



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DEL ÁCIDO BOVÍDICO

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

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Diego René Espejel Deloiza

**Dr. Alejandro Cordero Vargas
Departamento de Química Orgánica**

Ciudad Universitaria CD. MX, Abril 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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

APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DEL ÁCIDO BOVÍDICO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Diego René Espejel Deloiza

Dr. Alejandro Cordero Vargas
Departamento de Química Orgánica



Ciudad de México, 12 de abril 2024

JURADO ASIGNADO:

| | | |
|------------|--------------------------------------|---|
| Presidente | Dr. Rubén Trinidad Sánchez | Instituto de Química, UNAM Obregón |
| Vocal | Dr. José Alfredo Vázquez | Facultad de Química, UNAM |
| Vocal | M. en C. José Manuel Méndez Stivalet | Facultad de Química, UNAM |
| Vocal | Dr. Fernando Sartillo Piscil | Benemérita Universidad Autónoma de Puebla |
| Secretario | Dr. Marcos Hernández Rodríguez | 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:

Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCyT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría (No. de becario 1175029), 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 CONAHCYT 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 padres José René Espejel Delgadillo y Lilia Deloiza Quintero a quienes además de la vida les debo todos mis logros por su constante apoyo y amor.

A mi hermana Mariana Espejel Deloiza por ser siempre un gran ejemplo para mí.

A mis amigos Marco Almaraz, Larissa Agreda, Alejandro Valderrama, César Romo y Fernando Castro por llenar mi vida de alegría.

A mis compañeros del Instituto de Química: Jorge Victoria, Luiz Vazquez, René Campos, Wilfrido Almaraz, Arely Solís, William García, Manuel Pastrana, Jazmin Garcia, Javier Ordóñez y Francisco Pantoja por hacer de cada día de trabajo una experiencia mucho más divertida y disfrutable.

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Introducción..... | 7 |
| 1.1 Ácido bovídico | 7 |
| 1.2 Síntesis reportadas del ácido bovídico | 9 |
| 2. Reacciones de radicales libres..... | 10 |
| 2.1 Adición radicalaria con transferencia de átomo | 11 |
| 3. Catálisis fotoredox..... | 13 |
| 4. Antecedentes | 15 |
| 4.1 Plan sintético | 15 |
| 5. Resultados | 16 |
| 6. Conclusiones..... | 20 |
| 7. Parte Experimental..... | 20 |

1. Introducción

El ácido bovídico es un compuesto aislado del pelaje del gaúr de gran relevancia debido a su actividad repelente al mosquito del dengue (*Aedes Aegypti*). Actualmente se encuentran reportadas tres síntesis totales de esta molécula, en el presente trabajo se muestran los resultados obtenidos en una propuesta de síntesis alterna cuyo paso clave es una yodolactonización via radicales libres con catálisis fotoredox.

1.1 Ácido bovídico

Los mosquitos actúan como vectores de infección cuando, al ser portadores de un agente patógeno (virus o parásito), pican a una persona o animal transmitiéndole dicho agente a su torrente sanguíneo, dando lugar a la infección.¹ Uno de los principales vectores de infección es el mosquito del dengue (*Aedes Aegypti*), especie originaria de África pero que se ha propagado globalmente y que en América tiene presencia principalmente en Brasil y México² (Imagen 1).



Imagen 1: Mosquito del dengue (*Aedes Aegypti*)
<https://www.cdc.gov/dengue/es/transmission/index.html>

Como su nombre lo indica, este mosquito es principalmente conocido por transmitir el virus del dengue³ a un estimado de 390 millones de personas anualmente, de las cuales 96 millones se manifiestan clínicamente, convirtiendo al dengue en la enfermedad transmitida por mosquito de más rápida propagación.³

La “fiebre quebrantahuesos”, como también se conoce al dengue, puede ocasionar fiebre elevada, dolor de cabeza, dolor detrás de los ojos, dolor en articulaciones y músculos, náusea, vómito, fatiga y debilidad.

Además del virus del dengue, *Aedes Aegypti* es vector de otras enfermedades como la fiebre amarilla, zika y chikunguña.⁴

El control de las enfermedades transmitidas por mosquitos requiere de una aproximación multifacética: mediante vías de control de huésped, de vector y de interacción vector-huésped. A nivel individual, una de las medidas más importantes para contrarrestar dichas enfermedades es el uso de repelentes.⁵

¹ Fonseca, V.; Xavier, J.; James, S. E.; de Oliveira, T.; Bispo de Filippis, A. M.; Alcantara, L.; Giovanetti, M. *Mosquito-borne viral diseases: control and prevention in the genomics era*. IntechOpen **2020**. Cap. 1, pp. 30-34.

² Kraemer, M.; Sinka, M.; Duda, K.; Mylne, A.; Shearer, F.; Barker, C. M.; Moore, C. G.; Carvalho, R. G.; Coelho, G. E.; Van Bortel, W.; Hendrickx, G.; Schaffner, F.; Elyazar, I. R.; Teng, H. J.; Brady, O. J.; Messina, J. P.; Pigott, D. M.; Scott, T. W.; Smith, D. L.; Wint, G. R.; Golding, N.; Hay, S. I. *eLife* **2015**, *4*, 1-18.

³ Simmons, C.; Farrar, J.; Chau, N.; Wills, B. *The New Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 1423-1432.

⁴ (a) Dong, S.; Ye, Z.; Tikhe, C.; Tu, Z.; Zwiebel, L.; Dimopoulos, G. *mBio* **2021**, *12*(5): e02531-21.

(b) Mathieu-Daudé, F.; Claverie, A.; Plichart, C.; Boulanger, D.; Mphande, F.; Bossin, H.; *PLOS Negl. Trop. Dis.* **2018**, *12*(7), e0006660.

⁵ (a) Kumar, S.; Sahgal, A.; *Advances in Diptera: Insight, Challenges and Management Tools*. IntechOpen **2022**. Cap. 3, pp. 37-58

(b) Diaz, J. H. *Wild. Environ. Med.* **2016**, *27*(1), 153-163.

Los repelentes de mosquitos pueden estar compuestos por una variedad de ingredientes, incluyendo aceites esenciales, compuestos químicos y extractos de plantas. En los repelentes habituales, se usa principalmente la *N,N*-dietil-meta-toluamida (DEET) (**1**) debido a su alta efectividad y baja volatilidad.⁶ No obstante, su uso es debatible ya que presenta algunos efectos adversos, como posibles efectos genotóxicos en células humanas.⁷ En niños, está asociada a la encefalopatía tóxica.⁸ Además, en algunas personas puede generar irritación en la piel, generando ardor y picazón.⁹ Si bien, como Shelomi,¹⁰ hay quienes sostienen que el uso de la DEET no presenta un riesgo significativo para la salud humana, estos y otros estudios conducen a la necesidad de buscar otros compuestos alternativos.

En 2004 el grupo de Ishii¹¹ aisló de la piel del gaúr (*Bos. Frontalis*) el ácido bovídico (**2**), un ácido graso de tipo hidroxifuranoide y determinó que éste es responsable del gran efecto repelente que presenta este bovino en diversos artrópodos (Imagen 2).



Imagen 2: Gaúr (*Bos. Frontalis*)

<https://ecuador.inaturalist.org/taxa/889027-Bos-frontalis>

En 2007, Tran y Chauhan¹² compararon mediante bioensayos *in vitro* la actividad repelente del ácido bovídico y análogos con la DEET. Determinaron que el ácido bovídico, así como su enantiómero el ácido gaúr **3** presentan una actividad muy semejante a la DEET e incluso sus ésteres metílicos son más efectivos. Concluyen además que dicha actividad es atribuible principalmente a la estructura de (1-hidroxialquil)tetrahidrofurano, ya que no hay gran variación al acortar la cadena lateral como en el caso del 16C-ácido bovídico **4** (Figura 1).

⁶ (a) Syed, Z.; Leal, W. S. *P. Nat. Acad. Sci.* **2008**, *105*(36), 13598-13603.

(b) Dekel, A.; Sar-Shalom, E.; Vainer, Y.; Yakir, E.; Bohbot, J. D. *Parasite Vector* **2022**, *15*(1): 422.

⁷ Tisch, M.; Schmezer, P.; Faulde, M.; Groh, A.; Maier, H. *Arch. Oto-Rhino-Laryn.* **2002**, *259*(3), 150-153.

⁸ Briassoulis, G.; Narlioglou, M.; Hatzis, T. *Hum. Exp. Toxicol.* **2001**, *20*(1), 8-14.

⁹ Corazza, M.; Borghi, A.; Zampino, M. R. *Acta Derm-Venerol.* **2005**, *85*(3), 264-265.

¹⁰ Shelomi, M. *Malaria J.* **2020**, *19*(1), 1-3.

¹¹ Ishii, H.; Krane, S.; Itagaki, Y.; Berova, N.; Nakanishi, K.; Weldon, P. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1426-1430.

¹² Tran, K.; Chauhan, K. R. *Biopest. Int.* **2007**, *3*(1), 53-57.

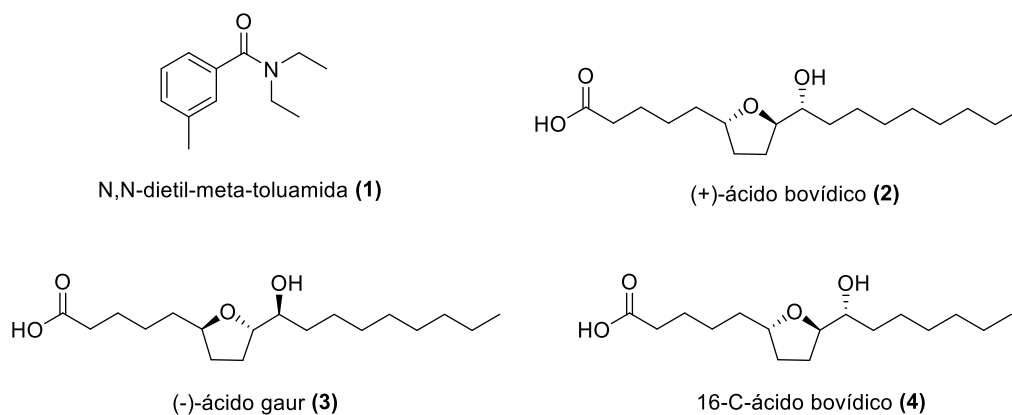


Figura 1: DEET, ácido bovicico y análogos hidroxifuranoides.

1.2 Síntesis reportadas del ácido bovicico

Debido a su gran potencial, la síntesis del ácido bovicico ha sido sujeto de interés desde su descubrimiento. Hasta ahora existen dos síntesis totales reportadas y una formal. La primera síntesis reportada por Yadav y colaboradores¹³ parte del heptano-1,7-diol **5**, el cual es ortogonalmente protegido y subsecuentemente oxidado al aldehído correspondiente **6**. Posteriormente, se realiza una α -aminoxilación catalizada por L-prolina seguida de una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons, obteniendo **7**. Después de una serie de transformaciones, se reduce el doble enlace y el éster se reduce al aldehído, al cual se le realiza una metilación de Wittig y se adiciona la cadena alifática mediante una metátesis cruzada. Finalmente, mediante una reacción tándem de dihidroxilación asimétrica de Sharpless-ciclación S_N2 , la oxidación del alcohol primario y las subsecuentes desprotecciones se obtuvo el ácido bovicico en un rendimiento global del 8.1%. Cuatro años después, se reportaron dos nuevas síntesis para el ácido bovicico. La síntesis de Wadavrao y colaboradores¹⁴ inicia con la adición del bromuro de vinilmagnesio al nonanal **8** seguida de una transposición de Johnson-Claissen entre el alcohol alílico resultante y ortoformiato de trimetilo ($\text{MeC}(\text{OMe})_3$), y una dihidroxilación asimétrica de Sharpless sobre el alqueno resultante. El diol fue protegido con 2,2-dimetoxipropano y el éster se llevó a la correspondiente amida de Weinreb **9**, la cual fue tratada con el bromuro de pent-5-enilmagnesio obteniéndose la enona correspondiente, que se redujo estereoselectivamente para dar lugar a **10**. Después, se convirtió a **10** en su respectivo metansulfonato y después de la desprotección del acetal se llevó a cabo la correspondiente ciclación 5-*exo-tet* en una relación diastereomérica 7:3 (*trans:cis*). Finalmente, sobre el alqueno terminal se llevó a cabo una hidroboración seguida de tratamiento con NaOH para obtener el alcohol primario, el cual fue oxidado para dar lugar al ácido bovicico en un rendimiento global del 8.8%. Por su parte, la síntesis de Phillips¹⁵ parte de la monobencilación de 1,6-hexandiol seguido de una oxidación de Swern. Al aldehído resultante se le realizó una metilación de Wittig (**11**) seguido de una epoxidación racémica con *m*CPBA y posteriormente, mediante la resolución cinética de Jacobsen se consiguió el epóxido enantioenriquecido deseado con un ee de 79%. Éste fue tratado con el bromuro de alilmagnesio para dar lugar al derivado de pentenol **12**. En la etapa clave de la ruta, se llevó a cabo una ciclación oxidativa de **12** catalizada por $\text{Co}(\text{nmp})_2$ bajo atmósfera de oxígeno. El hidroximetil-THF así obtenido se oxidó al aldehído **13** mediante las condiciones de Parikh-Doering dando lugar al tetrahidrofurfural **13**. Finalmente, **13** fue

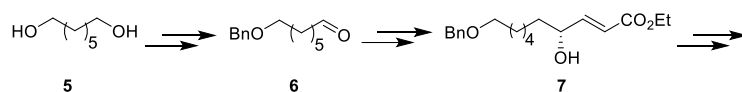
¹³ Yadav, J. S.; Ramesh, K.; Reddy, U. S.; Reddy, B. V. S.; Ghamdi, A. *Tetrahedron Lett*, **2011**, 52(23), 2943-2945.

¹⁴ Wadavrao, S. B.; Ghogare, R. S.; Narsaiah, A. V. *Helv. Chim. Acta* **2015**, 98(4), 575-581.

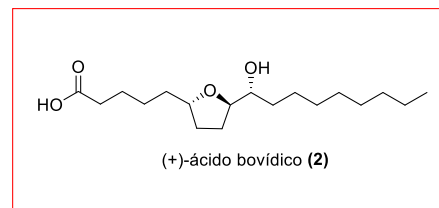
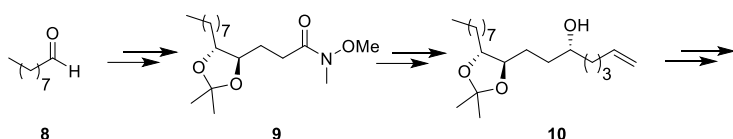
¹⁵ Phillips Geoffrey, A.; Wright, T. B.; Stevens A. C.; Pagenkopf B. *Can. J. Chem.* **2015**, 93(2), 196-198.

tratado con bromuro de octilmagnesio, seguido de la desprotección y oxidación del alcohol primario para conseguir la síntesis del ácido bovídico con un rendimiento global del 4% (Esquema 1).

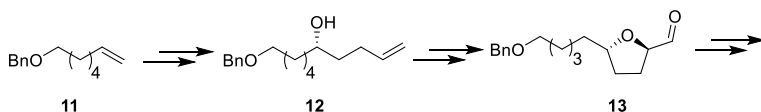
Yadav et al., 2011



Wadavrao et al., 2015



Phillips et al., 2015

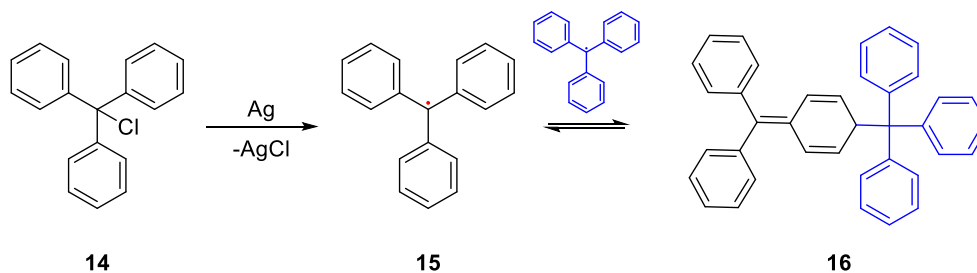


Esquema 1: Síntesis reportadas del ácido bovídico.

2. Reacciones de radicales libres

Los radicales son especies químicas caracterizadas por poseer un electrón desapareado, el cual se representa con un punto sobre el átomo con mayor densidad de spin.¹⁶ Esta característica dota, de manera general, de una alta reactividad a los radicales.¹⁷

Fueron descubiertos por primera vez por Gomberg¹⁸ en 1900, quien preparó el radical trifenilmetilo al tratar cloruro de trifenilmetano con plata. Si bien en la antigüedad se creía que las reacciones de radicales eran “incontrolables”, en la actualidad se tiene mayor conocimiento sobre su química, lo que nos permite explotarlas para conseguir transformaciones inalcanzables por métodos convencionales (Esquema 2).



Esquema 2: Obtención del radical trifenilmetilo por Gomberg

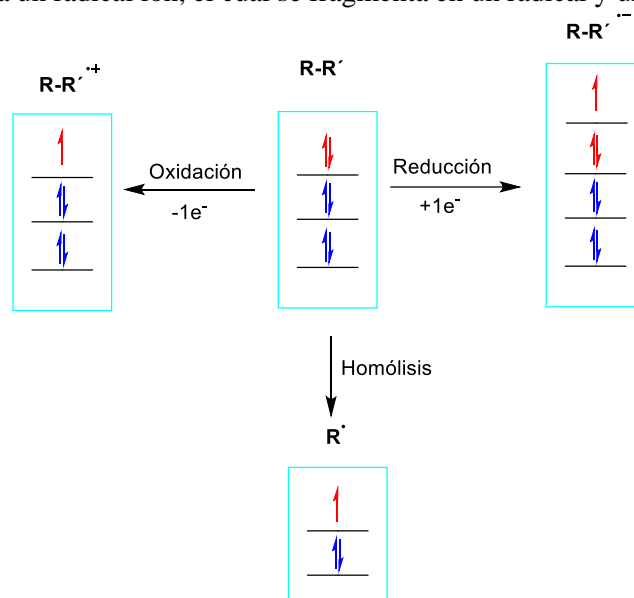
¹⁶ 'radical (free radical)' in *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, 3rd ed. International Union of Pure and Applied Chemistry; 2006. Online version 3.0.1, 2019.

¹⁷ Rozantsev, E. G.; Loshadkin, D. V. *Des. Monomers Polym.* **2001**, 4(4), 281–300.

¹⁸ Gomberg, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 752-757.

Las reacciones radicalarias consisten en tres pasos: la iniciación, que se refiere a la formación de un radical; la propagación, donde un radical se transforma en otro radical; y la terminación, donde desaparecen las especies radicalarias.¹⁹

La metodología clásica para la formación de radicales libres es la fragmentación térmica. En esta se hace uso de energía en forma de calor para fragmentar un enlace de manera homolítica, es decir que al romper el enlace, cada una de las fracciones se lleva consigo uno de los electrones que formaban el enlace. La mayoría de los enlaces covalentes requieren de temperaturas muy altas (mayores a 800 °C) para fragmentarse homolíticamente; sin embargo, existen algunos compuestos con energías de disociación lo suficientemente bajas para poder sufrir este tipo de rupturas a temperaturas menores a 150 °C. Estos compuestos son conocidos como iniciadores radicalarios, principalmente se trata de peróxidos y azocompuestos. Por otro lado, la homólisis se puede realizar por métodos fotoquímicos, es decir al incidir luz visible o en el UV cercano, aunque este método tiene baja selectividad. También se pueden generar radicales por métodos redox, donde a una especie química se le dona o quita un electrón mediante un proceso de transferencia monoeléctronica (SET, por sus siglas en inglés). Esto da lugar a un radical ion, el cual se fragmenta en un radical y un ion (Esquema 3).



Esquema 3: Formación de radicales libres.

Como ya se mencionó antes, los radicales libres permiten una gran variedad de transformaciones químicas, estas se pueden catalogar de manera general mediante dos parámetros:

- 1.- Por el número de especies químicas que participan: unimolecular o bimolecular.
- 2.- Por el tipo de reacción: sustitución, adición o fragmentación. Donde la adición y la fragmentación son reacciones inversas.

Finalmente, la terminación se puede dar al interactuar dos radicales ya sea por un proceso de dimerización o dismutación. O cuando un solo radical sufre procesos redox, donde al adicionar un electrón o removerlo, el radical se transforma en un ion.

2.1 Adición radicalaria con transferencia de átomo

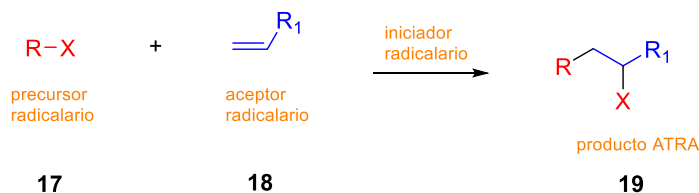
La adición radicalaria con transferencia de átomo (ATRA, por sus siglas en inglés) se refiere a la transposición de un enlace σ de un agente de transferencia de átomo con un enlace π de un alqueno

¹⁹ (a) Togo, H. *What are free radicals? in Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*. Togo, H. Elsevier, **2014**. Cap. 1, pp. 1-37.

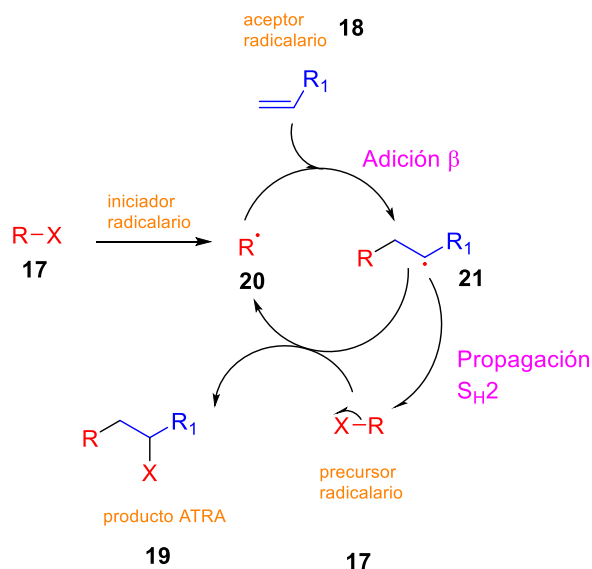
(b) Davies, P. *Free radicals in Organic Synthesis*. Springer, **1978**. Cap. 1, pp. 1-12

o alquino, vía intermediarios de radicales libres; para obtener dos nuevos enlaces sigma: C-X y C-C.²⁰ Es una metodología muy útil ya que permite, en un solo paso, insertar dos grupos funcionales a un enlace C-C insaturado²¹ (Esquema 4).

Panorama general de una reacción ATRA.



Mecanismo de reacción ATRA



Esquema 4: Reacciones ATRA y su mecanismo de reacción.

Esta reacción tiene sus orígenes en 1937 cuando Kharasch y colaboradores descubrieron el “efecto peróxido”, responsable de la adición anti-Markovnikov de HBr a alquenos en presencia de peróxidos. Debido a su utilidad sintética, Kharasch y su grupo siguieron explorando este tipo de reacciones y en 1945, consiguieron por primera vez la formación de un enlace C-C mediante la adición ATRA del bromoacetato de etilo al 1-octeno.²² Desde entonces, las reacciones ATRA han sido extensivamente exploradas debido a su gran valor sintético.

Como se muestra en el Esquema 4, el mecanismo de reacción propuesto para la ATRA comienza con la generación del radical **20**, obtenido a partir del precursor radicalario en presencia del iniciador. Posteriormente, **20** se adiciona sobre el aceptor **18**. Finalmente, **21** lleva a cabo una sustitución sobre otra molécula de precursor propagando así la reacción y dando lugar al producto de adición con transferencia de átomo **19**.

²⁰ Williams, T. M.; Stephenson, C. R. J. *Atom Transfer Radical Addition using Photoredox Catalysis. Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry* **2018**, Cap. 3, pp. 73-92.

²¹ Peng, Z.; Yin, H.; Zhang, H.; Jia, T. *Org. Lett.* **2022**, 22(15), 5885-5889.

²²(a) Kharasch, M. S.; Engelmann, H.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, 2(3), 288-302.

(b) Kharasch, M. S.; Jenson, E. V.; Urry, W. H. *Science* **1945**, 102, 128-129.

(c) Mayo, F. R., *J. Chem. Ed.* **1986**, 63(2), 97-99.

3. Catálisis fotoredox

La catálisis fotoredox se refiere al uso de un fotocatalizador y luz visible para acelerar una reacción química. El fotocatalizador es un compuesto capaz de transformar energía luminosa en energía química.²³

Su nacimiento fue gracias a Kellogg y colaboradores en 1978 quienes reportaron la reducción fotomediada de iones sulfonio a los correspondientes alcanos y tioéteres.²⁴ Tuvo un ligero auge en la década de los 80 con los trabajos de Fukuzumi, Tanaka, Pac y Deronzier. Sin embargo, prácticamente no fue explotada hasta el 2000, momento desde el cual su uso es cada vez más continuo y variado.²⁵

Los fotocatalizadores deben poseer ciertas características:²⁶

1. Absorber en la región visible del espectro electromagnético: ya que en el UV se dan transiciones electrónicas no selectivas en las moléculas orgánicas y esto puede dar lugar a reacciones colaterales.
2. Tener largo tiempo de vida en el estado excitado (triplete).
3. Tener un rendimiento cuántico cercano a 1.
4. Ser sintéticamente modificables para poder modular sus propiedades redox.

Algunos ejemplos de fotocatalizadores comunes se pueden ver en la Figura 2.

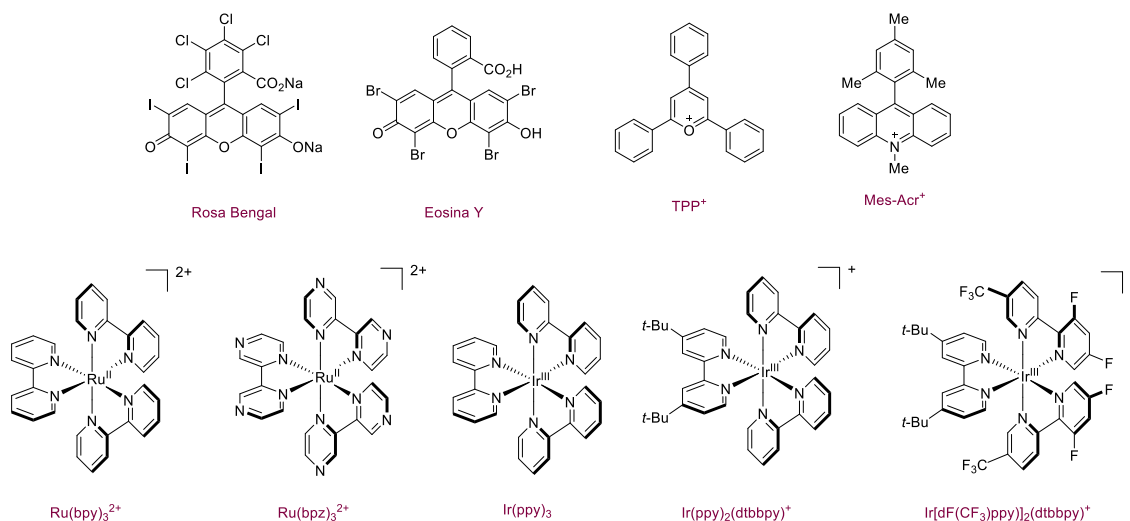


Figura 2: Fotocatalizadores comunes.

De manera general, los fotocatalizadores sufren tres etapas: excitación, transformación (oxidativa o reductiva) y restauración.

La generación de intermediarios reactivos mediante fotocatalisis puede ocurrir por tres vías: transferencia monolectrónica (SET, por sus siglas en inglés), transferencia de átomo de hidrógeno (HAT, por sus siglas en inglés) o transferencia de electrón acoplada a protón (PCET, por sus siglas

²³ Contreras Cruz, D. A. Luces que transforman en *Cienciorama*, UNAM **2018**. Consultado el 15 de noviembre del 2023 Sitio web: http://www.cienciorama.unam.mx/a/pdf/569_cienciorama.pdf

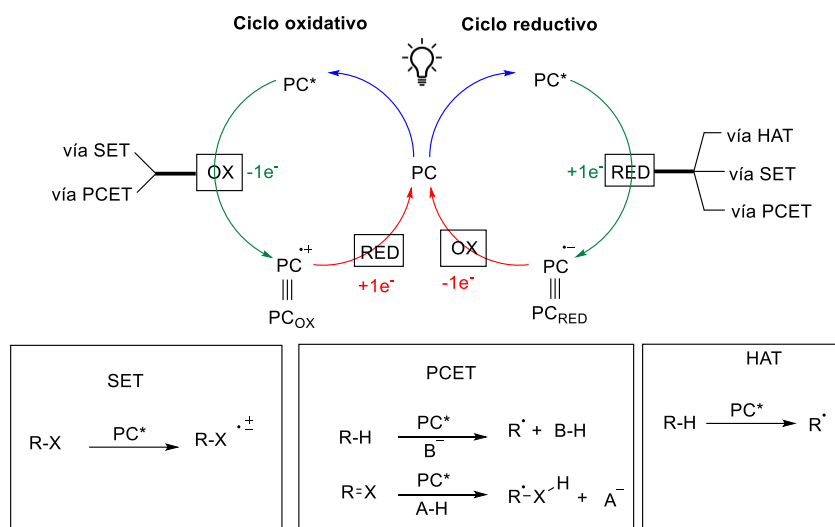
²⁴ Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. M.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255–1258.

²⁵ (a) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*(16), 6898–6926.

(b) Kärkäs, M. D.; Porco, J. A.; Stephenson, C. R. J., *Chem. Rev.* **2016**, *116*(17), 9683–9747.

²⁶ (a) Arias, D. M.; McCusker, J. K. An overview of the Physical and Photophysical Properties of [Ru(bpy)₃]²⁺, 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, pp. 1-59.

en inglés). El caso más común es la SET. Independientemente de la vía, la transformación del fotocatalizador excitado (PC^*) al fotocatalizador transformado (PC_D), es decir, una vez que se oxidó (PC_{OX}) o se redujo (PC_{RED}); ocurre con la variación de un electrón en la configuración electrónica del fotocatalizador (PC). De tal manera que para que el proceso tenga naturaleza catalítica, el fotocatalizador debe ser restaurado: intuitivamente, PC_D debe adquirir o donar un electrón en la dirección opuesta al tipo de transformación que sufrió inicialmente. En un ciclo reductivo, la restauración será vía una oxidación de PC_D . En contraste, en un ciclo oxidativo, la restauración se dará vía una reducción de PC_D (Esquema 5).²⁷



Esquema 5: Ciclo general de un catalizador fotoredox.

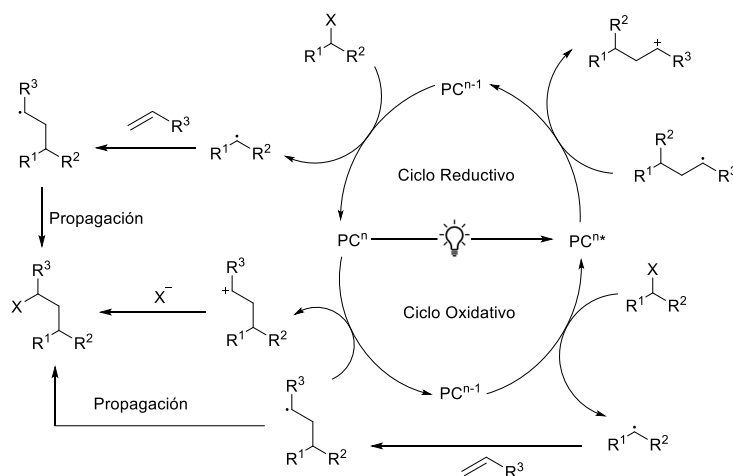
El uso de fotocatalizadores se ha extendido a las reacciones ATRA, donde nuevamente ha demostrado su gran utilidad. Estas pueden seguir tanto un ciclo oxidativo o reductivo. En ellas, el paso de transformación se da mediante una SET sobre el precursor radicalario, el cual genera un radical-ion que se fragmenta generando un radical libre, el cual se adiciona sobre el aceptor. El producto de adición puede seguir propagando la reacción ATRA con otra molécula de precursor (mediante una S_H2) o regenerar el fotocatalizador mediante procesos fotoredox (Esquema 6).²⁸

²⁷ Capaldo, L.; Ravelli, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 19, 2783–2806.

²⁸ (a) Courant, T.; Masson, G. *J. Org. Chem.* **2016**, 81(16), 6945–6952.

(b) Wallentin, C. J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134(21), 8875–8884.

(c) Williams, T. M.; Stephenson, C. R. Atom transfer radical addition using photoredox catalysis. *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*, **2018**, MacMillan. Cap. 3, pp. 73-90.



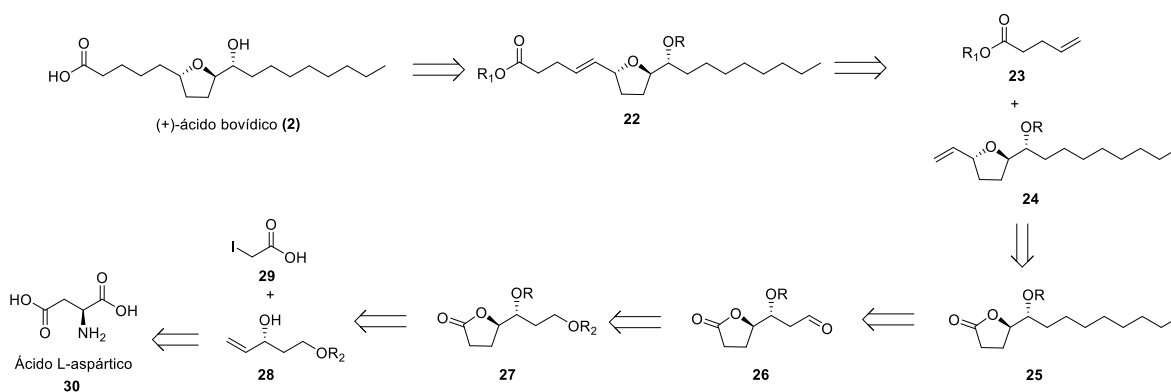
Esquema 6: Ciclo fotocatalítico de las reacciones ATRA.

4. Antecedentes

4.1 Plan sintético

En nuestro grupo de trabajo, se han desarrollado de manera extensiva reacciones de yodolactonización tipo ATRA con catálisis fotoredox. En este trabajo se propuso que este tipo de reacción podría ser explotada para construir la porción hidroxifuranoide del ácido bovídico en las primeras etapas como se describe a continuación.

De esta manera, en el plan sintético se planteó como último paso para la síntesis del ácido bovídico, la hidrogenación e hidrólisis del alqueno **22**, el cual a su vez puede ser obtenido mediante la metátesis cruzada de los alquenos **23** y **24**. El alqueno **24** podría ser preparado mediante una adición / reducción enantioselectiva y posterior hidrogenación parcial del triple enlace. La lactona **25** se propone como el producto de la reacción de Wittig del aldehído **26** con el respectivo iluro, seguido de una hidrogenación catalítica. El aldehído **26** se puede conseguir mediante la desprotección y oxidación parcial de **27**. Finalmente, la lactona **27** se puede obtener mediante la metodología ya explorada en nuestro laboratorio previamente descrita, la cual parte del alcohol alílico enantiopuro **28** cuya síntesis ya está descrita en la literatura (Esquema 7).²⁹



Esquema 7: Análisis retrosintético del ácido bovídico.

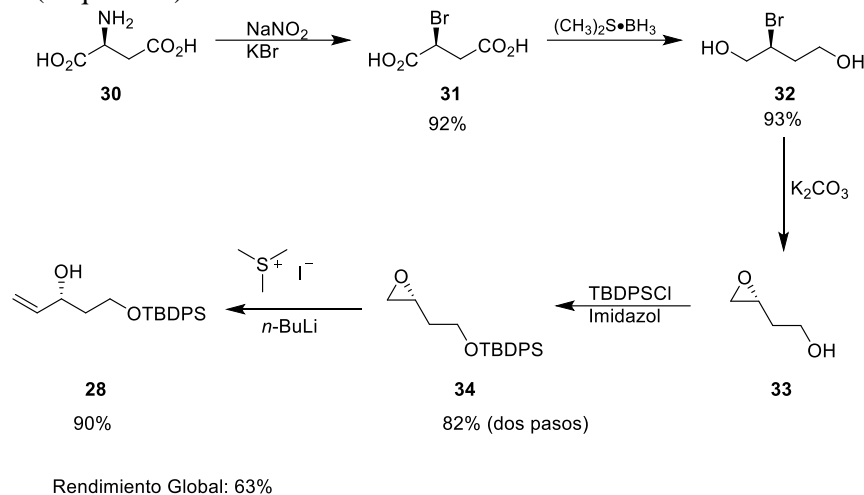
²⁹ (a) Robinson, J. E.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2572-2582.

(b) Volkmann, R. A.; Kelbaugh, P. R.; Nason, D. M.; Jasy, V. J. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4352-4361.

(c) Nichole, P.H. T.; Donner, C. D. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4007-4012.

5. Resultados

De acuerdo con la metodología descrita en la literatura,²⁶ se consiguió la síntesis del epóxido **34** mediante una serie de reacciones que incluyen una sustitución, reducción y protección partiendo del ácido aspártico **30**. Posteriormente, mediante una reacción de tipo Corey-Chaykovsky, el epóxido **34** fue transformado en el alcohol alílico enantioméricamente enriquecido **28** con un rendimiento global del 63% (Esquema 8).



Esquema 8: Síntesis del alcohol alílico **28**.

Teniendo el alcohol alílico **28**, se llevó a cabo la síntesis de la γ -valerolactona **35** siguiendo las condiciones de Kokotos.²³ Esta reacción presentó un rendimiento moderado del 74% con la desventaja de dar lugar a la mezcla de los diastereómeros **35a** y **35b** (Figura 3) en una proporción 1:1, siendo únicamente el **35a** (*R,R*) el de interés para la síntesis de la molécula objetivo.

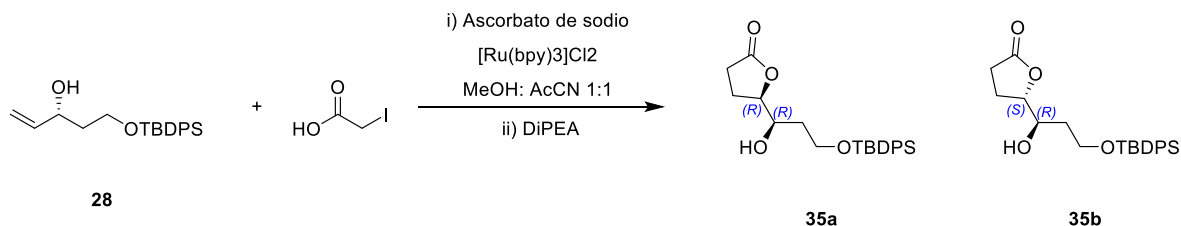
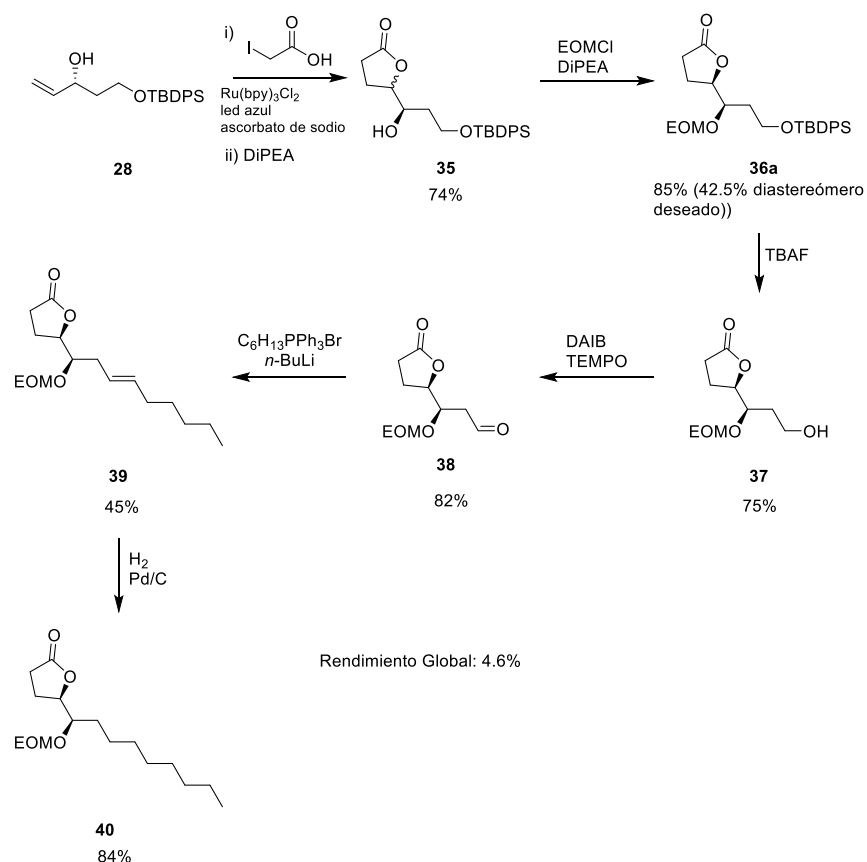


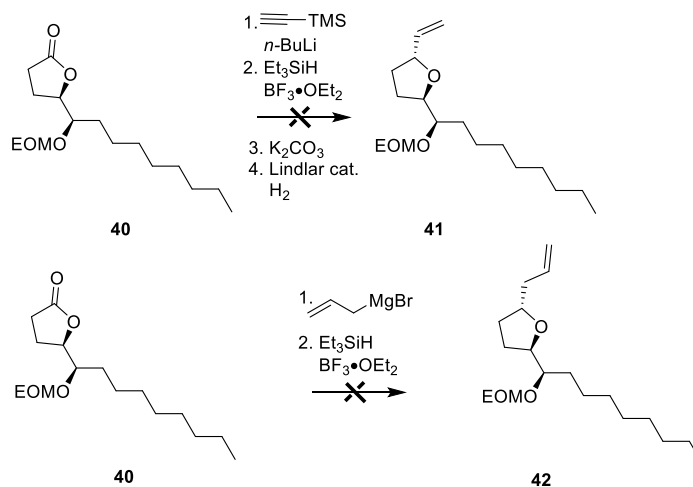
Figura 3: Estructuras de los diastereómeros obtenidos de la reacción de yodolactonización.

Una vez protegido el grupo hidroxilo, se consiguió la separación de los diastereómeros **36a** y **36b** mediante cromatografía en columna. A partir de este punto se trabajó exclusivamente con el diastereómero de interés **36a**, mientras que el **36b** fue destinado para el proyecto concerniente a la síntesis de la citospolida Q. A continuación, se desprotegió el éter de silicio y el grupo hidroxilo resultante se oxidó al aldehído **38**. Esta oxidación se realizó por dos vías diferentes: utilizando TEMPO/DAIB y mediante el peryodinano de Dess-Martin; ambas dieron lugar a rendimientos muy semejantes, por lo que se consideró el precio de los reactivos para elegir el uso de TEMPO/DAIB. El aldehído fue sometido a una reacción de Wittig con el bromuro de *n*-hexiltrifenilfosfonio, y una subsecuente hidrogenación para dar lugar a la lactona **40**. Hasta este punto se consiguió la construcción del ciclo de 5 miembros y una de las cadenas laterales, así como dos de los tres centros quirales presentes en la molécula objetivo (Esquema 9).



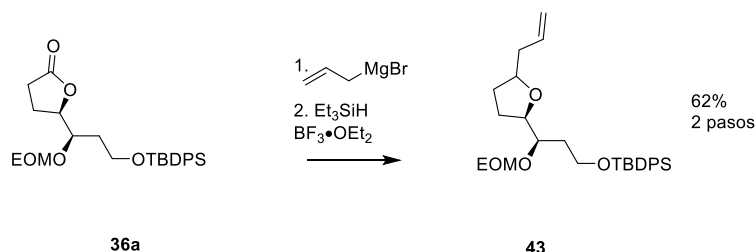
Esquema 9: Construcción de la lactona **40**.

Tras construir el ciclo tetrahidrofuranoide del ácido bovídico, así como una de sus cadenas laterales, se intentó la adición de TMS acetileno sobre la lactona, seguida de la reducción diastereoselectiva. Sin embargo, esta dio lugar a una mezcla compleja de productos, en la cual no se encontró el producto esperado. De igual manera se intentó la adición del bromuro de alilmagnesio, seguida de una reducción, pero esta tampoco mostró la formación del producto esperado.



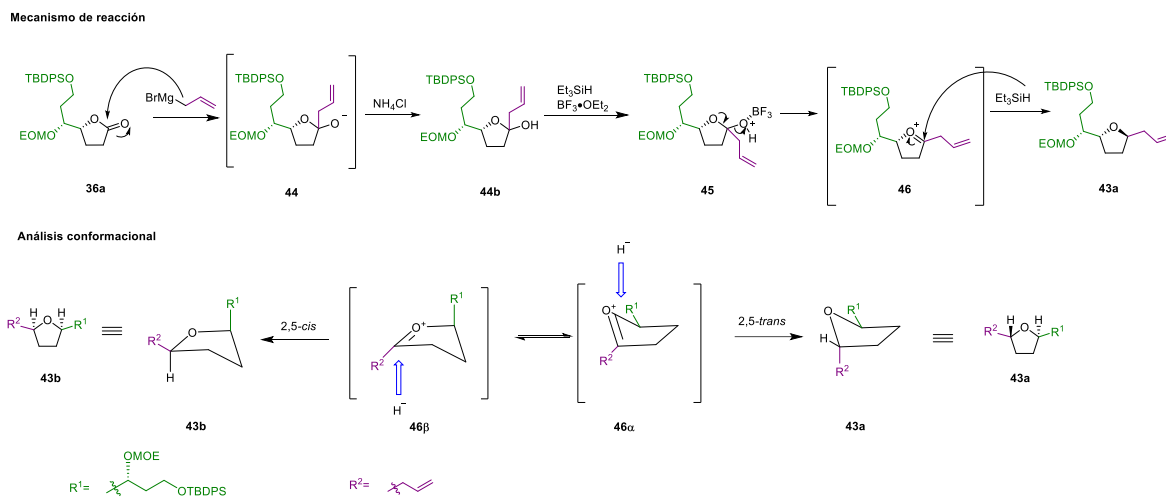
Esquema 10: Ensayos para la adición de un grupo vinilo terminal sobre la lactona **40**

Al no lograr la adición de un vinilo terminal en la lactona **40**, se optó por empezar construyendo la otra cadena, es decir, adicionar el bromuro de alilmagnesio a la lactona **36a** seguido de la reducción estereoselectiva del hemiacetal resultante. Esta adición se consiguió de manera exitosa en una proporción diastereomérica 4:1 (evaluada por ^1H RMN) cuyos diastereómeros no se lograron separar.



Esquema 11: Adición de bromuro de alilmagnesio sobre la lactona **36a**.

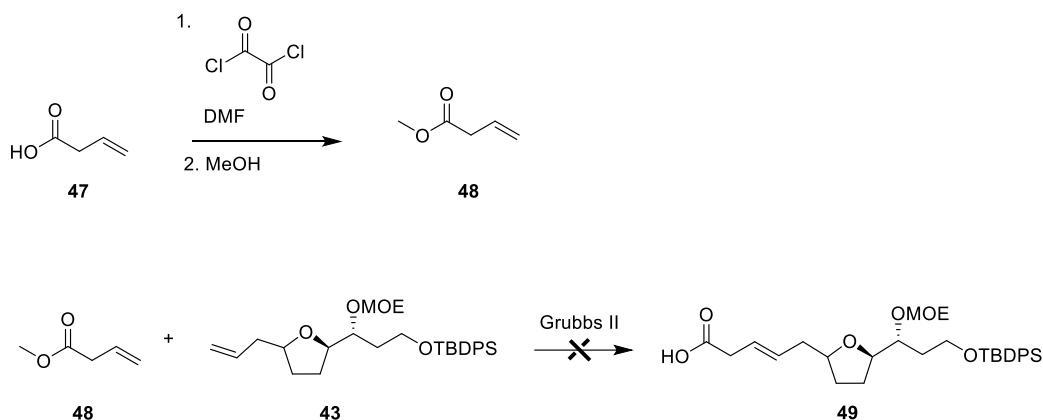
No se realizaron experimentos para determinar la estereoquímica de **43** debido a la falta de señales claras que pudieran ser utilizadas en un experimento NOE. Sin embargo, se espera que el diastereómero mayoritario sea el *trans* de acuerdo con el mecanismo de reacción propuesto. Como se puede ver en el Esquema 12 el paso que le brinda la estereoselectividad a esta reacción es la adición del hidruro al ion oxocarbenio, donde el sustituyente R^1 dirige el ataque del hidruro. Se evalúan ambos estados de transición **46a** y **46b** se propone la inserción del hidruro por la cara menos impedida. En el caso de **46a**, el hidruro se adicionaría *syn* respecto a R^1 , la cual da lugar al producto 2,5-*trans*. Por otro lado, para **46b**, la adición del hidruro sería *anti* respecto a R^1 , dando lugar al producto 2,5-*cis*. Debido a que ambos dan lugar a diastereómeros distintos, se evalúa cuál es el estado de transición más estable. Partiendo de la experiencia en nuestro laboratorio,³⁰ con un intermediario similar inferimos que el estado de transición más estable es el que tiene a R^1 en la posición pseudo-ecuatorial. De tal manera que se espera que el diastereómero mayoritario sea el 2,5-*trans* (deseado).



Esquema 12: Mecanismo de reacción y análisis de estados de transición propuestos para la adición del bromuro de alilmagnesio a **36** y su posterior reducción

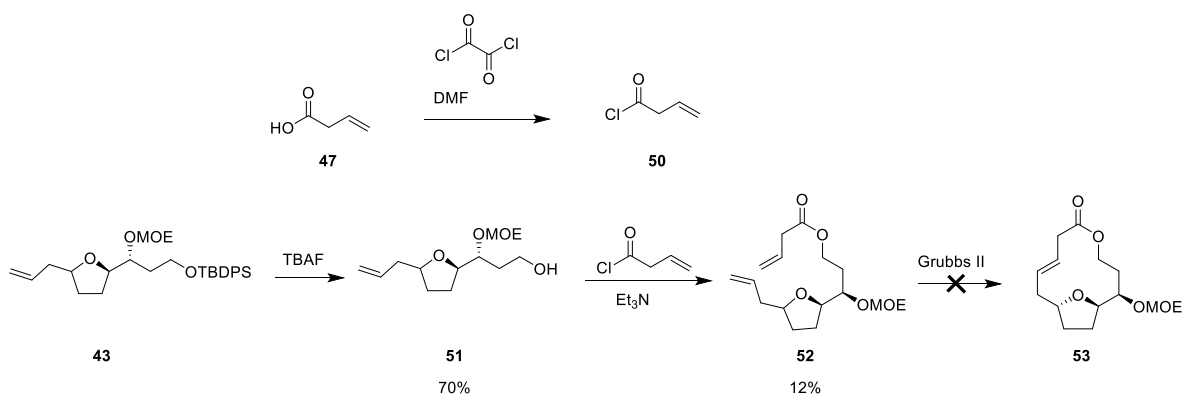
³⁰ Matius Ruiz, J. *Síntesis total de la Aspergillida A*. 2020 Tesis para optar por el grado de Doctor en Ciencias. Instituto de Química, UNAM. 89-90.

Posteriormente, se llevó al ácido 3-butanóico **47** a su respectivo cloruro de ácido en presencia de cloruro de oxalilo y DMF, para posteriormente esterificarlo en exceso de metanol, obteniendo así el 3-butenato de metilo **48**. Este último (en exceso) se sometió a una metátesis cruzada junto al alqueno recién preparado **43** utilizando el catalizador de Grubbs II. Se realizaron varios ensayos tanto en presencia de CuI como en ausencia de éste. En todos los casos se consiguió separar únicamente productos de homoacoplamiento.



Esquema 13: Síntesis del 3-butenato de metilo y ensayo de metátesis de Grubbs entre el alqueno **43** y but-3-en-ato de metilo.

Debido a que la reacción de metátesis no rindió frutos, inspirados por el trabajo de Renaud y colaboradores,³¹ optamos por realizar una metátesis de cierre de anillo. Debido a que esta es más favorable que la metátesis cruzada. Para ello planteamos desproteger el alcohol primario **43**, para acilarlo con el cloruro de 3-but-enoilo **50** recién preparado y posteriormente hacer la metátesis de cierre de anillo. Tras la metátesis, seguiría la saponificación del éster y la construcción de la cadena alifática lateral, de manera análoga a lo previamente explorado (Esquema 12). De acuerdo con este plan, se consiguió preparar el éster **52** y se realizaron un par de ensayos de metátesis de cierre de anillo; sin embargo, en ambos se obtuvieron mezclas complejas de productos de las cuales no se logró aislar el producto esperado.



Esquema 14: Acilación de **43** y ensayo de metátesis de cierre de anillo.

³¹ Povie, G.; Ford, L.; Pozzi, D.; Soulard, V.; Villa, G.; Renaud, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*(37), 11221-11225.

6. Conclusiones

Sobre la propuesta inicial se consiguió sintetizar la γ -valerolactona **35** con la estereoquímica deseada, así como la cadena alifática lateral. No obstante, no se consiguió llevar a cabo la inserción del TMS-acetileno ni del bromuro de alilmagnesio, lo que imposibilitó realizar la subsecuente metátesis cruzada que daría lugar a la otra cadena lateral.

Se logró llevar a cabo la inserción del grupo alilo sobre un intermediario anterior **43** al planeado. Esta reacción mostró ser diastereoselectiva al dar lugar a una proporción diastereomérica 4:1. Sin embargo, dado que no se lograron separar los diastereómeros, no se logró corroborar si dicha selectividad es la deseada (*trans*). Aun así, experiencia previa nos da motivos para creer que el diastereómero mayoritario es el deseado.³⁰

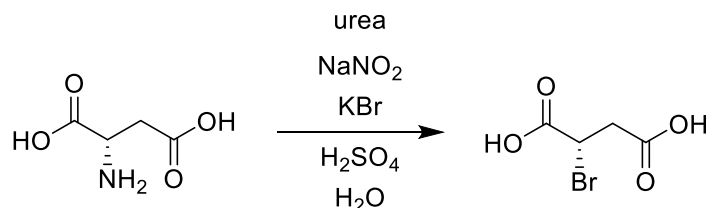
No se consiguió realizar la metátesis cruzada entre el producto de alilación **43** y el but-3-enoato de metilo.

Se logró sintetizar el sustrato para la metátesis de cierre de anillo **52**; no obstante, la reacción se obtuvo con un rendimiento bajo y por falta de tiempo no se pudo optimizar. De manera análoga, por falta de tiempo no se pudieron realizar los ensayos suficientes para determinar la viabilidad de la metátesis de cierre de anillo, siendo esta última reacción una etapa clave para conseguir el producto objetivo.

Si se logra la metátesis de cierre de anillo y la posterior saponificación, restaría construir la cadena alifática lateral, la cual se espera pueda ser conseguida de manera análoga a lo previamente explorado (Esquema 7).

7. Parte Experimental

Ácido 2-(*S*)-bromosuccínico (**31**).



En agitación, a 0°C se disolvieron 10 mL de H₂SO₄ concentrado en 50 mL de agua. A esta solución se adicionó KBr (17.8 g, 150.26 mmol) y una vez que la mezcla se tornó homogénea se agregó el ácido L-aspartico (5 g, 37.56 mmol). Finalmente, se adicionó lentamente una solución de NaNO₂ (3.11 g, 45.08 mmol) y urea (3.35 g, 55.78 mmol) en 15 mL de agua, y la mezcla de reacción se agitó por 5 h a 0 °C. Finalizada la reacción, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y la solución resultante se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró por destilación a presión reducida. Al sólido resultante se le hicieron lavados con hexano (3 x 20 mL) hasta que quedara completamente blanco. Se obtuvieron 6.81g (92%, 34.56mmol) del diácido **31** como un polvo blanco.

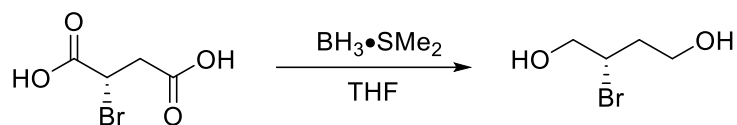
p. f. 183-185 °C (lit. 178-180 °C). **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 3418.34, 3011.08, 2902.91, 2527.16, 1694.80, 1419.35, 1403.56, 1280.69, 1245.23, 1210.32, 1184.06, 1081.60, 932.76, 765.66, 712.03 **¹H RMN** (300 MHz, acetona-*d*₆) δ 11.38 (s, 1H), 4.66 – 4.62 (m, 1H), 3.31 – 2.98 (m, 2H). **¹³C RMN** (75 MHz, acetona-*d*₆) δ 170.5, 169.7, 39.3, 39.1.

El punto de fusión medido y los espectros obtenidos por RMN son congruentes con lo reportado en la literatura.^{32, 33}

³² Shibata, T.; Iiono, K.; Sugimura, Y. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1331-1346.

³³ Spaniol, J. M.; Wheeler, K. A. *RSC Adv.* **2016**, *69*, 64921-64929

(S)-2-Bromobutan-1,4-diol (**32**).

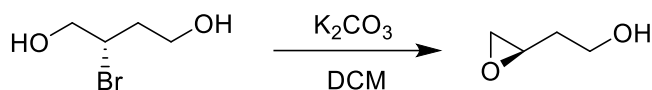


A una solución en agitación del diácido **31** (5 g, 25.38 mmol) en THF seco (65 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y a -78°C , se le adicionó lentamente el complejo de dimetilsulfurborano $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (5.3 mL, 55.84 mmol). La mezcla de reacción se llevó lentamente a 0°C y se dejó en agitación por 12h. Terminada la reacción, la solución se dejó subir a temperatura ambiente y se adicionaron lentamente 25 mL de metanol. La mezcla resultante se concentró por destilación a presión reducida y se hicieron 3 lavados más con metanol (3 x 25 mL). El producto resultante se purificó por cromatografía en columna (10:1 a 5:1 hexano: acetato de etilo, SiO_2). Se obtuvieron 3.98 g (93%, 23.61 mmol) del diol **32** como un aceite ligeramente amarillo.

IR (cm^{-1}): ν_{max} 3358.71, 2919.94, 1732.89, 1428.48, 1339.96, 1247.62, 1174.39, 1027.91 **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (sa, 1H), 4.18 – 3.60 (m, 5H), 2.26 – 1.98 (m, 2H). **^{13}C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ 67.3, 60.5, 55.3, 37.6 **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{BrO}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 168.98642; encontrada: 168.98577.

Los espectros obtenidos por RMN son congruentes con lo reportado en la literatura.³⁴

(R)-2-Oxiraniletanol (**33**).

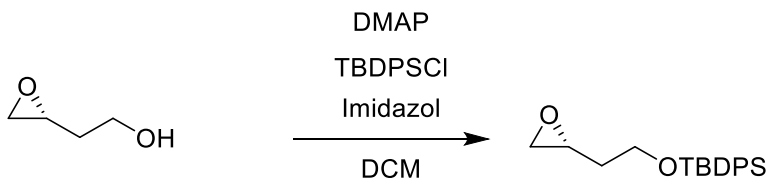


A una solución en agitación del diol **32** (5 g, 29.58 mmol) en DCM (50 mL) se le adicionó K_2CO_3 (5.31 g, 38.46 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 12h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró por gravedad y se concentró por destilación a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo, SiO_2), obteniéndose 2.35 g (90%, 26.62 mmol) del epóxido **33** como un aceite incoloro.

IR (cm^{-1}): ν_{max} 3277.83, 1713.78, 1420.84, 1339.96, 1166.74, 1051.48, 954.68, 885.26 **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 3.74 (sa, 2H), 3.08 – 3.02 (m, 1H), 2.77 (dd, $J = 4.8, 4.0$ Hz, 2H), 2.54 (dt, $J = 4.8, 2.4$ Hz, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H).

Los espectros obtenidos por RMN son congruentes con lo reportado en la literatura.³⁵

(R)-tert-Butil(2-(oxiran-2-il)etoxi)difenilsilano (**34**).



A una solución del epóxido **33** (2.5 g, 28.37 mmol) en DCM (60 mL) se le adicionaron imidazol (2.32 g, 34.05 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 0.35 g, 2.84 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se llevó a 0°C . Se adicionó lentamente cloruro de *tert*-

³⁴ Volkman, R. A.; Kelbaugh, P. R.; Nason, D. M.; Jasys, V. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4352-4361.

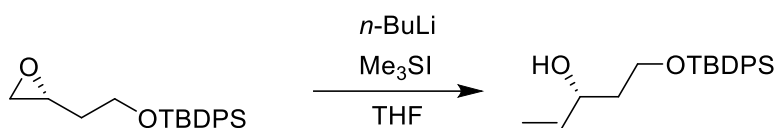
³⁵ Lu, B. L.; Williams, G. M.; Verdon, D. J. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*(5), 2282-2291.

butildifenilsilano (8.83 mL, 34.05 mmol), la reacción se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 12h. Al finalizar la reacción se adicionó una solución saturada de cloruro de amonio (aprox. 40 mL). La reacción se extrajo con DCM 3 x 25 mL, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y finalmente se concentró por destilación a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (10:1 a 5:1 hexano:acetato de etilo, SiO₂). Se obtuvieron 8.43 g (91%, 25.82 mmol) del epóxido **34** como un aceite ligeramente amarillo.

IR (cm⁻¹): ν_{\max} 1478.79, 1436.12, 1108.79, 820.31, 734.97, 696.76. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.66 (m, 4H), 7.42 – 7.37 (m, 6H), 3.83 (td, $J = 6.2, 3.0$ Hz, 2H), 3.11 (tdd, $J = 5.7, 4.0, 2.7$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 5.1, 4.0$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 5.1, 2.7$ Hz, 1H), 1.78 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.07 (s, 9H).

El espectro obtenido por RMN es congruente con lo reportado en la literatura.^{36, 32}

(R)-5-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)pent-1-en-3-ol (28).



A una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio (3.13 g, 15.31 mmol) en THF (35 mL) a -40 °C en atmósfera de nitrógeno se adicionó lentamente *n*-BuLi (5.5 mL, solución 2.5M en hexanos, 13.78 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 10 min. Posteriormente, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se adicionó vía cánula el epóxido **34** (2.5 g, 7.66 mmol). La reacción se dejó en agitación por 12h. Cuando la materia prima se consumió completamente, se adicionó lentamente una solución saturada de cloruro de amonio (aprox. 15 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 15mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna (5:1 hexano:acetato de etilo, SiO₂), obteniéndose 2.35 g (90%, 6.89 mmol) del alcohol **28** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$ -9.4 (c 1.10, CHCl₃) (lit. -10.5 c 0.8, CHCl₃)³⁷ **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 3364.99, 3071.57, 2930.77, 2857.50, 1589.70, 1472.13, 1427.83, 1390.67, 1361.78, 1189.03, 1110.91, 997.90, 924.85, 821.71, 737.74, 700.39. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.68 (m, 4H), 7.49 – 7.38 (m, 6H), 5.91 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 5.32 (dt, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.14 (dt, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.49 – 4.42 (m, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 2H), 1.07 (s, 9H). **¹³C RMN** (75MHz, CDCl₃) δ 140.7, 135.7, 133.2, 130.0, 127.8, 114.5, 76.7, 72.3, 62.7, 38.4, 26.7, 19.1. **MS (DART)** m/z calculada para C₂₁H₂₉O₂Si [M + H⁺]: 341.19368; encontrada: 341.19258.

Los datos obtenidos de rotación óptica y espectroscopia RMN son congruentes con lo reportado en la literatura.^{36, 38}

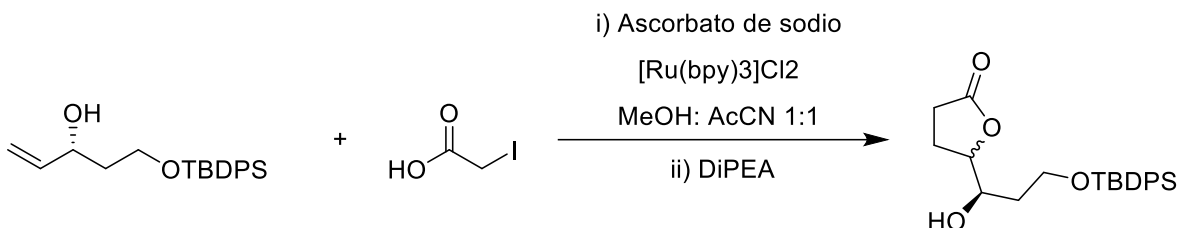
(R)-5-((R)-3-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxypropil)dihidrofuran-2(3H)-ona (35a) y

³⁶ Robinson, J. E.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2572-2582.

³⁷ Krishna, P. R.; Rao, T. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*(14), 3130-3132.

³⁸ Singh, O. V.; Han, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*(23), 4801-4804.

(S)-5-((R)-3-((tert-Butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxipropil)dihidrofuran-2(3H)-ona (35b).



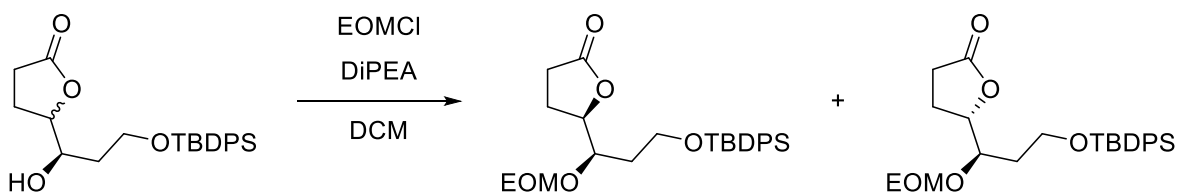
Una solución del alcohol **28** (200 mg, 0.59 mmol) en MeOH:AcCN 1:1 (8 mL) en atmósfera de nitrógeno y desoxigenada*, fue traspasada vía cánula a un matraz, igualmente bajo atmósfera de nitrógeno, que contenía una solución desoxigenada de ascorbato de sodio (233 mg, 1.17 mmol), ácido yodoacético (273 mg, 1.47 mmol) y cloruro de *tris*-bipiridinilrutenio (II) (12 mg, 0.03 mmol). La mezcla resultante se puso en agitación y se le irradió con luz de LEDs azules hasta el consumo total de la materia prima (aproximadamente 12h). Posteriormente se retiró la mezcla de reacción del fotorreactor y se adicionó DIPEA (0.2 mL, 1.15 mmol) y se agitó por 15 min adicionales. Finalizada la reacción, la mezcla resultante se filtró por gravedad y se concentró por destilación a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (7:1, hexano:acetato de etilo, SiO₂) y se obtuvieron 173 mg (74%, 0.43 mmol) de una mezcla inseparable de diastereoisómeros de las lactonas **35a/b** en proporción 1:1 como un aceite ligeramente amarillo.

IR (cm⁻¹): ν_{\max} 2930.92, 2858.59, 1771.47, 1589.50, 1472.21, 1427.88, 1390.56, 1265.92, 1186.33, 1106.24, 1029.28, 998.05, 938.88, 822.21, 734.42, 700.48, 688.12; **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.55 (m, 8H), 7.36 – 7.28 (m, 12H), 4.35 – 4.29 (m, 2H), 4.01 – 3.97 (m, 1H), 3.87 – 3.71 (m, 5H), 3.39 (sa, 2H), 2.51 (dddd, $J = 28.2, 17.7, 9.7, 6.1$ Hz, 2H), 2.38 (dddd, $J = 17.7, 9.6, 7.9, 4.7$ Hz, 2H), 2.21 – 2.04 (m, 4H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.96 (s, 9H). **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 177.7, 177.6, 135.6, 133.1, 132.9, 132.8, 130.0, 129.9, 127.9, 127.8, 82.9, 82.6, 72.5, 71.5, 62.4, 62.1, 34.8, 34.3, 28.6, 28.5, 26.87, 23.94, 22.35, 19.1; **MS (DART)** m/z calculada para C₂₃H₃₄NO₄Si [M + NH₄⁺]: 416.22571; encontrada: 416.22476.

*Proceso de desoxigenación: El matraz; tapado con un septum, con los reactivos y disolvente correspondientes, se purga con nitrógeno (en caso de que se tenga el fotocatalizador, se tapa el matraz con aluminio). Después, la solución se congela en un baño de nitrógeno líquido, se retira del baño y se inserta una salida hacia la bomba de vacío hasta que la solución se descongele. Este último paso se realiza por triplicado. Finalmente se conecta un globo de nitrógeno.

(R)-5-((R)-2,2-Dimetil-3,3-difenil-4,8,10-trioxa-3-siladodecan-7-il)dihidrofuran-2(3H)-ona (36a).

(S)-5-((R)-2,2-Dimetil-3,3-difenil-4,8,10-trioxa-3-siladodecan-7-il)dihidrofuran-2(3H)-ona (36b)

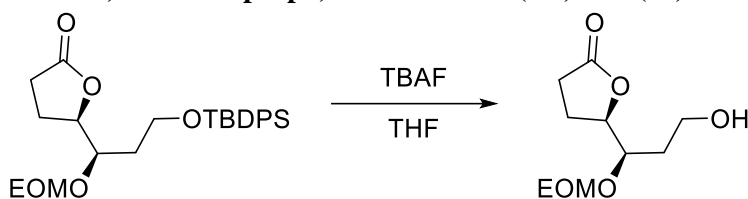


A una solución del alcohol **35a/b** (2 g, 5.02 mmol) en DCM (25 mL) se le adicionó DIPEA (1.75 mL, 10.04 mmol) y se agitó por 15 min. Después, se adicionó el clorometiletil éter (EOMCl, 0.7 mL, 7.53 mmol) y la solución resultante se agitó a reflujo durante 20h. Finalizada la reacción se adicionó agua (aprox. 15 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (7:1:0.2, hexano:acetato de etilo:tolueno, SiO₂), obteniéndose 970 mg (42.5%, 2.13 mmol) de **36a** al igual que 970 mg (42.5%, 2.13 mmol) de **36b**. Ambos como aceites incoloros.

Solo se describe el diastereoisómero de interés **36a**

$[\alpha]_D^{20}$ -5.5 (c 1.20, CHCl₃) **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 3458.13, 2931.15, 2857.75, 1770.26, 1589.35, 1472.13, 1427.74, 1390.40, 1361.91, 1266.48, 1185.73, 1105.95, 1034.52, 1008.19, 997.93, 938.15, 915.92, 821.91, 735.50, 700.26, 687.58; **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.48 (m, 4H), 7.38 – 7.18 (m, 6H), 4.64 (AB d, J_{AB} = 6.8 Hz, 2H), 4.49 (td, J = 7.2, 5.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 12, 5.2 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 2.52 – 2.33 (m, 2H), 2.14 (dddd, J = 12.9, 9.8, 7.5, 5.5 Hz, 1H), 1.95 (dddd, J = 12.8, 10.0, 8.2, 6.9 Hz, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 177.2, 135.6, 133.5, 129.8, 129.0, 128.6, 127.8, 95.2, 81.7, 76.4, 63.9, 60.0, 33.2, 28.6, 26.9, 24.2, 19.2, 15.0. **MS** (DART) m/z calculada para C₂₆H₄₀NO₅Si [M + NH₄⁺]: 474.26757; encontrada: 474.26588.

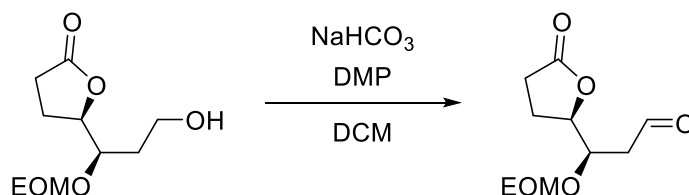
(R)-5-((R)-1-(Etoximetoxi)-3-hidroxiopropil)dihidrofuran-2(3H)-ona (37).



A una solución en agitación de la lactona **36a** (1 g, 2.19 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C se le adicionó lentamente TBAF (3.28 mL, solución 1M en THF, 3.28 mmol). Terminada la adición, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó en agitación por 5h. Finalmente se adicionó una solución saturada de NH₄Cl (aprox. 5 mL) y la solución resultante se extrajo con AcOEt (3 x 7 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró por destilación a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (5:1 a 1:1, hexano:acetato de etilo, SiO₂). Se obtuvieron 358 mg de **37** (75%, 1.64 mmol) como un aceite ligeramente amarillo.

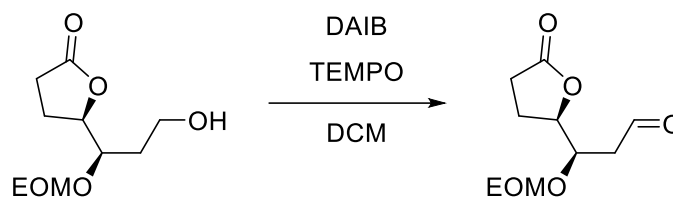
$[\alpha]_D^{20}$ -32.5 (c 1.34, CHCl₃) **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 3456.79, 2889.12, 1768.80, 1420.08, 1392.15, 1270.51, 1180.14, 1096.62, 1010.94, 916.35, 845.32, 810.65, 732.91, 701.34, 657.82 **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.81 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 7.4, 5.5 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 8.5, 5.5, 4.5 Hz, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 2H), 3.69 – 3.56 (m, 2H), 2.85 (sa, 1H), 2.62 – 2.45 (m, 2H), 2.29 (dddd, J = 12.8, 9.1, 7.3, 5.6 Hz, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 95.8, 82.3, 77.2, 64.1, 58.3, 32.9, 28.5, 24.2, 15.0. **MS** (DART) m/z calculada para C₁₀H₁₉O₅ [M + H⁺]: 219.12325; encontrada: 219.12361.

(R)-3-(Etoximetoxi)-3-((R)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)propanal (38).



A una solución en agitación del alcohol **37** (100 mg, 0.46 mmol) en DCM (3 mL) se adicionó el peryodinano de Dess-Martin (DMP, 291 mg, 0.69 mmol) seguido de NaHCO₃ (385 mg, 4.58 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 4h. Finalizada la reacción (CCF) se adicionó una solución saturada de NaHCO₃. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 3 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (5:1 a 1:1 hexano: acetato de etilo, SiO₂), obteniéndose 79 mg (80%, 0.37 mmol) del aldehído **38** como un aceite incoloro.

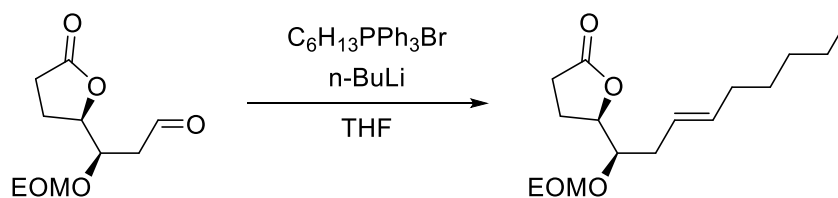
(R)-3-(Etoximetoxi)-3-((R)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)propanal (38).



A una solución en agitación del alcohol **37** (800 mg, 3.68 mmol) en DCM (36 mL), se le adicionó TEMPO (56 mg, 0.37 mmol) y la mezcla resultante se agitó por 5 min. Posteriormente, se adicionó diacetoxiyodobenceno (DAIB, 1.3 g, 4.04 mmol) y se dejó en agitación por 8h. Terminada la reacción se adicionó una solución saturada acuosa de Na₂S₂O₃ (aprox. 10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 15mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (5:1 a 1:1 hexano: acetato de etilo, SiO₂). Se obtuvieron 648 mg (82%, 3.0 mmol) del aldehído **38** como un aceite incoloro.

IR (cm⁻¹): ν_{\max} 2950, 2924, 2870, 2870, 2853, 1775, 1724, 1689, 1176, 1117, 1100, 1037, 1017, 984. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.79 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 4.73 (AB d, J_{AB} = 7.2 Hz, 2H) 4.64 (ddd, J = 7.8, 6.0, 3.6 Hz, 1H), 4.18 (td, J = 6.0, 3.5 Hz, 1H), 3.58 (qd, J = 7.1, 3.8 Hz, 2H), 2.82 (dd, J = 6.1, 1.4 Hz, 2H), 2.67 – 2.48 (m, 2H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 199.8, 177.0, 95.2, 80.9, 73.9, 64.1, 45.1, 28.3, 23.8, 15.0. **MS** (DART) m/z calculada para C₁₀H₂₀NO₅ [M + NH₄⁺]: 234.13415; encontrada: 234.13419. Bromuro de trifenilhexilfosfonio

(R)-5-((R, E)-1-(Etoximetoxi)non-3-en-1-il)dihidrofuran-2(3H)-ona (39).

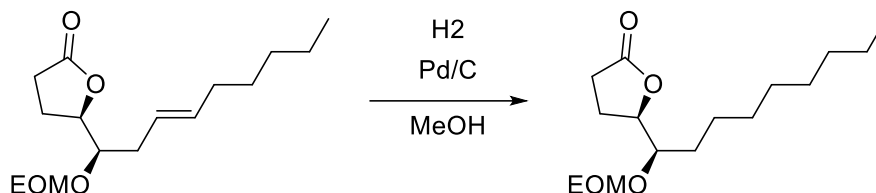


A una suspensión en agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, a 0°C de bromuro de trifenilhexil fosfonio (1.48 g, 3.47 mmol) en THF (35 mL) se adicionó lentamente *n*-BuLi (1.29 mL, solución 2.5M en hexanos, 3.24 mmol) y se mantuvo en agitación por 30 min. Posteriormente, a esta mezcla se le adicionó, vía cánula, una solución del aldehído **38** (500 mg, 2.31 mmol) en THF (12 mL) y la reacción se agitó por 1 h 30 min. Cuando la materia prima se consumió por completo, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada acuosa de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt (3 x 20mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró por destilación a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 10:1 hexano: acetato de etilo, SiO₂), obteniéndose 296 mg (45%, 1.04 mmol) del alqueno **39** como un aceite incoloro.

[α]_D²⁰ -12.2 (c 1.22, CHCl₃) **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 1779.37, 1178.21, 1097.33, 1043.20, 1004.99, 847.05 **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.53 (dtt, J = 10.5, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 5.43 – 5.36 (m, 1H), 4.76 (AB d,

$J_{AB} = 7.0$ Hz, 2H), 4.57 (ddd, $J = 7.8, 6.3, 4.0$ Hz, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 3H), 2.60 (ddd, $J = 17.5, 10.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 10, 7.5$ Hz, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 3H), 1.39 – 1.24 (m, 6H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 177.3, 133.5, 123.7, 94.5, 80.7, 78.4, 63.8, 31.5, 29.2, 28.5, 27.3, 24.1, 22.6, 15.0, 14.0. MS (DART) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 285.20658; encontrada: 285.20616.

(R)-5-((R)-1-(Etoximetoxi)nonil)dihidrofuran-2(3H)-ona (40).

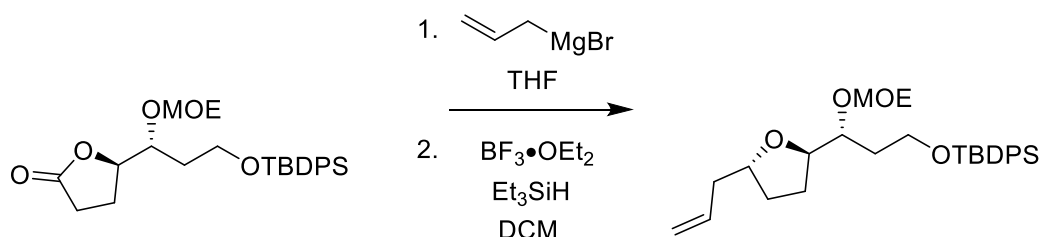


Una suspensión del alqueno **39** (250 mg, 0.88 mmol) y Pd/C al 10% (0.025 g, 10% w/w) en metanol (10 mL) se agitó bajo atmósfera de H_2 por 4 h a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se filtró sobre celita y se concentró por destilación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 10:1, hexano: acetato de etilo, SiO_2) obteniendo 211 mg (84%, 0.74 mmol) del alcano **40** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} -6.2$ (c 1.64, CHCl_3) IR (cm^{-1}): ν_{max} 2931.40, 1775.55, 1174.39, 1093.51, 1039.38, 1008.81,

1463.51, 850.88. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4.64 (AB d, $J_{AB} = 7.1$ Hz, 2H), 4.45 (ddd, $J = 7.5, 6.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.77 (ddd, $J = 7.2, 5.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 2H), 2.52 (ddd, $J = 18.0, 10.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 18.0, 10.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 1.40 – 1.30 (m, 2H), 1.28 – 1.17 (m, 12H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 95.2, 81.5, 77.7, 63.7, 31.8, 31.0, 29.7, 29.5, 29.2, 28.5, 25.4, 22.6, 21.6, 15.0, 14.1. MS (DART) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 287.22223; encontrada: 287.22199.

(7R)-7-((2R)-5-Aliltetrahidrofuran-2-il)-2,2-dimetil-3,3-difenil-4,8,10-trioxa-3-siladodecano (43).



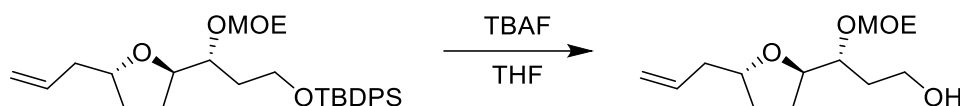
A una solución en agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, a -78°C de la lactona **36a** (0.510 g, 1.12 mmol) en THF (8.4 mL) se adicionó lentamente bromuro de alilmagnesio (1.34 mL, solución 1M en THF, 1.34 mmol) y se mantuvo en agitación por 1h. Al finalizar la reacción se adicionó una solución saturada acuosa de NH_4Cl (aprox. 10 mL) y se llevó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró por destilación a presión reducida. Posteriormente, el crudo de reacción se disolvió en DCM (9 mL), se llevó a -78°C y se purgó con nitrógeno. A esta solución se adicionó trietilsilano (1.07 mL, 6.7 mmol) y trifluoruro de boro dietileterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 0.4 mL, 3.35 mmol). Cuando la materia prima se consumió completamente (aproximadamente 2h), se adicionó una solución saturada acuosa de NH_4Cl (aprox. 10 mL) y se llevó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM

(3 x 5 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (15:1 a 6:1 hexano: acetato de etilo, SiO₂). Se obtuvieron 334 mg (62%, 0.69 mmol) de **43** como una mezcla inseparable de diastereómeros en una proporción 4:1, se describe el diastereómero mayoritario.

IR (cm⁻¹): ν_{\max} 2927.58, 1178.21, 1104.97, 1031.74, 700.58 **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 7.63 (m, 4H), 7.44 – 7.34 (m, 6H), 5.80 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.0$ Hz, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 2H), 4.76 (AB d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.71 (AB d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 3H), 3.81 – 3.76 (m, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 2H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.24 – 2.16 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 1H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 135.6, 135.1, 133.9, 129.6, 127.6, 116.7, 95.6, 81.8, 78.9, 75.8, 63.4, 60.8, 40.1, 34.8, 30.5, 26.9, 26.0, 19.2, 15.0.

MS (ESI+) m/z calculada para C₂₉H₄₆NO₄Si [M + NH₄⁺]: 500.31961; encontrada: 500.31734.

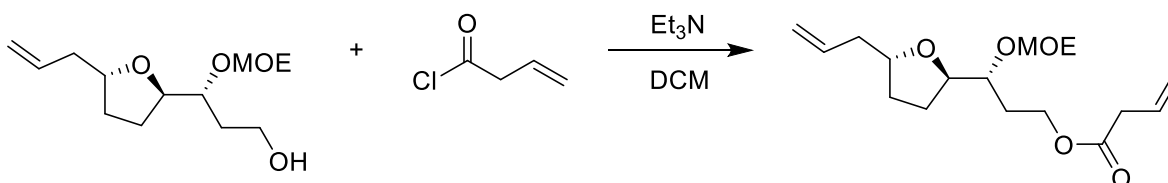
(3R)-3-((2R)-5-Aliltetrahidrofuran-2-il)-3-(etoximetoxi)propan-1-ol (51).



A una solución en agitación del furano **43** (100 mg, 0.21 mmol) en THF (1.5 mL) a 0°C se le adicionó lentamente TBAF (0.3 mL, solución 1M en THF, 0.3 mmol). Terminada la adición, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó en agitación por 5h. Finalmente, se adicionó una solución saturada de NH₄Cl (aprox. 3 mL) y la reacción se extrajo con AcOEt (3 x 3 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (5:1 a 1:1 hexano: acetato de etilo, SiO₂), obteniéndose 35.4 mg de **51** (70%, 0.15 mmol) como un aceite incoloro.

IR (cm⁻¹): ν_{\max} 3431.95, 2919.94, 1382.63, 1178.21, 1151.46, 1101.15, 1031.74, 905.01, 839.41. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.78 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.0$ Hz, 1H), 5.10 – 4.98 (m, 2H), 4.79 (AB d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.71 (AB d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.03 – 3.50 (m, 7H), 2.99 (sa, 1H), 2.38 – 2.14 (m, 2H), 1.99 – 1.63 (m, 5H), 1.59 – 1.48 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 134.9, 117.0, 96.0, 81.8, 79.1, 77.6, 64.0, 59.4, 40.2, 34.4, 30.4, 26.5, 15.1. **MS** (ESI+) m/z calculada para C₁₃H₂₅O₄ [M + H⁺]: 245.17528; encontrada: 245.17541.

(3R)-3-((2R)-5-Aliltetrahidrofuran-2-il)-3-(etoximetoxi)propil but-3-enoato (52).



A una solución del alcohol **51** (50 mg, 0.20 mmol) en DCM (1 mL) se le adicionó trietilamina (Et₃N, 0.1 mL, 0.82 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se llevó a 0°C y se le adicionó una solución de cloruro de 3-butenilo (64.18 mg, 0.61 mmol) en DCM (3 mL). Pasados 15 min, se llevó la reacción a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 1 h. Finalizada la reacción, se adicionó una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (aprox. 3 mL) y se extrajo con DCM (3 x 3 mL). La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvieron 6 mg de **52** como un aceite incoloro.

¹H RMN (700 MHz, CDCl₃) δ 5.95 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.83 (ddt, *J* = 17.1, 10.0, 6.9 Hz, 1H), 5.22 – 5.17 (m, 2H), 5.12 – 5.05 (m, 2H), 4.84 – 4.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H) 4.74 – 4.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 2H), 3.91 (tt, *J* = 7.5, 4.4 Hz, 1H), 3.79 (dt, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.70 – 3.58 (m, 3H), 3.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.37 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.25 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.92 – 1.79 (m, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C RMN** (175 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 134.9, 130.3, 118.5, 116.9, 95.4, 81.4, 79.0, 75.6, 63.7, 61.7, 40.1, 39.2, 30.7, 29.7, 26.2, 15.0.