, 106.4, 100.8, 63.0, 57.3, 53.9, 39.6, 37.5, 31.9, 30.6, 29.4, 25.3; **HRMS (DART)** calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 258.14940; Obtenida: 258.14924.

Síntesis del éster **94**.



Una solución del acetato de enol **4** (150 mg, 0.58 mmol) y yodo acetato de etilo (204 μ L, 1.74 mmol) en 1,2-dicloroetano (5.8 mL) fue calentada a reflujo bajo una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. Posteriormente, se agregó 0.3 equivalentes de peróxido de dilaurilo (69.4 mg, 0.174 mmol) cada hora hasta la desaparición de la materia prima (monitoreando por CCF). El crudo de reacción fue concentrado por destilación a vacío y a continuación fue purificado a través de columna cromatográfica (hexano: AcOEt: Et_3N 20:1:0.1) obteniendo un sólido blanco correspondiente a la mezcla diastereoisomérica del éster **94** deseado (46 mg, 30%).

Diastereoisómero I (*cis*)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.57 (ds, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 5.7, 12.2 Hz, 1H), 3.04 (tt, J = 5.8, 11.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 7.5, 16.6 Hz, 1H), 2.32-2.16 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 209.6, 172.6, 147.6, 146.6, 132.3, 121.8, 109.3, 108.2, 101.0, 60.6, 57.3, 47.7, 36.6, 34.8, 25.7, 14.3

Diastereoisómero II (*trans*)

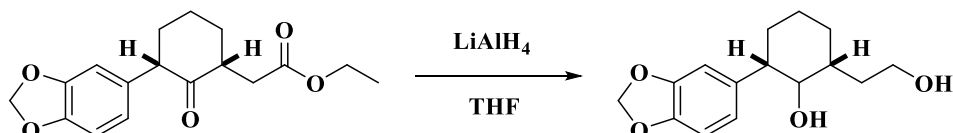
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.81-6.69 (m, 3H), 5.95 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 16.4, 7.8 Hz, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.20 (dd,

$J = 7.7$ Hz, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 209.6, 172.3, 147.6, 146.5, 132.3, 120.5, 108.6, 107.9, 101.2, 60.6, 53.8, 40.3, 33.7, 31.1, 21.0, 14.3$

HRMS (DART) calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.13890; Obtenida: 305.14026.

Punto de Fusión: 83-85°C

Síntesis del diol 95.



Se adiciona el hidruro de litio y aluminio (261.9 mg, 6.9 mmol) a una solución del éster **94** (350 mg, 1.15 mmol) en THF (2.3 mL) previamente enfriada a 0°C bajo agitación constante. Después de 10 minutos se suspende enfriamiento y se deja alcanzar temperatura ambiente. La reacción se continúa a temperatura ambiente hasta consumo total de materia prima y una vez concluida se alcalinizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% hasta neutralidad. La mezcla de reacción se filtró y se procedió a extraer con acetato de etilo (3x15 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El crudo aislado se purificó a través de columna cromatográfica (hexano: EtOAc 15:1) aislando un aceite incoloro correspondiente a la mezcla diastereoisomérica del diol **95** deseado (263.4 mg, 88%).

Diastereoisómero I (95a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.77$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.79-3.3.73 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.30 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.42 (ddd, $J = 13.2, 10.0, 3.5$ Hz, 1H), 1.89-1.72 (m, 4H), 1.67-1.51 (m, 4H), 1.49-1.37 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 148.3, 146.7, 136.8, 121.3, 108.6, 107.9, 101.1, 78.8, 62.0, 52.6, 43.2, 38.5, 33.6, 33.1, 25.9$.

Diastereoisómero II (95b)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.79$ -6.76 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 2.68 (dt, $J = 12.9, 2.8$ Hz, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.68-1.57 (m, 3H), 1.48-1.46 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.9, 146.3, 137.9, 120.6, 108.5, 108.4, 101.0, 73.5, 60.4, 48.6, 39.7, 36.4, 26.1, 25.6, 24.6$.

HRMS (DART) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 265.14398; Obtenida: 265.14490

Síntesis del aldehído 96



0.65 mL de DMSO (9.2 mmol) fueron adicionados lentamente a una solución de cloruro de oxalilo (0.39 mL, 4.6 mmol) en DCM (5.8 mL) a -78°C y la mezcla resultante se colocó en agitación constante por 30 minutos.

Posteriormente, se añadió gota a gota una solución del diol **94** (278 mg, 1.15 mmol) en DCM (5.8 mL) y se mantuvo en agitación por 90 min a -78°C . Posteriormente, se adicionó Et_3N (2.6 mL, 18.4 mmol) y la mezcla se dejó en agitación por 30 minutos más a -78°C y después se dejó llegar a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida, y se adicionó agua (10 mL) para la extracción con DCM (3x20 mL). La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y concentrada a presión reducida. El residuo obtenido fue purificado mediante columna cromatográfica (hexano:AcOEt 15:1), obteniendo un aceite amarillo correspondiente al compuesto dicarbonílico **96** (238 mg, 87%).

Diastereoisómero I (**96a**)

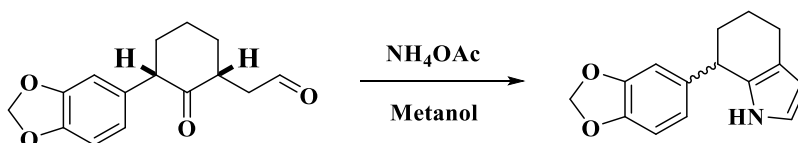
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.79 (at, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.99 (ddd, J = 1.1 Hz, 7.6, 17.6, 1H), 2.30 (ddd, J = 0.7, 5.2, 17.1 Hz, 1H), 2.34-2.16 (m, 3H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.60-1.52 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 209.4, 200.8, 147.7, 146.6, 132.2, 121.8, 109.2, 108.2, 101.0, 57.3, 46.0, 43.8, 36.4, 34.9, 25.7.

Diastereoisómero II (**96b**)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.79 (t, J = 0.98, 1H), 6.76 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.73 Hz, 1H), 6.56 (ddd, J = 0.31, 1.75, 7.93 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 1.1, 7.65 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 0.85, 4.89, 17.58 Hz, 1H), 2.35-2.17 (m, 2H), 2.06-1.87 (m, 4H).

HRMS (DART) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.11268; Obtenida: 261.11368

Síntesis del pirrol **97**



El compuesto dicarbonílico **96** (50 mg, 0.19 mmol) fue disuelto en metanol (4 mL) y posteriormente se adicionó el acetato de amonio (30 mg, 0.38 mmol) seguido de malla molecular 4\AA (50 mg). La reacción se colocó en agitación constante y se mantuvo a 0°C por dos horas. A continuación, se destiló el disolvente y se adicionó agua (10 mL) para la realización de extracciones con EtOAc (3x10 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción obtenido fue purificado mediante columna cromatográfica (hexano:EtOAc 15:1) obteniendo un aceite rojizo el cual correspondió al pirrol **97** (37 mg, 80%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (sa, 1H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.65-6.60 (m, 3H), 6.01 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.91 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 147.9, 146.3, 139.2, 129.0, 121.2, 118.4, 116.5, 108.6, 108.5, 107.2, 101.0, 41.5, 34.5, 23.1, 22.7.

HRMS (DART) calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 242.11810; Obtenida: 242.11773