



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS TOTAL DE LAS TRICODEROLIDAS C-F  
EMPLEANDO UNA REACCIÓN RADICALARIA FOTOREDOX  
COMO ETAPA CLAVE”**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA:

**Q. Luis Antonio Vázquez López**

**Tutor:**

Dr. Alejandro Cordero Vargas, Instituto de Química UNAM

Ciudad de México, 2023



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 LAS TRICODEROLIDAS C-F  
EMPLEANDO UNA REACCIÓN RADICALARIA FOTOREDOX  
COMO ETAPA CLAVE”**

**T E S I S  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A:**

**Q. Luis Antonio Vázquez López**



Ciudad de México, 2023

**JURADO ASIGNADO:**

PRESIDENTE:	M. C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
VOCAL:	Dr. Francisco Yuste López	Instituto de Química, UNAM
VOCAL:	Dr. Marcos Hernández Rodríguez	Instituto de Química, UNAM
VOCAL:	Dr. Silvano Cruz Gregorio	BUAP
SECRETARIO:	Dr. Luis Ángel Polindara García	Instituto de Química, UNAM

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Laboratorio 2-2 del Departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la UNAM  
bajo la asesoría del Dr. Alejandro Cordero Vargas.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres Francisco Vázquez y Érika López por ser mi apoyo más grande. A mi hermano José por apoyarme, los amo a todos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría (No. de becario 1099948), así como al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por el apoyo otorgado durante mi estancia en el programa.

Al Proyecto PAPIIT IN200723 y al Proyecto CONACYT A1-S-7825 por el financiamiento otorgado para la realización de este trabajo de investigación

Al Dr. Alejandro Cordero Vargas por haberme permitido ser miembro de su grupo de investigación y por todas las enseñanzas que me dio.

A los miembros del jurado designado por sus valiosas aportaciones a este trabajo.

A mis compañeros de laboratorio 2-2: Jorge Victoria, René Campos, Diego Espejel, Arely Solís, Fátima Martínez, Camila de la Piedra, William García, Javier Ordóñez y Francisco Pantoja por todos los buenos momentos dentro y fuera del laboratorio, no habría sido lo mismo sin ustedes.

A mis amigos del IQ: Manuel Pastrana, Emilio Iturbe, Jazmín García, Erick Santiago, Óscar Guzmán, Wilfrido Almaraz, Fernanda Olvera, Valeri Martínez por las buenas pláticas en el instituto.

A mis antiguos compañeros del laboratotio 225: Héctor García, Edgard Blanco, Iván Texon y Jennifer García por todos los buenos momentos.

A la Q. María de los Ángeles Peña González y Dra. Adriana Romo Pérez por su apoyo en la capacitación de los equipos analíticos.

A mis amigos de toda la vida: Juan Aguirre, Gerardo Peralta, Leonardo Sánchez y Adrián Minutti por haberme apoyado y creído en mi durante esta etapa.

A Orlando Vizuet, Alejandro Tecozautla, Daniela Rosas y Marilú Seseña por haberme dado la oportunidad de enseñarles lo que sé y así crecer como docente.

# Índice

RESUMEN .....	8
ABSTRACT .....	9
ABREVIATURAS .....	10
ANTECEDENTES .....	11
1. $\gamma$ -Lactonas en productos naturales .....	11
2. Trichoderolidas C-F .....	12
3. Síntesis de lactonas .....	13
3.1 Lactonización de hidroxísteres .....	13
3.2 Yodolactonización .....	14
3.3 Macrolactonización de Yamaguchi .....	14
3.4 Olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) .....	15
3.5 Metátesis de cierre de anillo .....	15
3.6 Acoplamientos C-C .....	16
4. Radicales libres .....	17
4.1 Generalidades de los radicales libres .....	17
4.3 Generación de radicales libres .....	17
4.4. Reactividad de los radicales libres .....	18
4.5 Reacciones de transferencia de átomo .....	19
5. Fotocatálisis y fotoquímica .....	20
5.1 Fotocatalizadores .....	23
5.2 Fotoquímica de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ .....	25
6. Aplicaciones sintéticas de la catálisis fotoredox desarrolladas en el grupo de investigación .....	30
6.1 Formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos .....	30
6.1.1 Versión térmica .....	30
6.1.2 Versión fotoredox .....	31
6.2 Formación de dihidrofuranos .....	32
6.3 Yodolactonización radicalaria intermolecular .....	34
6.3.1 Versión térmica .....	34
6.3.2 Versión fotoredox .....	34

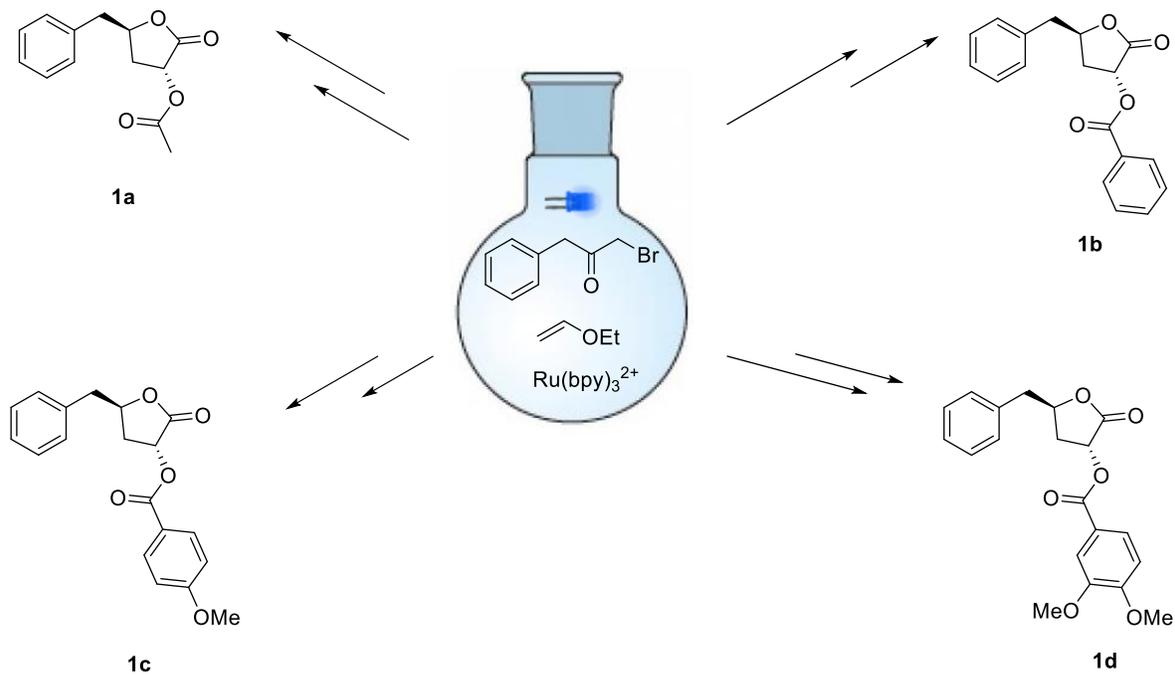
<b>OBJETIVOS</b> .....	37
<b>METODOLOGÍA</b> .....	38
<b>ANÁLISIS DE RESULTADOS</b> .....	39
<b>Ruta enantioselectiva</b> .....	57
Reducción con enzimas aisladas .....	57
Reducción de Corey-Bakshi-Shibata .....	57
Reducción de Noyori .....	60
<b>CONCLUSIONES</b> .....	61
<b>DESARROLLO EXPERIMENTAL</b> .....	62
<b>Reactivos e instrumentos</b> .....	62
<b><i>1-Fenil-2-propanol (104)</i></b> .....	63
<b><i>1-Fenil-2-propanona (103)</i></b> .....	63
<b><i>1-Bromo-3-fenil-2-propanona (112)</i></b> .....	64
<b><i>4-Oxo-5-fenilpentanal (120)</i></b> .....	64
<b><i>4-Oxo-5-fenilpentanoato de metilo (97)</i></b> .....	65
<b><i>Acetato de 5-bencil-2-oxotetrahidrofuran-3-ilo (1a)</i></b> .....	66
<b><i>Benzoato de 5-bencil-2-oxotetrahidrofuran-3-ilo (1b)</i></b> .....	67
<b>ANEXOS</b> .....	68



## RESUMEN

El número de publicaciones sobre la catálisis fotoredox ha mostrado tener un gran incremento en los últimos años, ya que permite acceder a ciertas funcionalidades que por medios clásicos resultaría complicado. Por otra parte, los trichoderolidas C-F son una serie de metabolitos secundarios aislados del hongo *Trichoderma erinaceum* que resultan interesantes desde el punto de vista sintético, ya que a pesar de su aparente simplicidad contienen una lactona de 5 miembros con dos centros asimétricos y un grupo hidroxilo libre o esterificado, un motivo estructural difícil de lograr mediante métodos tradicionales.

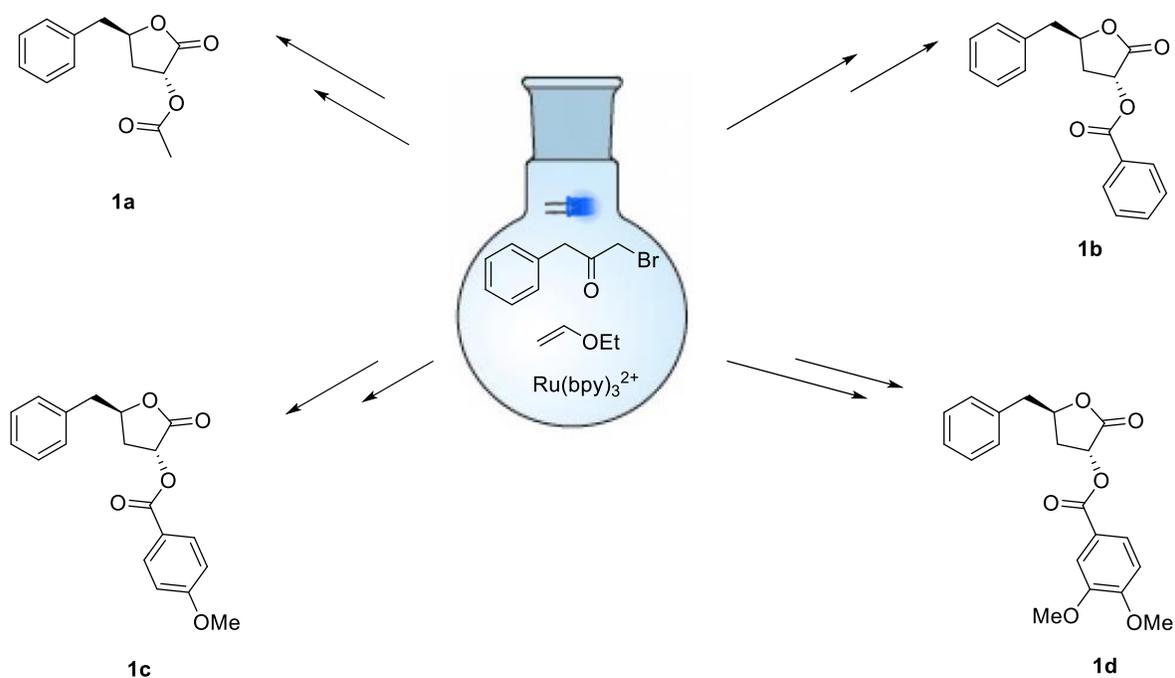
En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en la síntesis total de los trichoderolidas C-F que tiene como etapa clave la formación de un compuesto 1,4-dicarbonílico empleando una reacción radicalaria fotoredox que fue desarrollada en nuestro grupo de investigación.



## ABSTRACT

The number of publications about photoredox catalysis has shown to have a great increase in the last years, since it allows to access certain functionalities that would be difficult by classic approaches. On the other hand, the trichoderolides C-F are a series of secondary metabolites that were isolated from the *trichoderma erinaceum* fungus. Despite of its apparent simplicity these metabolites are interesting from a synthetic point of view because of the presence of a five membered lactone with two asymmetric carbons and a free or esterified hydroxyl group, a difficult motif to access by classic approaches.

In this work we describe the results obtained in the total synthesis of trichoderolides C-F using a photoredox radical reaction previously developed in our research group for the formation of the 1,4-dicarbonyl group as the key step.



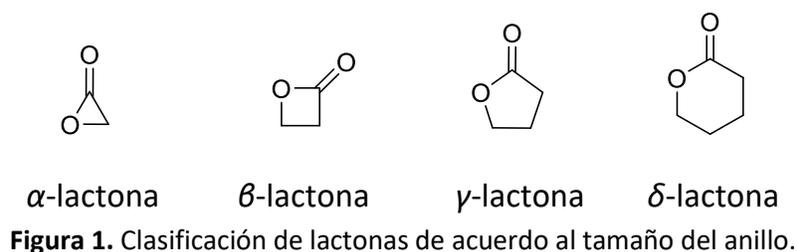
## ABREVIATURAS

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Hz	Hercios
IR	Infrarrojo
ppm	Partes por millón
CCF	Cromatografía en capa fina
IC	Conversión interna
ISC	Entrecruzamiento de sistemas
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
DCM	Diclorometano
bpy	Bipiridina
MeOH	Metanol
THF	Tetrahidrofurano
ACN	Acetonitrilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
DIPA	Diisopropilamina
DIPEA	Diisopropiletilamina
LDA	Diisopropilamiduro de litio
HDMSLi	Hexametildisilazano de litio
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
BzCl	Cloruro de benzoilo
AcCl	Cloruro de acetilo
DLP	Peróxido de lauroilo
PCC	Clorocromato de piridinio
DMPU	<i>N-N'</i> -dimetilpropilenourea
TBSCl	Cloruro de <i>ter</i> -butildimetilsilano
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
ATRA	Atom transfer radical addition

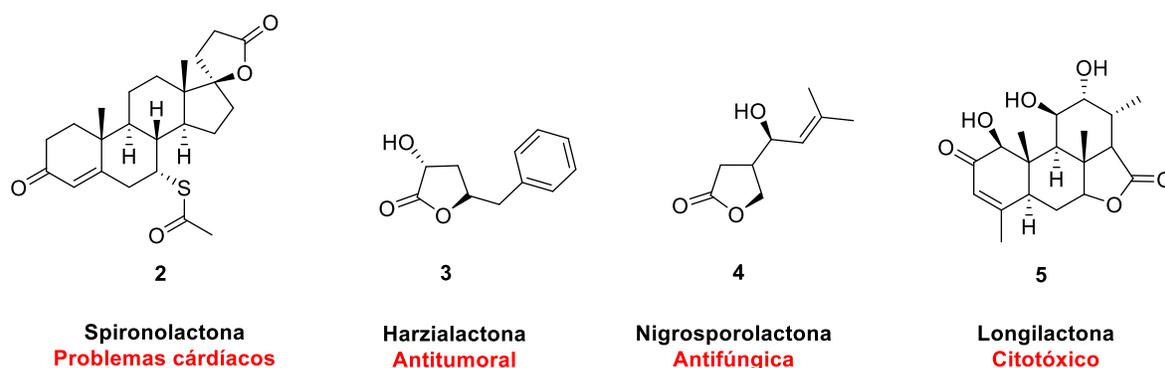
## ANTECEDENTES

### 1. $\gamma$ -Lactonas en productos naturales

Las lactonas son compuestos orgánicos que se caracterizan por tener un éster cíclico en su estructura. Este tipo de compuestos pueden ser clasificados de acuerdo al tamaño del anillo (Figura 1), siendo los ciclos de 5 ( $\gamma$ ) y 6 ( $\delta$ ) las más comunes en la naturaleza, sin embargo, también existen productos naturales con lactonas de más de 10 miembros.<sup>1</sup>



Las  $\delta$ -lactonas son compuestos bastante comunes en productos naturales bioactivos. Por ejemplo, la espirolactona es usada como medicamento para padecimientos cardíacos,<sup>2</sup> la harzialactona como agente antitumoral,<sup>3</sup> mientras que la nigrosporolactona y la longilactona presentan actividad antifúngica<sup>4</sup> y citotóxica,<sup>5</sup> respectivamente (Figura 2).



**Figura 2.** Productos naturales que poseen el núcleo de  $\delta$ -lactona.

<sup>1</sup> Krishna, M.; Sridhar, G.; Syed, T.; Jayaprakash, H. *Synth. Commun.* **2022**, *52*, 37.

<sup>2</sup> Yancy, C.; Jessup, M.; Bozkurt, B.; Butler, J. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62*, 147.

<sup>3</sup> Pawar, V.; Ghosh, S.; Chopade, B.; Shinde, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7243.

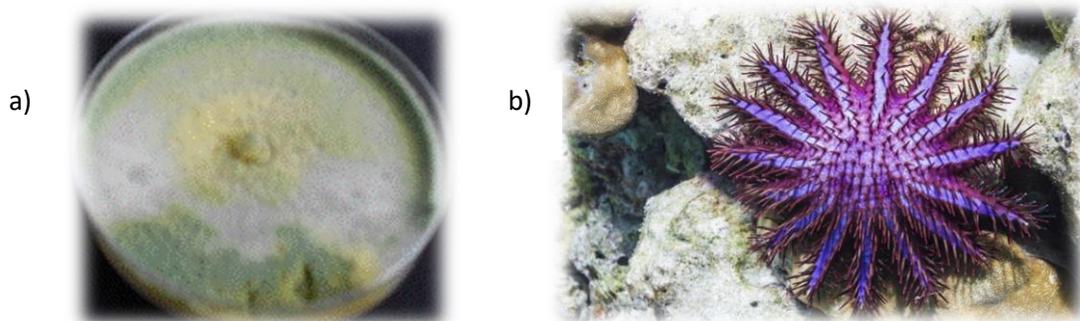
<sup>4</sup> Fukushima, T.; Tanaka, M.; Gohbara, M.; Fujimori, T. *Phytochemistry*. **1998**, *48*, 625.

<sup>5</sup> Thoruwa, C.L.; Kirby, G.C.; Phillipson, J. D.; Warhurst, D.C.; Watt, R. A.; Wright, C. W. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1486.

## 2. Trichoderolidas C-F

Se ha demostrado que el tratamiento de distintos aminoácidos como *L*-triptófano, *L*-treonina y *L*-fenilalanina con diferentes hongos marinos del tipo *Scedosporium apiospermum*,<sup>6</sup> *Dichitomomyces cejpii*<sup>7</sup> y *Pseudallescheria boydii*<sup>8</sup> da lugar a la formación de una gran variedad de productos naturales de los cuales algunos han resultado de interés biológico, ya que muestran tener actividad contra la hepatitis C.

Una clase de hongo que resulta de mucho interés es el *Trichoderma erinaceum*, el cual es aislado de la estrella marina del tipo *Acanthasterplanci*.<sup>9</sup> A partir de este hongo se han logrado aislar más de 180 metabolitos secundarios que han demostrado tener propiedades biológicas de interés (Figura 3).



**Figura 3.** a) Hongo de la especie *Trichoderma erinaceum*; b) Estrella de mar del género *Acanthasterplanci*.

En 2019 el grupo de Lan<sup>10</sup> reportó que a través de la adición de *L*-fenilalanina a un cultivo del hongo *Trichoderma erinaceum* fue posible aislar y caracterizar estructuralmente 10 nuevos compuestos y 16 previamente reportados. De estos nuevos compuestos destacan 4 que son conocidos como *trichoderolidas C-F*, los cuales se caracterizan por tener en su estructura una  $\gamma$ -lactona  $\alpha$ -O- acilada con distintos grupos (Figura 4).

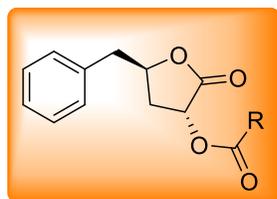
<sup>6</sup> Huang, L. H.; Xu, M. Y.; Li, H. J.; Li, J. Q.; Chen, Y. X.; Ma, W. Z.; Li, Y. P.; Xu, J.; Yang, D. P.; Lan, W. J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4888.

<sup>7</sup> Chen, Y. X.; Xu, M. Y.; Li, H. J.; Zeng, K. J.; Ma, W. Z.; Tian, G. B.; Xu, J.; Yang, D. P.; Lan, W. J. *Mar. Drugs.* **2017**, *15*, 339.

<sup>8</sup> Lan, W. J.; Wang, K. T.; Xu, M. Y.; Zhang, J. J.; Lam, C. K.; Zhong, G. H.; Xu, J.; Yang, D. P.; Li, H. J.; Wang, L. Y. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 76206.

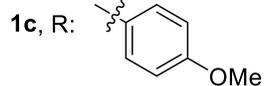
<sup>9</sup> Xie, Z. L.; Li, H. J.; Wang, L. Y.; Liang, W. L.; Liu, W.; Lan, W. J. *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 67.

<sup>10</sup> Guo, Y.-W.; Gong, B.-Q.; Yuan, J.; Li, H.-J.; Mahmud, T.; Huang, Y.; Li, J.-F.; Yang, D.-P.; Lan, W.-J. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 79.

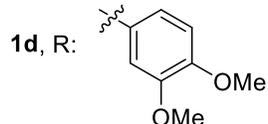


**Trichoderolidas C-F  
(1a-d)**

**1a**, R: Me



**1b**, R: Ph



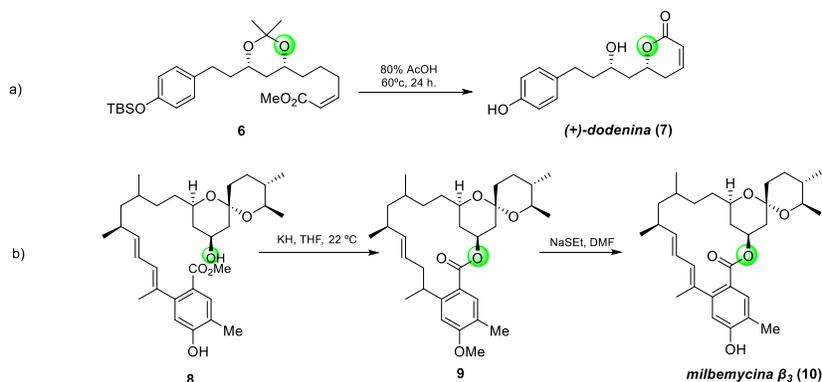
**Figura 4.** Estructura de los Trichoderolidas C-F.

### 3. Síntesis de lactonas

Actualmente se cuenta con varias metodologías sintéticas que nos permiten acceder a lactonas de distintos tamaños y con funcionalidades específicas. A continuación, se describen los métodos más usados y su aplicación en la síntesis total de productos naturales.

#### 3.1 Lactonización de hidroxiésteres

El tratamiento de un hidroxiéster en medio ácido o básico tiene como resultado el ataque del grupo hidróxilo sobre el carbonilo del éster para dar lugar a la formación de una lactona. Estas aproximaciones han sido usadas en la síntesis de la (+)-dodenina<sup>11</sup> y de la milbemycina  $\beta$ -3 (Esquema 1).<sup>12</sup>



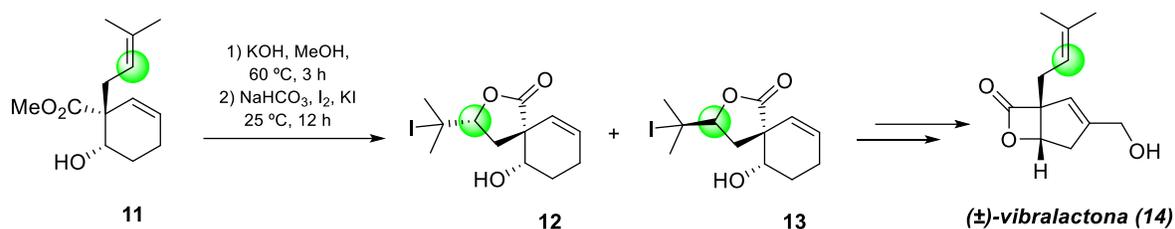
**Esquema 1.** a) Síntesis de la (+)-dodenina (7). b) Síntesis de la milbemycina  $\beta$ -3 (10).

<sup>11</sup> Allais, F.; Ducrot, P.H. *Synthesis* **2010**, *10*, 1649.

<sup>12</sup> Smith, A. B.; Schow, S. R.; Bloom, J. D.; Thompson, A. S.; Winzenberg, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4015.

## 3.2 Yodolactonización

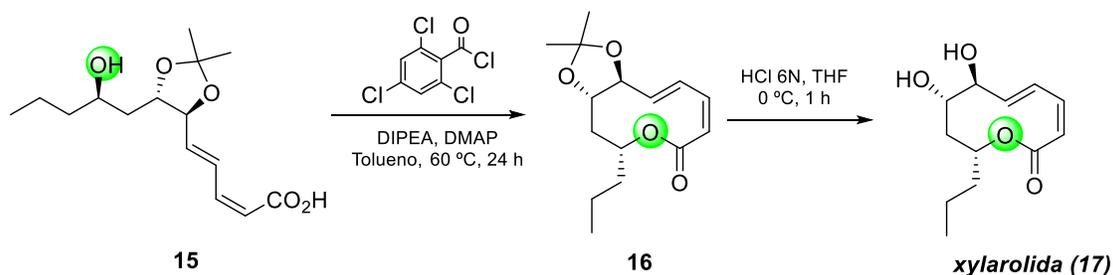
El proceso de yodolactonización involucra la formación de un ión yodonio a través de la adición de yodo a un alqueno, este intermediario reactivo puede ser abierto como consecuencia del ataque del átomo de oxígeno del grupo carboxilato, dando lugar a la formación de una lactona que presenta un átomo de yodo que permite realizar distintas transformaciones químicas. Esta metodología fue empleada por Zhou en la síntesis total de la ( $\pm$ )-vibrallactona (Esquema 2).<sup>13</sup>



Esquema 2. Yodolactonización empleada en la síntesis total de la ( $\pm$ )-vibrallactona.

## 3.3 Macrolactonización de Yamaguchi

La macrolactonización de Yamaguchi es una reacción que generalmente se usa para la preparación de lactonas de tamaño medio a grande. Este método consiste en el tratamiento de hidroxiácidos con DMAP y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo. Un ejemplo de esta reacción es el reportado por Mopuri en la síntesis total de la xylarolida (Esquema 3).<sup>14</sup>



Esquema 3. Macrolactonización de Yamaguchi empleada en la síntesis total del xylarolida.

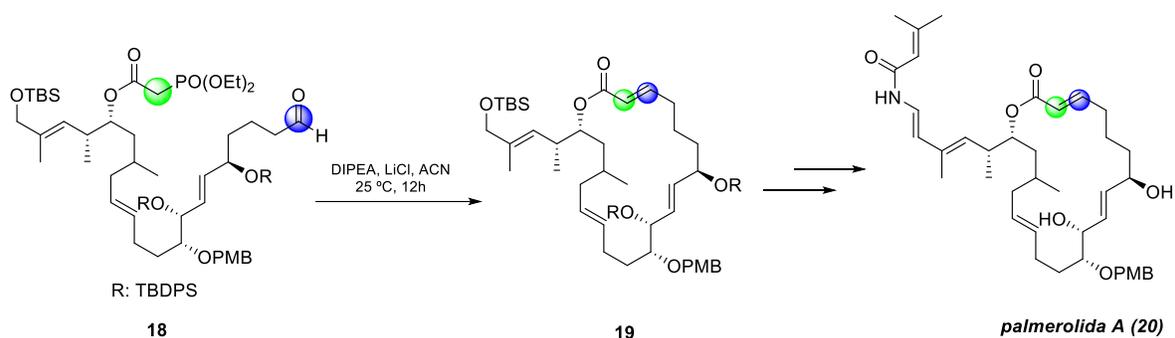
<sup>13</sup> Zhou, Q.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1401.

<sup>14</sup> Mopuri, S.; Palakodety, R. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 150944.

Los métodos descritos hasta este punto coinciden en que todos se basan en la formación del enlace C-O, sin embargo, hay ocasiones en las que esta aproximación no funciona, por lo que es necesario buscar otras estrategias; los métodos que a continuación se discutirán tienen como objetivo resolver ese problema.

### 3.4 Olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)

La olefinación de HWE es un método sintético que se usa para obtener alquenos a partir de compuestos carbonílicos e iluros de fósforo (fosfonatos). En la síntesis de lactonas esta estrategia se puede utilizar para formar el enlace C-C de una lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada. Esa aproximación ha sido usada para la obtención de productos naturales, un ejemplo de esto es la síntesis total de la palmerolida A descrita por Nicolau (Esquema 4).<sup>15</sup>



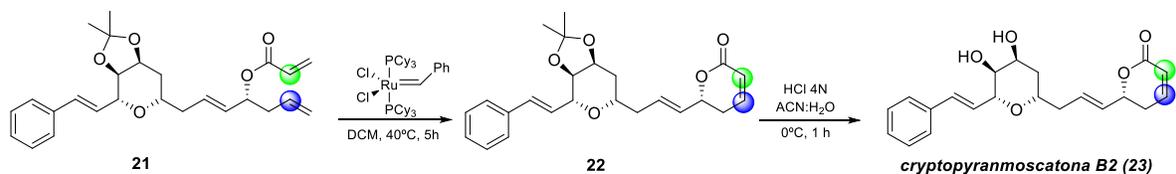
**Esquema 4.** Olefinación de HWE empleada en la síntesis total de la palmerolida A.

### 3.5 Metátesis de cierre de anillo

La metátesis de cierre de anillo es una herramienta poderosa para la formación de enlaces C=C y por tanto de lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Actualmente existen varios tipos de metátesis de alquenos, sin embargo, la metátesis de cierre de anillo resulta particularmente interesante ya que nos permite formar el sistema cíclico de la lactona a través del rearrreglo de los enlaces C-C de los alquenos. Esta aproximación fue usada por Vaithegi en la síntesis total de la cryptopyranmoscatona B2 (Esquema 5).<sup>16</sup>

<sup>15</sup> Nicolaou, K. C.; Sun, Y.; Guduru, R.; Banerji, B.; Chen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3633.

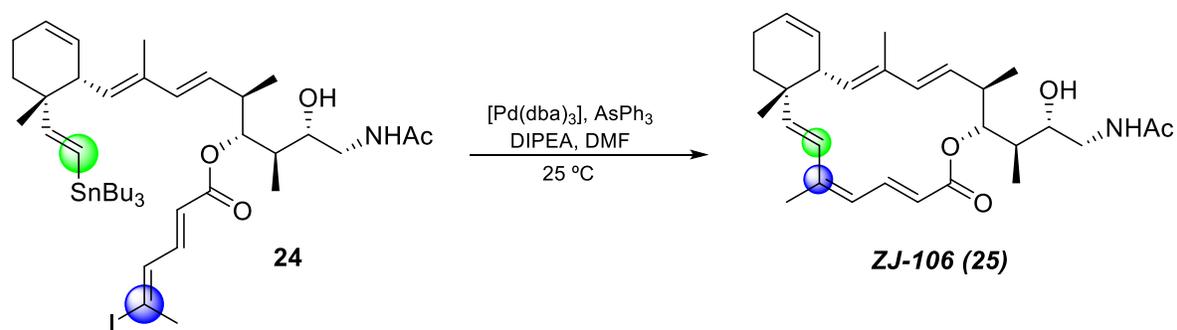
<sup>16</sup> Vaithegi, K.; Prasad, K. R. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2627.



**Esquema 5.** Metátesis de cierre de anillo empleada en la síntesis total de la cryptopyranmoscatona B2.

### 3.6 Acoplamientos C-C

Una de las estrategias más usadas para la formación de enlaces C-C es a través de acoplamientos cruzados con paladio. El acoplamiento entre haluros o triflatos de arilo con compuestos de organoestaño es conocido como el acoplamiento de Stille. Esta metodología fue aplicada por Qian para desarrollar la síntesis total del derivado del producto natural superstolida A conocido como **ZJ-106**, el cual ha demostrado tener actividad anticancerígena (Esquema 6).<sup>17</sup>



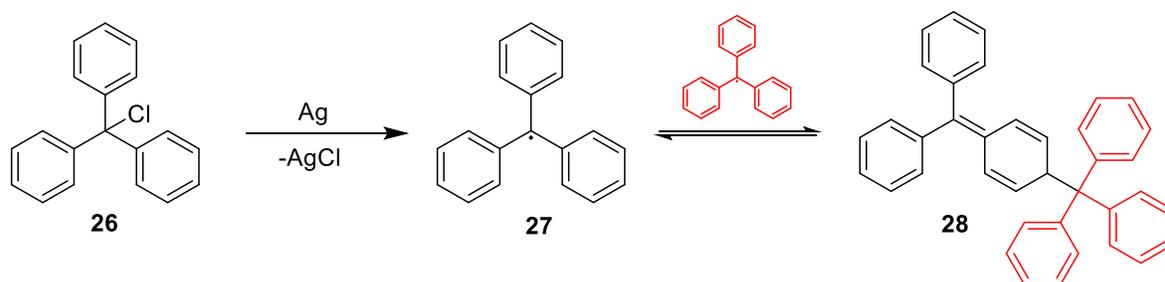
**Esquema 6.** Acoplamiento de Stille usado en la síntesis total de ZJ-106.

<sup>17</sup> Qian, S.; Shah, A. K.; Head, S. A.; Liu, J. O.; Jin, Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *26*, 3411.

## 4. Radicales libres

### 4.1 Generalidades de los radicales libres

Un radical libre es definido como un átomo o molécula que presenta un electrón desapareado y que como consecuencia presentará propiedades paramagnéticas. El descubrimiento de estas especies se atribuye a Gomberg,<sup>18</sup> quien en el año de 1900 describió la formación del radical trifenilmetilo (**27**) a partir de la reacción entre cloruro de trifenilmetilo (**26**) y plata. Dicho radical se encuentra en equilibrio con el dímero **28**, cuya estructura ha sido confirmada por RMN-<sup>1</sup>H.<sup>19</sup>



Esquema 7. Formación y dimerización del radical **27**.

Este tipo de intermediarios reactivos no son exclusivos del átomo de C, en la vida cotidiana del ser humano existen varias moléculas que se encuentran como radicales; como ejemplo de esto, se tiene al monóxido de nitrógeno, dióxido de nitrógeno y el oxígeno triplete, el cual es un biradical.

### 4.3 Generación de radicales libres

A lo largo de los años se han desarrollado distintas moléculas y metodologías que permiten la formación de los radicales libres. Estos procesos generalmente son promovidos por medios térmicos o fotoquímicos.

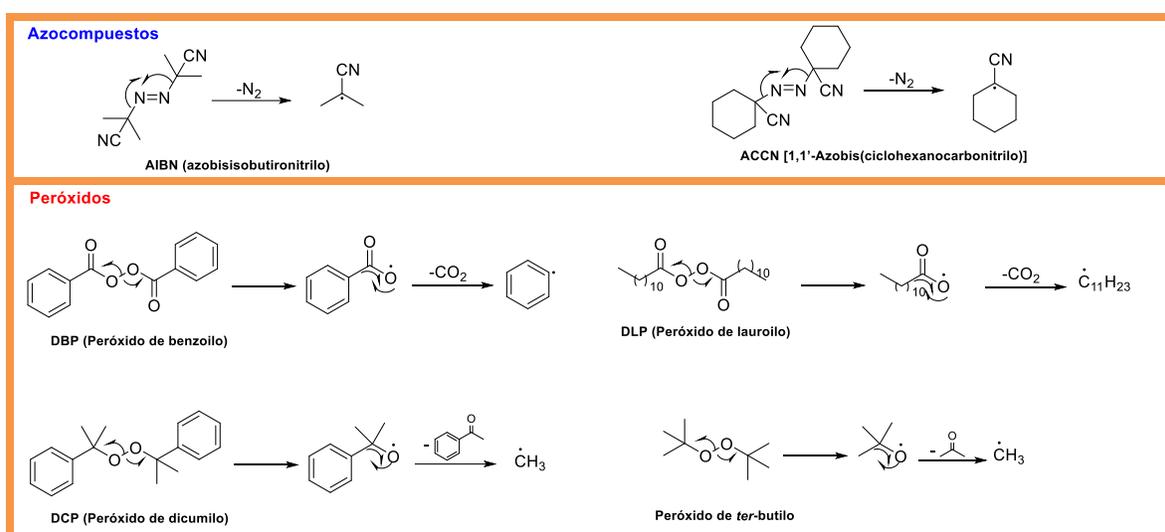
<sup>18</sup> Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757.

<sup>19</sup> Lankamp, H.; Nauta, W. T.; Maclean, C. *Tetrahedron. Lett.* **1968**, *2*, 249.

### 4.3.1 Fragmentación térmica

Para lograr la ruptura de enlaces covalentes se requieren temperaturas que superen los 800 °C, sin embargo, existen moléculas que pueden sufrir rupturas de tipo homolíticas con temperaturas menores a los 150 °C, como consecuencia de su baja energía de disociación de enlace. Como ejemplo de esto se tiene a los azocompuestos y peróxidos, esta aproximación se usa para generar radicales centrados en carbono. En la tabla 1 se encuentran descritos los iniciadores más usados que están basados en los compuestos anteriormente mencionados.

**Esquema 8.** Iniciadores térmicos de radicales libres.



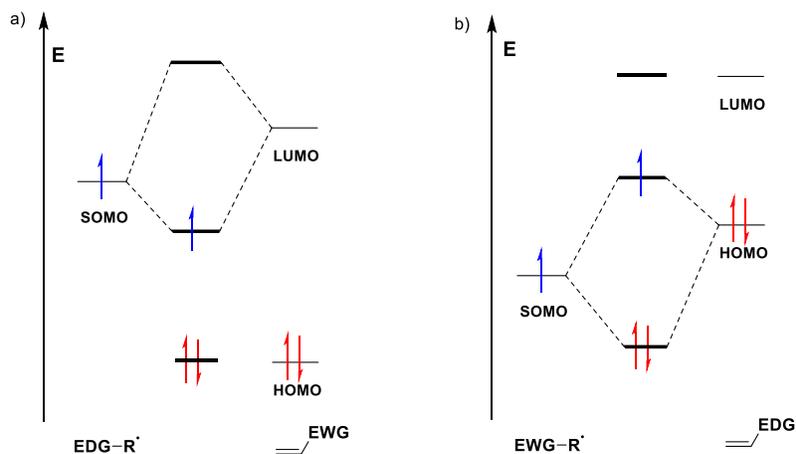
### 4.3.2 Fragmentación fotoquímica

Una alternativa de la aproximación térmica es la fotoquímica en la cual se hace uso de luz visible o ultravioleta cercano (UV). Algunos de los iniciadores más usados son nuevamente los azocompuestos y los peróxidos. Sin embargo, el principal problema de este tipo de iniciación es la poca selectividad que presenta la radiación UV.

### 4.4. Reactividad de los radicales libres

La reactividad de los radicales libres puede ser predicha de acuerdo a la naturaleza electrónica de los sustituyentes que presenten. De manera general, los radicales nucleofílicos son aquellos que presenten grupos electrodonadores (EDG) y

que tienen un orbital SOMO de alta energía que interactúa preferentemente con el LUMO de un alqueno que contenga grupos electroattractores (EWG). Mientras que los radicales electrofílicos son aquellos que contienen grupos electroattractores, por lo que su orbital SOMO será de baja energía e interactuará con el orbital HOMO del alqueno (Figura 5).<sup>20</sup>



**Figura 5.** a) Interacción orbital SOMO-LUMO de un radical nucleofílico; b) Interacción orbital SOMO-HOMO de un radical electrofílico.

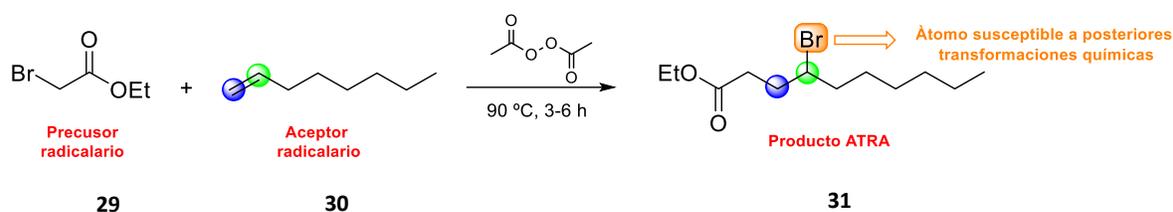
## 4.5 Reacciones de transferencia de átomo

Las reacciones de transferencia de átomo conocidas como ATRA por sus siglas en inglés (Atom Transfer Radical Addition) resulta de bastante interés en la química de radicales ya que por medio de ellas se puede lograr la adición de enlaces C-Het o Het-Het a enlaces múltiples. Los primeros reportes de formación de enlace C-C a través de un proceso ATRA se la tribuye a Kharasch en los que reporta la adición de  $\text{CCl}_4$  y bromoacetato de etilo (**29**) al 1-octeno (**30**).<sup>21,22</sup> Uno de los mayores atractivos de los procesos ATRA radica en que los productos que presentan una alta economía atómica, se encuentran funcionalizados, lo que permite la posibilidad de hacer posteriores transformaciones con ellos (Esquema 9).

<sup>20</sup> Togo, H. *What are free radicals?* in *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*. Togo, H. Elsevier, **2014**. Cap. 1, 20.

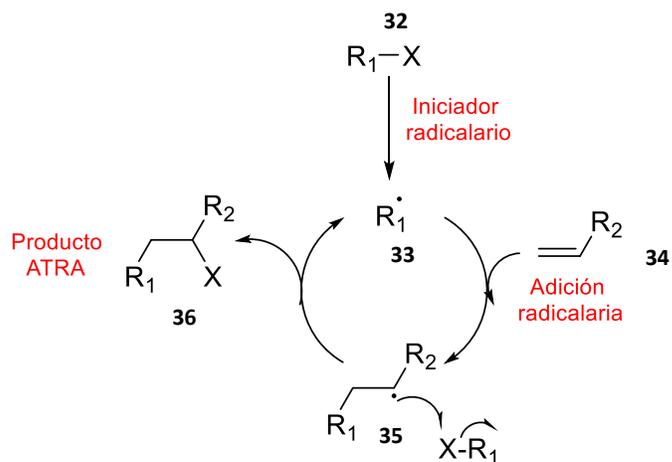
<sup>21</sup> Kharasch, M. S.; Jenson, E. V.; Urry, W. H. *Science* **1945**, *102*, 128.

<sup>22</sup> Kharasch, M. S.; Skell, P. S.; Fisher, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055.



**Esquema 9.** Reacción ATRA entre el bromoacetato de etilo y el 1-octeno.

El mecanismo de reacción propuesto para estas transformaciones comienza con la ruptura homolítica del precursor radicalario **32** por medios fotoquímicos<sup>23</sup> o térmicos,<sup>24</sup> para dar lugar a la formación del radical **33** que subsecuentemente realiza una adición sobre el alqueno **34** para formar **35**, el cual realiza una reacción de sustitución con otra molécula de precursor para así formar el producto ATRA **36**. Es importante aclarar que para que la reacción tenga éxito, la estabilidad del radical **33** debe ser mayor a la de **35** para así favorecer que dicha especie reaccione con **32** y permitir la propagación de la reacción en cadena y así evitar reacciones no deseadas (Esquema 10).



**Esquema 10.** Mecanismo general propuesto para las reacciones ATRA.

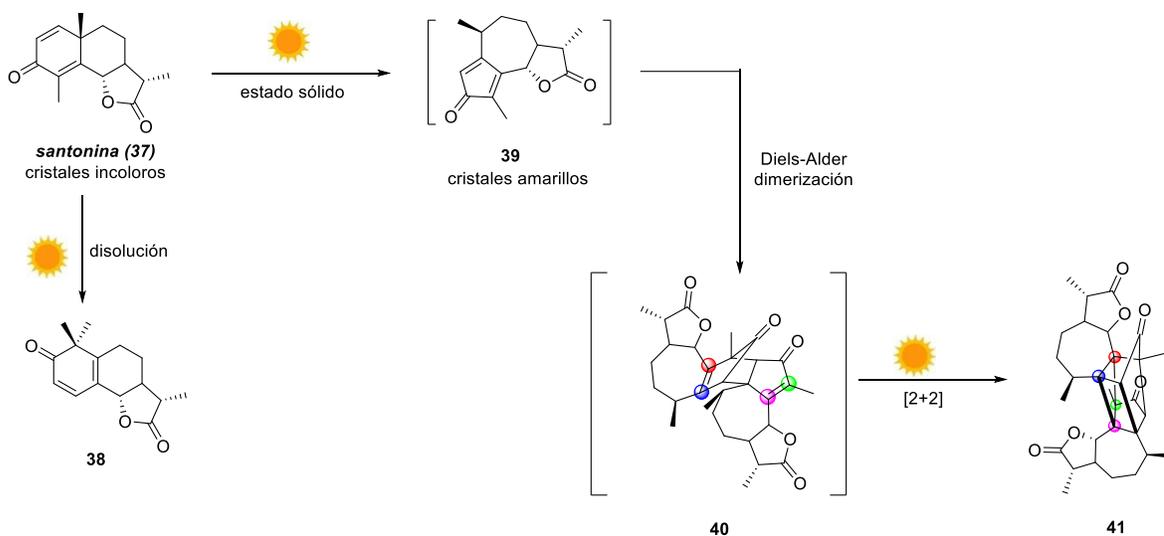
## 5. Fotocatálisis y fotoquímica

La fotoquímica es la rama de la química que se encarga del estudio de los procesos químicos que ocurren como consecuencia de la absorción de luz. Los primeros estudios de esta área datan del año 1834 con el conocido caso de la

<sup>23</sup> Curran, D. P.; Kim, D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5821.

<sup>24</sup> Curran, D. P.; Chen, M. H.; Kim, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2489.

*santonina* (**37**),<sup>25</sup> un producto natural que en condiciones normales se presenta como un sólido blanco. Sin embargo, cuando ésta se disolvía en algún disolvente y al ser expuesto a la luz, adquiría una tonalidad amarilla que culminaba en la formación de un sólido explosivo, esto era causado debido a que la luz promovía reacciones fotoquímicas sobre la santonina (Esquema 11).



**Esquema 11.** Transformaciones fotoquímicas de la santonina.

El desarrollo de pigmentos orgánicos, así como de compuestos de coordinación que presenten absorción en la región visible ha dado lugar a un campo de la química conocido como catálisis fotoredox. Esta área resulta de sumo interés ya que por medio de métodos fotoquímicos se pueden favorecer procesos de transferencia de energía (ET) y de transferencia de un solo electrón (SET), los cuales dan lugar a transformaciones químicas que resultan difíciles de llevar a cabo por métodos convencionales.

Entre los fotocatalizadores más empleados están los complejos de rutenio con ligantes de tipo bipyridina ( $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ ). Además de su uso como fotocatalizadores en química orgánica también han demostrado ser útiles como componentes de celdas solares,<sup>26</sup> terapia fotodinámica<sup>27</sup> y en la fabricación de OLEDs.<sup>28</sup> Los primeros

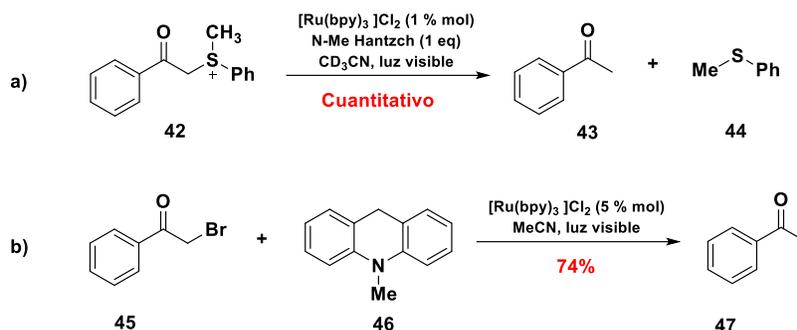
<sup>25</sup> Beeler, A. B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9629.

<sup>26</sup> Kalyanasundaram, K.; Gratzel, M. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *77*, 347.

<sup>27</sup> Howerton, B. S.; Heidary, D. K.; Glazer, E.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8324.

<sup>28</sup> Lowry, M. S.; Bernhard, S. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 7970.

usos de los complejos de rutenio como fotocatalizadores en el área de la química orgánica sintética se remontan a 1978 cuando Kellog<sup>29</sup> reportó la reducción de sales de sulfonio con Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> y el éster de Hantzsch. Otro ejemplo es la reducción de compuestos α-halocarbonílicos con [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> y 9,10-dihidro-10-metilacridina reportada por Fukuzumi en 1990 (Esquema 12).<sup>30</sup>



**Esquema 12.** Uso de fotocatalisis para: a) Reducción de sales de sulfonio (**42**) con una aproximación fotocatalítica; b) Reducción de bromuro fenílico (**45**) con aproximación fotocatalítica.

Sin embargo, el mayor crecimiento de la química fotoredox comenzó en el año 2008, cuando los grupos de investigación de Yoon<sup>31</sup> y MacMillan<sup>32</sup> reportaron una cicloadición intramolecular [2+2] de la dienona **48** y una α-alkilación de aldehídos (**50**), empleando [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> como fotocatalizador, respectivamente. Un año después, Stephenson<sup>33</sup> reportó una metodología fotoredox para realizar reacciones de deshalogenación a partir de α-haloamidas. De los ejemplos analizados destaca **53**, ya que por medio de éste se pudo comprobar que la reacción era radicalaria (Esquema 13).

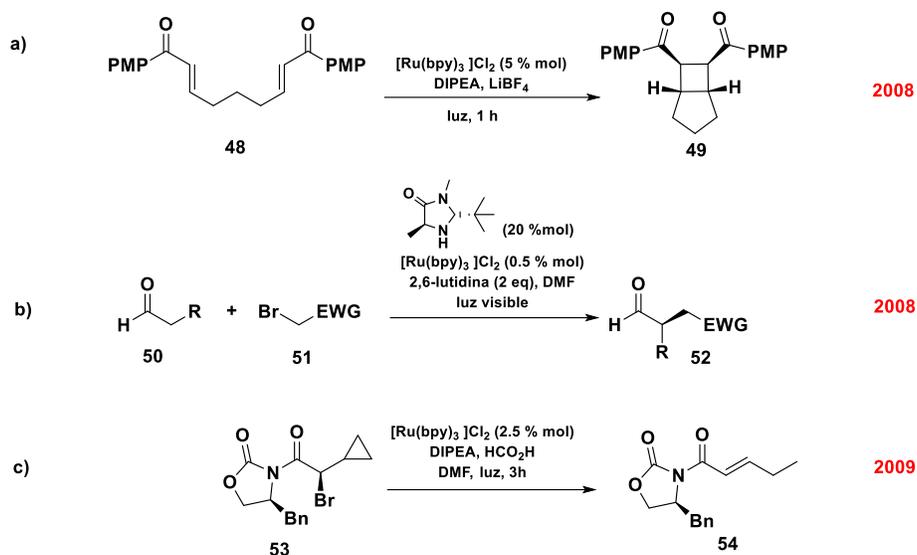
<sup>29</sup> Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. M.; Kellog, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255.

<sup>30</sup> Fukuzumi, S.; Mochizuki, S.; Tanaka, T. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 722.

<sup>31</sup> Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886.

<sup>32</sup> Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77.

<sup>33</sup> Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756.



**Esquema 13.** a) Cicloadición [2+2]; b)  $\alpha$ -alquilación de aldehídos; c) deshalogenación reductiva usando condiciones fotoquímicas.

## 5.1 Fotocatalizadores

Debido a que el área de la química fotoredox ha ido en aumento,<sup>34</sup> se ha requerido el uso de una variedad de fotocatalizadores que sean adecuados para realizar transformaciones específicas. Para que un fotocatalizador sea apto debe cumplir una serie de requisitos, como lo son:<sup>35</sup> **1)** Presentar un máximo de absorción en la región de la luz visible, ya que en esta región la mayoría de las moléculas orgánicas no presentan absorción, por lo tanto se evitan así reacciones colaterales; **2)** El estado excitado debe presentar un tiempo de vida grande para que así pueda llevar a cabo las reacciones deseadas con el sustrato; **3)** Debe presentar un rendimiento cuántico cercano a la unidad para así asegurar que el estado excitado se forme en su totalidad.

Los complejos metálicos de Ru(II)<sup>36</sup> e Ir(III)<sup>37</sup> que contienen ligantes tipo bipyridina encabezan un grupo de fotocatalizadores puesto que éstos han demostrado tener una gran versatilidad en la síntesis orgánica ya que sus

<sup>34</sup> Xuan, J.; Xiao, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828.

<sup>35</sup> Arias, D. M.; McCusker, J. K. *An overview of the Physical and Photophysical Properties of [Ru(bpy)<sub>3</sub>]<sup>2+</sup>*, In *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*; Stephenson, C. R. J.; Yoon, T. P.; Macmillan, D. W. C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2019**, Cap. 1, 2.

<sup>36</sup> Narayanam, J.; Stephenson, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102.

<sup>37</sup> Reckenthaler, M.; Griesbeck, A. G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727.

propiedades redox pueden ser modificadas de acuerdo con los sustituyentes en los ligantes bipyridina (Figura 6).<sup>38</sup>

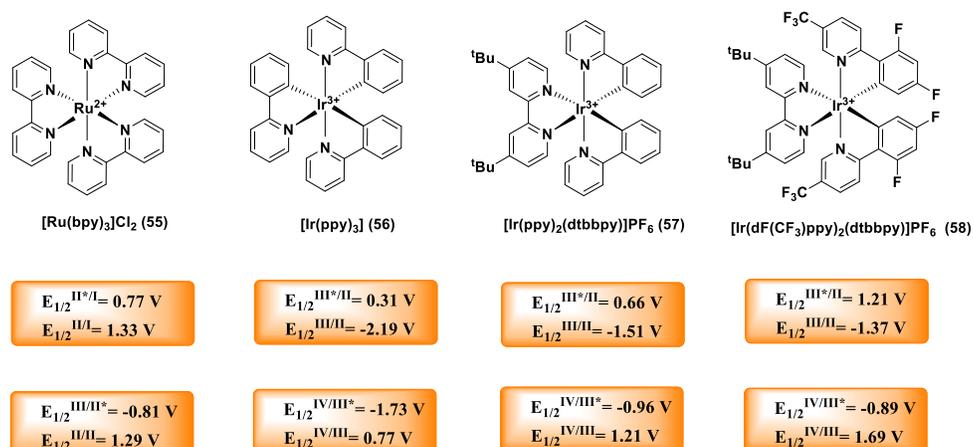


Figura 6. Fotocatalizadores de Ru(II) e Ir(III) y sus propiedades redox.

Por otra parte, existen otras clases de fotocatalizadores que usan cromóforos orgánicos como núcleo. Algunos de los más usados son los iones acridinio (Mes-Acr-Me),<sup>39</sup> eosina Y,<sup>40</sup> cianoarenos (DCN)<sup>41</sup> y fenotiazinas (azul de metileno) (Figura 7).<sup>42</sup> La ventaja que este tipo de fotocatalizadores presentan sobre los de Ru e Ir no radica únicamente en que no presentan un centro metálico en su estructura, sino que pueden presentar valores de oxidación y reducción que permiten explorar nuevas transformaciones sintéticas que con dichos metales no sería posible.

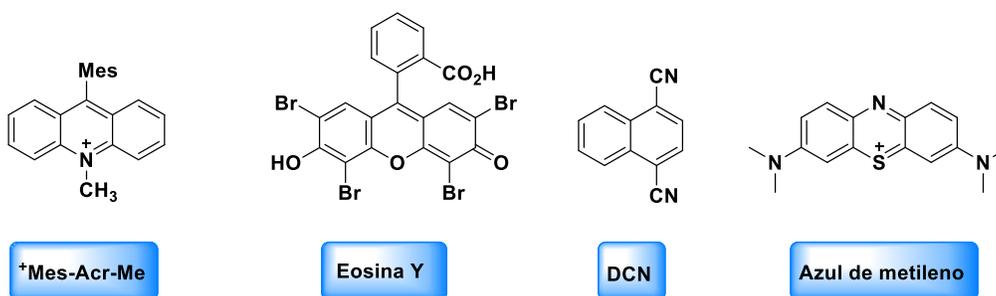


Figura 7. Cromóforos orgánicos usados como fotocatalizadores.

<sup>38</sup> Monos, T. M.; Stephenson, R. J. Photoredox Catalysis of Iridium (III)-Based Photosensitizers, In *Iridium (III) in Optoelectronic and Photonics Applications*. Wiley-VCH: Weinheim, **2017**, Cap. 11, 541.

<sup>39</sup> Xuan, J.; Xia, X.; Zeng, T.; Feng, Z.; Chen, J.; Lu, L.; Xiao, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5653.

<sup>40</sup> Meyer, A.; Jager, S.; Prasad Hari, D.; König, B. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2050.

<sup>41</sup> Albini, A.; Arnold, D. R. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 2985.

<sup>42</sup> Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13286.

## 5.2 Fotoquímica de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$

Para poder explicar el comportamiento fotoquímico de los complejos de  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  primero se necesita entender el comportamiento que pueden presentar las moléculas cuando son expuestas a una fuente de fotones. El diagrama de Jablonski<sup>43</sup> es una herramienta que permite visualizar el proceso de excitación de una molécula y los procesos radiativos o no radiativos mediante los cuales las moléculas regresan a su estado basal (Figura 8).

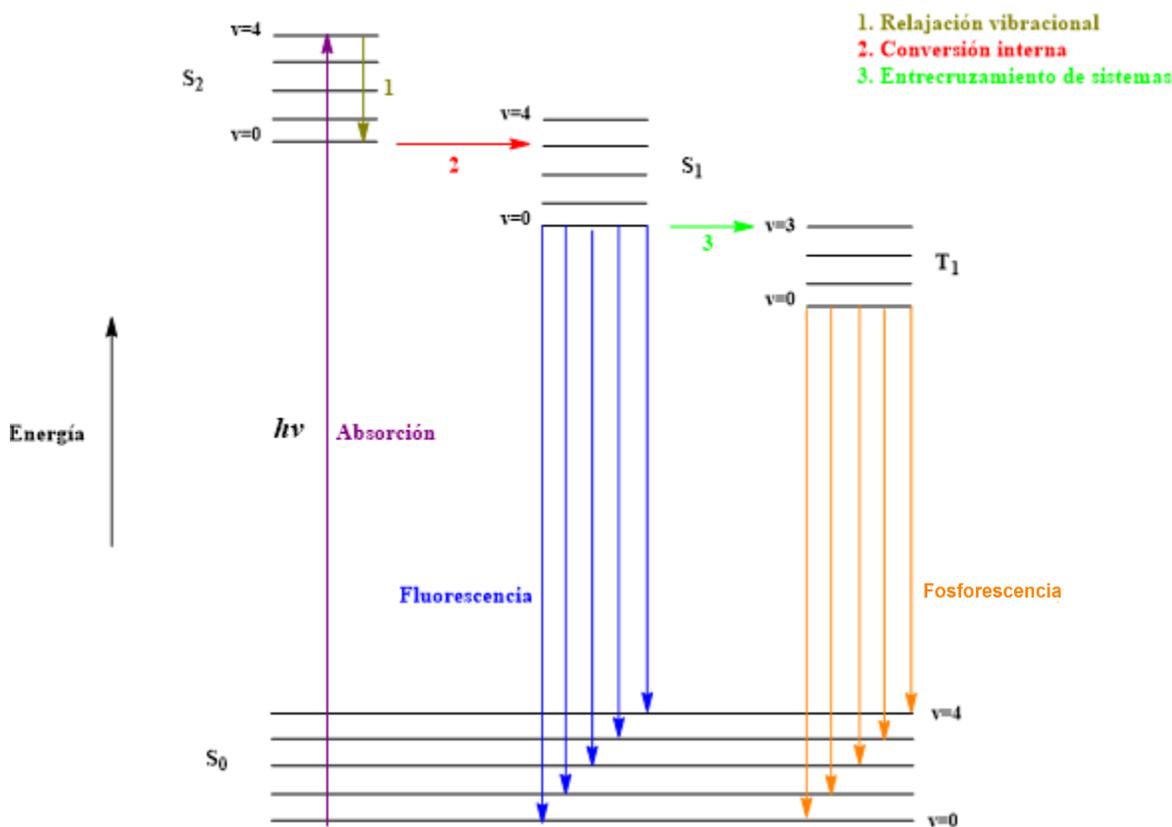


Figura 8. Diagrama de Jablonski.

De acuerdo al diagrama de Jablonski, el fenómeno de luminiscencia se describe de la siguiente manera:

- 1 En un primer paso, la molécula se encuentra en su estado basal ( $S_0$ ) y absorbe un fotón causando la promoción de un electrón a un estado  $S_1$  o  $S_2$ .

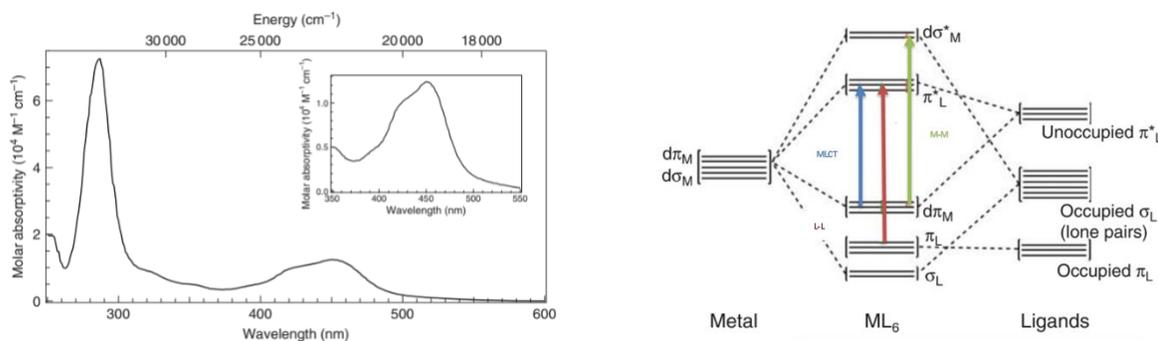
<sup>43</sup> Zimmermann, J.; Zeug, A.; Roder, B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 2964.

- 2 A través de un proceso no radiativo el estado  $S_{2(v=n)}$  se relaja vibracionalmente al estado  $S_{2(v=0)}$ .
- 3 Se da una relajación vibracional entre los estados  $S_2$  y  $S_1$ ; este proceso no radiativo es conocido como conversión interna (IC).
- 4 En este punto existe una competencia entre dos procesos de desactivación, los cuales son:
  - I. Un fenómeno conocido como fluorescencia, el cual es un proceso radiativo en el que se da una transición electrónica desde el estado de menor energía del estado  $S_{1(v=0)}$  al estado basal. Este proceso radiativo se caracteriza por transiciones entre estados de la misma multiplicidad.
  - II. Un proceso no radiativo conocido como entrecruzamiento de sistemas (ISC) que consiste en una transición electrónica prohibida por espín entre un singulete y un triplete, generalmente los estados tripletes tienden a tener tiempos de vida largos debido a que son muy estables como consecuencia de la regla de Hund. Posteriormente el estado  $T_{1(v=0)}$  puede realizar una transición al estado basal, este fenómeno es conocido como fosforescencia.

Lytle<sup>44</sup> reportó las bandas de absorción del complejo  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$  en ACN (Figura 8). En el espectro de absorción se observa una banda (L-L) muy intensa en 285 nm, la cual se encuentra asociada a transiciones de tipo  $\pi_L \rightarrow \pi_L^*$ . En 452 nm se observa otra banda que es asignada a un proceso de transferencia de carga metal-ligante conocida como MLCT (por sus siglas en inglés Metal to Ligand Charge Transfer). En dicho proceso ocurre una transferencia electrónica desde un orbital ubicado en el centro metálico hasta un orbital ubicado en el ligante. Finalmente, en 330 y 350 nm se encuentran otras dos bandas (M-M), estas son de una intensidad muy débil ya que resultan de transiciones de tipo d-d las cuales se encuentran prohibidas por simetría (Figura 9).

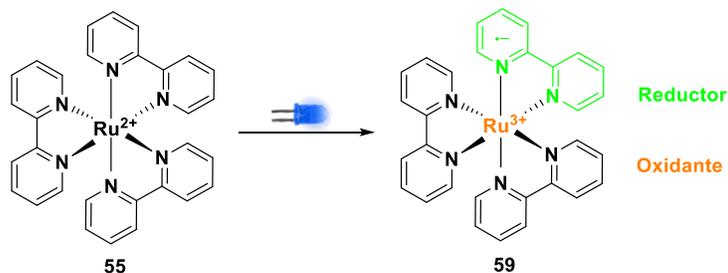
---

<sup>44</sup> Lytle, F.E. Hercules, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 253.



**Figura 9.** a) Espectro de absorción de [Ru(bpy)<sub>3</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>. b) Transiciones posibles en un complejo con geometría octaédrica.

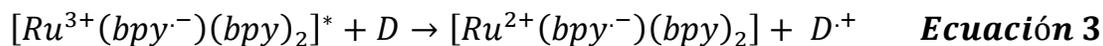
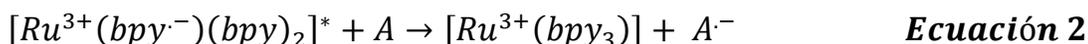
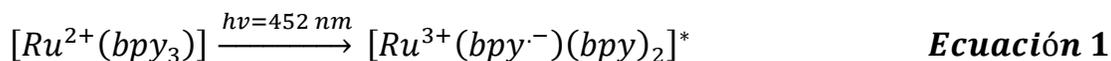
La transición de tipo MLCT da lugar a la formación de una especie excitada del Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (**55**) en la que como consecuencia de la promoción de un electrón ubicado en un OM del metal, este se oxida a Ru<sup>3+</sup>, mientras que el ligante bpy al aceptar este electrón se reduce al radical anión bpy<sup>-</sup> (**59**) (Esquema 14).<sup>45</sup>



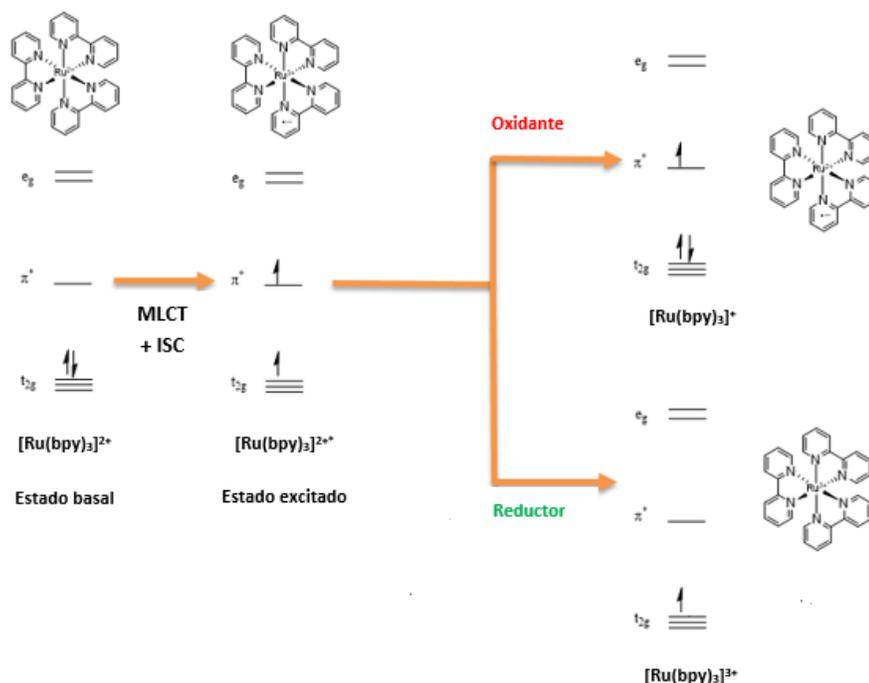
**Esquema 14.** Representación de la transferencia MLCT.

Como consecuencia de este fenómeno el átomo de rutenio se puede comportar como un oxidante (Ecuación 2) mientras que el ligante bpy podrá actuar como un reductor (Ecuación 3), esto, dependiendo del ambiente químico en el que se encuentre.

<sup>45</sup> McCusker, J. K. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 876.



Como se mencionó anteriormente, la absorción de un fotón por parte de  $Ru(bpy)_3^{2+}$  da lugar a una transición electrónica de tipo MLCT; dicha transición tiene como consecuencia la ocupación de un estado singulete MLCT ( $^1MLCT$ ), el cual a través de un proceso no radiativo conocido como entrecruzamiento de sistemas (ISC) da lugar a la población del estado triplete MLCT de menor energía ( $^3MLCT$ ). Estos estados presentan tiempos de vida altos, por lo tanto, pueden participar en los mecanismos de transferencia de energía y de transferencia de un solo electrón (Figura 10).<sup>46</sup>

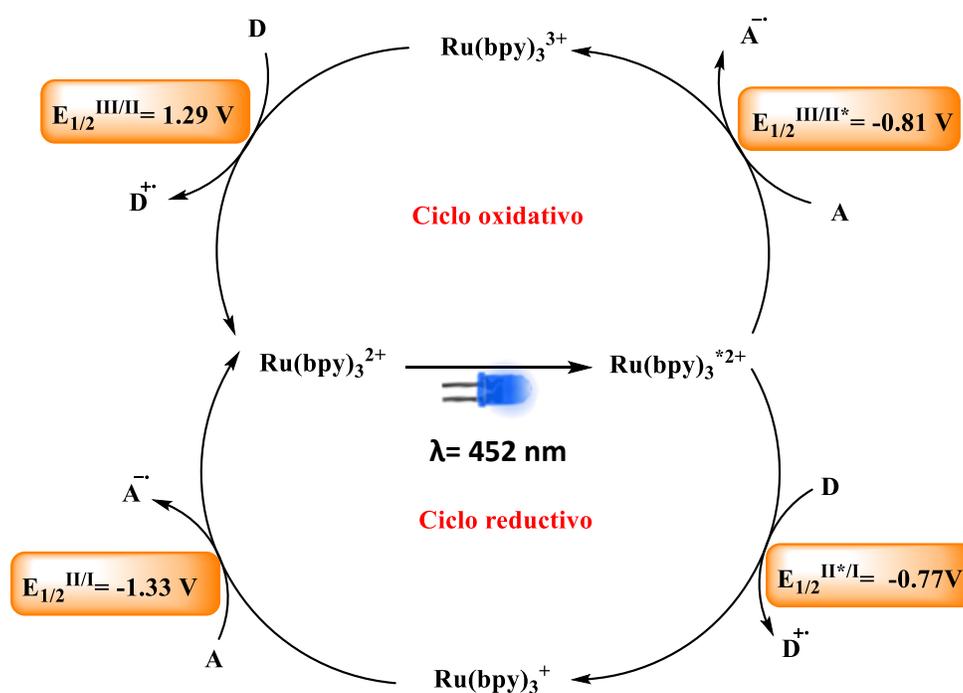


**Figura 10.** Descripción de la fotoquímica del  $Ru(bpy)_3^{2+}$  con orbitales moleculares.

Otro aspecto que es importante destacar del estado  $^3MLCT$  son sus propiedades redox ya que estas son mayores que en su estado basal. Como ejemplo de esto, a la semireacción  $[Ru(bpy)_3]^{3+} + e^- \rightarrow [Ru(bpy)_3]^{*2+}$  se le asigna un

<sup>46</sup> Romero, N.; Nicewicz, D.A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.

valor de potencial de reducción de -0.81 eV mientras que al mismo proceso en el estado basal se le asigna un potencial de 1.29 eV.<sup>47</sup> Esto es indicativo de que en efecto el estado excitado presenta un mayor carácter reductor por lo que podría participar en un ciclo oxidativo en el que  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{*2+}$  es capaz de reducir a un aceptor **A** para así generar al radical anión  $\text{A}^-$  y a la especie  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$ , la cual al ser un oxidante fuerte puede aceptar un electrón de un donador **D** dando lugar a la formación del radical catión  $\text{D}^+$  y al fotocatalizador en su estado basal. Por otra parte,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{*2+}$  también puede participar en un ciclo reductor en el que acepta un electrón de un donador **D** para formar el radical catión  $\text{D}^+$  y a la especie reducida  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ , que será oxidada por un aceptor **A** y dar lugar a la formación del radical anión  $\text{A}^-$  y al fotocatalizador en su estado basal (Figura 11).<sup>48</sup>



**Figura 11.** Ciclo oxidativo y reductor para  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ .

Es importante destacar que las especies que participan en los ciclos redox denotadas como aceptor (**A**) y donador (**D**), pueden ser los precursores de los radicales libres o bien algún reductor/ oxidante de sacrificio que se añade a la reacción. Algunos de los oxidantes más usados son los dinitrobenzenos,

<sup>47</sup> Bock, C.R; Connor, J. A.; Gutierrez, A. R.; Meyer, T. J.; Whitten, D. G.; Sullivan, B.P.; Nagle, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4815.

<sup>48</sup> Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.

dicianobencenos y sales de arildiazonio, mientras que las aminas terciarias son los reductores más usados.

## 6. Aplicaciones sintéticas de la catálisis fotoredox desarrolladas en el grupo de investigación

A continuación, se procederá a comentar sobre como nuestro grupo de laboratorio ha hecho uso de la catálisis fotoredox para desarrollar metodologías y su subsecuente uso en la síntesis total de productos naturales.

### 6.1 Formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos

#### 6.1.1 Versión térmica

Los compuestos 1,4-dicarbonílicos son una clase de moléculas orgánicas que tienen mucha importancia en el área de la química orgánica heterocíclica ya que a través de ellos se puede acceder a sistemas heterocíclicos aromáticos como furano,<sup>49</sup> pirrol<sup>50</sup> y tiofeno.<sup>51</sup> Sin embargo, los métodos clásicos que se usan para obtener estos sistemas, como la reacción entre un  $\alpha$ -halocarbonilo y un enolato son muy poco prácticos debido al gran número de reacciones en competencias que existen. Recientemente, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una metodología radicalaria-iónica que permite acceder a esta clase de compuestos a través de un proceso ATRA.<sup>52</sup> El tratamiento de un yoduro de alquilo **60** y acetato de vinilo (**61**) en presencia de un iniciador radicalario como Et<sub>3</sub>B o DLP en reflujo de 1,2-DCE da lugar a la formación inicial del aducto **62**, resultado de la adición radicalaria y transferencia de átomo. Dicho intermediario es inestable y deriva en la eliminación del átomo de yodo y la hidrólisis del acetato, resultando en la generación del compuesto 1,4-dicarbonílico **63** (Esquema 15).

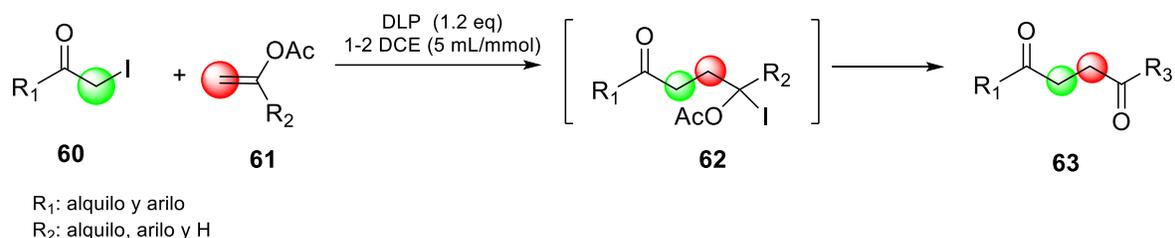
---

<sup>49</sup> Cooper, C. S.; Klock, P. L.; Chu, D. T. W.; Fernandes, P. B. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1246.

<sup>50</sup> Trost, B. M.; Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801.

<sup>51</sup> Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Segal, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 5277.

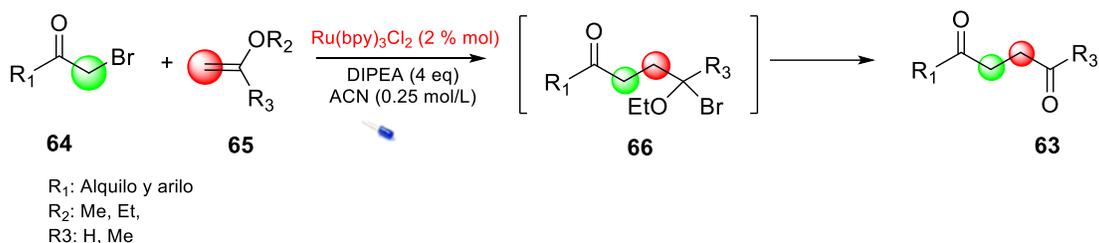
<sup>52</sup> Peralta-Hernández, E.; Blé-González, E. A.; Gracia-Medrano-Bravo.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2234.



**Esquema 15.** Obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos a través de una secuencia radicalaria-iónica de tipo térmica

### 6.1.2 Versión fotoredox

Debido al creciente impacto de la catálisis fotoredox en la química orgánica, en nuestro grupo de investigación se reportó una metodología fotoredox para la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos empleando  $Ru(bpy)_3Cl_2$  como fotocatalizador y luz azul.<sup>53</sup> Al igual que la versión térmica éste es un proceso ATRA con la diferencia de que el  $Ru(bpy)_3Cl_2$  en un estado excitado es el encargado de generar el radical en el bromuro de alquilo **64** el cual se adiciona sobre el aceptor radicalario **65**. Subsecuentemente, un proceso ATRA da lugar a la formación de **66**, el cual colapsa para permitir la formación del compuesto 1,4-dicarbonílico deseado (**63**). Aplicando esta metodología fue posible la obtención de  $\gamma$ -cetoaldehídos,  $\gamma$ -dicetonas y  $\gamma$ -cetoésteres (Esquema 16).

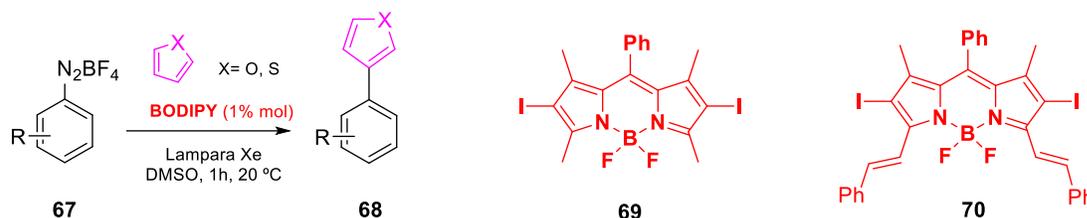


**Esquema 16.** Obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos a través de una secuencia radicalaria-iónica de tipo fotoredox.

El uso de pigmentos orgánicos como fotocatalizadores es un área de sumo interés en la química fotoredox, ya que estos compuestos al no tener un metal presente en su estructura resultan muy atractivos para su uso, además de que permiten realizar transformaciones que con Ru e Ir no son posibles. Un ejemplo de esto son los 4,4-difluoro-4-boro-3a,4a-diaza-s-indacenos mejor conocidos como

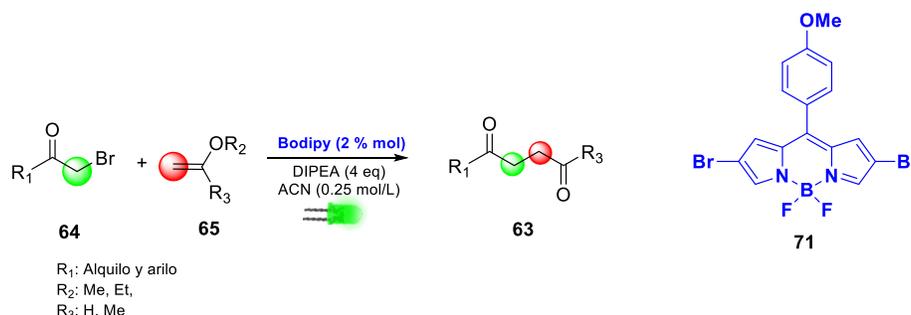
<sup>53</sup> García-Santos, W. H.; Mateus-Ruiz, J. B.; Cordero-Vargas, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4092.

BODIPY. La actividad fotocatalítica de esta familia de compuestos ha sido comprobada en la formación de enlaces C-C. Por ejemplo, Zhao<sup>54</sup> reportó la arilación de heteroareños con sales de diazonio (**67**), empleando como fotocatalizadores a los derivados yodados de BODIPY **69** y **70**. (Esquema 17).



**Esquema 17.** Arilación de heteroareños empleando derivados de BODIPY como fotocatalizador.

Debido a esto, en el grupo de investigación se desarrolló una metodología fotoredox para obtener compuestos 1,4-dicarbonílicos empleando luz verde y un fotocatalizador basado en el núcleo de BODIPY (**71**) (Esquema 18).<sup>55</sup>



**Esquema 18.** Obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos a través de una secuencia radicalaria-iónica empleando un BODIPY como fotocatalizador.

## 6.2 Formación de dihidrofuranos

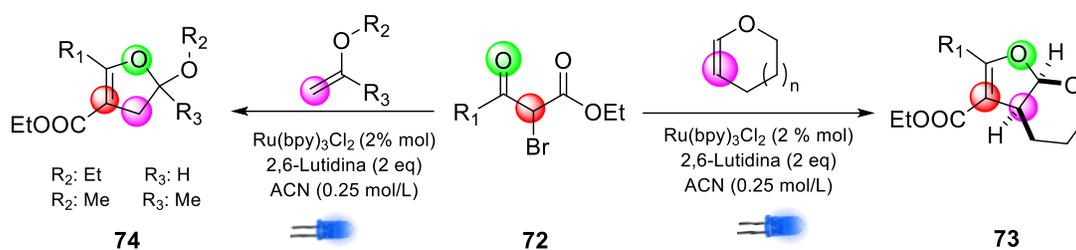
Los dihidrofuranos son una clase importante de compuestos orgánicos que pueden ser encontrados en productos naturales por lo cual resultan de interés sintético en el área de la química orgánica.<sup>56</sup> Otra aplicación que se ha dado a la catálisis fotoredox en nuestro grupo de investigación es la formación de dihidrofuranos sustituidos (**73** y **74**), a partir de 2-bromo-3-cetoésteres (**72**) como

<sup>54</sup> Huang, I.; Zhao, J. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 23377.

<sup>55</sup> García-Santos, W.; Ordóñez-Hernández, J.; Farfán-Paredes, M.; Castro-Cruz, H.; Ruvalcaba-Macías, N.; Farfán, N.; Cordero-Vargas, A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 16315.

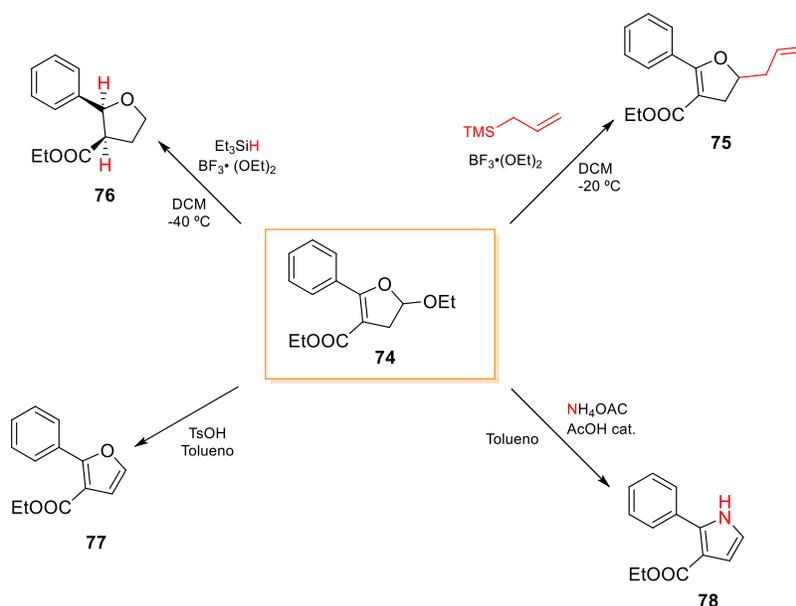
<sup>56</sup> Ma, J.; Shu, W.; Zheng, K.; Ni, F.; Yin, G.; Wu, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4976.

precursores radicalarios y éteres de enol como aceptores radicalarios en presencia de  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  como fotocatalizador (Esquema 19).<sup>57</sup>



**Esquema 19.** Obtención de dihidrofuranos a partir de una metodología fotoredox.

Uno de los mayores atractivos de esta metodología es la presencia de un grupo acetal en el C-2 del dihidrofurano, el cual permite hacer distintas transformaciones químicas (Esquema 15). Como ejemplo, **69** puede ser transformado en el furano **77** o el pirrol **78** mediante el tratamiento con *p*-TsOH o bien con  $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{AcOH}$ , respectivamente (Esquema 20).



**Esquema 20.** Funcionalización del grupo acetal del dihidrofurano **74**.

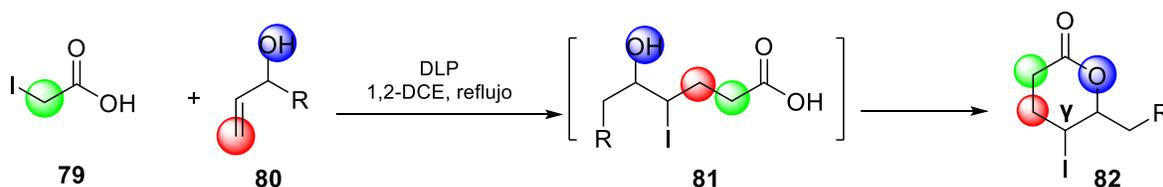
+

<sup>57</sup> Victoria-Miguel, J.; García-Santos, W.; Cordero-Vargas, A. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9088.

## 6.3 Yodolactonización radicalaria intermolecular

### 6.3.1 Versión térmica

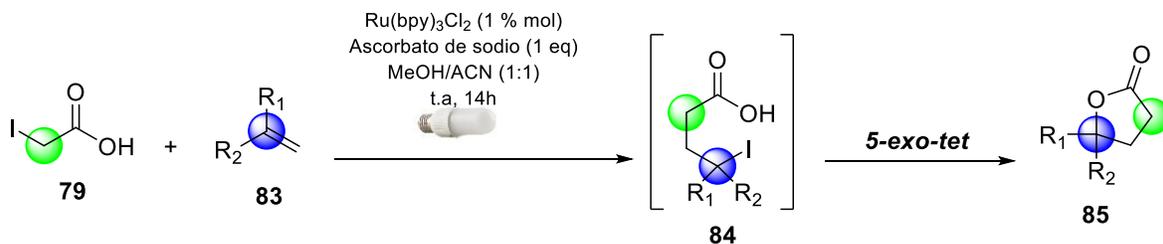
En nuestro grupo de investigación se desarrolló una yodolactonización radicalaria intermolecular para obtener  $\delta$ -lactonas a través del tratamiento de ácido yodoacético (**79**) y alcoholes alílicos (**80**), en presencia de un iniciador radicalario como el DLP en reflujo de 1,2-DCE (Esquema 21).<sup>58</sup> Además de permitirnos acceder a lactonas, esta metodología tiene la ventaja de que al tratarse de un proceso ATRA, permite mantener un átomo de yodo en la posición  $\gamma$ , el cual puede ser susceptible a varias transformaciones químicas.



Esquema 21. Yodolactonización radicalaria intermolecular de tipo térmica.

### 6.3.2 Versión fotoredox

Tomando como base el trabajo de Kokotos<sup>59</sup> en el que describe la formación de  $\gamma$ -lactonas con una aproximación fotoredox a través del tratamiento de ácido yodoacético con olefinas en presencia de ascorbato de sodio y  $\text{Ru}^{2+}$  (Esquema 22), se propuso que si se utilizaba un exceso de **79** se podría minimizar el producto de la ciclación 5-*exo-tet* de **84** y favorecer así la formación de una  $\delta$ -lactona.

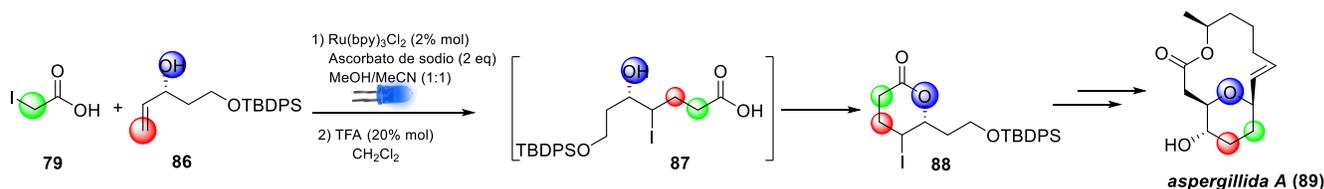


Esquema 22. Obtención de  $\gamma$ -lactonas a partir de una metodología fotoredox a partir de la metodología de Kokotos.

<sup>58</sup> León-Rayó, D.; Morales-Chamorro, M.; Cordero-Vargas, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 1739.

<sup>59</sup> Triandafillidi, I.; Kokotou, M.; Kokotos, C. *Org. Lett.* **2018**, 20, 36.

Haciendo una pequeña modificación de las condiciones originales que reporta Kokotos se pudo desarrollar una metodología para poder realizar la yodolactonización radicalaria intramolecular y poder obtener así el intermediario **87**, que mediante un tratamiento ácido formó la  $\delta$ -lactona **88**, un intermediario clave durante la síntesis total de la aspergillida A (Esquema 23).<sup>60</sup>

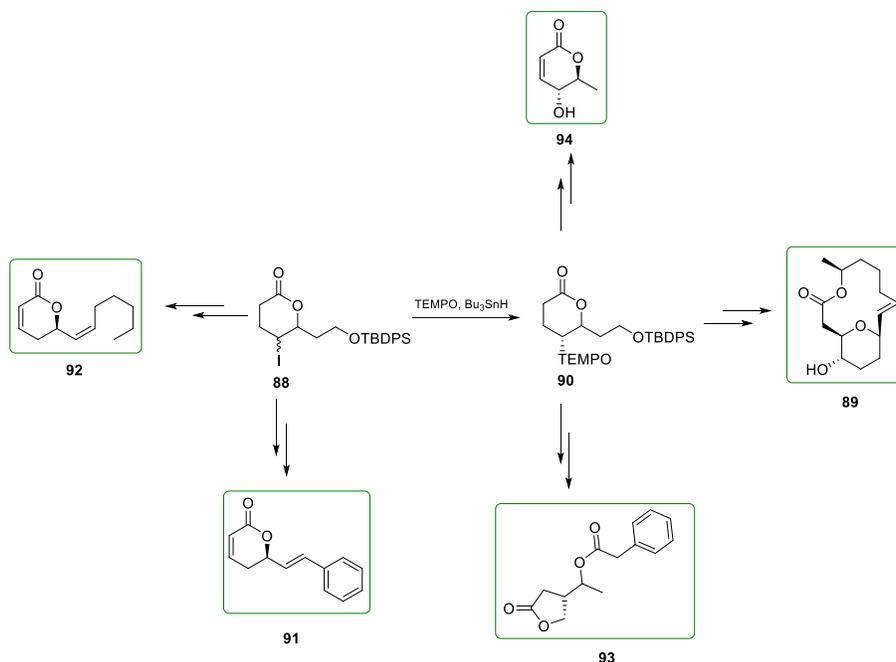


**Esquema 23.** Obtención de  $\delta$ -lactonas a partir de una metodología fotoredox.

Como se mencionó anteriormente, la  $\delta$ -lactona **88** es un intermediario importante en la síntesis total de **89**; una vez obtenido **88**, fue tratada con TEMPO y  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  para poder realizar un intercambio radicalario e incorporar el fragmento de TEMPO en el carbono  $\gamma$  de **88**. Esta aproximación ha sido bastante explorada por nuestro grupo de investigación en el área de la síntesis total de productos naturales. Otro ejemplo del potencial de esta metodología es el que reporta Fuentes-Pantoja y Cordero-Vargas<sup>61</sup> en el que el enantiómero del alcohol alílico **86** funciona como materia prima para la obtención de productos naturales como la (*R*)-goniothalamina (**91**), (*R*)-argentalactona (**92**) y la nigrosporalactona B (**93**) y la (-)-osmundalactona (**94**) (Esquema 24).

<sup>60</sup> Mateus-Ruiz, J.; Cordero-Vargas, A. *J. Org. Chem.* **2019**, *18*, 11848.

<sup>61</sup> a) Fuentes-Pantoja, F.; Cordero-Vargas, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022, 4433. b) Fuentes-Pantoja, F.; Cordero-Vargas, A. *Synthesis* **2021**, 53, 4433.



**Esquema 24.** Galería de productos naturales obtenidos empleando una yodolactonización radicalaria intramolecular fotoredox.

Con base en los resultados expuestos del trabajo en nuestro grupo de investigación podemos afirmar que la catálisis fotoredox es una herramienta valiosa que nos permite desarrollar metodologías para acceder a sistemas químicos específicos y que además podemos aplicar en la síntesis total de productos naturales. Por lo que es de nuestro interés aplicar la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos como etapa clave en la síntesis total de los trichoderolidas C-F, ya que estos resultan tener un gran atractivo farmacológico y sintético.

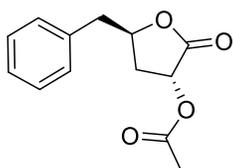
## OBJETIVOS

### Objetivo general

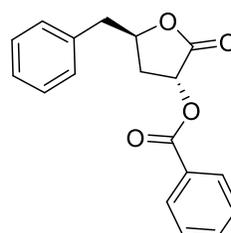
- Llevar a cabo la síntesis total de los trichoderolidas C-F (Figura 12) empleando como etapa clave la preparación de un compuesto 1,4-dicarbonílico mediante una reacción radicalaria fotoredox.

### Objetivos específicos

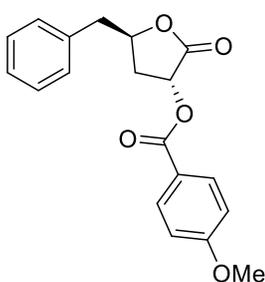
- Sintetizar el precursor del paso clave de la síntesis total a partir de una reacción de metilación de Tebbe.
- Sintetizar los compuestos **1a-d** de forma racémica.
- Explorar la síntesis estereoselectiva de la lactona **96** a partir de un  $\gamma$ -cetoéster y distintos sistemas reductores.



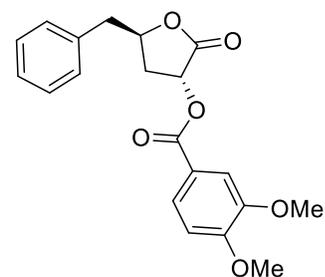
*trichoderolida C*  
**1a**



*trichoderolida D*  
**1b**



*trichoderolida E*  
**1c**

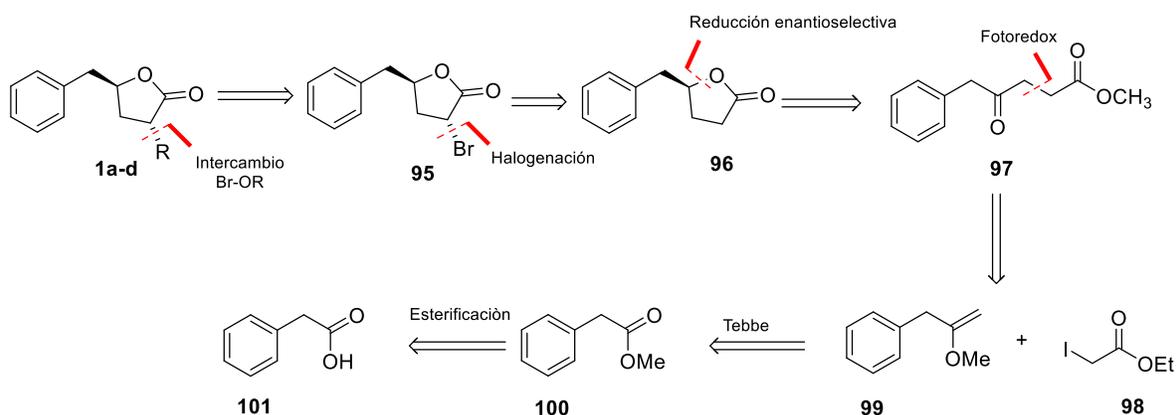


*trichoderolida F*  
**1d**

**Figura 12.** Estructura de las trichoderolidas C-F (**1a-d**).

## METODOLOGÍA

Para la síntesis total de las tricoderolidas C-F (**1a-d**) se propuso la incorporación de los grupos acetilo y benzoilo mediante un intercambio de un átomo de bromo. La bromación de la lactona **95** se realizará mediante la formación de su correspondiente enolato y su subsecuente tratamiento con  $\text{Br}_2$  o NBS. La  $\delta$ -lactona **96** se obtendrá por medio de una reducción estereoselectiva del carbonilo de cetona en **97**. Para la preparación del compuesto 1,4-dicarbonílico **97**, se aplicará una metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación, entre el yodoacetato de etilo (**94**) y el aceptor radicalario **99**, que será preparado mediante una esterificación y una subsecuente reacción de Tebbe sobre el ácido fenilacético (**101**) (Esquema 25).

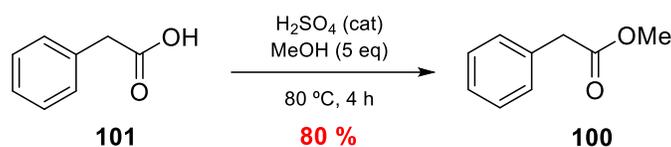


Esquema 25. Ruta sintética propuesta para la síntesis total de las tricoderolidas C-F.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

El trabajo sintético comenzó con la preparación del aceptor radicalario **99**. Para la obtención de dicho intermediario se realizó una reacción de esterificación a partir del ácido fenil acético (**101**). Luego de evaluar distintas condiciones se encontró que el uso de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ <sup>62</sup> generó el producto deseado con un 80% de rendimiento (Tabla 1).

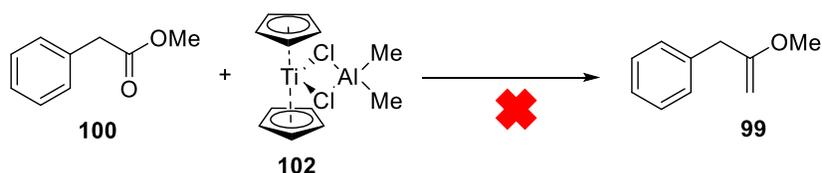
**Tabla 1.** Optimización de las condiciones de esterificación del ácido fenil acético (**101**)



Experimento	Ácido	Tiempo (h)	T (°C)	Rendimiento (%)
1	$\text{H}_2\text{SO}_4$	4	80	80
2	HCl	4	80	50
3	$\text{H}_3\text{PO}_4$	4	80	60

Una vez obtenido y caracterizado el éster **100** se procedió a efectuar una reacción de metilación de Tebbe (**102**).<sup>63</sup> Para lograr esto se hicieron ensayos con distintas condiciones de reacción, sin embargo, no se pudo obtener el producto deseado ya que se obtuvieron mezclas de reacción muy complejas o se recuperó materia prima (Tabla 2).

**Tabla 2.** Optimización de las condiciones de metilación en **100** usando **102**.

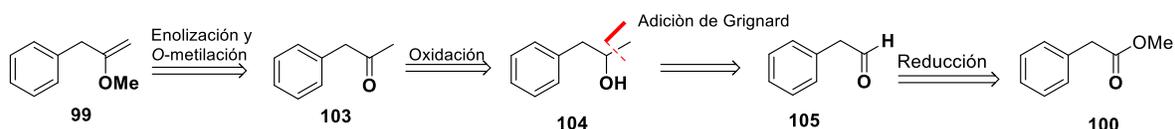


Experimento	Disolvente	Eq. Tebbe	T (°C)	Rendimiento
1	THF	1.09	-20	Mezcla compleja
2	THF	2	-20	Mezcla compleja
3	THF	2	70	Mezcla compleja
4	Tolueno	1.5	-40	Materia prima

<sup>62</sup>Pushpan, P.; Boja P.; Sunil, K; Raveendra, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, 48, 998.

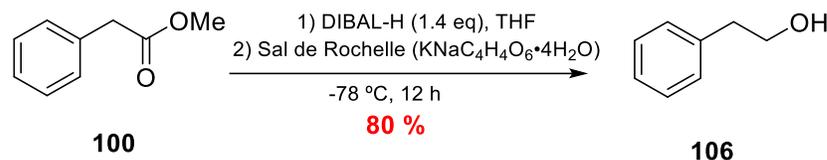
<sup>63</sup> a) Maziarz, E.; Furman, B. *Tetrahedron* **2014**, 70, 1651. b) Bales, B.; Horner, J.; Huang, X.; Newcomb, M.; Crich, D.; Greenberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3623.

Debido a que la aproximación para obtener el aceptor radicalario **99** a través de una reacción de Tebbe no fue exitosa, se planteó una nueva ruta sintética. Se propuso que el aceptor **99** podría ser formado a través de la formación del enolato cinético de **103** y su subsecuente captura con un agente metilante de naturaleza “dura”, para así favorecer la *O*-alquilación sobre la *C*-alquilación. La cetona **103** podría ser formada a través de la oxidación del alcohol **104**, el cual se formaría a través de la reducción selectiva con DIBAL-H de **100** y una subsecuente adición de MeMgBr (Esquema 26).



**Esquema 26.** Ruta sintética propuesta para la obtención del aceptor **99** a través de la formación de un enolato cinético y subsecuente *O*-alquilación.

Para la nueva ruta planteada, el éster **100** era muy útil ya que a través de una reducción selectiva se podría obtener el aldehído **105**. Como agente reductor se hizo uso de una disolución de DIBAL-H,<sup>64</sup> a una temperatura de  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  para favorecer la formación del hemiacetal y evitar una posterior reducción hasta el alcohol **106**. Sin embargo, a pesar de efectuar la reacción a temperaturas menores a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  y realizar el quenching a la misma temperatura, siempre se obtuvo de manera consistente el alcohol **106** con un rendimiento del 80 % (Esquema 24).



**Esquema 27.** Obtención del alcohol **106** a través de una reducción con DIBAL-H.

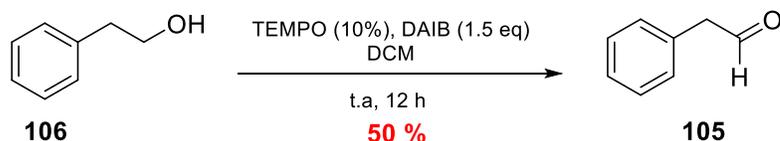
Como consecuencia, una vez obtenido el alcohol **106** se tuvo que efectuar una reacción de oxidación selectiva y así obtener el aldehído **105**. Para efectuar dicha transformación se evaluaron distintos oxidantes, sin embargo, solo se tuvo éxito haciendo uso de una metodología reportada por Guérin,<sup>65</sup> en la que se usa una

<sup>64</sup> Revelant, G.; Dunand, S.; Hesse, S.; Kirsch, G.; *Synthesis*. **2011**, *18*, 2935.

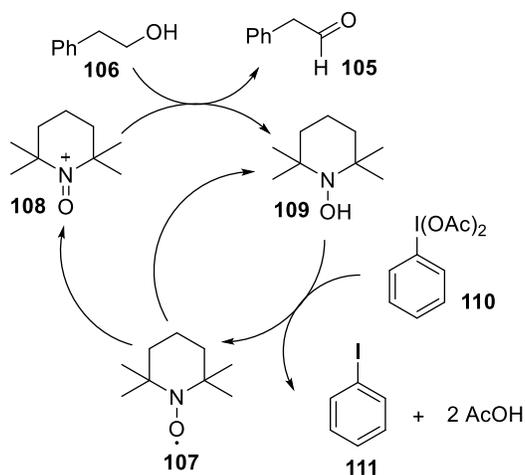
<sup>65</sup> Guérin, C.; Bellosta, V.; Guillamot, G.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3534.

mezcla de TEMPO y DAIB (Tabla 3). Este último funciona como oxidante secundario, favoreciendo así la regeneración de TEMPO (**107**), el cual mediante una reacción de disproporción genera el ión oxoammonio **108**, que es la especie reactiva encargada de efectuar la oxidación de **106**. La obtención del aldehído **105** se logró con un rendimiento del 50 % (Esquema 28).

**Tabla 3.** Optimización de las condiciones de oxidación para la obtención del aldehído **100**



Exp	Oxidante	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	PCC	DCM	t.a	4	0
2	PDC	DCM	t.a	4	0
3	TEMPO, DAIB	DCM	t.a	12	50
4	Swern	DCM	-78	8	0
5	Pyr-SO <sub>3</sub>	DCM	t.a	4	0
6	Dess-Martin	DCM	t.a	2	m.p

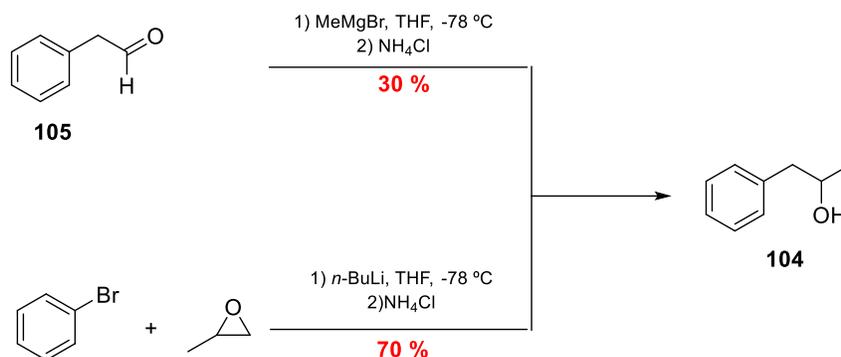


**Esquema 28.** Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de **100**.

Posteriormente, se realizó la adición de MeMgBr<sup>66</sup> sobre el aldehído **105**, obteniéndose así el alcohol **104** con un rendimiento del 30%. Este resultado se atribuye a la baja estabilidad que presenta **105**, por lo que fue necesario plantear una nueva aproximación para acceder a **104**. Como alternativa se realizó una

<sup>66</sup> Fernández, E.; Maciá, B.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 20, 3732.

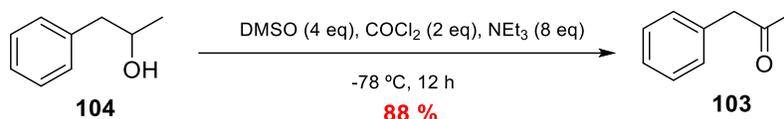
metalación de bromobenceno y su subsecuente tratamiento con óxido de propileno,<sup>67</sup> obteniéndose así el alcohol **104** con un rendimiento del 70 %. Debido a los anteriores resultados se continuó con dicha metodología para la obtención de dicho alcohol (Esquema 26).



**Esquema 29.** Obtención del alcohol **104** a partir de la metalación de bromobenceno y adición de MeMgBr.

Para realizar la oxidación de **104** se utilizaron distintos oxidantes, observando los mejores resultados con PCC<sup>68</sup> y con Swern (Tabla 4).<sup>69</sup> Sin embargo, se optó por hacer uso de la reacción de Swern debido a que por la naturaleza de los reactivos empleados ésta resulta tener un impacto ambiental menos pronunciado en comparación a los métodos que hacen uso de Cr.

**Tabla 4.** Optimización de las condiciones de oxidación para la obtención de la cetona **103**.



Experimento	Oxidante	Disolvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento
1	PCC	DCM	7	t.a	80 %
2	PDC	DCM	4	t.a	75 %
3	Swern	DCM	8	-78	88 %
4	Pyr-SO <sub>3</sub>	DCM	4	t.a	37 %
5	TEMPO, DAIB	DCM	12	t.a	30 %

<sup>67</sup> Erdelyi, B.; Szabó, A.; Seres, G.; Birincsik, L.; Ivanics, J.; Szatzker, G.; Poppe, L. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 268.

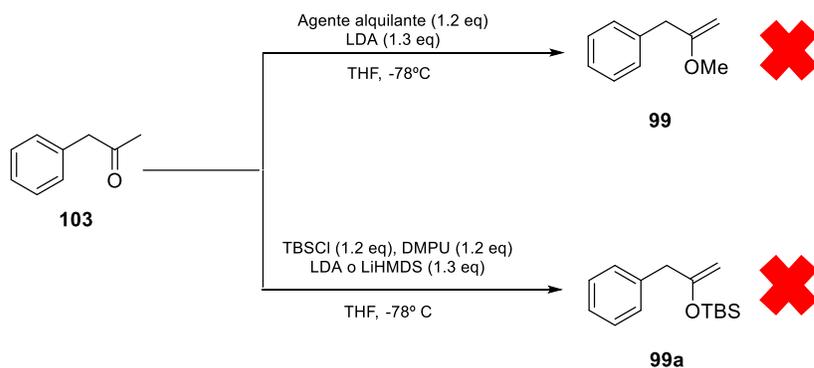
<sup>68</sup> Hao, H.; Mao, Y.; Xu, Z.; Lou, S.; Xu, D. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2396.

<sup>69</sup> Ema, T.; Ura, N.; Yoshii, M.; Korenaga, T.; Sakai, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9583.

Finalmente, se procedió a la preparación del aceptor radicalario **99** a partir de la formación del enolato cinético de la cetona **103** y su subsecuente captura con agentes metilantes o cloruros de silano, para así formar su respectivo éter de enol **99** o **99a** respectivamente (Tabla 5). El uso de MeI dio lugar a la formación de una mezcla de los productos de C-alkilación provenientes de la formación del enolato cinético y termodinámico. Estos resultados se atribuyen a la naturaleza blanda del carbono en el MeI. Como consecuencia de esto, se hizo uso de agentes metilantes que tuvieran una naturaleza “dura” como el Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el [(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O]BF<sub>4</sub>. Sin embargo, para el experimento donde se hizo uso de Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se obtuvieron nuevamente los productos de C-alkilación mientras que para el experimento en el que se hizo uso de la sal de Meerwein, únicamente se obtuvo materia prima; este resultado se atribuye a la poca solubilidad que presentó el reactivo en THF.

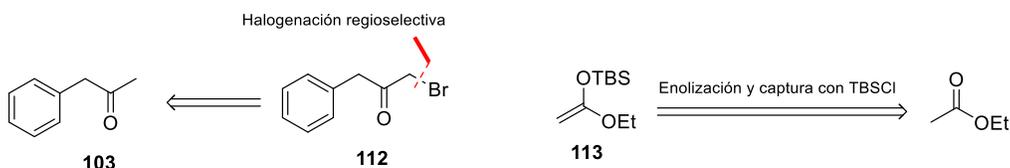
Por otro lado, se intentó obtener el aceptor **99a** partir del enolato de **103** en presencia de la DMPU y su correspondiente captura con TBSCl. Sin embargo, los experimentos realizados únicamente dieron lugar a la obtención de materia prima. Con estos resultados obtenidos se concluyó que la aproximación sintética en la que se planeaba obtener **99** o **99a** vía formación de enolatos no era la óptima.

**Tabla 5.** Optimización de las condiciones para la obtención del éter de enol **99** y sililcetal de cetona **99a**.



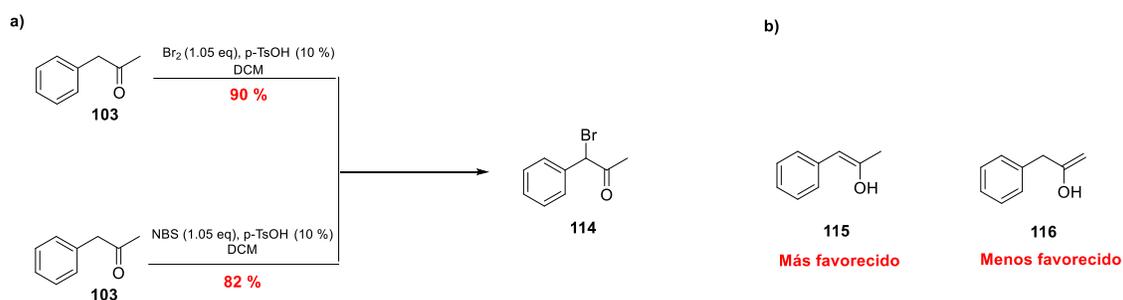
Exp	Silano	Agente alquilante	Base	Disolvente	Temperatura (°C)	Producto
1	TBSCl	-----	LiHMDS	THF	-78	m.p
2	TBSCl	-----	LDA	THF	-78	m.p
3	-----	MeI	LDA	THF	-78	C-alkilación
4	-----	Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	LDA	THF	-78	C-alkilación
5	-----	[(CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O]BF <sub>4</sub>	LDA	THF	-78	m.p

Ya que no fue posible la formación del aceptor radicalario **99** o **99a** a través de la formación del enolato de la cetona **103**, se propuso un intercambio de las funcionalidades entre el aceptor y precursor radicalario. Con esta nueva aproximación, el precursor radicalario provendría de la halogenación regioselectiva de la cetona **103**, mientras que el aceptor radicalario **113** se formaría a través de la enolización del AcOEt y su correspondiente captura con TBSCl, de acuerdo al procedimiento descrito por Wenzel (Esquema 30).<sup>70</sup>



**Esquema 30.** Estrategia empleada para la obtención del aceptor y precursor radicalario.

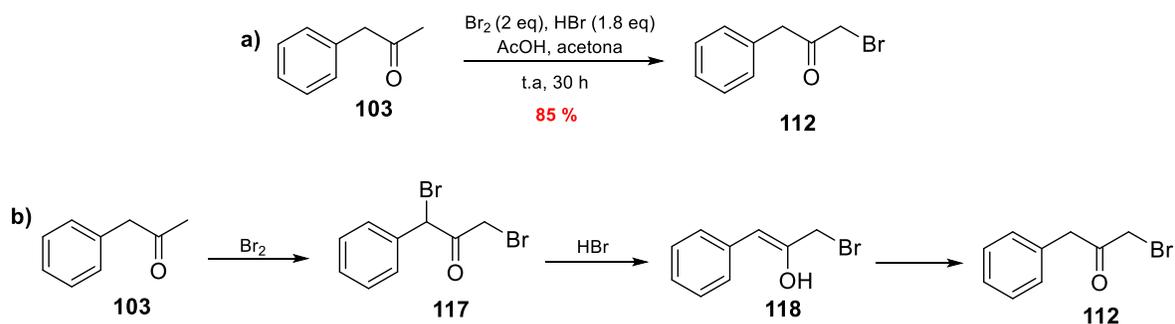
Para la obtención de **112** primero se evaluaron condiciones clásicas de halogenación haciendo uso de una fuente de bromo ( $\text{NBS}$  y  $\text{Br}_2$ ) con catálisis ácida. Sin embargo, el único producto obtenido fue el correspondiente a la bromación en la posición bencílica (**114**) con un rendimiento del 82% y 90%, respectivamente. Esta posición se encuentra más favorecida que la terminal (**115**) ya que tanto el grupo fenilo como el carbonilo ayudan a la estabilización del correspondiente enol (Esquema 31).



**Esquema 31.** a) Reacción de bromación de **103** con  $\text{NBS}$  y  $\text{Br}_2$ ; b) Estructura de los enoles formados.

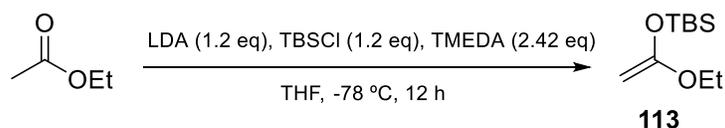
<sup>70</sup> Wenzel, A.; Jacobsen, E. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.

Para poder bromar regioselectivamente la posición de interés se hizo uso de una metodología reportada por Choi<sup>71</sup> en la que a través de una mezcla de Br<sub>2</sub> (2 eq), AcOH, HBr y acetona se favorece la bromación de cetonas no simétricas en la posición menos reactiva, obteniéndose así con un rendimiento del 85% el compuesto **112**. La formación del producto deseado se atribuye a que el exceso de bromo añadido promueve la formación de la cetona **117**, que puede ser reducida regioselectivamente en la posición interna por efecto del HBr, mientras que la acetona funge como una trampa de bromo para que este no vuelva a adicionarse a **112** y de esta manera formar bromoacetona (Esquema 32).



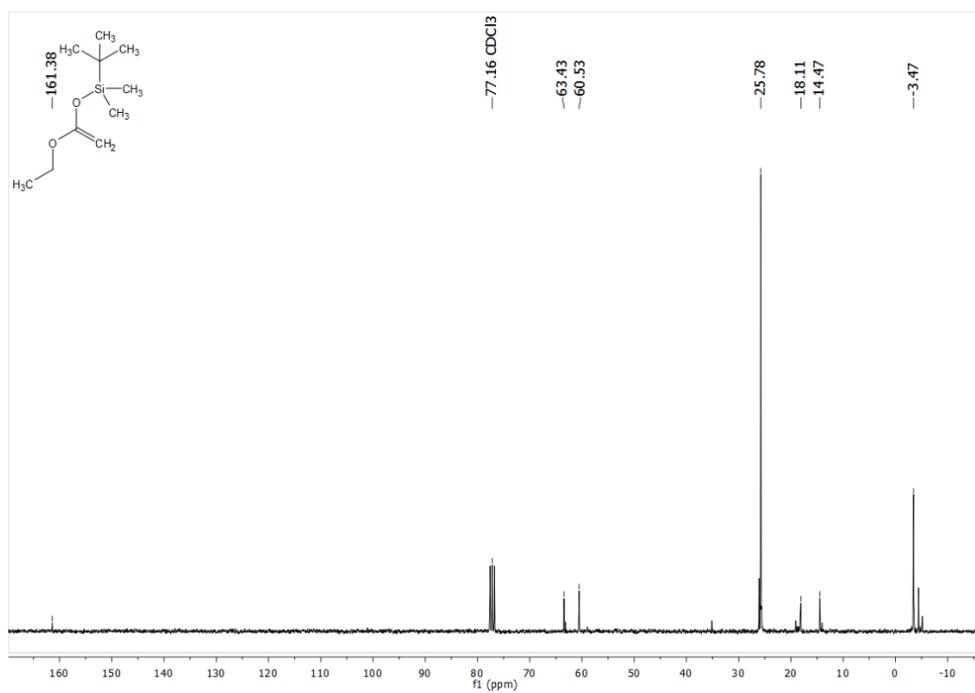
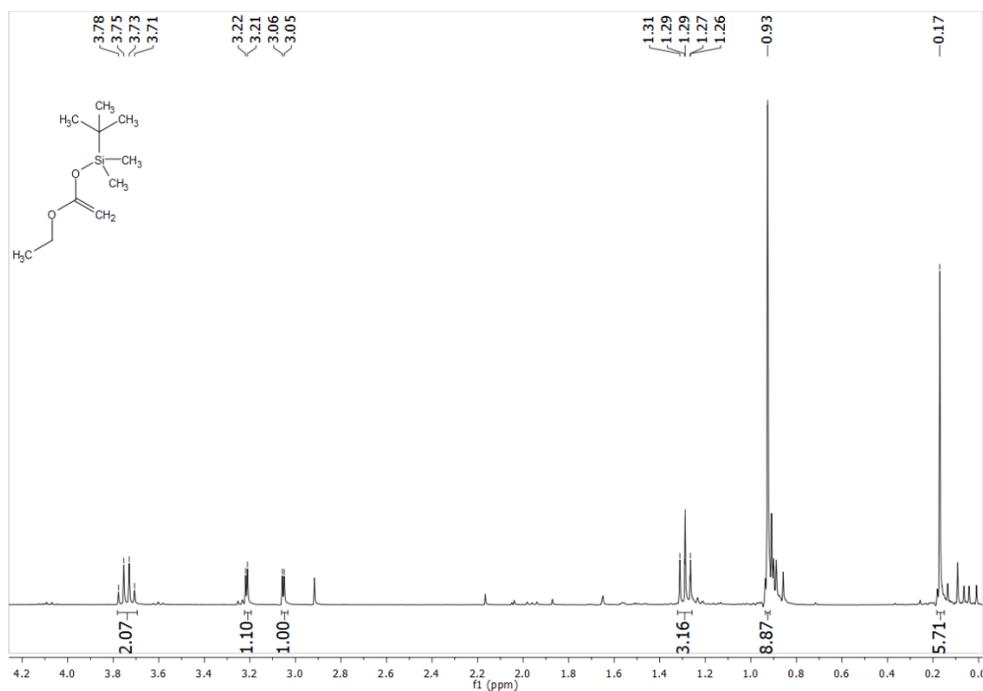
**Esquema 32.** a) Reacción de bromación regioselectiva; b) Secuencia de dibromación y reducción para la formación de **105**.

Una vez obtenido el precursor radicalario, se procedió a la preparación del sililacetal de cetona **113**, haciendo uso de AcOEt (destilado), LDA como base, TMEDA como agente quelatante y TBSCl (Esquema 33). Para poder remover el exceso de TBSCl se empleó un sistema de destilación Kugelrohr. Debido a la ausencia de un grupo cromóforo en **113** se tuvo que confirmar su presencia a través de la obtención de su espectro de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, en el que se puede observar en 3.01 y 3.21 dos dobletes correspondientes al grupo CH<sub>2</sub> (Figura 13).



**Esquema 33.** Obtención del aceptor radicalario **113**.

<sup>71</sup> Choi, H.; Chi, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 411.



**Figura 13.** a) Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz de **113** en  $\text{CDCl}_3$ ; b) Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz de **113** en  $\text{CDCl}_3$ .

Una vez obtenido el precursor radicalario **112** y el aceptor **113**, se procedió a la preparación del compuesto 1,4-dicarbonílico **97** a través de catálisis fotoredox,<sup>72</sup> empleando luz azul, DIPEA y el fotocatalizador Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>. Sin embargo, al efectuar la reacción, se tuvo como resultado una mezcla compleja. Para tratar de favorecer la formación del compuesto deseado se hicieron cambios en los equivalentes añadidos de aceptor, base y concentración, sin embargo, no se pudo favorecer la formación de **97** (Tabla 6).

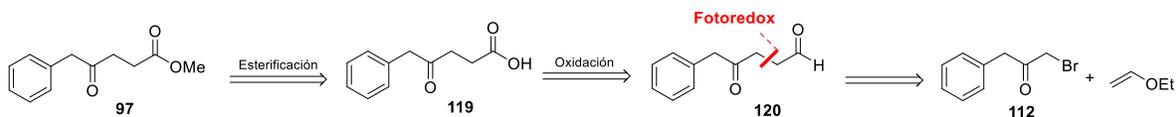
**Tabla 6.** Optimización de las condiciones fotoredox para la obtención del  $\gamma$ -cetoéster **97**.



exp	Eq aceptor	Base	Eq. Base	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Concentración (mol/L)	Producto
1	2	DIPEA	4	12	t.a	0.25	Mezcla compleja
2	4	DIPEA	4	12	t.a	0.25	Mezcla compleja
3	4.8	DIPEA	4	12	t.a	0.25	Mezcla compleja
4	4.8	2-6 Lutidina	4	12	t.a	0.25	Producto reducido
5	6	DIPEA	4	12	t.a	0.25	Mezcla compleja
6	6	DIPEA	4	12	t.a	0.35	Producto reducido

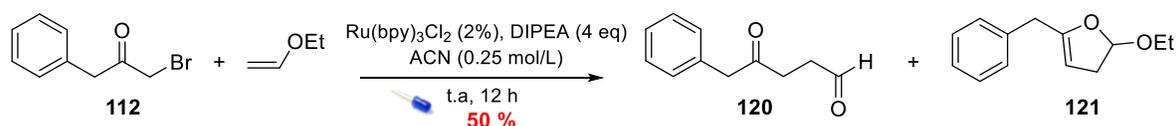
Debido a que no fue posible la obtención de **93** a través de la aproximación planteada, se propuso que éste podría ser formado a través de la oxidación y subsecuente esterificación de **113**, el cual sería obtenido a través de una reacción fotoredox entre el precursor radicalario y el etil vinil éter que fungiría como aceptor radicalario (Esquema 34).

<sup>72</sup> a) Peralta-Hernández, E.; Blé-González, E. A.; Gracia-Medrano-Bravo.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2234. b) García-Santos, W. H.; Mateus-Ruiz, J. B.; Cordero-Vargas, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4092.



**Esquema 34.** Estrategia empleada para la obtención de **97**.

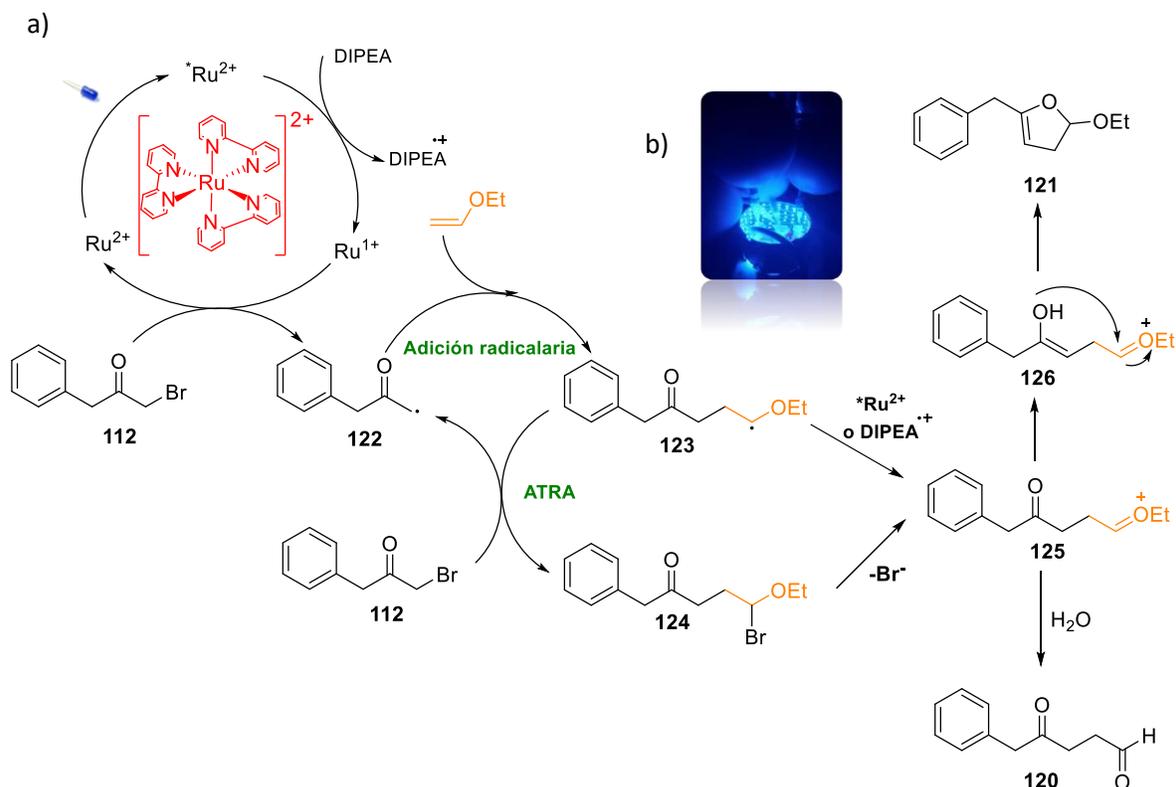
Para la preparación del compuesto 1,4-dicarbonílico **120** se utilizó la misma metodología que se usó para la obtención de **97**. A través de dicha metodología se obtuvieron dos compuestos como productos principales siendo el mayoritario el compuesto **120** con un rendimiento del 50% mientras que el minoritario fue el dihidrofurano<sup>73</sup> **121** con un rendimiento del 20% (Esquema 35).



**Esquema 35.** Obtención del compuesto **120** a través de una metodología fotoredox.

Para poder explicar la formación de estos dos compuestos se propone que la irradiación con luz azul causa que el  $\text{Ru}^{2+}$  pase a un estado excitado ( $^*\text{Ru}^{2+}$ ) en el que tanto sus propiedades oxidantes y reductoras son mayores que en el estado basal. Dicha especie excitada es reducida por la DIPEA generando así  $\text{Ru}^{1+}$ , este último puede realizar una transferencia monoeléctrica con **112** para generar el radical **122** el cual se adiciona al aceptor radicalario generando así el intermediario **123**. Posteriormente, **123** puede reaccionar con otra molécula de materia prima a través de un proceso ATRA para generar **124**, el cual colapsa para dar lugar a la formación del ión oxocarbenio **125**, que mediante una posterior hidrólisis da lugar a la formación del correspondiente compuesto 1,4-dicarbonílico **120**. Sin embargo, el intermediario **125** puede sufrir una enolización y posteriormente atacar nucleofílicamente al ión oxocarbenio, este ataque tiene como resultado la formación del dihidrofurano **121** (Esquema 36).

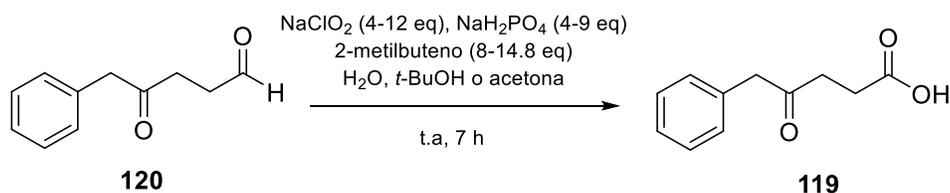
<sup>73</sup> Victoria-Miguel, J.; García-Santos, William.; Cordero-Vargas, A. J. *Org. Chem.* **2022**, *87*, 9088.



**Esquema 36.** a) Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de **120** y **121**; b) Fotoreactor empleado para realizar la obtención de **120**.

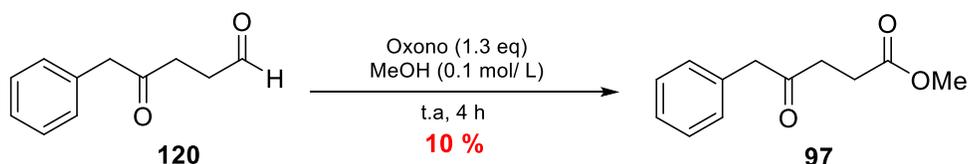
Una vez obtenido el aldehído **120** se procedió a realizar la oxidación al ácido carboxílico **119**, haciendo uso de la reacción de oxidación de Pinnick, sin embargo, a pesar de modificar las condiciones experimentales únicamente se obtuvieron trazas del compuesto deseado (Tabla 7).

**Tabla 7.** Optimización de las condiciones de oxidación para la obtención del ácido carboxílico **119**.



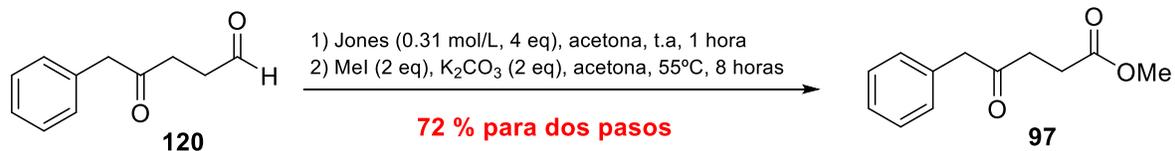
Exp	Eq NaClO <sub>2</sub>	Eq NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Eq 2-metilbuteno	Disolvente	Rendimiento
1	4	4	8	t-BuOH	Trazas
2	9	8.4	14.8	t-BuOH	Trazas
3	9	8.4	14.8	Acetona	Trazas

Como alternativa se hizo uso de oxono<sup>74</sup> y KMnO<sub>4</sub> como oxidantes, obteniéndose únicamente descomposición de la materia prima. Debido a esto se hizo uso de una metodología reportada por Travis,<sup>75</sup> en la que se hace uso de una mezcla de oxono y MeOH para esterificar *in situ* el ácido carboxílico formado (Esquema 38), el compuesto **97** fue obtenido con un rendimiento del 10% y fue caracterizado por medio de RMN <sup>1</sup>H.



**Esquema 38.** Oxidación y subsecuente esterificación de **120** con oxono y MeOH.

Finalmente, se empleó el reactivo de Jones para efectuar la oxidación de **120**. La reacción se monitoreó a través de cromatografía en capa fina y se observó la desaparición de la materia prima y formación de **119**. Este ácido se sometió a una reacción de esterificación empleando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y MeI en acetona, obteniéndose así el compuesto **97** con un rendimiento global del 72 % (Esquema 39).



**Esquema 39.** Oxidación y subsecuente esterificación de **113** con el reactivo de Jones.

Vale la pena mencionar que el reactivo de Jones funcionó para la obtención del ácido **119** a partir del dihidrofurano **121**, ya que este al tener un grupo cetal en su estructura puede ser sometido a una hidrólisis ácida para dar lugar al producto de interés de forma cuantitativa (Esquema 40).

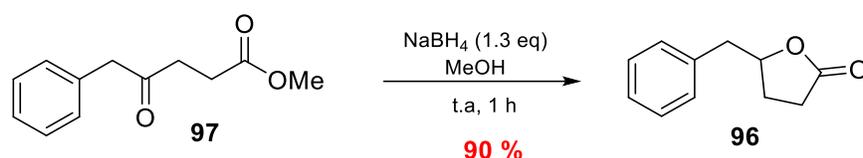


**Esquema 40.** Obtención del ácido **119** a partir del tratamiento de **121** con el reactivo de Jones.

<sup>74</sup> Webb, K.; Ruzskay, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 401.

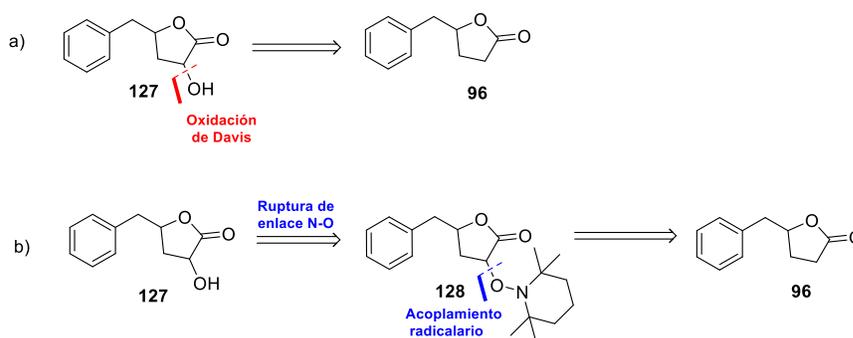
<sup>75</sup> Travis, B.; Sivikumar, M.; Hollist, G.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031.

Una vez obtenido el compuesto **97** se procedió a hacer la preparación de la lactona **96**. Inicialmente se realizó de manera racémica usando  $\text{NaBH}_4$  como agente reductor, esperando que la reducción de la cetona indujera una transesterificación intramolecular que diera lugar a la formación de **96**. Como se anticipó, esta transformación dio lugar a la formación del compuesto deseado con un 90% de rendimiento (Esquema 41).



**Esquema 41.** Reducción y lactonización de **96**.

Con la lactona **96** preparada, se procedió a seguir explorando la ruta de manera racémica, para lo que se decidió hacer un cambio en la ruta sintética planteada. Originalmente se tenía planeado realizar la bromación de **96** y después realizar un intercambio por los correspondientes grupos deseados. Sin embargo, se optó por realizar la hidroxilación de la lactona a través de la reacción de oxidación de Davis<sup>76</sup> o bien a través de un acoplamiento radicalario descrito por Jahn<sup>77</sup> y así subsecuentemente poder hacer realizar una reacción de acilación sobre el átomo de oxígeno (Esquema 42).



**Esquema 42.** Hidroxilación de **96** a partir de una reacción de Davis y un acoplamiento radicalario.

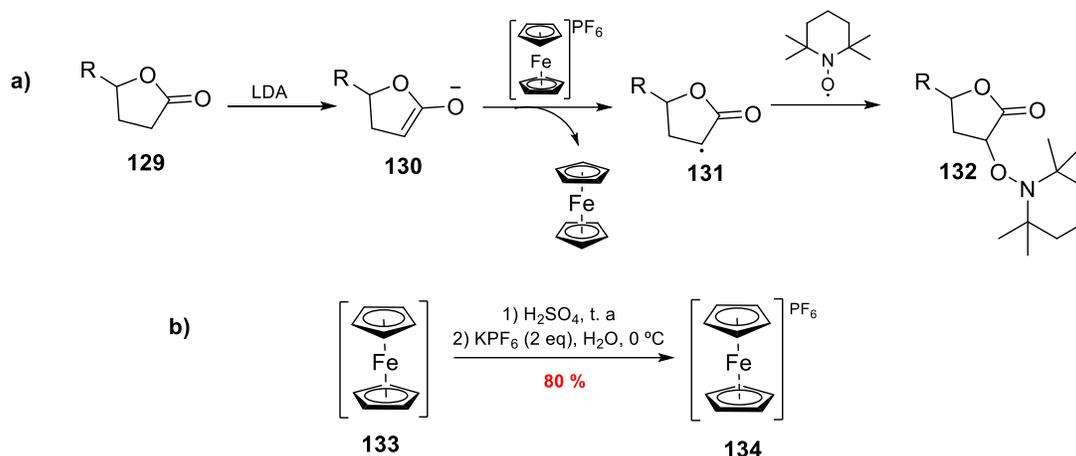
La metodología descrita por Jahn consiste en la oxidación por transferencia de un solo electrón del enolato **130** con  $\text{Fe}(\text{Cp})_2\text{PF}_6$ <sup>78</sup> (**134**) y la subsecuente captura del

<sup>76</sup> Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmers, J. G.; Finn, J. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241.

<sup>77</sup> Dinca, E.; Hartmann P.; Smrcek, J.; Dix, I.; Jones, P. G.; Jahn, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *24*, 4461.

<sup>78</sup> Toma, S.; Sebesta, R. *Synthesis*. 2015, *74*, 1683.

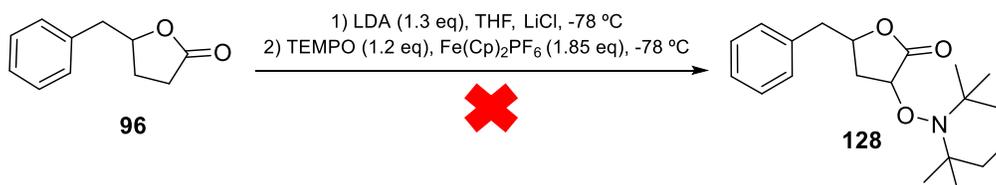
radical **131** con TEMPO. El oxidante fue preparado de acuerdo al método descrito por Jones,<sup>79</sup> a través del tratamiento de ferroceno (**133**) con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y KPF<sub>6</sub> en medio acuoso (Esquema 43).



**Esquema 43.** a); b) Obtención de Fe(Cp)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> a partir de ferroceno.

A diferencia de lo reportado por Jahn en donde el sistema se abre para realizar la adición de **134** a la mezcla de reacción, se hicieron una serie de experimentos para encontrar un disolvente compatible con las condiciones de reacción y en el que **134** fuera soluble y así este pudiera ser transferido sin la necesidad de abrir el sistema. Desafortunadamente **134** presentó nula o baja solubilidad en los disolventes empleados obteniéndose únicamente como producto materia prima, este mismo resultado se obtuvo abriendo el sistema.

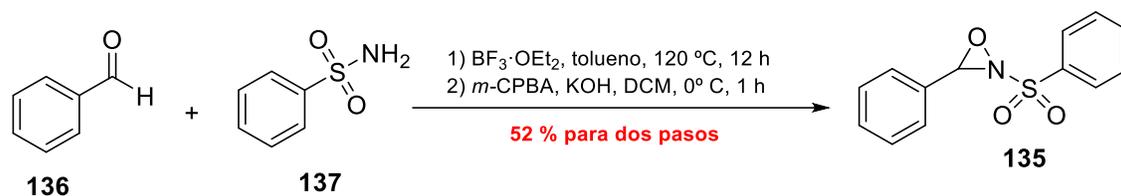
**Tabla 7.** Optimización de las condiciones de oxidación para la obtención de la lactona **128**.



Ensayo	Base	Eq. Ox	Disolvente	Producto
1	LDA	1.85	THF	Materia prima
2	LDA	2.5	THF	Materia prima
3	LDA	1.85	(Et) <sub>2</sub> O	Materia prima
4	LDA	2.5	(Et) <sub>2</sub> O	Materia prima

<sup>79</sup> Jahn, U.; Hartmann, P.; Dix, I.; Jones, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 17, 3333.

Debido a que no se pudieron encontrar las condiciones adecuadas para la formación de la lactona **128** se procedió a realizar la hidroxilación usando la reacción de Davis. Para poder aplicar dicha metodología se requiere el uso de la 2-(fenilsulfonil)-3-feniloxaziridina (**135**), la cual fue preparada de acuerdo a la metodología descrita por Zhao.<sup>80</sup> Dicha metodología consiste en una reacción de condensación entre el benzaldehído (**136**) y la bencensulfonamida (**137**) en presencia de un ácido de Lewis como el  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y la posterior oxidación de la imina formada con *m*-CPBA en medio básico para así obtener a **135** en forma racémica (Esquema 44).



**Esquema 44.** Formación de la oxaziridina **135**.

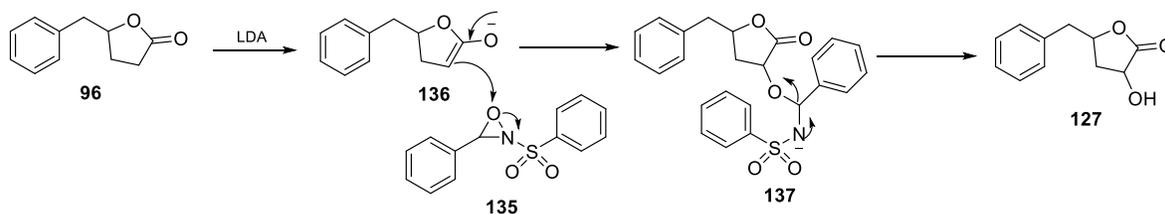
Una vez obtenido **135** se realizó la reacción de hidroxilación de **96**, obteniéndose resultados satisfactorios, sin embargo, se optó por trabajar con el crudo de reacción ya que se tuvieron problemas para realizar la purificación de **127** debido a la polaridad que presentaba. Por tanto, se realizó la reacción de acilación empleando el cloruro de ácido correspondiente. Siguiendo esta estrategia se logró obtener de forma racémica las *trichodermidas* C y D (**1a-b**) como una mezcla de diastereoisómeros (Esquema 45).



**Esquema 45.** Obtención de **1a-b** a partir de una reacción de Davis y una subsecuente acilación.

<sup>80</sup> Zhao, E.; Zhou, F.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4282.

El mecanismo de reacción propuesto para la primera etapa de reacción consiste en la formación del enolato **136** que realiza un ataque nucleofílico sobre el átomo de oxígeno de **135** para dar lugar a la formación del intermediario **137**, el cual colapsa para formar al producto **127**. (Esquema 46)



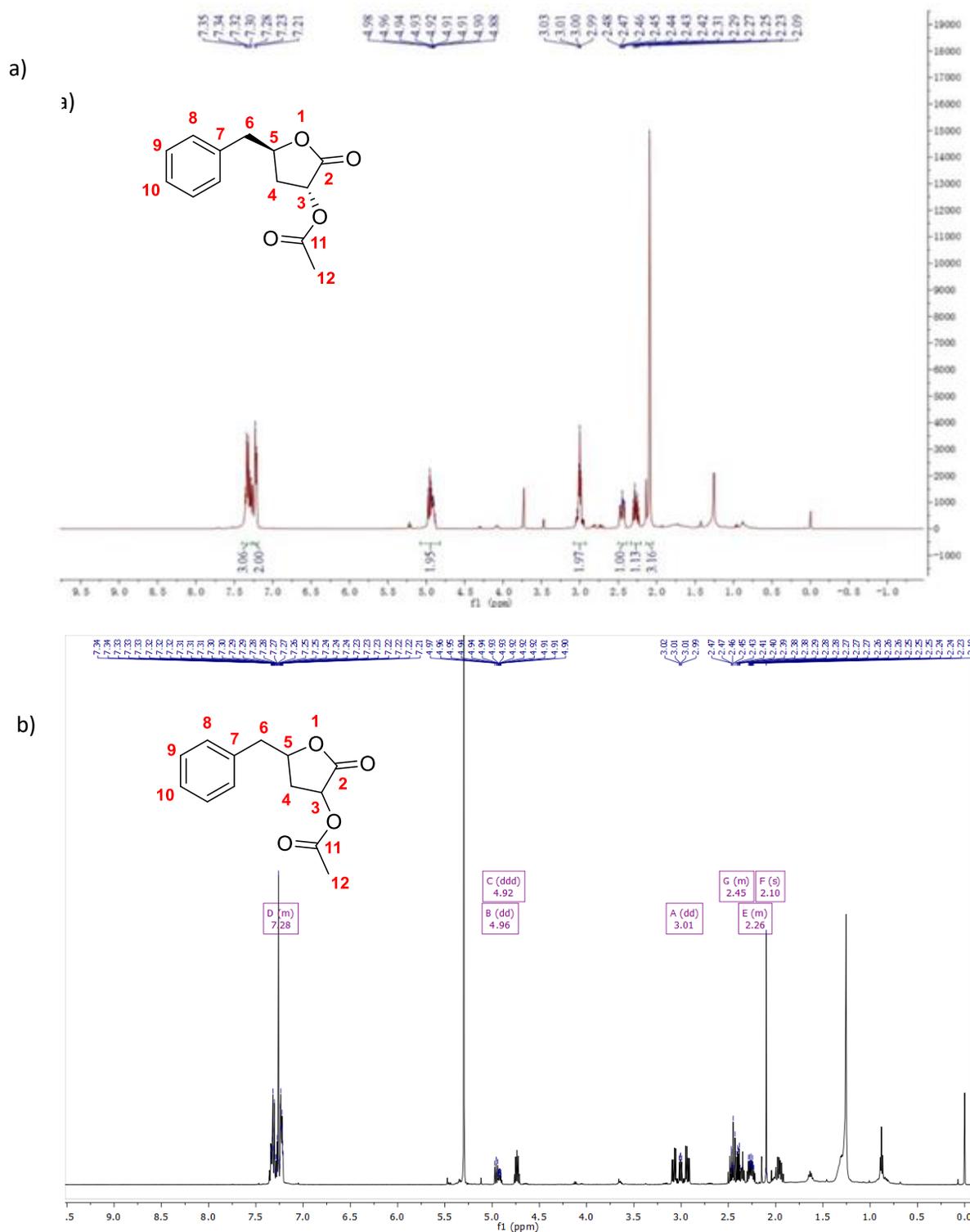
**Esquema 46.** Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de **127**.

Para confirmar la presencia de los compuestos **1a-b**, se obtuvieron sus espectros de RMN-<sup>1</sup>H y se compararon con los reportados en la literatura.<sup>81</sup> Los valores de desplazamiento químico se encuentran listados en la Tabla 8. Tanto para la *trichoderolida* C (**1a**) (Figura 13) como para la D (**1b**) (Figura 14) se pueden observar la presencia de las señales de los compuestos deseados, sin embargo, estos se encuentran como una mezcla de estereoisómeros (Figura 13).

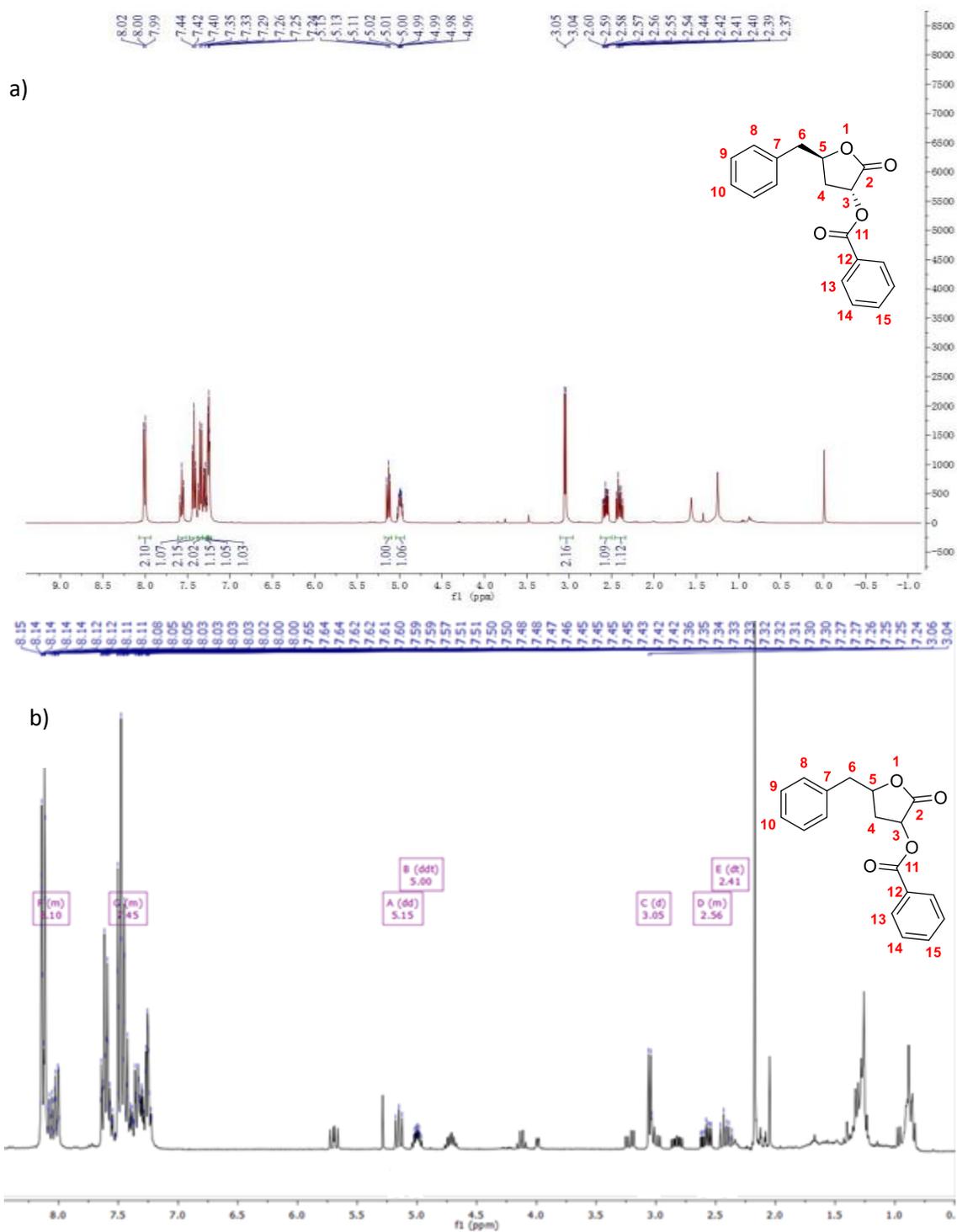
**Tabla 8.** Comparación de los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm) de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H obtenidos por Lan de **1a** y **1b**

Posición	$\delta$ ( <b>1a</b> ) (Lan)	$\delta$ ( <b>1a</b> )	$\delta$ ( <b>1b</b> ) (Lan)	$\delta$ ( <b>1b</b> )
3	4.96	4.96	5.13	5.15
4	2.27	2.26	2.41	2.41
	2.45	2.45	2.57	2.58
5	4.91	4.92	4.99	5.00
6	3.00	3.00	3.05	3.04
8-10	7.23-7.34	7.22-7.33	7.24-7.33	7.22-8.14
12	2.09	2.10	-----	-----
13-15	-----	-----	7.73-8.01	7.22-8.14

<sup>81</sup> Guo, Y. W.; Gong, B. Q.; Yuan, J.; Li, H. J.; Mahmud, T.; Huang, Y.; Li, J. F.; Yang, D. P.; Lan, W. J. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 79.



**Figura 13.** a) Espectro de RMN- $^1\text{H}$  reportado por Lan a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de **1a**; b) Espectro de RMN- $^1\text{H}$  a 400 Mhz en  $\text{CDCl}_3$  de **1a**.



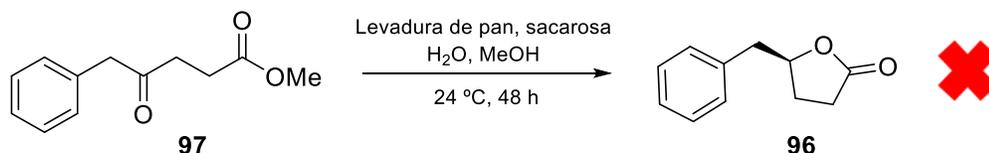
**Figura 14.** a) Espectro de RMN-<sup>1</sup>H reportado por Lan a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de **1b**; b) Espectro de RMN-<sup>1</sup>H a 300 MHz en CDCl<sub>3</sub> de **1b**.

## Ruta enantioselectiva

Una vez que se comprobó que era posible la introducción del átomo de oxígeno a partir de una reacción de oxidación de Davis, se procedió a estudiar la reducción estereoselectiva de **97** para formar **96**. Para poder realizar esto se tuvieron tres aproximaciones: reducción con levadura de pan, la reducción de Corey-Bakshi-Shibata<sup>82</sup> (CBS) y la hidrogenación de Noyori.<sup>83</sup>

### Reducción con enzimas aisladas

Inicialmente, se realizaron ensayos con levadura de pan para inducir la estereoquímica deseada, de acuerdo con la metodología reportada por Macleod.<sup>84</sup> Sin embargo, estos experimentos dieron lugar a una mezcla compleja de productos, por lo que esta aproximación fue descartada (Esquema 47).



Esquema 47. Reducción de **97** con levadura de pan.

### Reducción de Corey-Bakshi-Shibata

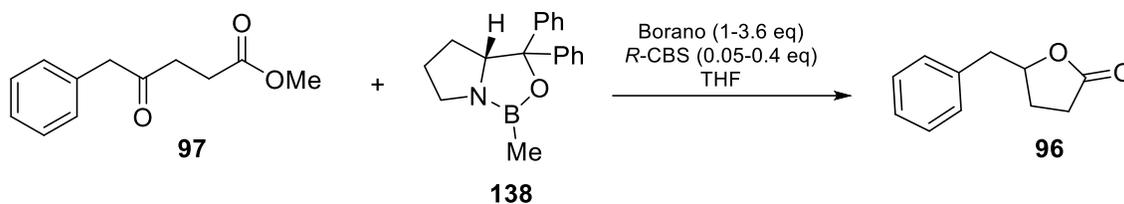
Debido a que no se obtuvieron resultados favorables con la reducción enzimática, se procedió al estudio de la reducción enantioselectiva a través de la reacción de Corey-Bakshi-Shibata. Para esto se hicieron una serie de experimentos empleando tanto el isómero *R* como el *S* de la 2-metil-oxazoborolidina (**138**). Los primeros experimentos realizados consistieron en el uso de distintos boranos para identificar con cuál se podría obtener mejores rendimientos (Tabla 8).

<sup>82</sup> Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861.

<sup>83</sup> Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.

<sup>84</sup> Macleod, R.; Prosser, H.; Fikentscher, L.; Lanyi, J.; Mosher, H. *Biochemistry* **1964**, *3*, 838.

**Tabla 8.** Optimización de las condiciones de reducción para la obtención de la lactona **96**.

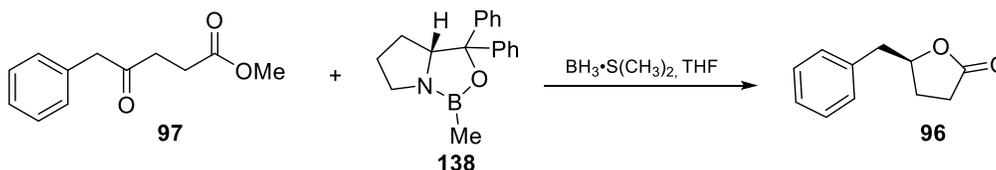


Exp	Borano	Eq. Borano	Eq. Cat	Disolvente	Temperatura (°C)	Rendimiento
1	Catecol	1.2	0.2	THF	0	m.p
2	Catecol	1.2	0.2	THF	-40	m.p
3	Catecol	1.2	0.2	THF	-78	m.p
4	BH <sub>3</sub> ·THF	1	0.05	THF	-40	m.p
5	BH <sub>3</sub> ·THF	1	0.05	THF	-78	m.p
6	9-BBN	1.3	0.2	THF	-40	Mezcla compleja
7	9-BBN	1.3	0.2	THF	-78	Mezcla compleja
8	BH <sub>3</sub> ·S(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3.6	0.2	THF	-58	40 %
9	BH <sub>3</sub> ·S(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3.6	0.2	THF	-78	60 %
10	BH <sub>3</sub> ·S(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3.6	0.4	THF	-78	74 %

Los mejores resultados se obtuvieron con el BH<sub>3</sub>·S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ya que al usar BH<sub>3</sub>·THF y catecol borano únicamente se recuperó la materia prima sin reaccionar mientras que al usar 9-BBN, este dio lugar a la formación de una mezcla compleja en la que no había presencia del producto deseado (Esquema 45). Habiendo elegido al BH<sub>3</sub>·S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> como agente reductor, se procedió a hacer ensayos variando la cantidad de catalizador, borano, disolvente y temperatura para poder encontrar las condiciones óptimas en las que **97** se pudiera reducir estereoselectivamente y finalmente poder realizar una comparación entre los valores experimentales obtenidos de rotación óptica con el reportado en la literatura<sup>85</sup>, que corresponde a un valor de  $[\alpha]_D = +11.0. 2$

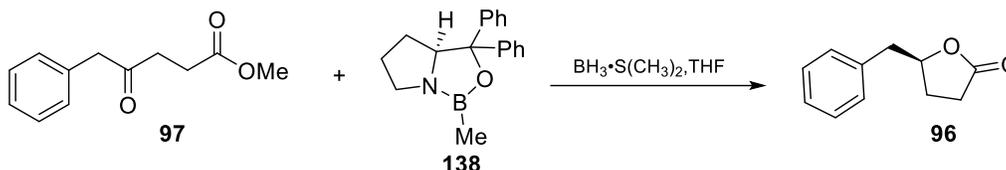
<sup>85</sup> Deng, C.; Liu, J.; Luo, J.; Gan, J.; Deng, J.; Fu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115983.

**Tabla 9.** Optimización de las condiciones de reducción estereoselectiva para la obtención de la lactona **96** con el isómero *R* de **138**.



Exp	Eq. Cat	Eq. $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$	Disolvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	$[\alpha]_D$
1	0.1	2	THF	0	50	-0.25
2	1.09	1.30	THF	-20	74	-0.16
3	1.09	1.30	THF	-78	60	-0.20
4	0.1	0.6	THF	2	12	-0.92
5	0.19	1.3	DCM	-5 – 0	58	-4.28
6	1.09	1.3	DCM	-78	54	-1.05

**Tabla 10.** Optimización de las condiciones de reducción estereoselectiva para la obtención de la lactona **96** con el isómero *S* de **138**.

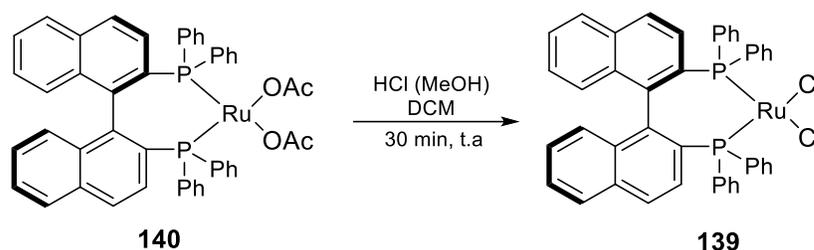


Exp	Eq. Cat	Eq. $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$	Disolvente	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	$[\alpha]_D$
1	1	2	THF	-78	62	-10.30
2	1	2	THF	25	74	1.08
3	0.2	2	THF	-78	53	-0.45
4	0.2	2	THF	25	65	-0.6

A partir de los valores obtenidos de rotación óptica tanto para los experimentos con el isómero *R* y *S* se puede observar que no existe una buena inducción ya que estos valores presentan valores muy distintos al esperado. La poca selectividad se puede atribuir a que no existe una gran diferencia estérica entre los dos metilenos que se encuentran directamente unidos al carbonilo de cetona en **97**, siendo que para la reacción de Corey-Bakshi-Shibata, la estereoselectividad depende mayormente de la diferencia estérica entre los grupos que se encuentran unidos al carbonilo.

## Reducción de Noyori

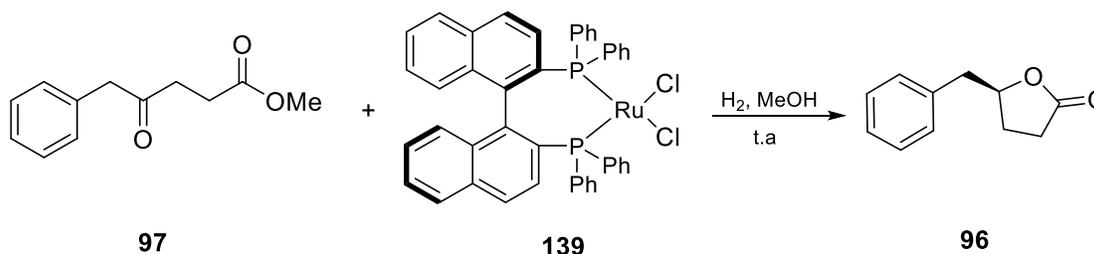
Debido a los insatisfactorios resultados obtenidos con la reacción de Corey-Bakshi-Shibata, se planteó el uso de la metodología de Noyori<sup>86</sup> quien reporta la obtención de  $\gamma$ -lactonas enantiopuras a partir de la hidrogenación de  $\gamma$ -cetoesteres, empleando (*R*)-Ru(Cl)<sub>2</sub>(BINAP) (**139**) como catalizador. **139** fue preparado a partir de la adición de HCl a (*R*)-Ru(OAc)<sub>2</sub>(BINAP) (**140**) (Esquema 48), el cual fue caracterizado a través de la obtención de su espectro de IR.



Esquema 48. Obtención de **139** a partir de un intercambio de ligante.

Con los experimentos realizados (Tabla 11) se puede observar que la reacción no procede en condiciones normales de presión, sino que se requiere el uso de un reactor para efectuar la transformación, sin embargo, a pesar de obtener el signo deseado; el valor de la rotación óptica sigue siendo inferior al esperado. Desafortunadamente, no se pudieron realizar más experimentos por cuestiones de tiempo.

Tabla 11. Condiciones de reacción evaluadas para la hidrogenación de Noyori



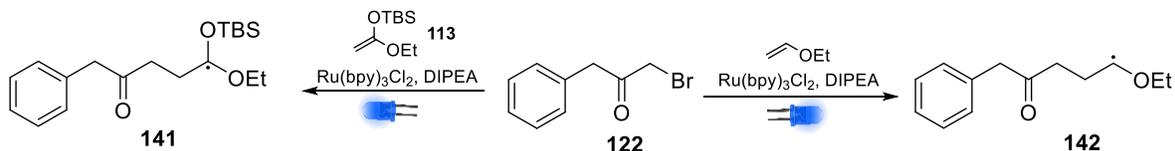
Exp	Eq. Cat	P( atm)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>
1	10 %	1	25	0	-----
2	15 %	1	25	0	-----
3	10 %	50	25	75	0.2

<sup>86</sup> Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Tetrahedron lett.* **1990**, 31, 5509.

## CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis total de las trichoderolidas C y D (**1a** y **1b**) como mezcla de estereoisómeros, la estructura de estos productos naturales fue comprobada a través de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , HRMS (DART). La reducción estereoselectiva de la cetona **97** a través de la reducción de Corey-Bakshi-Shibata, mostró ser poco selectiva hacia la formación del estereoisómero deseado debido a la poca diferencia entre los dos sustituyentes de la cetona. Por otra parte, la reducción por biosíntesis con levaduras mostró poca eficiencia debido a la gran cantidad de productos formados. Por otra parte, no se puede afirmar si la hidrogenación de Noyori es efectiva ya que no se cuentan con resultados suficientes. Para solucionar esta problemática, se plantea el uso de un método más sensible como podría ser el uso de una resolución cinética con enzimas.

La etapa clave de la síntesis total consistía en la formación de **97** a través de una metodología fotoredox, sin embargo, el aceptor radicalario **113** no resultó adecuado para la reacción. Para resolver esta problemática se planteó el uso de etilvinil éter como aceptor para así obtener el  $\gamma$ -cetoaldehído correspondiente. Como primera explicación de este fenómeno, se piensa que el intermediario **141** derivado de la adición radicalaria de **122** sobre **113** presenta una mayor estabilidad que **142**, favoreciendo así procesos iónicos o radicalarios sobre la posición bencílica.



## DESARROLLO EXPERIMENTAL

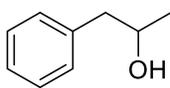
### Reactivos e instrumentos

Todos los procedimientos que se mencionan en el presente trabajo fueron realizados en atmósfera de nitrógeno usando disolventes secos y recién destilados. Los reactivos empleados fueron usados sin previa purificación a menos de que se indique lo contrario. El avance de las reacciones fue monitoreado a través de cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas cubiertas por gel de sílice Merck 60 F524 (0.25) mm visualizándose por UV y utilizando reveladores como anisaldehído. Las cromatografías en columna se hicieron con gel de sílice 60 (tamaño de partícula 230-400 ATSM) de Marcherey-Nagel GmbH & Co.

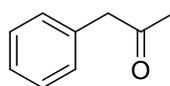
Los espectros de RMN ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) fueron realizados usando cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como disolvente con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los experimentos se realizaron en un espectrofotómetro Jeol Eclipse 300 MHz. Los desplazamientos químicos son expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento están reportadas en Hertz (Hz).

Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro de masas JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC; los valores de las señales se expresan en unidades masa/carga ( $m/z$ ).

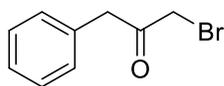
La rotación óptica se midió en un polarímetro Perkin Elmer 343. Finalmente, para las reacciones promovidas por luz, se usó una tira de 24 LEDs azules (marca Wahrgenomen) con tamaño de LED 5050.



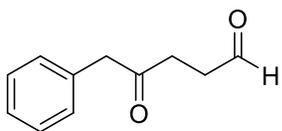
**1-Fenil-2-propanol (104).** A una solución de 0.7 g (4.45 mmol) de bromobenceno destilado en 22 mL de THF seco a  $-78^{\circ}\text{C}$  se agregaron lentamente 1.97 mL (4.92 mmol, 2.5 M en hexanos) de *n*-BuLi y la mezcla resultante se dejó en agitación por un lapso de 20 min. Luego se agregaron 0.62 mL de óxido de propileno (8.86 mmol) a la misma temperatura y se agitó por un periodo de 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó a través de CCF. Posteriormente, la reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa y gota a gota de una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. Finalmente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (silica gel, Hex/AcOEt 90:10) para obtener 0.45 g (75%) de **104** como un aceite amarillo claro.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (d, 2H,  $J= 6.16$  Hz), 1.61 (sa, 1H), 2.83-2.66 (m, 2H), 4.07-3.97 (m, 1H), 7.19-7.36 (m, 5H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 138.7, 129.5, 128.6, 126.5, 68.9, 45.9, 22.8; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 1208.59 (C-O), 1599.78 (C=C), 3028 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ), 3351.45 (O-H); MS (DART)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{11}$  119.0855; encontrada 119.0860.



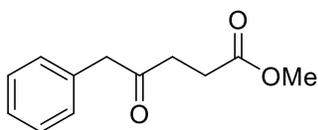
**1-Fenil-2-propanona (103).** A una solución de 0.83 mL (11.68 mmol) de DMSO en 15 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le adicionaron lentamente 0.50 mL (5.82 mmol) de  $(\text{COCl})_2$  y la mezcla de reacción se dejó en agitación por un lapso de 2 h. Una vez concluido el lapso de tiempo, se adiciono por cánula 0.4 g (2.93 mmol) de **99** y se agitó durante 2 h a  $-78^{\circ}\text{C}$  para posteriormente agregar 3.27 mL (23.48 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$ . La disolución resultante se dejó en agitación durante 3 h y el progreso de la reacción se monitoreó a través de CCF. Posteriormente se agregó una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El extracto orgánico se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (silica gel, Hex/AcOEt 99:1 - 97:3) para obtener 0.31 g (80%) de **103** como un aceite amarillo.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)= 2.14 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 7.18-7.37 (m, 5H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)=206.4, 134.3, 129.4, 128.8, 127.1, 51.1, 29.3; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 1709.65 (C=O), 1602.70 (C=C), 3030.47 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ); MS (DART)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}$  135.0810; encontrada 135.0804.



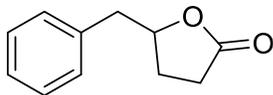
**1-Bromo-3-fenil-2-propanona (112).** A una solución de 0.5 g (3.67 mmol) de **98** en 1.24 mL de AcOH y 0.62 mL de una disolución acuosa de HBr al 48% se le adicionaron gota a gota 0.42 ml (8.19 mmol) de Br<sub>2</sub> disuelto en 1.87 mL de AcOH a temperatura ambiente y se dejó en agitación por un lapso de 4 h. Transcurrido este tiempo, se adicionaron 30 ml de acetona y la solución resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente; el progreso de la reacción se monitoreó a través de CCF. La disolución resultante se extrajo con DCM y una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. El extracto orgánico se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (silica gel) empleando un gradiente de Hex/AcOEt (99.5:0.5 - 99:1 - 98.5:1.5) para obtener así 0.63 g (80%) de **112** como un aceite negro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 3.90 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.28 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 34.3, 46.8, 127.5, 129, 129.6, 133.3, 199.4; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 697.55 (C-Br), 1721.33 (C=O), 1496.18 (C=C); MS (DART) m/z calculada para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrO 212.9915; encontrada 212.9911.



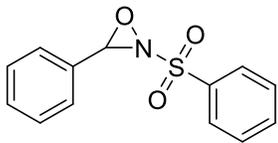
**4-Oxo-5-fenilpentanal (120).** En un matraz redondo (matraz A) con septum se adicionaron 3.75 mL de ACN, este sistema se congeló empleando nitrógeno líquido y se desoxigenó con una bomba de vacío, este procedimiento se repitió 4 veces. Una vez desoxigenado el sistema, este se saturó con atmosfera de nitrógeno. En otro matraz (matraz B) equipado con una barra de agitación magnética se colocaron 0.2 g (0.93 mmol) de **105** y 0.014 g (0.02 mmol) de Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> y el sistema se desoxigenó usando el mismo procedimiento que en el matraz A. Subsecuentemente, se agregaron 1.8 mL (18.79 mmol) de etil vinil éter y se repitió el procedimiento de desoxigenación. Finalmente se adicionaron 0.61 mL (3.73 mmol) de DIPEA y se desoxigenó por última vez. El contenido del matraz A se transfirió al matraz B haciendo uso de una cánula y la solución resultante se irradió con LED azul durante 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se concentró a presión reducida y el extracto se purificó por cromatografía en columna (silica gel) empleando un gradiente de Hex/AcOEt (85:15 - 80:20) para así obtener 0.11 g (70%) de **120** como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 2.74 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 7.2-7.36 (m, 5H), 9.76 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 34, 37.6, 50.1, 127.2, 128.8, 129.5, 134.0, 200.4, 206.3; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 2911.00 (C<sub>Ar</sub>-H), 1634.13 (C=C), 1709.36 (C=O).



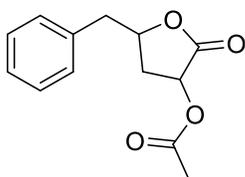
**4-Oxo-5-fenilpentanoato de metilo (97).** A una solución de 0.43 g (2.44 mmol) de **113** en 24 mL de acetona se le adicionaron en frío 19.67 mL (0.31 mol/L) de una disolución del reactivo de Jones y se procedió a agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el extracto resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se concentró. Al crudo de reacción se le agregaron 0.67 g (4.84 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.4 mL (6.42 mmol) de MeI y 24 mL de acetona. La solución resultante se calentó a ebullición durante 5 h; el progreso de la reacción se monitoreó a través de CCF. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y agua. El extracto orgánico se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (silica gel) empleando un sistema Hex:AcOEt (85:15) para así obtener 0.36 g (72%) de **97** como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 2.56 (t, 2H, J= 6.7 Hz), 2.76(t, 2H, J= 6.7 Hz), 3.65 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 7.19-7.36 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 27.8, 36.5, 50.1, 51.8, 127.1, 128.8, 129.5, 134.1, 173.2, 206.5; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 1715.22 (C=O), 1197.62 (C-O); MS (DART) MS (DART) m/z calculada para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> 207.1021; encontrada 207.1017.



**5-Bencildihidrofurano-2(3H)-ona (96).** A una solución de 0.4 g (1.93 mmol) de **93** en 20 mL de MeOH en baño de hielo se le agregaron 0.080 g (2.11 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. La suspensión formada se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1 h, el progreso de la reacción se monitoreó a través de CCF. Posteriormente, la reacción se detuvo mediante la adición cuidadosa de agua y se extrajo con DCM. El extracto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (silica gel) empleando un sistema Hex:AcOEt (70:30) para así obtener 0.30 g (90%) de **96** como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 1.88-2.00 (m, 1H), 2.18-2.32 (m, 1H), 2.34-2.52 (m, 2H), 2.92 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 6.0 Hz, J<sub>2</sub>= 13.8 Hz), 3.07 (dd, 1H, J<sub>1</sub>= 5.9 Hz, J<sub>2</sub>= 14.1 Hz), 4.73 (td, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)= 27.2, 28.7, 41.4, 80.8, 127, 128.7, 129.5, 135.9, 177.; IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>max</sub>: 1172.56 (C-O) 1604.00 (C=C), 1768.52 (C=O), 2923.13 (C<sub>Ar</sub>-H); MS (DART) MS (DART) m/z calculada para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> 177.0915; encontrado 177.0914.

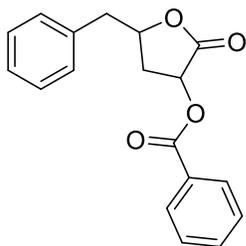


**3-Fenil-2-(fenilsulfonyl)-1,2-oxaziridina (135).** A una solución de 3 g (19.08 mmol) de bencenesulfonamida y 2.14 mL (20.97 mmol) de benzaldehído en 190 mL de tolueno se le adicionaron 0.037 mL (0.29 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot (\text{OEt})_2$ . La mezcla de reacción se calentó a reflujo por un lapso de 12 h. El crudo de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en 95 mL de DCM (Matraz A). En un matraz equipado con una barra de agitación magnética se disolvieron 3.74 g (66.65 mmol) de KOH y 4.7 g (27.23 mmol) de *m*-CPBA en 95 mL de DCM, la disolución resultante se agitó durante 20 min a una temperatura de 0°C (Matraz B). Una vez concluido el tiempo se adicionó lentamente el contenido del matraz A en el matraz B y la solución formada se agitó por un lapso de 1 h a temperatura ambiente, el progreso de la reacción se monitoreó a través de CCF. Posteriormente la mezcla de reacción se filtró al vacío y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (silica gel) empleando un gradiente de Hex/AcOEt (97:3-95:5) para así obtener 2.58 g (52%) de **135** como un sólido blanco.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)= 5.49 (s, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.63 (m, 5H), 7.74 (m, 5H), 8.06 (m, 2H);  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ = 135.1, 134.7, 131.5, 130.5, 129.5, 129.4, 128.8, 128.3, 76.4; IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 962.59 (N-O), 1038.45 (C-N), 1324.06 (S=O), 1646.46 (C=C); MS (DART)  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$  261.0460; encontrada 262.0548.



**Acetato de 5-bencil-2-oxotetrahidrofuran-3-ilo (1a).** En un matraz bola equipado con una barra de agitación magnética se disolvieron 0.24 mL (1.70 mmol) de DIPA recién destilada en 6 mL de THF seco. A la disolución resultante se le agregaron 0.78 mL (1.95 mmol de una disolución 2.5 M) de *n*-BuLi a una temperatura de -78 °C. La mezcla formada se mantuvo en agitación a la misma temperatura durante 30 min. Posteriormente se agregaron a través de una cánula 0.23 g (1.30 mmol) de **92** disueltos en 6 mL de THF y la reacción se agitó durante 30 min. Subsecuentemente se añadieron 0.47 g (1.8 mmol) de **120** en 6 mL de THF a través de una cánula y la reacción se agitó durante 4 h. Una vez concluido el tiempo se adicionó una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a la mezcla de reacción y se procedió a extraer empleando AcOEt. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. A una solución del crudo de reacción en 22 mL de DCM bajo atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de 0°C se le agregaron 0.46 mL (6.44 mmol) de AcCl, 0.54 mL (3.87

mmol) de Et<sub>3</sub>N y la reacción se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó a través de CCF. Finalmente, la reacción se extrajo con DCM, el extracto se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para ser purificado por cromatografía en columna (silica gel) empleando un sistema de elución Hex:AcOEt (90:10) para así obtener 0.12 g (40%) de **1a** como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = 2.10 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 5H); **<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) = 20.5, 29.6, 41.3, 67.8, 78.1, 127.4, 128.6, 128.9, 129.4, 129.6, 134.9, 169.6, 172.5; **IR (ATR, cm<sup>-1</sup>)**; ν<sub>max</sub>: 1173.86 (C-O), 1772.32 (C=O), 2919.08 (C<sub>Ar</sub>-H), 1455.19 (C=C); **MS (DART)** m/z calculada para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub> 235.0907; encontrado 235.0969.



**Benzoato de 5-bencil-2-oxotetrahidrofurano-3-ilo (1b).** En un matraz bola equipado con una barra de agitación magnética se disolvieron 0.42 mL (2.97 mmol) de DIPA recién destilada en 11 mL de THF seco. A la disolución formada se le agregaron 1.73 mL (4.325 mmol de una disolución 2.5 M) de *n*-BuLi a una temperatura de -78 °C. La mezcla formada se mantuvo en agitación a la misma temperatura durante 30 min. Posteriormente se agregó, vía cánula, una solución de 0.4 g (2.27 mmol) de **92** disuelta en 11 mL de THF y la reacción se agitó durante 30 min. Subsecuentemente, se añadió una solución de **120** (0.71 g, 2.71 mmol) en 11 mL de THF a través de una cánula y la reacción se agitó durante 4 h. Una vez concluido el tiempo se adicionó una disolución de NH<sub>4</sub>Cl a la mezcla de reacción y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. A una solución del crudo de reacción en 22 mL de DCM bajo atmósfera de nitrógeno y a una temperatura de 0°C se le agregaron 0.64 mL (5.50 mmol) de BzCl, 0.62 mL (4.44 mmol) de Et<sub>3</sub>N y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó a través de CCF. Finalmente, la reacción se extrajo con DCM y el extracto se concentró a presión reducida para ser purificado por cromatografía en columna (silica gel) empleando un sistema de elución Hex:AcOEt (90:10) para así obtener 0.22 g (33%) de **1b** como un aceite amarillo. **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (ppm) = 2.41 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 5.15 (t, 1H); **MS (DART)** calculada para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub> 297.1126; encontrada 297.1117.

# ANEXOS

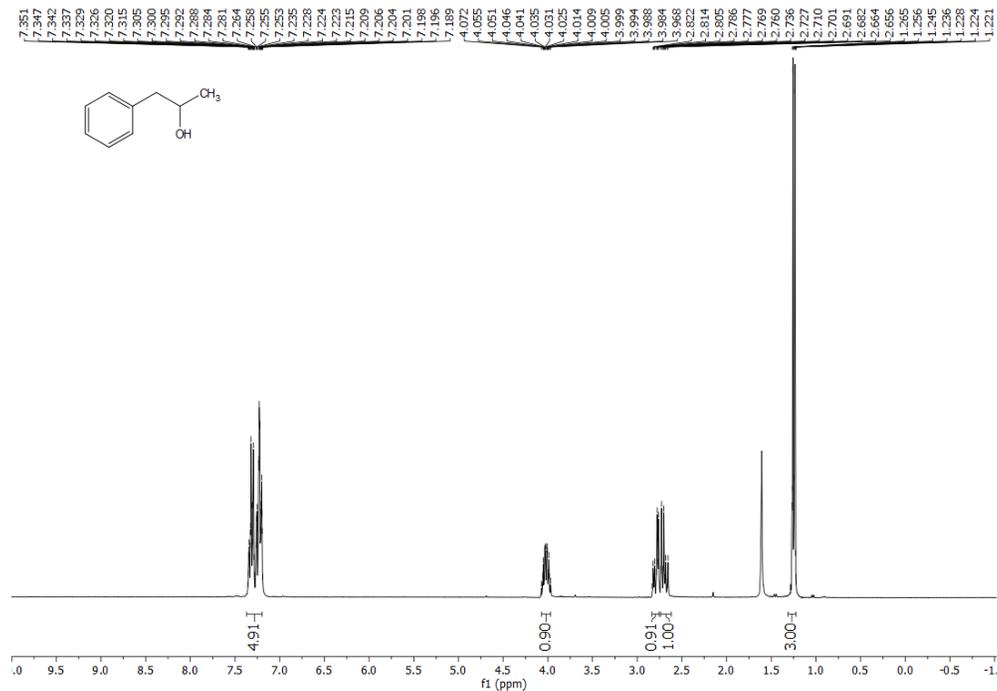


Figura 15. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **104** a 300 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

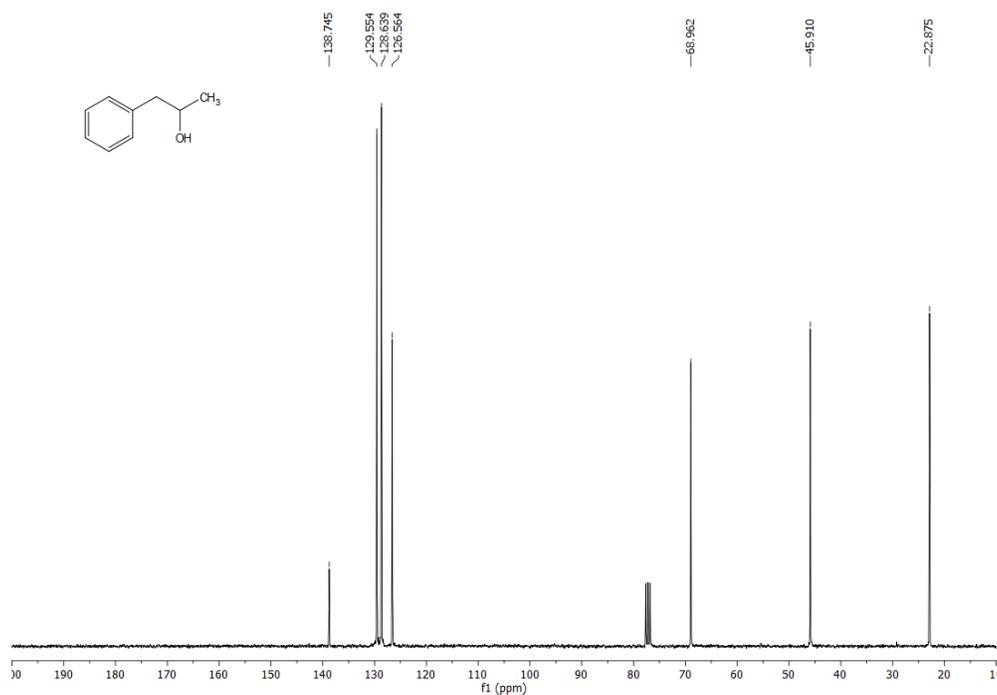


Figura 16. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **104** a 75 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

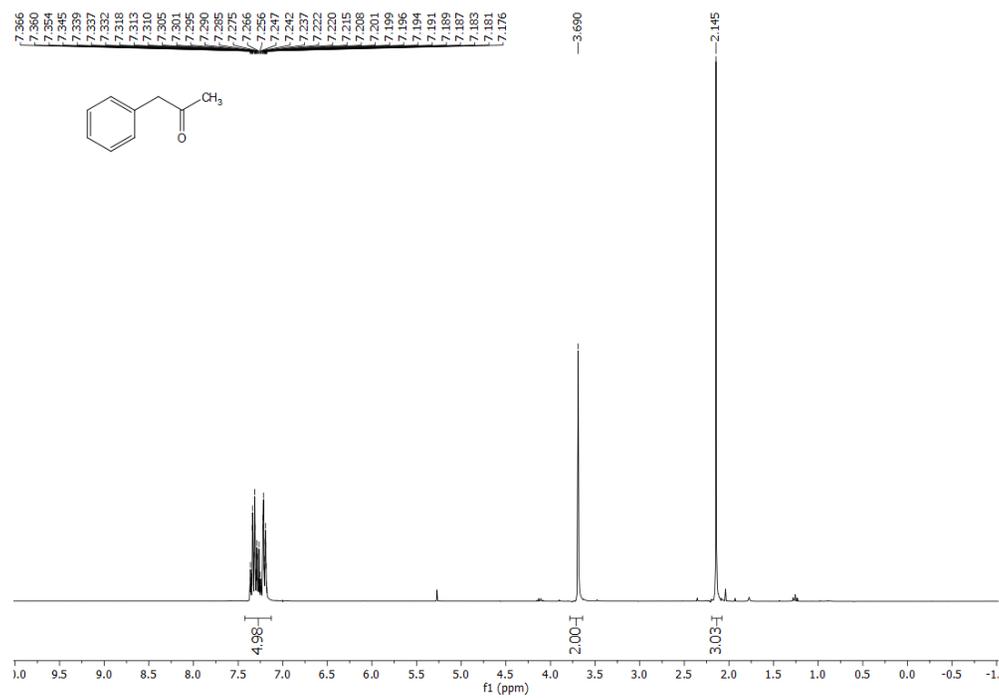


Figura 17. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **103** a 300 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

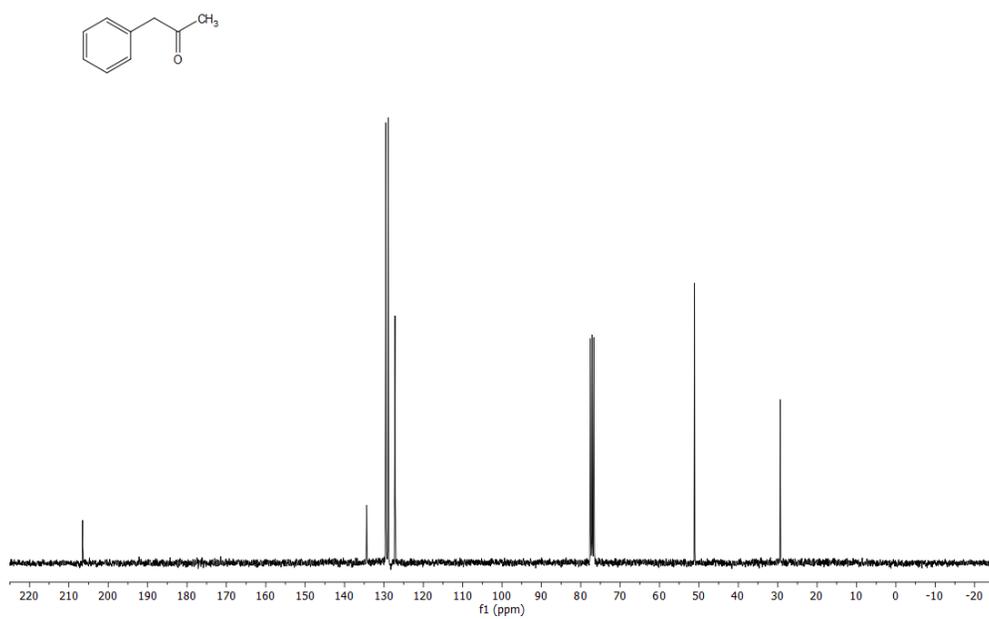
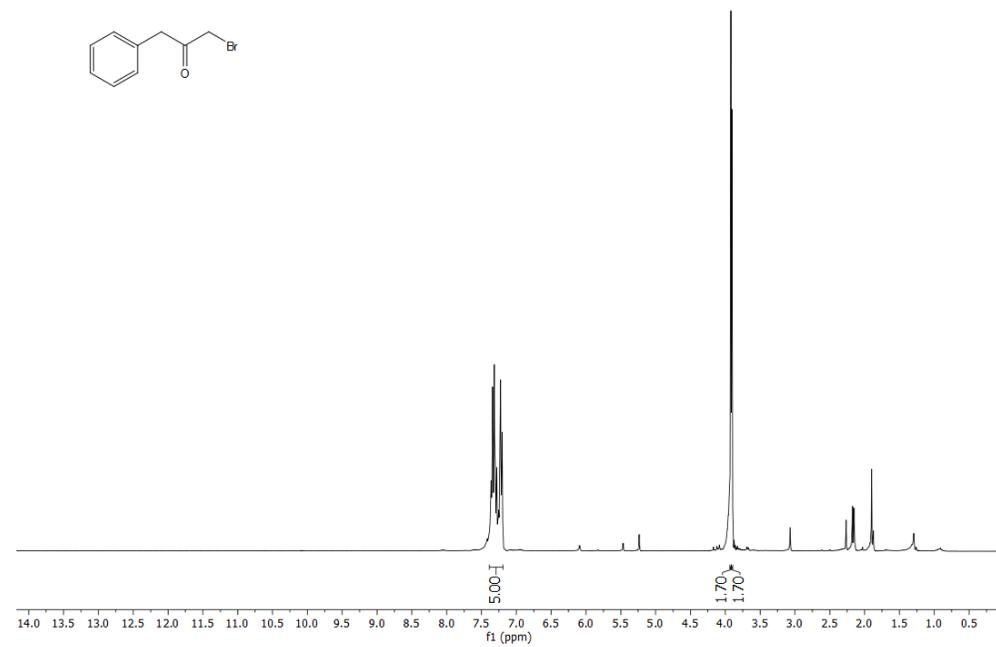
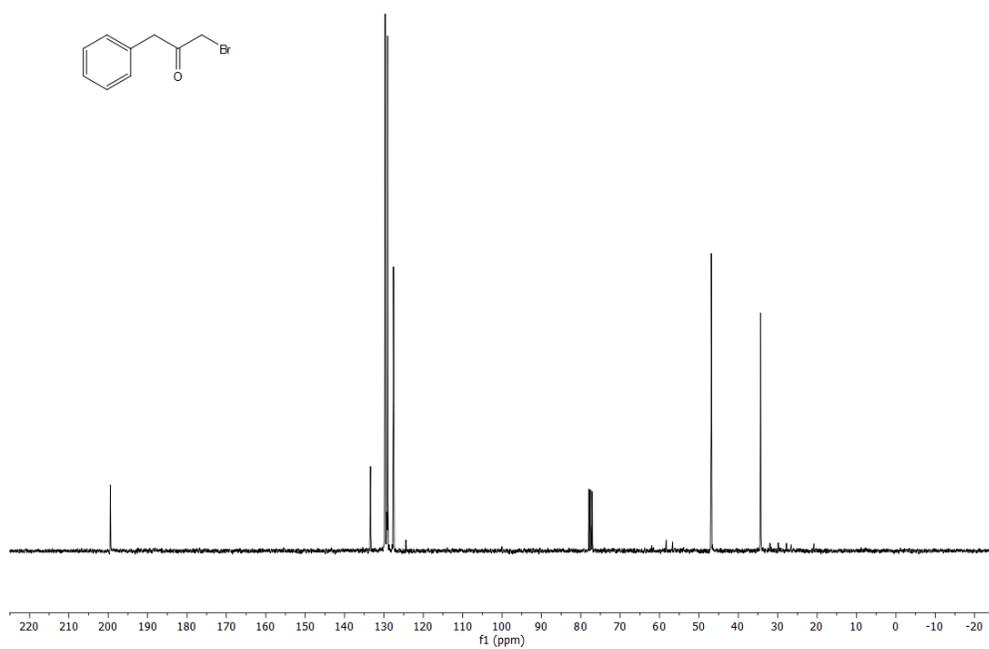


Figura 18. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **103** a 75 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 19.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **112** a 300 MHz en CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 20.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **112** a 75 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

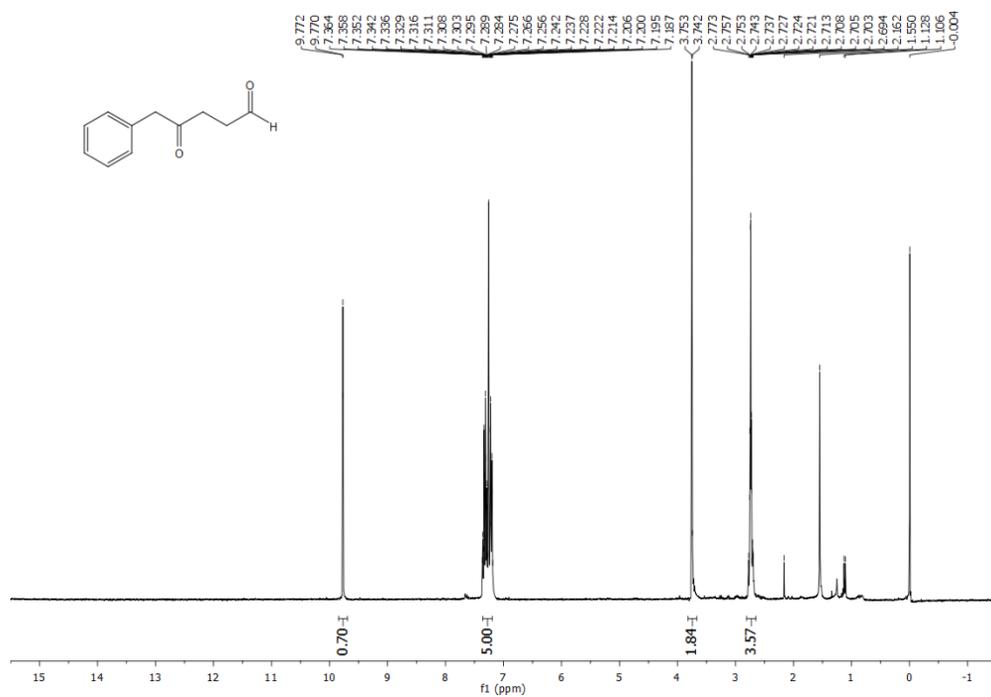


Figura 21. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **120** a 300 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

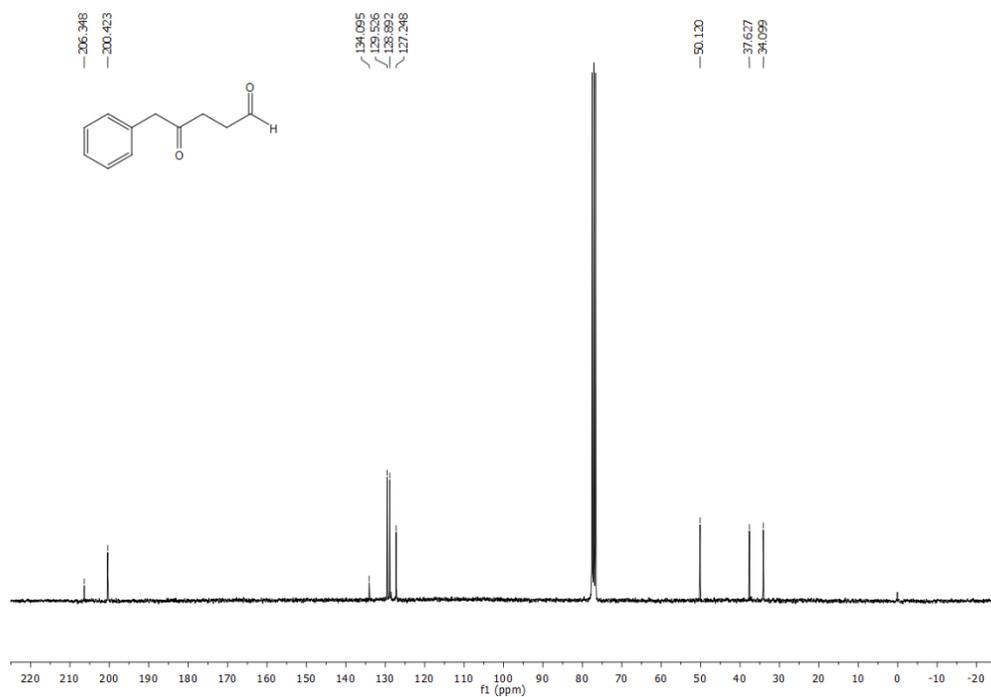


Figura 22. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **120** a 75 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

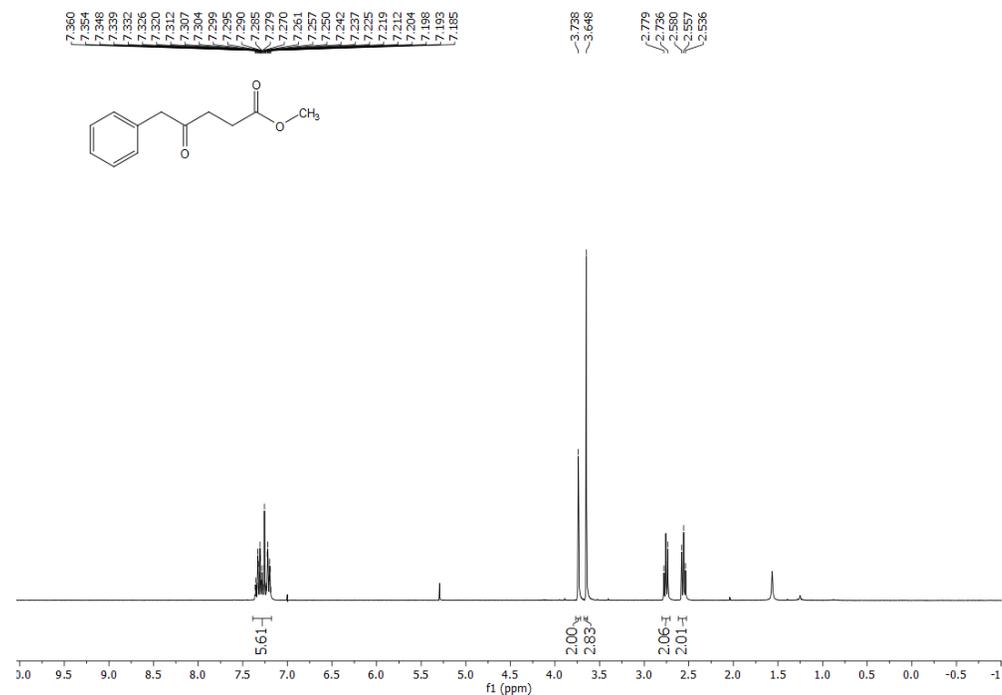


Figura 23. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 97 a 300 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

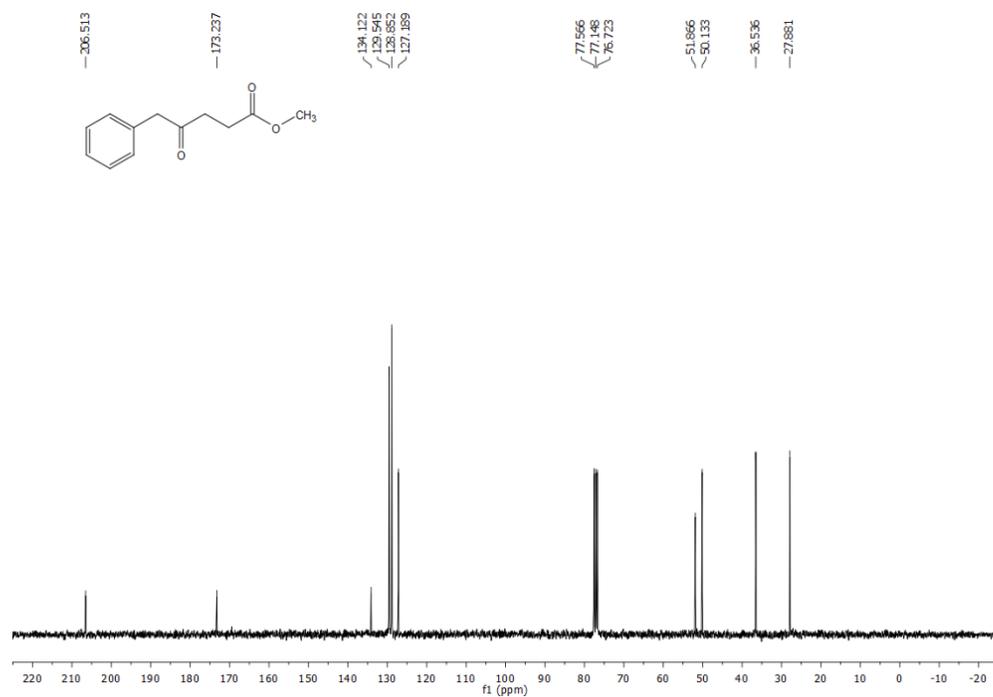


Figura 24. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 97 a 75 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

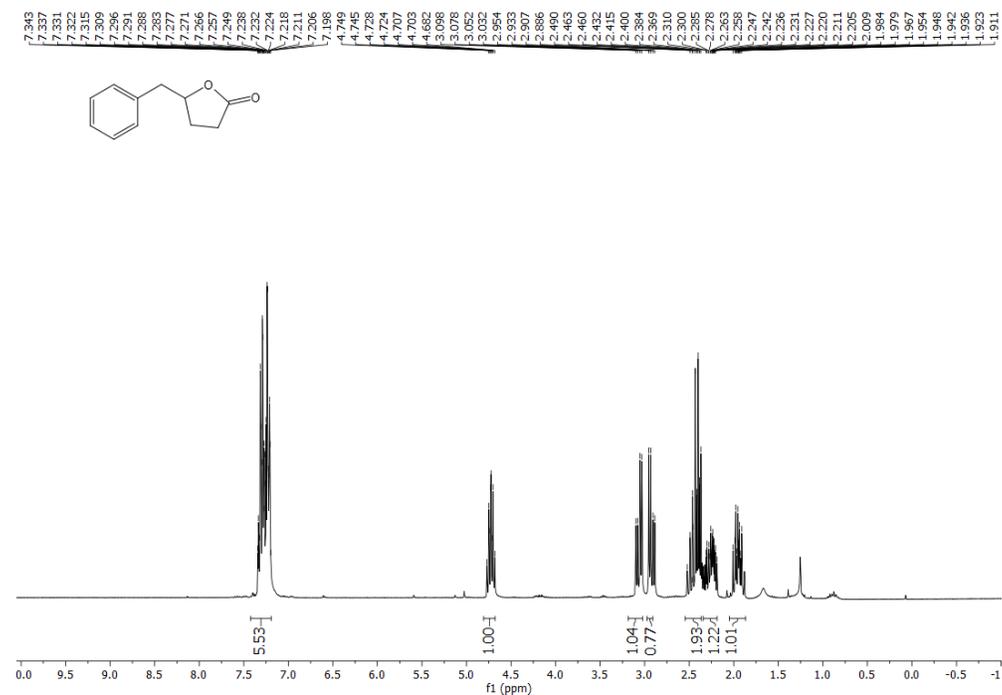


Figura 25. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de 96 a 300 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

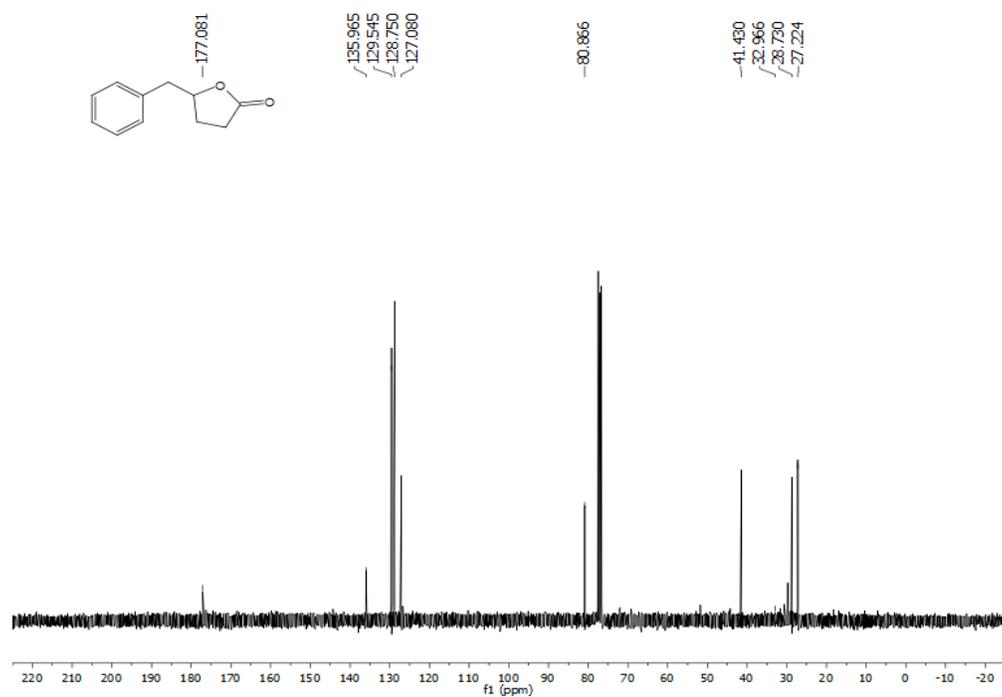


Figura 26. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 96 a 75 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

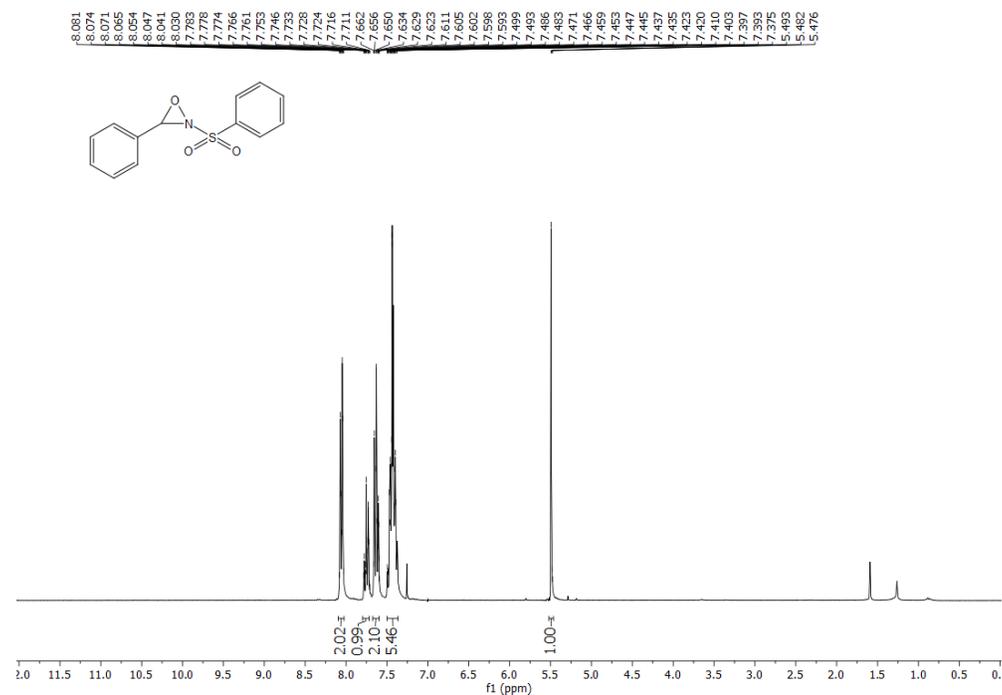


Figura 27. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **135** a 300 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

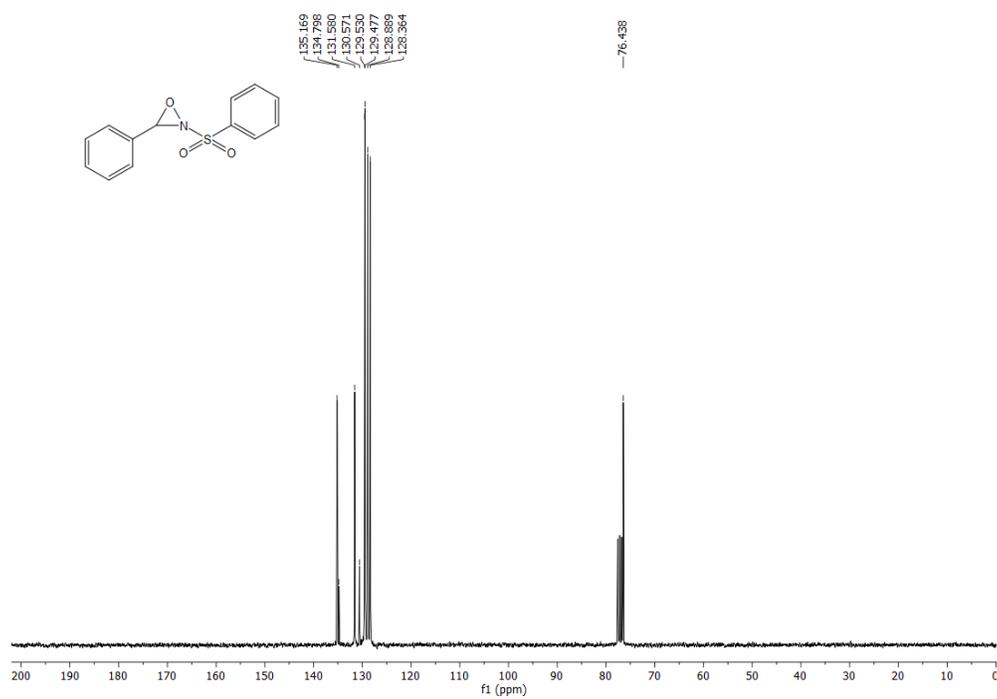


Figura 28. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **135** a 75 MHz en CDCl<sub>3</sub>.