



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“NUEVA REACCIÓN INTERMOLECULAR DE
YODOLACTONIZACIÓN RADICALARIA Y
SÍNTESIS TOTAL DE LA (-)-LASIONECTRINA”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. En C. David Fabian León Rayo

Tutor principal:

Dr. Alejandro Cordero Vargas, Instituto de Química UNAM

Comité tutor:

Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Facultad de Química UNAM

Dr. Erick Cuevas Yáñez, UAEMex

Ciudad de México, diciembre de 2016.



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.

Honorable Jurado

| | | |
|------------|--|-------------------------------|
| Presidente | Dra. Martha Eugenia Albores Velasco | Facultad de Química, UNAM |
| Vocal | Dr. José Alfredo Vázquez Martínez | Facultad de Química, UNAM |
| Vocal | Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez | Instituto de Química, UNAM |
| Vocal | Dr. Jesús Armando Luján Montelongo | CINVESTAV, IPN |
| Secretario | Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina | Instituto de Química, UNAM |

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-2 perteneciente al departamento de Química Orgánica del Instituto de Química, UNAM. Bajo la asesoría del **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, con el apoyo económico otorgado por DGAPA-UNAM (IN202915) y CONACyT (Proyecto No. 219925 y N° Becario/CVU 255245/387115).

Los resultados obtenidos fueron divulgados en los siguientes eventos:

- Simposio Interno 2014 y 2016 del Instituto de Química UNAM.
- Congreso de Estudiantes de posgrado en Ciencias Químicas “QuimiUNAM” 2015.
- 16th Tetrahedron Symposium: Challenges in Biological, Bioorganic, Organic & Medicinal Chemistry, Berlin, Alemania, 2015.

Además, parte de este proyecto fue publicado en:

León-Rayó, D. F., Morales-Chamorro, M. and Cordero-Vargas, A. (2016), A Formal Intermolecular Iodolactonization Reaction Based on a Radical-Ionic Sequence. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**: 1739–1750.

A mis padres Francisco y Lucelly

A mi hermana Daniela

A Natalia

A los que se fueron:

Luis Vicente Rayo Murcia[†]

y Hector Fabio Sánchez Arias[†]

AGRADECIMIENTOS

- Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)**, por el apoyo brindado con la beca durante mis estudios de maestría. No Becario/CVU 255245/387115.
- Al programa y personal del **Posgrado en Ciencias Químicas UNAM**, que siempre estuvieron dispuestos a ayudarme.
- Al **Instituto de Química UNAM**, por abrirme las puertas de sus instalaciones y poder realizar mi investigación.
- Al grupo de **técnicos académicos** del Instituto de Química, por prestar de manera eficiente los servicios relacionados a técnicas espectroscópicas y cromatográficas. Especialmente a la *Q. María de los Ángeles Peña González*, la *M. en C. Elizabeth Huerta Salazar* y la *Dra. Beatriz Quiroz García*.
- Al **Honorable Jurado** asignado, que enriquecieron el trabajo con sus valiosas correcciones y aportaciones.
- A mi asesor el **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, por toda su guía, disposición y colaboración durante el curso de este proyecto. Le agradezco igualmente su amistad y humor que hicieron más llevadera la realización del proceso doctoral.
- A los **integrantes de mi comité tutor**, el *Dr. José Alfredo Vázquez Martínez* y el *Dr. Erick Cuevas Yañez* por sus valiosos aportes durante la realización del proyecto.
- A toda mi **familia en Colombia (León y Rayo)**, que con sus palabras alentaron mi espíritu desde la distancia.
- A todos los **compañeros** actuales y titulados del **laboratorio 2-2**, por los momentos agradables durante mi estancia.
- A los **amigos** realizados durante esta estancia en México y las amistades fortalecidas, por crear un ambiente familiar que facilita el estar lejos de casa y levanta el ánimo en los momentos difíciles. De igual forma, a mis amigos que en la distancia se que siempre estarán ahí.
- A mis *Alma Mater*, la **Universidad Nacional Autónoma de México** y la **Universidad del Quindío** (Colombia) por la formación profesional íntegra recibida.

TABLA DE CONTENIDO

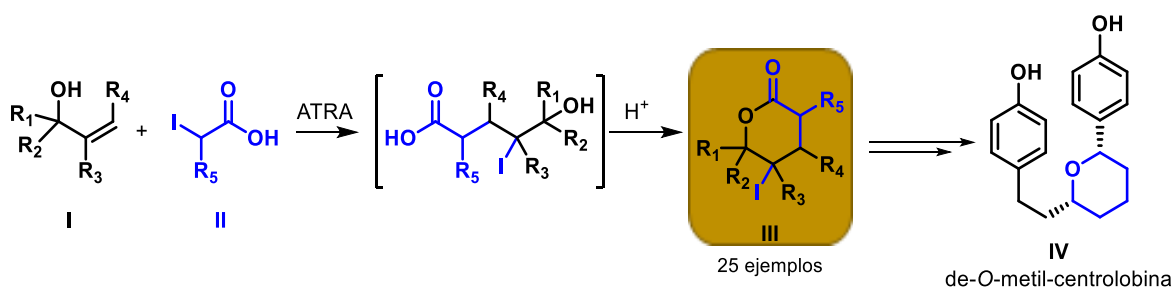
| | Pag. |
|--|-------------|
| Resumen general | 1 |
| General abstract | 2 |
| <i>CAPÍTULO I.</i> | |
| Síntesis radicalaria/iónica de γ -yodo- δ -valerolactonas. | 3 |
| 1. ANTECEDENTES. | 5 |
| 1.1. δ -Valerolactonas. | 5 |
| 1.2. Métodos de síntesis de δ -valerolactonas. | 7 |
| 1.3. Seleno- o halolactonización. | 8 |
| 1.4. Reacciones radicalarias de transferencia de átomo. | 11 |
| 1.5. Trabajo Previo Realizado en el Grupo de Investigación en ATRA. | 15 |
| 2. PROPUESTA SINTÉTICA | 18 |
| 3. OBJETIVOS | 18 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 19 |
| 4.1. Preparación de alcoholes alílicos. | 19 |
| 4.2. Optimización de la reacción de transferencia de átomo (Método A). | 22 |
| 4.3. Lactonización (Métodos B y C). | 24 |
| 4.4. Ejemplos a la metodología. | 26 |
| 4.5. Síntesis total de la des-O-metilcentrolobina. | 30 |
| 5. CONCLUSIONES | 36 |
| 6. TRABAJO A FUTURO | 36 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 37 |
| <i>CAPÍTULO II.</i> | |
| Modelo y aproximaciones a la síntesis total de la (-)-lasionectrina | 41 |
| 1. ANTECEDENTES. | 43 |
| 1.1. Nafto- α -pironas. | 43 |
| 1.2. Lasionectrina | 44 |
| 1.3. Primera síntesis total de la lasionectrina. | 45 |
| 1.4. Química del benzociclobutenol. | 46 |

| | |
|---|-----|
| 2. PROPUESTA SINTÉTICA | 49 |
| 3. OBJETIVOS | 49 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 50 |
| 4.1. Ensayos de reacción Staunton-Weinreb. | 50 |
| 4.2. Reacción [4 + 2]: modelo y ensayos de aromatización. | 51 |
| 4.3. Aproximación Sintética a la (-)-Lasionectrina. | 54 |
| 4.4. Trabajo Actual y Prospectivas. | 60 |
| 5. CONCLUSIONES | 62 |
| 6. PERSPECTIVAS | 62 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 63 |
| <i>ANEXO I.</i> | |
| Consideraciones Experimentales Generales. | 65 |
| 1. Abreviaturas y grupos químicos. | 67 |
| 2. Consideraciones experimentales. | 68 |
| 3. Procedimientos Generales Aplicados. | 69 |
| <i>ANEXO II.</i> | |
| Parte experimental: Capitulo I. | 73 |
| 1. Preparación de aldehídos. | 75 |
| 2. Protocolos generales para la preparación de alcoholes alílicos. | 83 |
| 3. Protocolos generales de yodolactonización radicalaria. | 91 |
| 4. Síntesis total de la (-)-des-O-metilcentrololina. | 108 |
| <i>ANEXO III.</i> | |
| Parte experimental: Capitulo II. | 117 |
| 1. Ensayos de Reacción Staunton-Weinreb. | 119 |
| 2. Reacción modelo [4 + 2] y Ensayos de Aromatización. | 120 |
| 3. Aproximación Sintética a la (-)-Lasionectrina. | 125 |
| <i>ANEXO IV.</i> | |
| Publicación derivada del trabajo. | 139 |

RESUMEN GENERAL

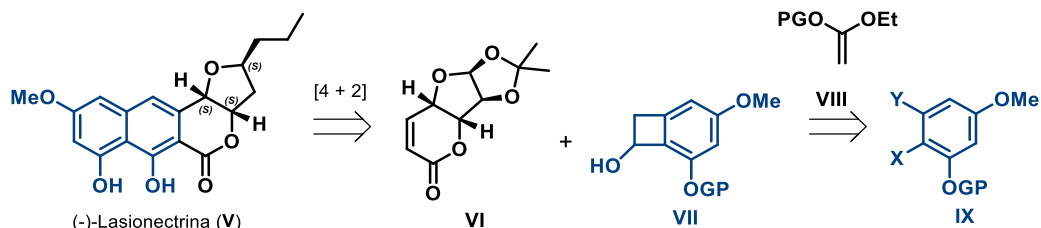
Este trabajo de tesis presenta el desarrollo de dos proyectos independientes, por lo que se encuentra dividido en dos capítulos:

En el primer capítulo, se discutirá el diseño, optimización y aplicación de una nueva secuencia radicalaria/iónica para la síntesis de γ -yodo- δ -valerolactonas (**III**, Esquema 1). Ésta consiste en una reacción radicalaria de transferencia de átomo (ATRA), seguida de un proceso de lactonización *in situ*, partiendo de sustratos simples como alcoholes alílicos (**I**) y α -yodoácidos (**II**). Se prepararon un total de 25 ejemplos con buenos rendimientos. Finalmente, la metodología desarrollada fue aplicada a la síntesis total de la des-*O*-metilcentrolobina (**IV**), un diarilheptanoide de origen natural.



Esquema 1. Secuencia radicalaria/iónica para la síntesis de γ -yodo- δ -lactonas.

El segundo capítulo presenta los avances hacia la síntesis del producto natural (-)-lasionectrina (**V**, Esquema 2), una naftopirona tetracíclica aislada de la fermentación del hongo *Lasionectria* (F-176). Los pasos clave propuestos para la síntesis son la reacción de Diels-Alder entre la lactona (**VI**) y el ciclobutanol (**VII**), y la síntesis de **VII** por medio de reacciones formales [2 + 2] entre enolatos tipo **VIII** y bencinos preparados a partir de precursores como **IX**. Para este estudio sintético, se probó la viabilidad de los pasos clave en reacciones modelo, obteniendo exitosamente el núcleo tetracíclico de la lasionectrina. Para finalizar, lo observado en los estudios modelo fue aplicado a la preparación de precursores y en una aproximación a la síntesis de la molécula original.

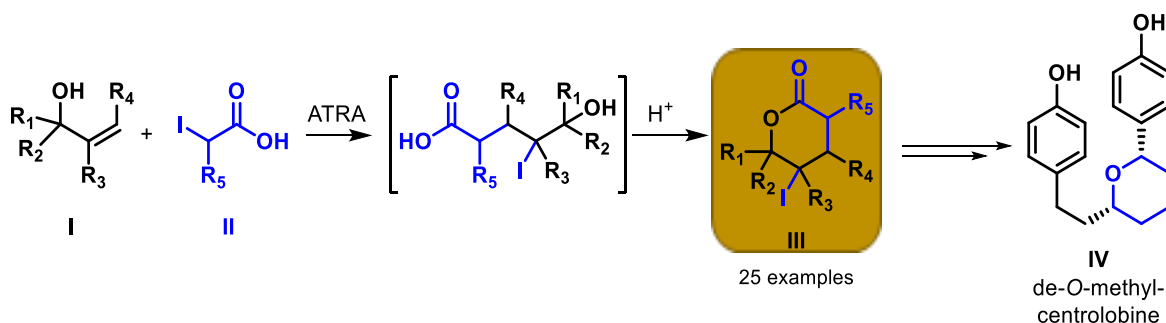


Esquema 2. Retrosíntesis propuesta para la (-)-Lasionectrina.

GENERAL ABSTRACT

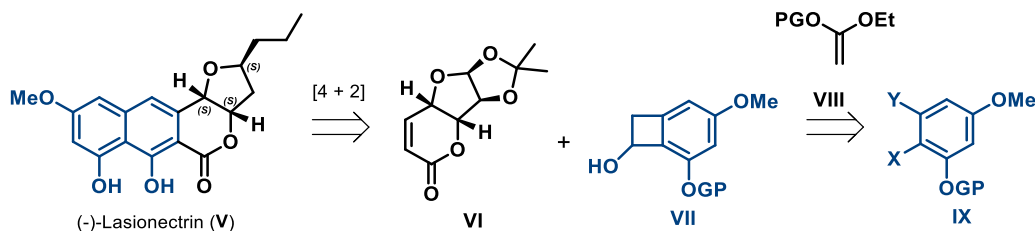
This thesis presents the development of two independent projects, divided into two chapters:

The design, optimization and application of a new radical/ionic sequence for γ -iodo- δ -valerolactones (**III**, Scheme 1) is presented on the first chapter. The sequence consists on an atom transfer radical reaction (ATRA), followed by an “*in situ*” lactonization. Simple starting materials such as allyl alcohols (**I**) and α -iodoacids (**II**) were used and 25 examples were prepared in good yields. Finally, this method was applied to the total synthesis of de-*O*-methylcentrolobine (**IV**), a natural diarylheptanoid.



Scheme 1. Radical/ionic sequence for γ -iodo- δ -lactones synthesis.

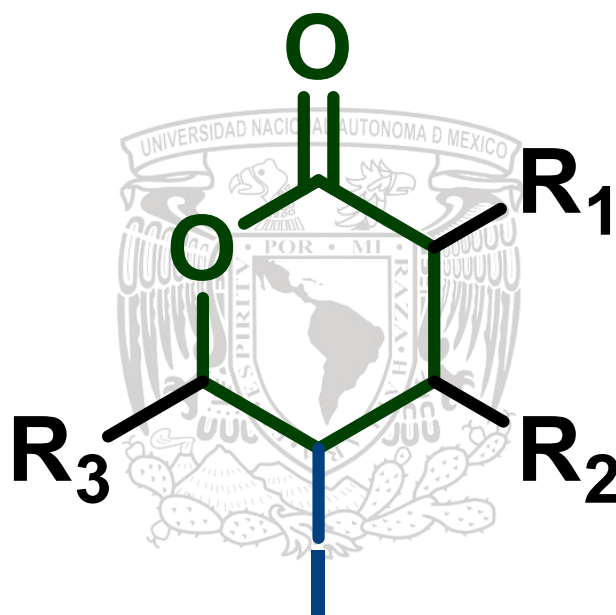
Chapter two shows the progress towards to the synthesis of (-)-lasionectrin (**V**, Scheme 2), a natural tetracyclic naphtopirone from *Lasionectria* (F-176) fungus. The proposed key steps of the synthesis are the Diels-Alder reaction between lactone (**VI**) and cyclobutanol (**VII**), and the synthesis of **VII** by a formal [2 + 2] reaction between a vinyl acetal such as **VIII** and benzynes prepared from precursors like **IX**. Model reactions were carried out to probe the viability of the key reactions, obtaining the tetracyclic core of lasionectrin successfully. By the end, the remarks of the model studies were applied to an approach to the synthesis of the original molecule.



Scheme 2. Proposed retrosynthesis of (-)-Lasionectrine.

CAPÍTULO I

Síntesis radicalaria/iónica de γ -yodo- δ -valerolactonas

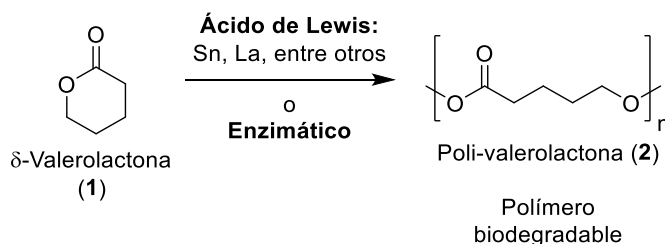




1. ANTECEDENTES

1.1. δ -Valerolactonas.

Las δ -valerolactonas (**1**) son una gran familia de compuestos ampliamente distribuida en la naturaleza y de importancia en la industria (especialmente en la de polímeros). A nivel industrial, la polimerización de δ -valerolactonas mediada por ácidos de Lewis o enzimas es un proceso estudiado, debido a las importantes propiedades de biodegradabilidad, biocompatibilidad y permeabilidad presentadas en los polímeros formados (**2**, Esquema 3).^[1]



Esquema 3. Polimerización convencional de δ -valerolactonas.

En la naturaleza, la variedad estructural y biológica de las δ -valerolactonas es amplia (Figura 1), siendo los compuestos saturados y α,β -insaturados los motivos estructurales de mayor abundancia e importancia, encontrando así que estructuras simples como **3** y **4**, aisladas del árbol *Cornus walteri* presentan una interesante actividad citotóxica.^[2] Además, es conocido que lactonas alifáticas como **5**, **6** y la masiolactona (**7**), actúan como feromonas en insectos.^[3] Estructuras de mayor complejidad también se encuentran en la naturaleza, como la (+)-boronólida (**8**) aislada de plantas de la familia *Tetradenia*, la cual presenta actividad potencial contra la malaria.^[4] La mevastantina (**9**) y algunos de sus derivados aislados de cultivos de *Penicillium brevicompactum*, son compuestos comerciales, reconocidos por su potente actividad antifúngica.^[5] Entre las estructuras más complejas se encuentran los derivados de esteroides, como el whitanolido A (**10**) aislado del arbusto *Whitania somnifera*, que actualmente es evaluado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.^[6]



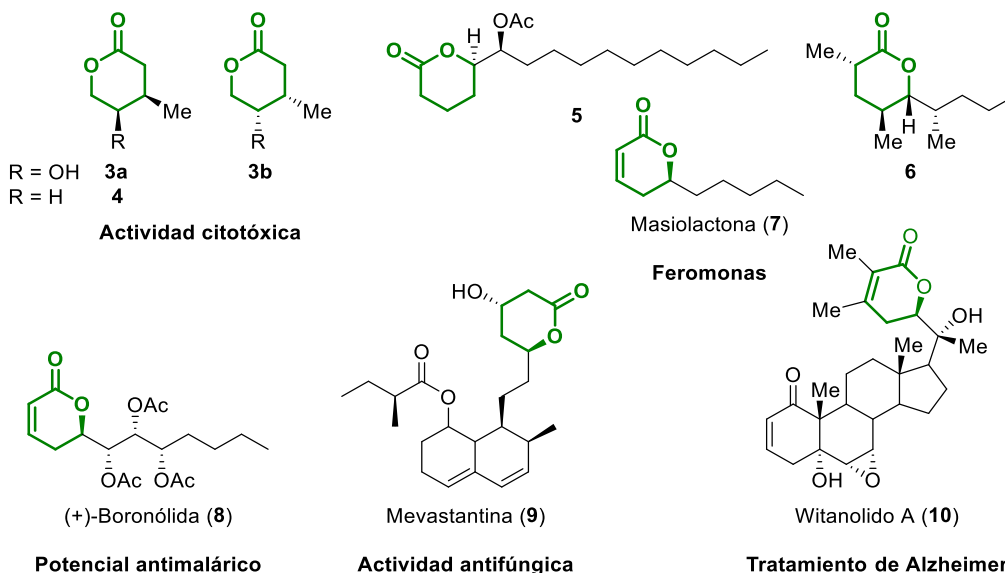
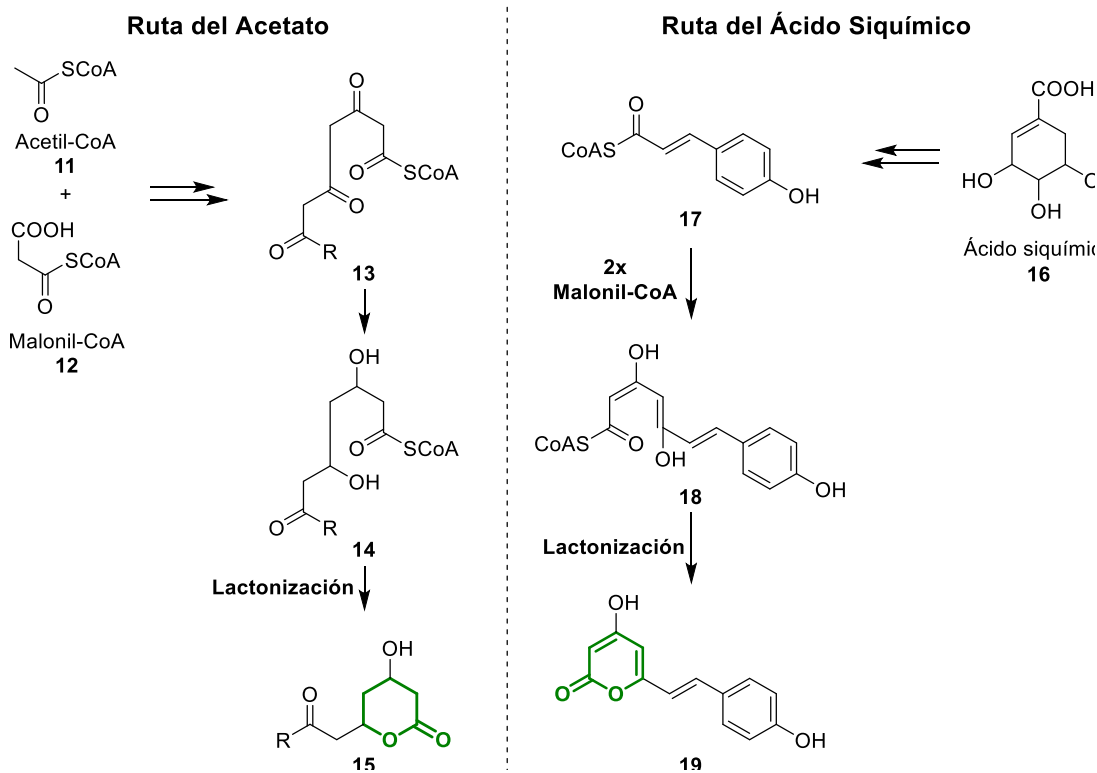


Figura 1. δ -Valerolactonas en la naturaleza.

Biosintéticamente, se ha reportado que este núcleo es obtenido por medio de las rutas del acetato y del ácido siquímico (Esquema 4). En ambas rutas, interviene la condensación de moléculas de acetil coenzima A (**11**) y malonil coenzima A (**12**), seguida de la lactonización del hidroxíéster formado (**14** o **18** según el caso).^[7]



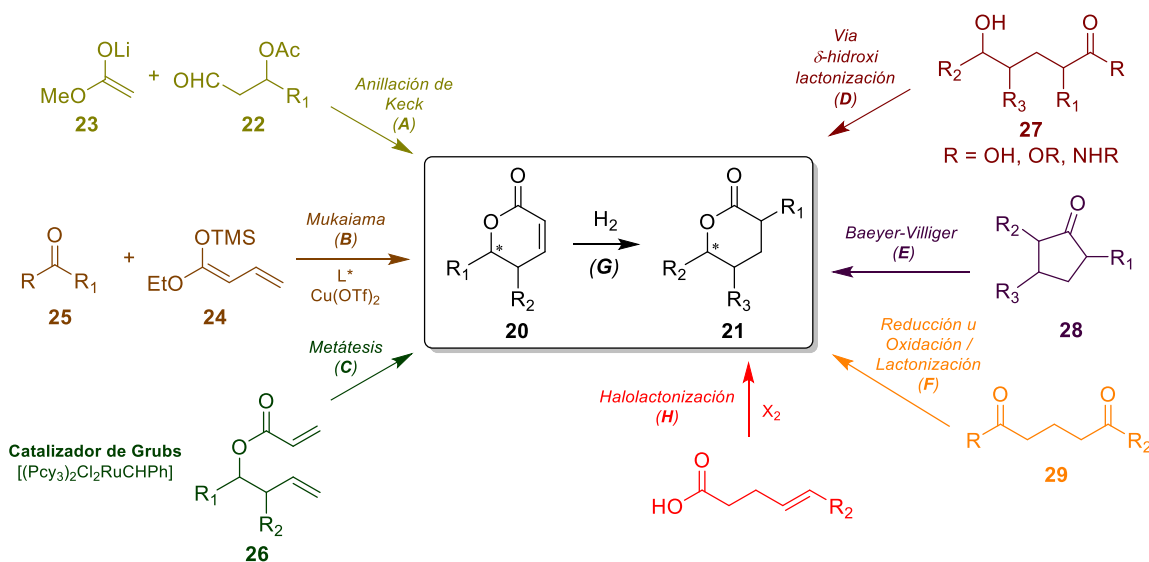


La diversidad estructural y biológica ya mencionada de esta familia de compuestos, ha generado gran interés en el diseño de estrategias y metodologías para su síntesis, las cuales serán discutidas a continuación.

1.2. Métodos de síntesis de δ -valerolactonas.

Como se señaló anteriormente, las δ -valerolactonas α,β -insaturadas (**20**) y saturadas (**21**) son los patrones estructurales de mayor importancia y abundancia para esta familia de compuestos. Recientemente, diversas metodologías han sido planteadas para su síntesis (Esquema 5):

Para los compuestos α,β -insaturados se destacan las reacciones de anillación de Keck (**A**),^[8] que consiste en la condensación de β -acetoxialdehídos (**22**) y enolatos como **23**, seguido de la lactonización y eliminación mediadas por la migración del grupo acetato. La reacción vinil homóloga de Mukaiyama (**B**),^[9] genera lactonas insaturadas a partir de la condensación de dienolatos (enolatos vinil homólogos, **24**) y aldehídos o cetonas (**25**) en presencia de ácidos de Lewis, el uso de sales de cobre y ligantes tipo bisnaftilfosfato (BINAP) genera lactonas enantioméricamente enriquecidas. La estrategia más utilizada para la síntesis de **20** es la metátesis de cierre de ciclo (RCM, vía **C**), catalizada por carbenos de rutenio (catalizadores de Grubbs) de acrilatos tipo **26**; los cuales provienen de la esterificación de derivados del ácido acrílico y alcoholes homoalílicos; esta estrategia es general y permite la utilización de una amplia variedad de sustratos.^[10]



Esquema 5. Métodos selectos para la síntesis de δ -valerolactonas.

La síntesis de δ -valerolactonas saturadas generalmente se lleva a cabo mediante procesos intramoleculares, lo que limita la variabilidad de sustratos e implica problemas de regioselectividad. La lactonización de δ -hidroxiácidos^[11] o sus derivados, como amidas^[12] o ésteres^[13] (**27**, vía **D**) usando catalizadores ácidos o agentes de acoplamiento de diversos tipos (ácidos de Lewis, resinas, entre otros); es un método comúnmente encontrado en la literatura, aunque su limitación radica en la dificultad para preparar sustratos adecuados para llevar a cabo





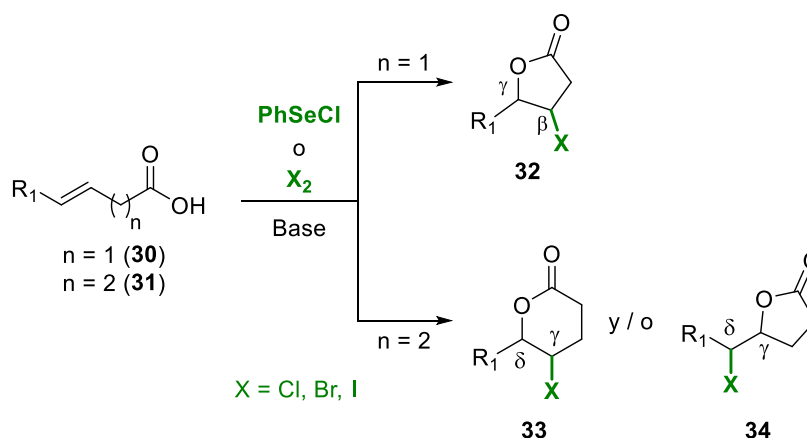
la lactonización. La oxidación de Baeyer-Villiger de ciclopentanonas (**28**, vía **E**) usando ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) u otros peroxiácidos es una interesante estrategia frecuentemente utilizada, debido a que puede ser aplicada en etapas avanzadas de una síntesis.^[14]

Otros métodos para la obtención de δ -lactonas involucran reacciones de reducción u oxidación de compuestos 1,5-dicarbonílicos (**29**) y derivados (vía **F**). La hidroacilación reductiva de δ -hidroxicetonas, catalizada por rutenio, permite obtener de manera enantioselectiva una variedad de valerolactonas bajo condiciones de reacción suaves.^[15] La oxidación de posiciones bencílicas (mediante reactivos de yodo hipervalente o sales de cobre) de ácidos 5-fenilpentanoicos, genera diferentes tipos de valerolactonas. El mecanismo de esta transformación implica la formación de un radical bencílico que posteriormente es oxidado y atacado por el ácido carboxílico.^[16] De igual forma, se ha reportado la hidrogenación de valerolactonas α,β -insaturadas (**G**) como estrategia para obtener sus análogos saturados, en rendimientos cuantitativos.^[9b, 17]

La halolactonización (**H**) es una reacción frecuentemente usada para la síntesis de valerolactonas saturadas, debido a que genera productos funcionalizados. Sus implicaciones serán descritas en el siguiente apartado.

1.3. Seleno- o halolactonización.

La reacción intramolecular de ácidos β,γ - **30** o γ,δ - **31** insaturados en medio básico y en presencia de fuentes de halógeno o selenio, para generar γ - **32**, **34** o δ - lactonas **33** es conocida como seleno- o halolactonización (Esquema 6).



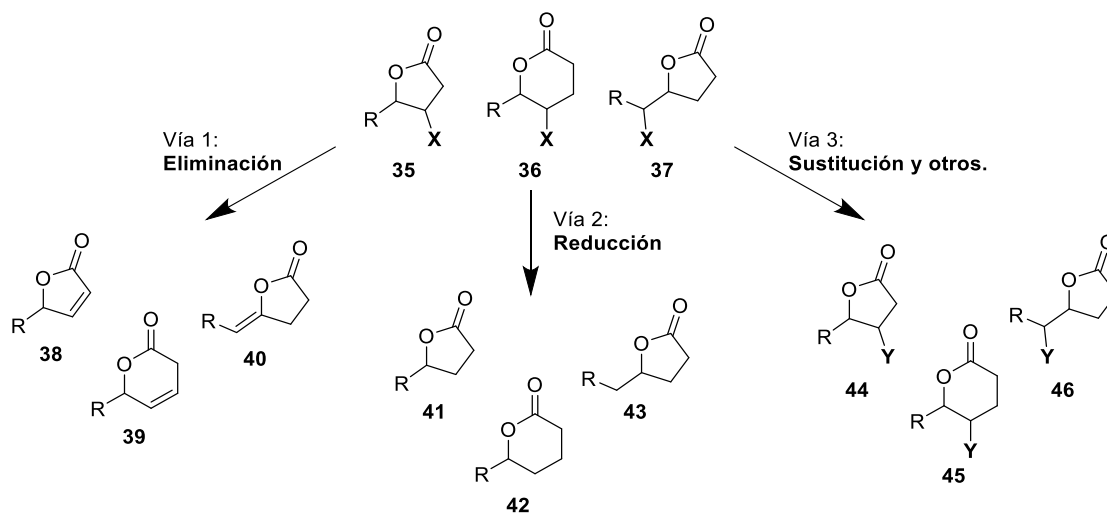
Esquema 6. Reacciones típicas de halolactonización.

Desde su descubrimiento en el año de 1904 por Bougault,^[18] la halolactonización ha sido una herramienta sintética ampliamente utilizada. Clasificada como una reacción de ciclofuncionización debido a la formación de nuevas posiciones reactivas en los ciclos producidos, que pueden ser aprovechadas en etapas posteriores y permiten la preparación de intermediarios importantes en la síntesis de estructuras complejas.^[19] Entre las aplicaciones posteriores a esta transformación se encuentran (Esquema 7): la eliminación del grupo halógeno usando bases fuertes, para obtener lactonas insaturadas (vía 1), la reducción radicalaria del



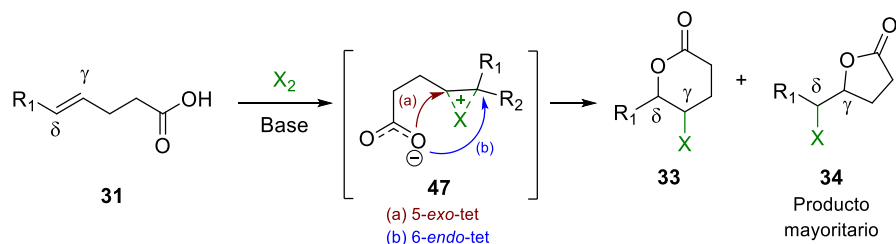


halógeno que produce lactonas saturadas (vía 2) y otras reacciones que aprovechan la reactividad del grupo halógeno en la molécula como sustituciones nucleofílicas o acoplamientos, entre otras (vía 3).^[20]



Esquema 7. Aplicaciones de las halolactonas.

Mecánicamente, se ha descrito que esta reacción ocurre en inicio por la adición electrofílica de un halógeno (X_2) a una doble ligadura, lo que genera el ión halonio (**47**); que reacciona intramolecularmente con el carboxilato para dar lugar a las halolactonas **33** y/o **34**. El éxito de esta reacción depende en gran medida de la densidad electrónica de la insaturación en la molécula, siendo auxiliada por dobles o triples ligaduras que se encuentren activadas (que presenten grupos electrodonadores).^[21] En el caso de ácidos carboxílicos γ,δ -insaturados (**31**, Esquema 8), al producirse el intermediario **47**, la apertura del ión halonio puede llevarse a cabo tanto en la posición γ (5-*exo*-tet) o δ (6-*endo*-tet), encontrándose frecuentemente la lactona de cinco miembros como el producto mayoritario. Esto puede ser explicado de acuerdo con las reglas de Baldwin, donde la posición γ es favorecida por presentar el ángulo y la trayectoria apropiados para la generación del nuevo ciclo (180° para sustitución nucleofílica).^[22]



Esquema 8. Mecanismo de reacción de la halolactonización de ácidos γ,δ -insaturados.

En la literatura son pocos los ejemplos reportados que generen lactonas de 6 miembros mediante la halolactonización, donde se observa que ciertos efectos de estabilización de la carga parcial positiva en la posición δ favorecerían el ataque del carboxilato en esta posición y así la generación de δ -lactonas. En el Esquema 9a se muestra lo reportado por el grupo de Wang^[23] y otros grupos de investigación,^[24] donde la variación del sustituyente (R) por grupos electrodonadores y electroattractores altera la composición de la mezcla obtenida en la reacción. Por ejemplo, cuando

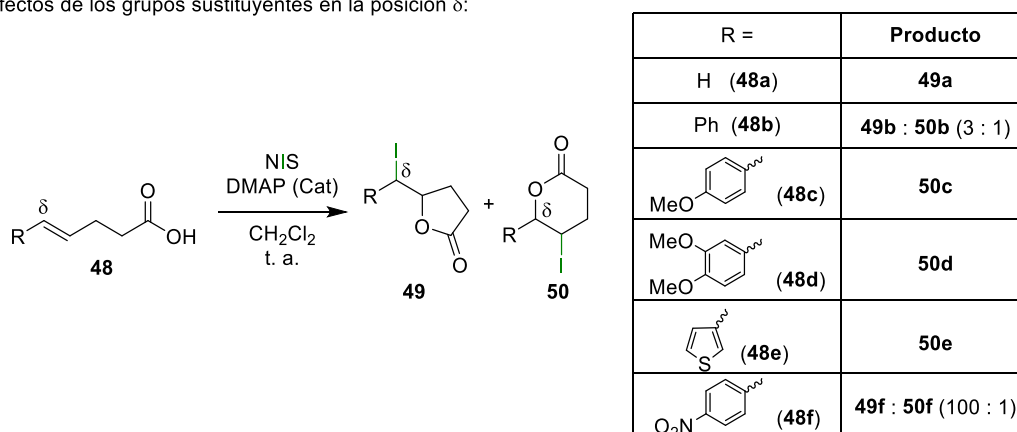




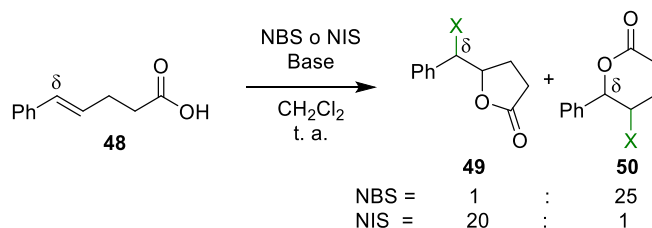
no existe ningún efecto **48a**, se produce selectivamente la γ -lactona **49a**. La energía de estabilización por resonancia aportada por un anillo de benceno **48d** es suficiente para generar una mezcla 3:1 de γ - **49b** y δ - **50b** lactonas; al agregar grupos electrodonadores en el anillo aromático como grupos metoxilo (**48c** y **48d**) o tiofenos (**48e**), la estabilización del carbocatión bencílico hace que se generen de manera selectiva δ -lactonas **50c**, **50d** y **50e** respectivamente. Contrariamente, la desestabilización de la posición bencílica por grupos desactivadores en el anillo aromático (**48f**) genera mezclas en las que las γ -lactonas **50f** son el producto predominante.

También se ha conocido que la bromolactonización produce una mayor proporción de δ -lactonas en comparación con la yodolactonización (Esquema 9b). Esto debido a que el desplazamiento del ión bromonio es más lento, lo que permite que los efectos de estabilización sean más evidentes.^[25] Otro ejemplo interesante ha sido reportado por Tang (Esquema 9c),^[26] en el cual se presenta la preparación de δ -lactonas mediante la halolactonización de (*Z*)-1,3-eninos (**51**) usando *N*-bromosuccinimida (NBS) como fuente de halógeno y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) como base: en este caso el ión bromonio formado en la triple ligadura (**52**) permite el ataque 6-*exo*-dig del carboxilato (favorecido), y así la formación de regioselectiva de lactonas de 6 miembros con un sustituyente aleno halogenado (**53**).

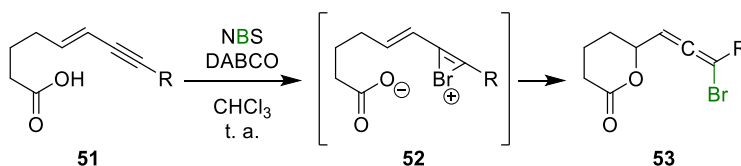
a) Efectos de los grupos sustituyentes en la posición δ :



b) Bromolactonización contra yodolactonización:



c) Halolactonización 6-*exo*-dig de (*Z*)-eninos:



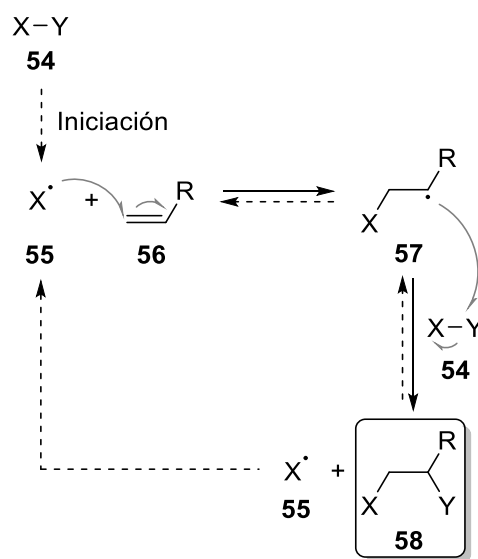
Esquema 9. Ejemplos de preparación de δ -lactonas a través de la halolactonización.



Los problemas de regioselectividad ya mencionados para generar δ -lactonas mediante la halolactonización, junto con la dificultad en la preparación de sustratos apropiados, incita a que se exploren nuevas alternativas de preparación para esta familia de compuestos. Las reacciones radicalarias de transferencia de grupo o átomo son de nuestro particular interés ya que, como se discutirá a continuación, permiten generar productos funcionalizados y se presentan como una alternativa para la preparación de las halolactonas mencionadas.

1.4. Reacciones radicalarias de transferencia de átomo.

Las adiciones radicalarias “anti-Markovnikov” a olefinas, son conocidas como reacciones radicalarias de transferencia de átomo (ATRA, por sus siglas en inglés) o adiciones tipo Kharasch.^[27] En éstas (Esquema 10), un radical **55** se forma en primera instancia a través de un proceso de iniciación (generalmente térmico o fotoquímico), a partir de la ruptura homolítica de moléculas susceptibles a la generación de radicales libres **54**. El radical **55** es posteriormente atrapado por la doble ligadura **56** (proceso reversible), generando así el radical **57**, que nuevamente puede reaccionar con una molécula de propagador radicalario (**54**), para obtener el producto de adición **58** y regenerar el radical **55**, que continúa el proceso en cadena.^[28]



Esquema 10. Mecanismo general de las ATRA.

Para un mejor entendimiento del proceso es necesario abordar y comprender la estabilidad y reactividad de los radicales libres. De manera general, una vez que son formados, los radicales (**55**) pueden ser estabilizados (de manera similar a los carbocationes) por efectos de hiperconjugación (termodinámico: radical terciario > secundario > primario > metilo) y de conjugación (cinético: resonancia); clasificándolos con respecto a su estabilidad en radicales fugaces ($t_{1/2} < 10^{-3}$ seg), radicales estables ($t_{1/2} < 10^{-3}$ seg, estabilizados termodinámicamente) y radicales persistentes ($t_{1/2} < 10^{-3}$ seg, estabilizados cinéticamente).^[29]

Es conocido que la reactividad de los radicales libres está regida principalmente por factores energéticos (entálpicos y entrópicos) y estructurales. Para fines prácticos, se enfocará esta



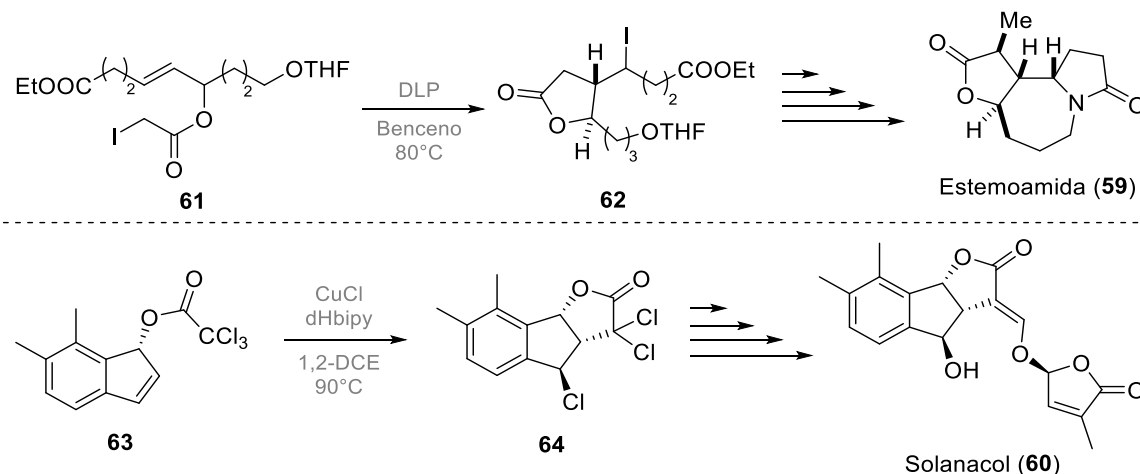
discusión hacia la adición de radicales sobre olefinas: donde la efectividad en la adición de un radical (**55**) sobre una olefina (**56**) dependerá de la afinidad electrónica entre ambas partes, lo que se conoce como *efectos polares*. Para entender dichos efectos, es necesario reconocer la diferencia entre la nucleofilia o electrofilia de un radical, que define su reactividad frente a procesos de adición. Los radicales nucleófilos se caracterizan por tener orbitales SOMO (orbital molecular de ocupación simple o en inglés single occupation molecular orbital) de alta energía. Un ejemplo lo representan los radicales alquílicos (R^\bullet), cuyo carácter nucleofílico aumenta por la presencia de grupos electrodonadores (otros ejemplos: ROR^\bullet , R_2NR^\bullet , R_3SiR^\bullet , entre otros). Contrariamente, los radicales electrófilos presentan orbitales SOMO de baja energía, generalmente provocados por la presencia de grupos electroattractores en su estructura (ejemplos: $NC-C^\bullet$, $R(C=O)C^\bullet$, F_3C^\bullet y los radicales centrados en heteroátomos, entre otros).^[28, 30]

En las adiciones radicalarias sobre olefinas, los efectos polares dictan que: los radicales nucleófilos (SOMO de alta energía) se adicionaran favorecidamente sobre olefinas pobres en electrones (que presentan grupos electroattractores en su estructura, interacción SOMO-LUMO favorable); Por otra parte, los radicales electrófilos se adicionaran de manera favorable sobre olefinas ricas en electrones con grupos electrodonadores en su estructura (interacción SOMO-HOMO favorable). La importancia de los efectos polares radica en poder predecir el curso de diferentes procesos radicalarios, incluidas las ATRA.^[28]

Con estas consideraciones en cuenta, fijamos nuestro interés en los procesos de transferencia radicalaria de halógeno debido a las ventajas que presentan, por ejemplo:^[31]

- Permiten la formación intermolecular de nuevos enlaces carbono-carbono.
- La introducción de los nuevos grupos halógeno en el producto final abre una variedad de aplicaciones sintéticas (productos funcionalizados).
- Se pueden utilizar una gran variedad de iniciadores radicalarios (peróxidos, metales de transición, entre otros).
- Los átomos presentes en las materias primas, se encuentran de igual forma en el producto, lo que la convierte en un proceso átomo-económico.

Entre las aplicaciones recientes de las ATRA en la síntesis total de productos naturales se encuentran la estemoamida (**59**)^[32] y el solanacol (**60**),^[33] donde se observa como paso clave una reacción de ciclación radicalaria con transferencia de átomo iniciada por peróxidos o reactivos de cobre, respectivamente (Esquema 11). En ambos casos, el halógeno transferido es aprovechado en transformaciones posteriores para obtener el producto final.



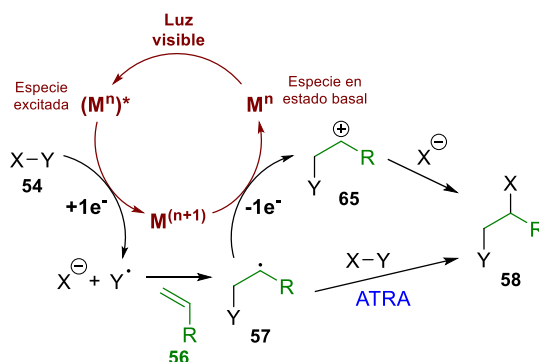
Esquema 11. Ejemplos de ATRA en la síntesis de productos naturales.

Actualmente, la fotoquímica de óxido-reducción “fotoredox” (Esquema 12) ha sido estudiada (entre otras aplicaciones)^[34] como método de iniciación en reacciones radicalarias de transferencia de átomo.^[35] Es éstas (Esquema 12a), la irradiación con luz visible a complejos organometálicos genera especies excitadas (M^n)*, las cuales pueden realizar un proceso de transferencia monoeléctronica sobre halogenuros de alquilo u otros precursores radicalarios (**54**), obteniéndose un fragmento iónico (X^-) y un radical (Y^\bullet). De esta manera, el proceso de transferencia de átomo se inicia cuando el fragmento Y^\bullet se adiciona sobre una olefina y se produce **57**. En este punto, se han postulado dos propuestas mecanísticas para la conclusión de la reacción: En la primer propuesta, se plantea que la reacción continúa por la vía ATRA por la propagación de la cadena con una nueva molécula de **54**. La segunda propuesta plantea la oxidación del radical **57** mediada por la especie metálica reducida M^{n+1} , lo que regeneraría el catalizador y produciría el catión **65**, el cual, podría reaccionar con el anión generado en la transferencia monoeléctronica X^- y así obtenerse **58**. El uso de complejos organometálicos de cobre (**66**),^[36] rutenio (**67**) o iridio (**68**)^[37] ha sido reportado para adiciones tipo Kharasch a diferentes olefinas, con la ventaja de ser utilizados en cantidades catalíticas con condiciones suaves de reacción.

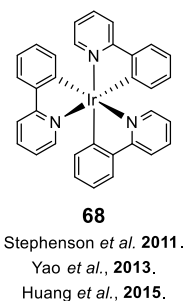
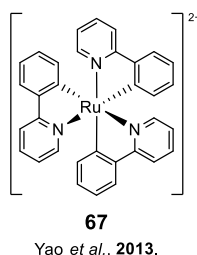
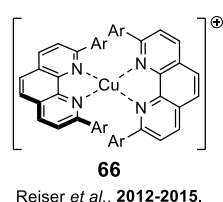
Recientemente, el grupo de Melchiorre reportó un nuevo método de iniciación fotoquímico en el que moléculas orgánicas simples como el anisaldehído (**70**) en cantidades subestequiométricas, al ser irradiadas con luz visible (bombilla de 23 vatios), pueden iniciar procesos de transferencia radicalaria entre bromomalonatos (**69**) y diversos alquenos a temperatura ambiente.^[38] En este caso, la energía generada por la irradiación a las especies orgánicas ($M \rightarrow M^*$), permite la ruptura homolítica de los precursores radicalarios para dar lugar a adiciones sobre olefinas (Esquema 12b).



a) Mecanismo de la iniciación por fotoredox en ATRA usando complejos organometálicos:

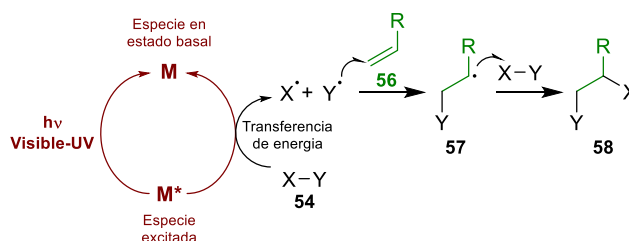
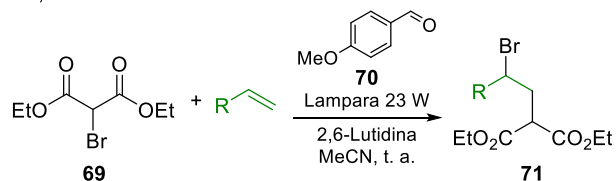


Reportes de fotocatalizadores organometalicos utilizados en ATRA:



b) Mecanismo de la iniciación por fotoredox en ATRA usando especies organicas excitadas:

Melchiorre *et al.*, 2014:



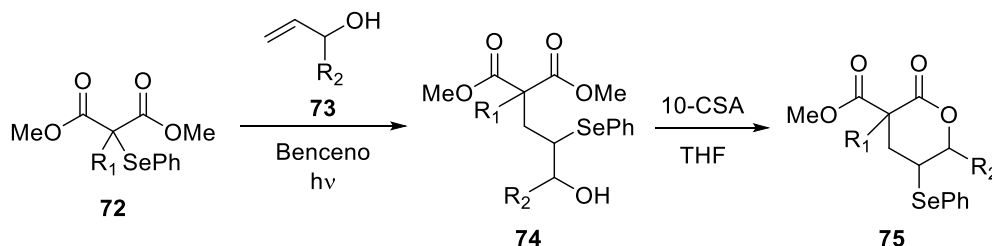
Esquema 12. Fotoredox aplicadas a las reacciones de transferencia de átomo.

En la literatura, son pocos los ejemplos encontrados que involucren procesos radicalarios aplicados a la síntesis de lactonas (Esquema 13). En 1996, el grupo de Byers reportó la síntesis de valerolactonas en dos etapas, mediante la transferencia radicalaria de átomo iniciada por luz entre selenomalonatos (**72**) y alcoholes alílicos (**73**). A través de este proceso se obtuvo aductos tipo **74**, los cuales al ser tratados a reflujo de tetrahidrofurano con ácido 10-canforsulfónico (10-CSA) catalítico, forman las lactonas funcionalizadas con selenio **75**.^[39] En otro ejemplo reportado por el grupo de Oshima en el 2001, lactonas de 5 miembros (**79**) se forman mediante la adición radicalaria de α -yodoácidos (**76a**) o α -yodoamidas (**76b**) a olefinas alifáticas (**77**). En este caso, la

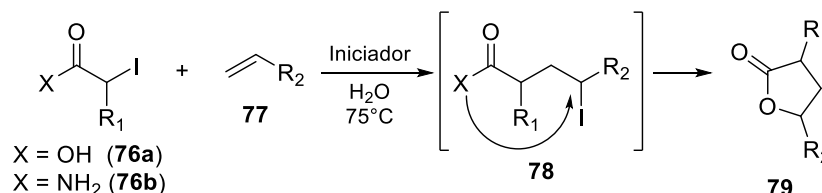


posición γ en el producto de transferencia de átomo (**78**) es atacada directamente por el carboxilato formado, produciendo una lactonización *in situ*.

Byers *et al.*, 1996:



Oshima *et al.*, 2001:



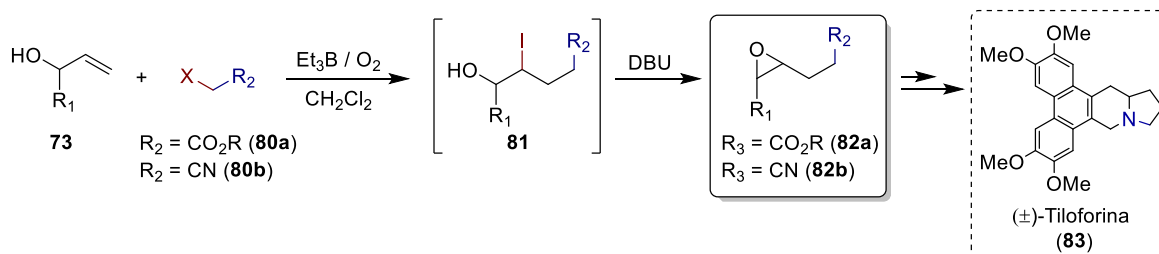
Esquema 13. Síntesis de lactonas mediante ATRA.

Las múltiples ventajas ya mencionadas de los procesos ATRA, despertaron el interés de nuestro grupo de investigación en el desarrollo de secuencias y reacciones utilizando este proceso radicalario como etapa clave, las cuales serán descritas enseguida.

1.5. Trabajo Previo Realizado en el Grupo de Investigación en ATRA.

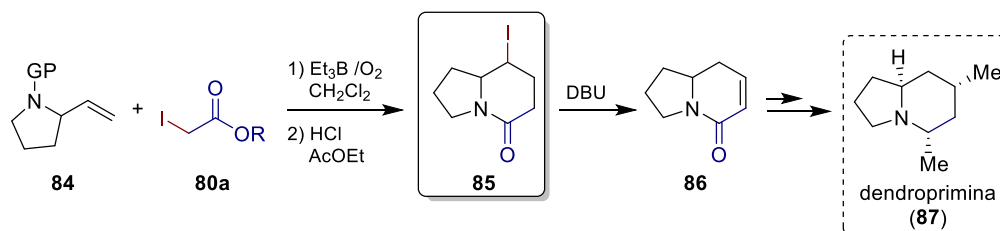
Como se mencionó previamente, algunas secuencias que involucran procesos radicalarios de transferencia de átomo han sido desarrolladas por nuestro grupo de investigación, logrando obtener intermediarios sintéticos importantes de forma sencilla y versátil, como se enseña a continuación:

- En el año 2011, se reportó la síntesis de epóxidos (**82**) por medio de una secuencia ATRA/ciclación (Esquema 14), partiendo de alcoholes alílicos (**73**) y α -yodoésteres (**80a**) o α -yodonitrilos (**80b**).^[40] De esta manera, al realizar la reacción radicalaria usando trietilborano como iniciador, se obtuvieron aductos de tipo **81**, los cuales, al ser directamente tratados (*one-pot*) con una base como el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), generaron efectivamente los epóxidos **82**. Además, esta estrategia fue posteriormente aplicada con éxito a la síntesis formal de la (\pm)-Tiloforina (**83**).^[41]



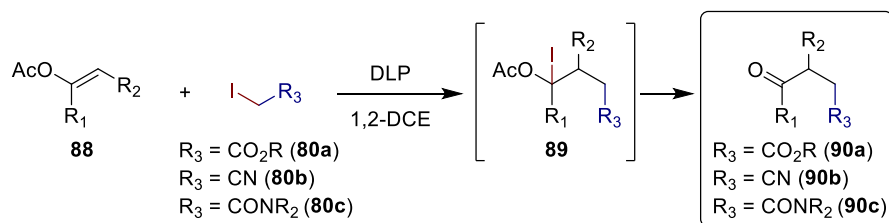
Esquema 14. Secuencia radicalaria / iónica para la síntesis de epóxidos (82).

- Igualmente, por medio de un proceso ATRA, fue posible acceder a la síntesis de alcaloides indolizidínicos como la dendroprimina 87 (Esquema 15). En este caso, se realizó una reacción de transferencia radicalaria entre aminas alílicas (derivadas de la L-prolina, 84) y α -yodoésteres (80a), produciendo el respectivo aducto de transferencia que fue tratado en condiciones ácidas, obteniendo la lactama funcionalizada 85. Las funcionalidades de 85, fueron aprovechadas en posteriores reacciones de eliminación/isomerización y adición de reactivos organometálicos, para así obtener el alcaloide 87.^[42]



Esquema 15. Síntesis de alcaloides indolizidínicos.

- Otra secuencia desarrollada por nuestro grupo en el año 2015 (Esquema 16), consistió en la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos por medio de la reacción radicalaria entre acetatos de enol (88) y α -yodoésteres (80a), α -yodonitrilos (80b) o α -yodoamidas (80c).^[43] En esta reacción, iniciada por peróxidos, se propone que la halohidrina geminal producida (89) en el proceso radicalario, colapsa en el tratamiento de la reacción para de esta manera generar el nuevo grupo carbonilo. Actualmente se trabaja en la aplicación de este proceso a la síntesis de alcaloides.

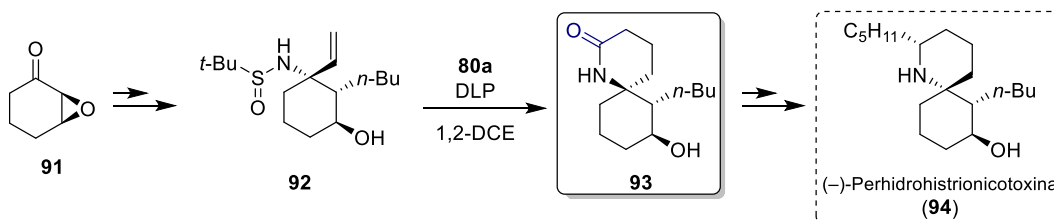


Esquema 16. Secuencia para la obtención de compuestos 1,4-dicarbonilo (90).

- Recientemente, se realizó una aproximación sintética a la (-)-perhidrohistronicotoxina (94, Esquema 17), utilizando reacciones radicalarias de transferencia de átomo como etapa clave.^[44] Para esta síntesis, se preparó la sulfinimida quirál (92) a partir del epóxido enantioméricamente enriquecido 91. Al tratar 91 con las condiciones estándar de transferencia de átomo radicalaria usando peróxido de dilaurilo (DLP) como iniciador, se



obtuvo de manera sorpresiva y en una sola etapa el compuesto **93**, producto de una secuencia de ATRA, lactamización y remoción del grupo sulfínilo. La lactama **93** es un intermediario avanzado hacia la síntesis del compuesto **94**.



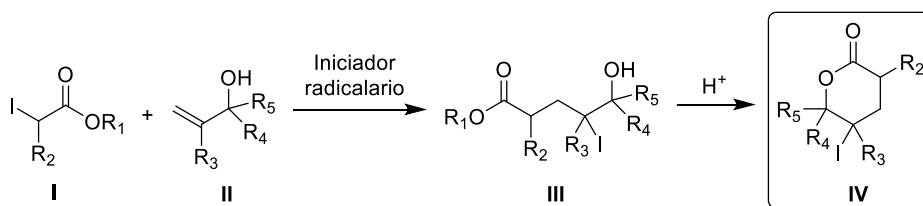
Esquema 17. Síntesis de azaespirociclos.

Con base en los reportes anteriores y a lo estudiado en nuestro grupo de trabajo, hemos realizado una propuesta de síntesis de valerolactonas mediante una secuencia radicalaria/iónica, la cual se expone a continuación.



2. PROPUESTA SINTÉTICA

Debido a la importancia de las δ -lactonas tanto desde el punto de vista metodológico, así como por su presencia en productos naturales, en el presente proyecto se propone el desarrollo de una secuencia radicalaria-iónica para preparar este tipo de estructuras y su aplicación a la síntesis de productos naturales. En el Esquema 18 se muestra la idea general de la propuesta. En primer lugar, se harán reaccionar α -yodoésteres o α -yodoácidos **I** con alcoholes alílicos **II** en presencia de diferentes iniciadores radicalarios. Después de la reacción tipo Kharasch, se obtendrá el aducto **III**, que será tratado en medio ácido para provocar la lactonización que dará lugar al producto **IV**. La secuencia es sencilla, fácil de llevar a cabo, átomo-económica y emplea sustratos simples y asequibles; además, a diferencia de otros procesos de halolactonización, este proceso será selectivo para la formación de δ -lactonas



Esquema 18. Propuesta sintética.

3. OBJETIVOS

- Desarrollar un método general para preparar δ -lactonas a partir de alcoholes alílicos y α -yodoésteres o α -yodoácidos, utilizando una secuencia de reacciones iónicas y radicalarias.
- Aplicar el método desarrollado a la síntesis total de la des-*O*-metilcentrolobina.



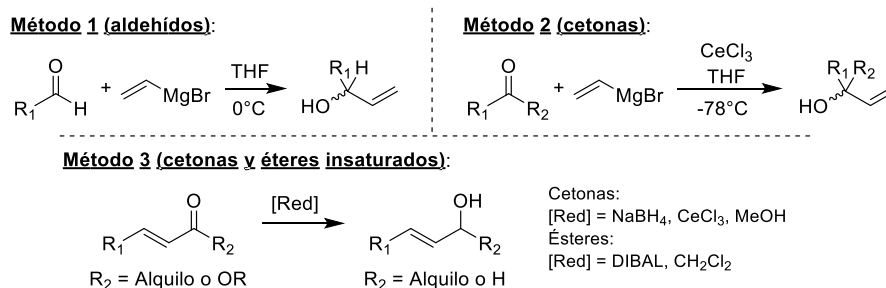
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Es necesario resaltar que este proyecto fue realizado con la colaboración de la M. en C. Maricela Morales Chamorro, quien ayudó en la preparación de algunos alcoholes alílicos y sus respectivas yodolactonas. En aquellos procedimientos y compuestos realizados por la M. en C. Morales, se hará la respectiva mención en el texto.

4.1. Preparación de alcoholes alílicos.

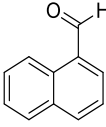
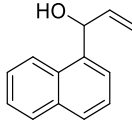
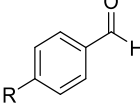
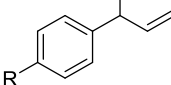
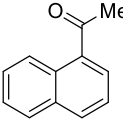
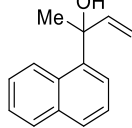
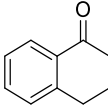
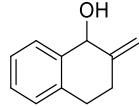
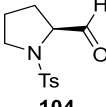
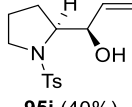

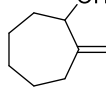
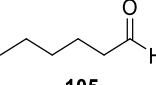
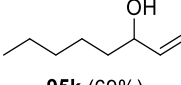
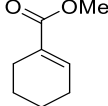
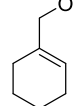

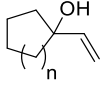
De manera general, la preparación de los alcoholes alílicos (**95a-w**) utilizados en la optimización y validación de la metodología desarrollada, fue realizada por la adición nucleofílica de reactivos organometálicos (métodos 1 y 2) o la reducción de cetonas o ésteres insaturados (método 3, Tabla 1):

Tabla 1. Alcoholes alílicos preparados.



| Aldehído o cetona | Método | Producto ^{a)} (% Rendimiento) | Aldehído o cetona | Método | Producto ^{a)} (% Rendimiento) |
|-------------------|--------|--|-------------------|--------|---|
| | 1 | 95a (67%) | | 2 | 95o (78%) |
| | 1 | 95b (80%) | | 2 | 95p (78%) |
| | 1 | R = OH, 95c (97%) R = OTBS, 95d (71%) R = OMOM, 95e (56%) R = OPiv, 95f (34%) R = N(Cbz)(Me), 95g (67%) | | 1 | 95q (82%) |

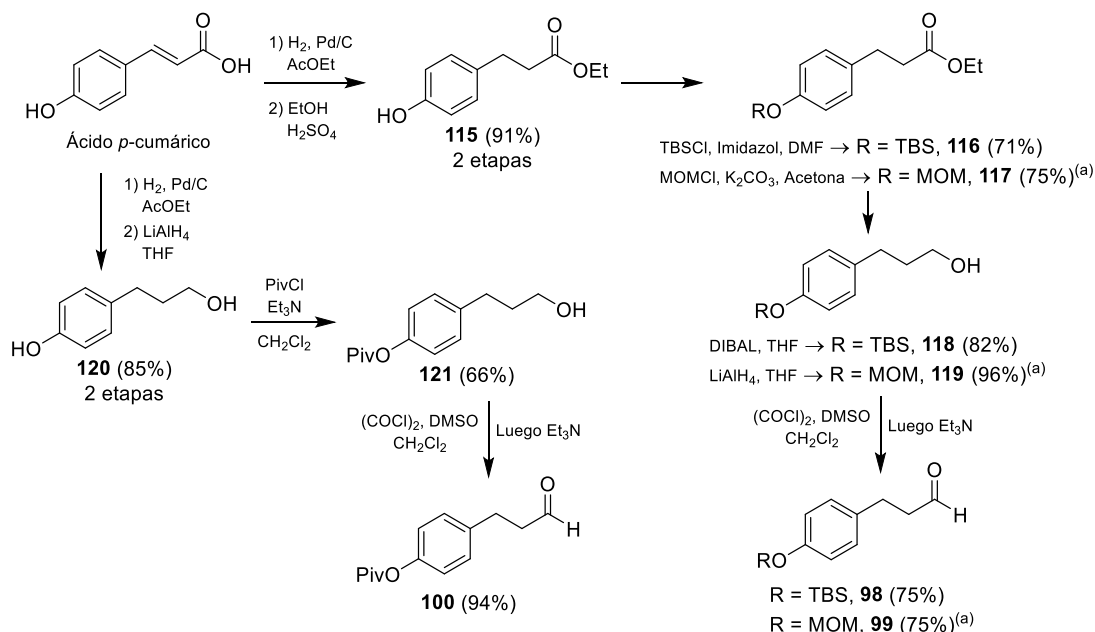


| | | | | | |
|--|---|---|--|-----------------|--|
|  102 | 1 |  95h (94%) |  R = CF ₃ , 112 R = OMe, 70 | 1 |  R = CF ₃ , 95r (91%) R = OMe, 95s (53%) |
|  103 | 2 |  95i (82%) |  113 | 3 ^{c)} |  95t (85%)^{b)} |
|  104 | 1 |  95j (40%) |  108 | 3 ^{c)} |  95u (53%)^{b)} |
|  105 | 1 |  95k (69%) |  114 | 3 ^{d)} |  95v (82%)^{b)} |
|  n = 1 (106) n = 2 (107) n = 3 (108) | 2 |  n = 1, 95l (45%) n = 2, 95m (60%) n = 3, 95n (71%) | | | |

- a) Todos los compuestos fueron obtenidos como mezcla racémica, con excepción de **95j**.
 b) Compuestos preparados por la M. en C. Morales Chamorro.
 c) Preparado por medio de una secuencia de metilación y reducción de Luche.
 d) Preparado por medio de la reducción con DIBAL-H.

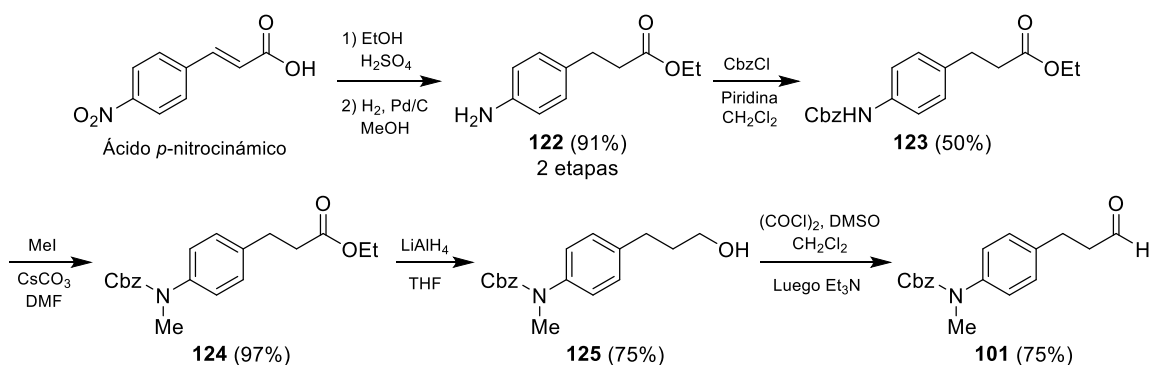
Para aldehídos, se utilizó el método común para las reacciones de Grignard con bromuro de vinilmagnesio (método 1).^[45] En el caso de las cetonas, al aplicar la metodología tradicional, se observaron bajos rendimientos junto con la formación de subproductos, adjudicados a la basicidad del organomagnesiano (usualmente auto-condensación). Para resolver este problema, se debió sintetizar en primera instancia el correspondiente vinilceriato al adicionar CeCl₃ al bromuro de vinilmagnesio, lo que disminuye la basicidad del sistema y aumenta su nucleofilicidad, favoreciendo así la adición sobre el grupo carbonilo en buenos rendimientos (método 2).^[46] Otro método utilizado para la obtención de alcoholes alílicos fue la reducción de cetonas o ésteres α,β -insaturados utilizando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) o el protocolo de Luche (método 3).^[47]

En su mayoría, los aldehídos y cetonas usados como materias primas fueron de origen comercial. Algunos compuestos de mayor complejidad como los aldehídos **98**, **99** y **100** fueron preparados en excelentes rendimientos a partir del ácido *p*-cumárico, en secuencias sencillas de protección, reducción y reoxidación (Esquema 19).



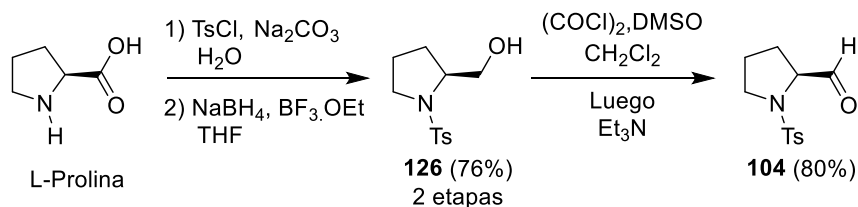
Esquema 19. Preparación de los aldehídos **98**, **99** y **100**. (a) Procedimiento experimental realizado por la M. en C. Morales Chamorro.

De manera similar, el aldehído **101** protegido con un grupo bencilcarbamato (Cbz) fue generado en una secuencia de 5 pasos partiendo del ácido *p*-nitrocinámico comercial (Esquema 20):



Esquema 20. Preparación del aldehído **101**, esta ruta fue realizada en su totalidad por la M. en C. Morales Chamorro.

El aldehído **104**, fue preparado a partir la L-prolina en dos pasos, siguiendo el procedimiento reportado por el grupo de Haufe (Esquema 21):^[48]

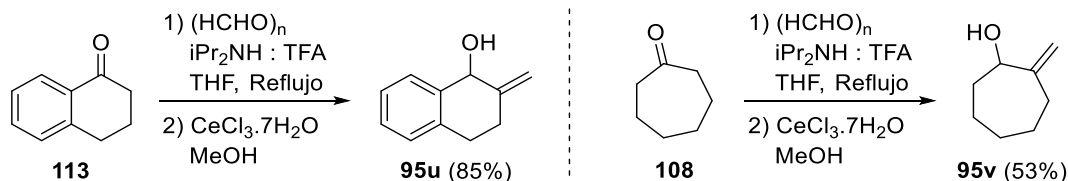


Esquema 21. Preparación del aldehído **104**.

Para la síntesis de los alcoholes **95u** y **95v**, los cuales presentan un metileno exocíclico en su estructura. Partiendo de las respectivas cetonas **108** y **113**, se llevó a cabo un protocolo de



metilación, de acuerdo al reporte del grupo de Connell. Posteriormente, el crudo de reacción fue tratado bajo las condiciones de reducción de Luche (Esquema 22).^[49]



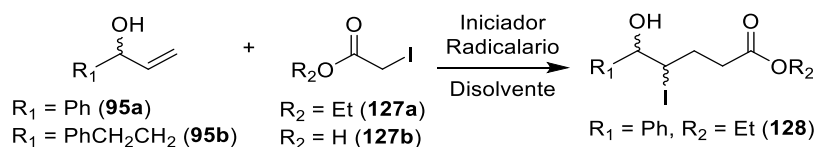
Esquema 22. Síntesis de los alcoholes alílicos **95u** y **95v**. Los procedimientos experimentales fueron realizados por la M. en C. Morales Chamorro.

Con estos compuestos a la mano, se dispuso a realizar la optimización de las etapas radicalarias y de lactonización.

4.2. Optimización de la reacción de transferencia de átomo (Método A).

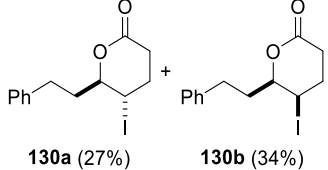
El proceso de optimización de la reacción radicalaria de transferencia de átomo fue llevado a cabo con los alcoholes alílicos **95a** y **95b**, y como propagadores radicalarios: el yodoacetato de etilo (**127a**) y ácido yodoacético (**127b**); probando diferentes condiciones de reacción como se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2. Pruebas de reacciones radicalarias de transferencia de átomo.



| Exp. | Alcohol Alílico | α -yodoácido o α -yodoéster | Eq 95 / Eq 127 | Iniciador Radicalario ^(a) | Disolvente (temperatura) | Productos (% Rendimiento Aislado) |
|------|-----------------|---|----------------|--|---|---|
| 1 | 95a | 127a | 2 / 1 | Et ₃ B / O ₂ (0.6 equiv) | CH ₂ Cl ₂ (T. A.) | 128 (16%) |
| 2 | 95a | 127a | 1 / 1 | Et ₃ B / O ₂ (0.6 equiv) | CH ₂ Cl ₂ (T. A.) | 128 (24%) |
| 3 | 95a | 127a | 1 / 2 | Et ₃ B / O ₂ (0.6 equiv) | CH ₂ Cl ₂ (T. A.) | 128 (65%) |
| 4 | 95a | 127b | 1 / 2 | Et ₃ B / O ₂ (0.6 equiv) | CH ₂ Cl ₂ (T. A.) | 129a + 129b Mezcla Compleja ^(b) |
| 5 | 95a | 127a | 1 / 2 | DLP (0.3 equiv) | 1,2-DCE (Reflujo) | 128 (44%) |
| 6 | 95a | 127b | 1 / 2 | DLP (0.3 equiv) | 1,2-DCE (Reflujo) | 129a (25%) + 129b (28%) Global (53%) |
| 7 | 95a | 127b | 1 / 1.2 | DLP (0.3 equiv) | 1,2-DCE (Reflujo) | 129a (16%) + 129b (14%) Global (30%) |

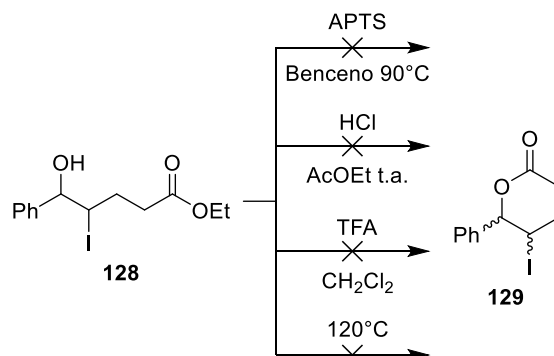


| | | | | | | |
|----|-----|------|---------|--------------------|---------------------------|---|
| 8 | 95b | 127b | 1 / 2 | DLP (0.3 equiv) | 1,2-DCE (Reflujo) |  130a (27%) 130b (34%) Global (61%) |
| 9 | 95b | 127b | 1 / 1.2 | DLP (0.3 equiv) | 1,2-DCE (Reflujo) | 130a (17%) + 130b (15%) Global (32%) |
| 10 | 95b | 127b | 1 / 2 | DLP (0.3 equiv) | AcOEt (Reflujo) | 130a (17%) + 130b (18%) Global (35%) |
| 11 | 95b | 127b | 1 / 2 | DLP (0.3 equiv) | Tolueno (Reflujo) | 130a (16%) + 130b (15%) Global (31%) |
| 12 | 95b | 127b | 1 / 2 | DCP (0.1 equiv) | Clorobenceno (Reflujo) | Productos de descomposición |
| 13 | 95b | 127b | 1 / 2 | DBP (0.4 equiv) | 1,2-DCE (Reflujo) | 130a (20%) + 130b (26%) Global (46%) |
| 14 | 95b | 127b | 1 / 2 | DBP (0.4 equiv) | AcOEt (Reflujo) | 130a (27%) + 130b (33%) Global (60%) |
| 15 | 95b | 127b | 1 / 2 | No iniciador | 1,2-DCE (Reflujo) | No Reacción |

- (a) El iniciador radicalario fue agregado en porciones hasta la cantidad indicada, donde se observó el consumo de la materia prima por CCF.
- (b) Aunque no fue posible la purificación de los productos, su presencia fue constatada por sus señales en el espectro $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción.

De los experimentos realizados se pudo resaltar que:

- Al realizar la reacción con α -yodoésteres (**127a**, experimentos 1-3 y 5) se logró obtener en buenos rendimientos el aducto de transferencia **128**. A continuación, se efectuaron diversas pruebas para lograr la lactonización de este compuesto (Esquema 23), donde se encontraron principalmente productos de descomposición y mezclas complejas. Por esta razón y observando lo reportado por el grupo de Oshima,^[50] se decidió utilizar ácido yodoacético (**127b**) como propagador radicalario, esperando que la función ácido carboxílico facilitaría la lactonización. De manera inesperada, bajo estas condiciones se produjeron directamente las γ -yodo- δ -lactonas deseadas (**129** y **130**, experimentos 4, 6 y 8), lo que puede ser racionalizado ya que el exceso de ácido yodoacético en el medio podría catalizar una lactonización *in situ* tipo Fisher.



Esquema 23. Intentos de lactonización del compuesto **128**.

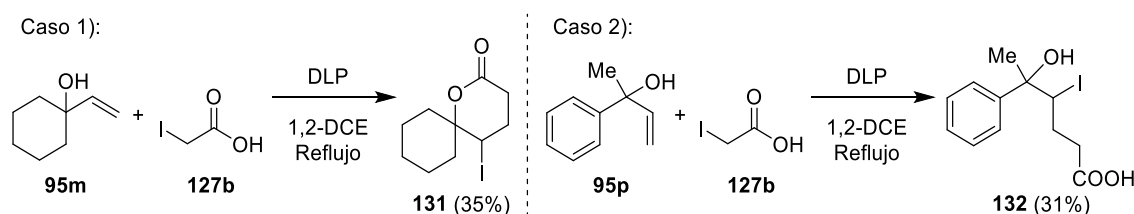


- Al evaluar diferentes relaciones estequiométricas, se encontró que 2 equivalentes de α -yodo ácido (o α -yodoéster) y 1 equivalente de alcohol alílico generaban los mejores rendimientos (experimentos 1-3, 7 y 8).
- El peróxido de dilauroilo (DLP) junto con 1,2-dicloroetano (1,2-DCE) a reflujo como disolvente, mostraron los mejores resultados en la síntesis de lactonas (experimentos 6 y 8).
- El uso de otros iniciadores radicalarios como trietilborano (Et_3B), peróxido de benzoilo (DBP) y peróxido de dicumilo (DCP), además del uso de diferentes disolventes y temperaturas resultaron no ser efectivos para la reacción (experimentos 1-4 y 10 a 14).
- La reacción no procede al probar las condiciones de reacción sin iniciadores radicalarios, lo que demuestra que esta procede de manera inicial por una vía de radicales libres (experimento 15).

Una vez establecidas las condiciones para la transferencia radicalaria, se prosiguió con la validación de la metodología con diferentes ejemplos, encontrando algunas dificultades en los procesos de lactonización de alcoholes terciarios que serán discutidos en el siguiente ítem.

4.3. Lactonización (Métodos B y C).

Al continuar con la optimización de la metodología, en la parte de lactonización se observaron dos casos particulares con los alcoholes alílicos terciarios **95m** y **95p** (Esquema 24). En el caso de **95m**, se observó la formación de la lactona esperada (**131**) en bajo rendimiento, además de producto de transferencia (no aislado, sólo observado por CCF). Para **95p**, no se observó la lactonización del compuesto debido posiblemente al impedimento estérico del grupo hidroxilo terciario, obteniéndose exclusivamente el producto de transferencia **132**.



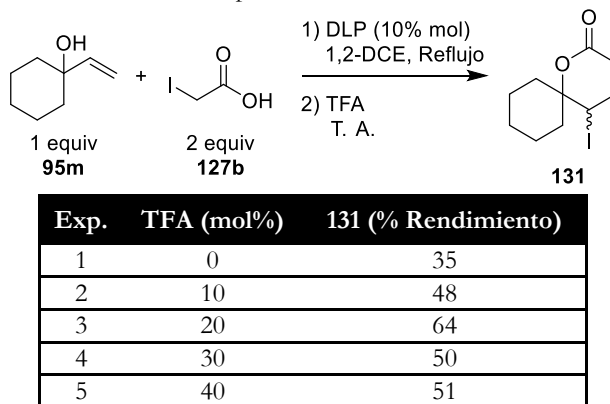
Esquema 24. Lactonización de alcoholes alílicos terciarios.

Método B:

Observando los resultados obtenidos para **95m**, se decidió modificar las condiciones de reacción con el fin de llevar a término la lactonización. Para esto se agregó un catalizador ácido una vez terminada la reacción radicalaria y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente hasta observar el consumo del aducto de transferencia radicalaria por CCF. En primera instancia se eligió el ácido trifluoroacético (TFA) como catalizador y se examinó la cantidad adecuada a ser agregada a la reacción, realizando pruebas y observando un aumento considerable del rendimiento al aumentar la cantidad de TFA hasta 20 mol% (Tabla 3).



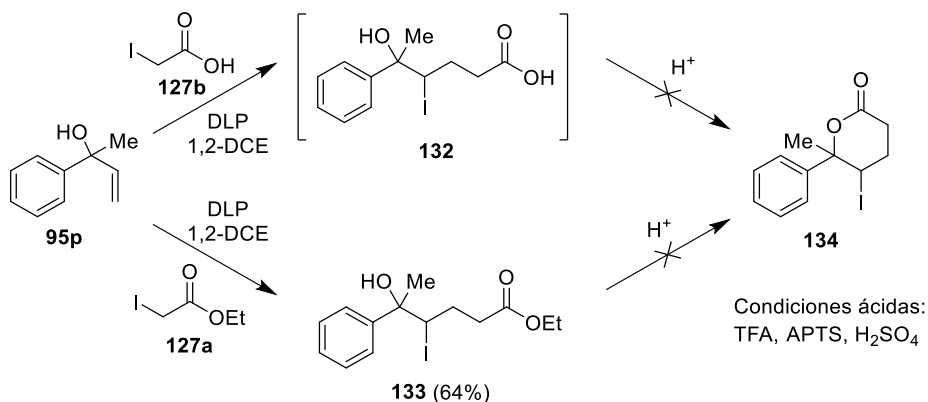
Tabla 3. Optimización del método B.



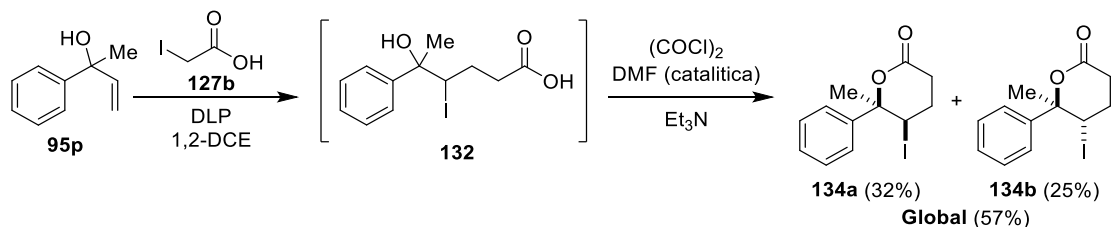
Otros catalizadores ácidos fueron probados: el ácido *p*-toluensulfónico (APTS), ácido 10-canforsulfónico (10-CSA), BF_3OEt_2 (ácido de Lewis) y amberlist-15 (resina ácida) pero no se encontró mejora alguna en comparación con el ácido trifluoroacético. Por ende, estas condiciones (TFA, 20 mol%) fueron establecidas para realizar ejemplos de la metodología que se discutirán más adelante.

Método C:

Para el caso de los alcoholes alílicos terciarios con mayor impedimento estérico como **95p** (Esquema 25), se probaron inicialmente las condiciones del método B y otros catalizadores ácidos (APTS, H_2SO_4) sin obtener la lactonización esperada. Alternativamente, se preparó el producto de transferencia (**133**) empleando yodoacetato de etilo (**127a**), pero de la misma manera se obtuvieron productos de descomposición o eliminación al intentar la lactonización de éste con distintos ácidos.


 Esquema 25. Ensayos de transferencia de átomo/lactonización de **80p**.

Como alternativa final, una vez concluida la etapa de transferencia de átomo (monitoreado por CCF), se decidió probar la preparación *in situ* del cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF, catalítica) y trietilamina (Et_3N), con lo cual se logró obtener directamente y en buen rendimiento las lactonas **134a** y **134b** a partir del alcohol alílico **95p** (Esquema 26).



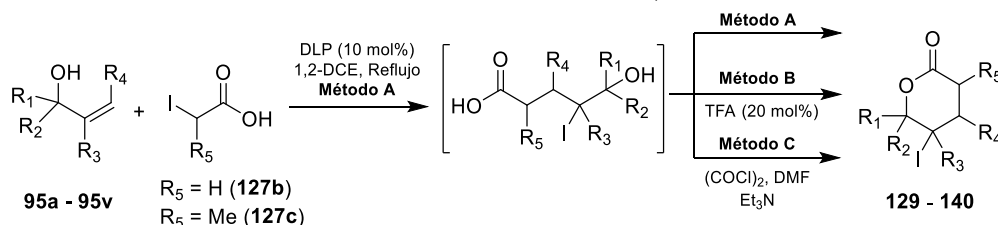
Esquema 26. Optimización del método C.

Con los métodos establecidos para la transferencia de átomo/lactonización de alcoholes alílicos, se dispuso entonces a realizar diferentes ejemplos para observar el alcance y las limitantes de la reacción.

4.4. Ejemplos a la metodología.

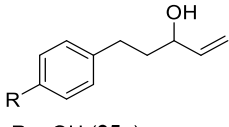
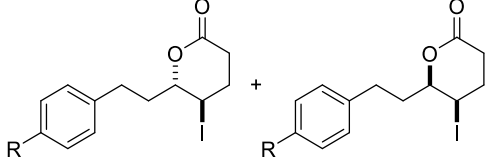
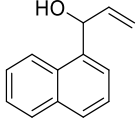
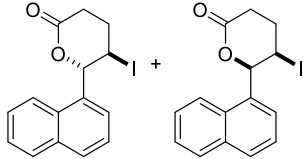
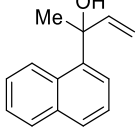
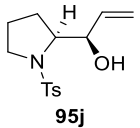
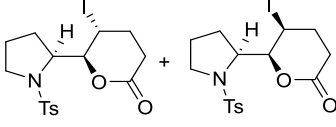
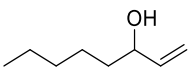
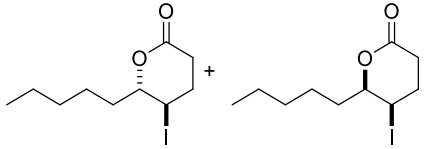
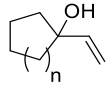
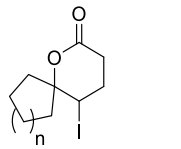
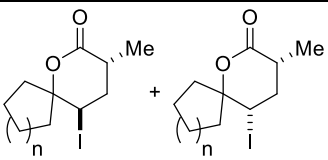
Habiendo concretado los métodos para la síntesis de yodolactonas, como la transferencia de átomo con DLP como iniciador radicalario a reflujo de 1,2-DCE (método A) y los auxiliares posteriores en la lactonización como la catálisis ácida con TFA (método B) o la preparación *in situ* de cloruros de ácido usando cloruro de oxalilo (método C), se completaron un total de 26 ejemplos, como se observa en la Tabla 4:

Tabla 4. Reacción de transferencia de átomo/lactonización.



| Exp. | Alcohol alílico | α -yodoácido | Método | Productos (% rendimiento aislado) |
|------|-----------------|---------------------|--------|--|
| 1 | | 127b | A | 129a (25%) 129b (28%) Global (53%) |
| 2 | | 127b | A | 130a (27%) 130b (34%) Global (61%) |



| | | | |
|---|-------------|----------|---|
| <p>3</p>  <p>R = OH (95c) R = OTBS (95d) R = OMOM (95e) R = OPiv (95f) R = N(Cbz)(Me) (95g)</p> | <p>127b</p> | <p>A</p> |  <p>R = OH, 135a (32%) + 135b (38%) Global (70%) R = OTBS, 136a (31%) + 136b (35%) Global (66%) R = OMOM, 137a (28%) + 137b (28%) Global (64%)^{a)} R = OPiv, 138a (34%) + 138b (45%) Global (79%) R = N(Me)(Cbz), 139a (31%) + 139b (33%) Global (64%)^{a)}</p> |
| <p>4</p>  <p>95h</p> | <p>127b</p> | <p>A</p> |  <p>140a (19%) 140b (11%) Global (30%)</p> |
| <p>5</p>  <p>95i</p> | <p>127b</p> | <p>A</p> | <p>No Reacción</p> |
| <p>6</p>  <p>95j</p> | <p>127b</p> | <p>B</p> |  <p>141a (27%) 141b (44%) Global (71%)</p> |
| <p>7</p>  <p>95k</p> | <p>127b</p> | <p>B</p> |  <p>142a (28%) 142b (26%) Global (54%)</p> |
| <p>8</p>  <p>n = 1, 95l n = 2, 95m n = 3, 95n</p> | <p>127b</p> | <p>B</p> |  <p>n = 1, 143 (85%) n = 2, 143 (64%) n = 3, 144 (77%)</p> |
| <p>9</p> <p>95l 95m 95n</p> | <p>127c</p> | <p>B</p> |  <p>n = 1, 145a (43%) + 145b (36%) Global (79%) n = 2, 146a (46%) + 146b (35%) Global (81%) n = 3, 147a (40%) + 147b (40%) Global (80%)</p> |



| | | | | |
|----|------|---|-------------------|--|
| 10 | 127b | B | <p>95o</p> | <p>148a (31%) 148b (37%) Global (68%)</p> |
| 11 | 127b | C | <p>95p</p> | <p>134a (32%) 134b (25%) Global (57%)</p> |
| 12 | 127b | A | <p>95q</p> | <p>149 (91%)</p> |
| 13 | 127b | A | <p>95r</p> | <p>150a (9%) 150b (8%) Global (17%)</p> |
| 14 | 127b | A | <p>95s</p> | <p>151 (25%)</p> |
| 15 | 127b | A | <p>95t</p> | <p>152 (63%)^{a)}</p> |
| 16 | 127b | A | <p>95u</p> | <p>153 (30%)^{a)} 154a/b (27%)^{a)}</p> |
| 17 | 127b | A | <p>95v</p> | <p>155 (47%)^{a)}</p> |

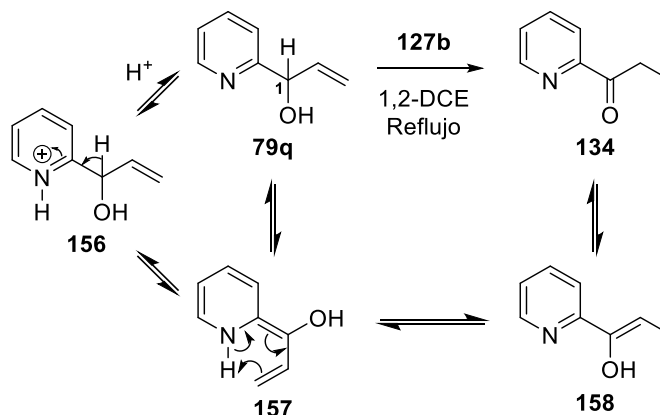
a) Compuestos preparados por la M. en C. Morales Chamorro.

De los experimentos realizados se pudo encontrar que:

- Una amplia variedad de yodolactonas puede ser preparada con relativa facilidad, como una mezcla separable de diastereoisómeros.



- La estereoquímica relativa de los compuestos fue determinada al analizar las constantes de acoplamiento entre H-4 y H-5. Los diastereoisómeros *trans* mostraron valores de $^3J_{H4-H5} \approx 8$ Hz, mientras que los diastereoisómeros *cis* mostraron valores de $^3J_{H4-H5}$ en el rango de 2-3 Hz. En los casos donde la estereoquímica no se pudo determinar por sus constantes de acoplamiento, se llevaron a cabo experimentos NOESY.
- Grupos protectores sensibles como silanos (TBS), ésteres (Piv), acetales (MOM) o carbamatos (Cbz), toleran satisfactoriamente las condiciones de reacción. Además, la presencia de un grupo hidroxilo libre no genera percances en la reacción (Tabla 4, experimento 3).
- Se logró sintetizar con éxito la lactona derivada de un aminoácido sin observar racemización del estereocentro en el producto de partida **95j** (Tabla 4, experimento 6).
- Se prepararon yodolactonas con sistemas espirocíclicos de distintos tamaños de manera sencilla en excelentes rendimientos (experimentos 8 a 10).
- Un caso particular se pudo observar al someter el alcohol alílico **95q** a las condiciones de reacción (experimento 12); donde se obtuvo como producto mayoritario la etilpiridincetona **149**. Al revisar la literatura se encontró que esta transformación era conocida, obteniendo **149** al calentar **95q** en un tubo sellado a 120 °C por tres días.^[51] En el mecanismo (Esquema 27), se propone que la acidez del protón “tipo picolínico” en C-1 produce una transposición 1,3 de hidrogeno, generando el intermediario **157**, el cual sigue un nuevo proceso de reordenamiento para recuperar la aromaticidad del heterociclo, formando el enol **158**, que se tautomeriza en el medio produciendo **149**.



Esquema 27. Mecanismo reportado para la generación de **134**.

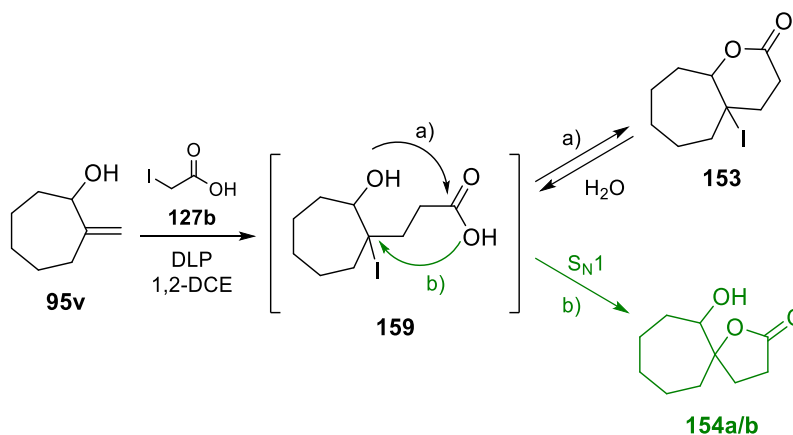
En nuestro caso, esta transformación procede en menor tiempo (1 hora) y a una temperatura más baja (≈ 85 °C), sugiriendo que el ácido yodoacético (**127b**) en el medio protona la piridina (**156**) y acelera el proceso.

- Los alcoholes alílicos ricos en electrones (hidroxilo en posición bencílica, experimentos 14-15), presentan reacciones de isomerización alílica debidas a la acidez del medio y la



estabilización del carbocatión bencílico por grupos electrodonadores en los anillos aromáticos, impidiendo así que la reacción se lleve a cabo. Con esto en cuenta, se planteó la lógica de que alcoholes alílicos con grupos electroattractores podrían efectuar la reacción de yodolactonización sin problemas de isomerización, por lo que se sometió **95r** a las condiciones de reacción (experimento 13), sin embargo, las lactonas esperadas se recuperaron en muy bajo rendimiento (17% global), en una mezcla compleja de productos.

- También se logró sintetizar sistemas bicíclicos fusionados como se muestra en los experimentos 15 y 16. En estos casos, en donde en el curso de la reacción se forman radicales terciarios, el rendimiento se ve afectado, ya que la estabilidad de éstos hace que la transferencia de átomo de yodo sea menos eficiente.
- Otro proceso particular se observa con el alcohol alílico **95u**, en el cual se encuentra la lactona de 5 miembros **154a/b** como subproducto de reacción. La generación de este compuesto puede ser razonada por el ataque nucleofílico (probablemente por un mecanismo S_N1 , Esquema 28) del carboxilato a la posición yodada en el producto de transferencia de átomo (**159**, vía b). De igual forma, es posible que **153** presente una apertura del anillo lactónico por las condiciones de reacción (agua y medio ácido), lo que favorecería la formación de **154**.



Esquema 28. Mecanismo propuesto para la formación de **154a/b**.

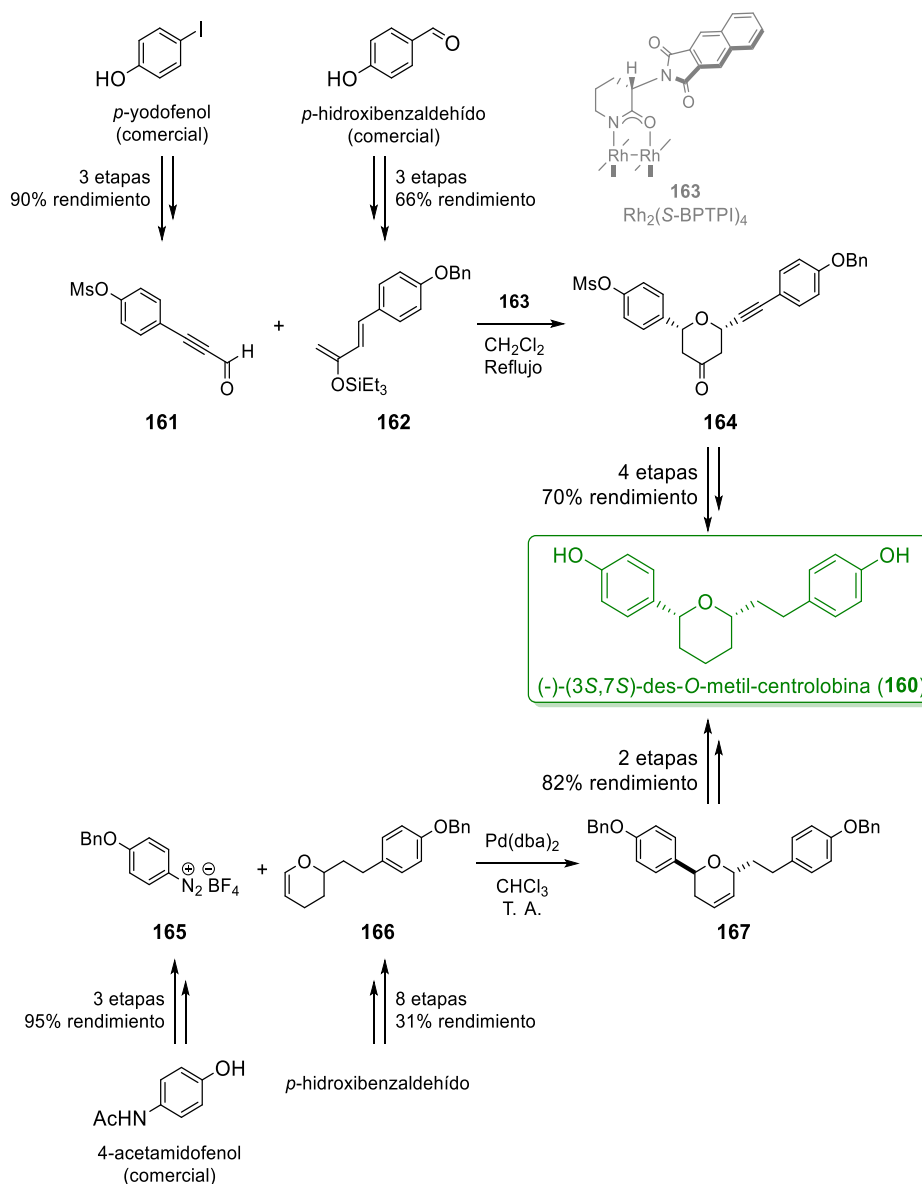
Con los alcances y limitantes de la reacción estudiados, se decidió realizar la aplicación de nuestra metodología a la preparación de los productos naturales de la familia de los diarilheptanoides, cuya estrategia se discutirá en el apartado siguiente.

4.5. Síntesis total de la des-O-metilcentrolobina.

Con el fin de demostrar la utilidad de nuestra metodología, se decidió realizar la síntesis del producto natural des-O-metilcentrolobina (**160**), por las interesantes propiedades biológicas que presenta esta familia de productos naturales.^[52] Actualmente, solo dos síntesis totales se han planteado para este compuesto (Esquema 29). En 2007 el grupo de Hashimoto realizó la síntesis



asimétrica de **160**,^[53] a través de una reacción hetero-Diels-Alder entre el aldehído **161** y el éter de enol **162**. Utilizando el catalizador bimetálico de rodio (II) **163**, se obtuvo enantioselectivamente la pirona **164** que presenta la estereoquímica adecuada para el producto final. En el año 2010, el grupo de Hölter realizó la síntesis racémica de **160**.^[54] Como etapa clave se destaca una reacción de Heck entre la sal de diazonio **165** y el dihidropirano **166**. Al finalizar la síntesis, fue necesaria una etapa de isomerización en medio ácido para lograr la estereoquímica 1,6-*sin* del diarilheptanoide.



Esquema 29. Etapas clave en las estrategias de síntesis reportadas para **160**.

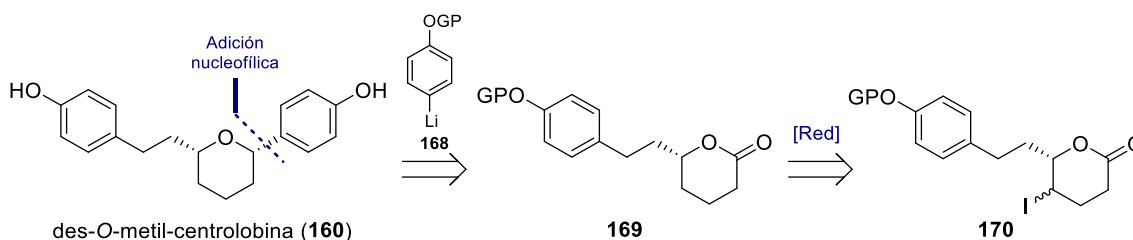
Nuestra estrategia para la obtención de **160** (Esquema 30a), consistiría en la adición de un compuesto organolitiado (**168**) a la lactona **169** y la posterior reducción del lactol. Una estrategia similar ha sido previamente utilizada por el grupo de Cossy para la obtención de la centrolobina, utilizando los correspondientes reactivos de Grignard.^[55] La etapa clave de la síntesis radicaría en



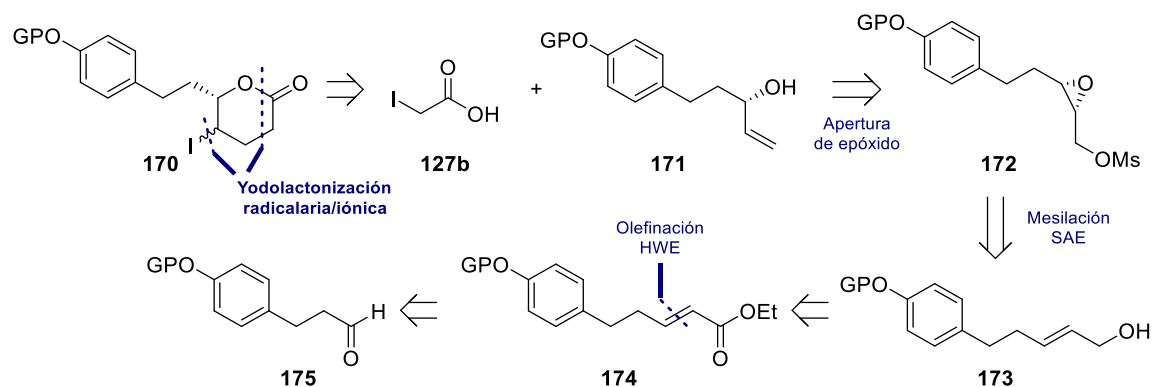
la preparación enantioselectiva de la lactona **169**, la cual se planeó mediante la reducción de la correspondiente γ -yodolactona **170**, que podría ser ensamblada utilizando nuestra metodología a partir del alcohol alílico quirral **171** y ácido yodoacético.

Con la finalidad de llevar a cabo una síntesis enantioselectiva, se previó que el alcohol alílico requerido **171** ópticamente enriquecido (Esquema 30b), podría ser preparado por la apertura del epóxido **172**, que provendría de la epoxidación asimétrica de Sharpless (SAE) y mesilación del compuesto **173**. Este compuesto podría ser obtenido a partir del aldehído **175**, a través de la olefinación de Horner–Wadsworth–Emmons (HWE, **174**) y una posterior reducción del éster (**173**).

a) Preparación de **160** a partir de γ -yodo- δ -valerolactonas.

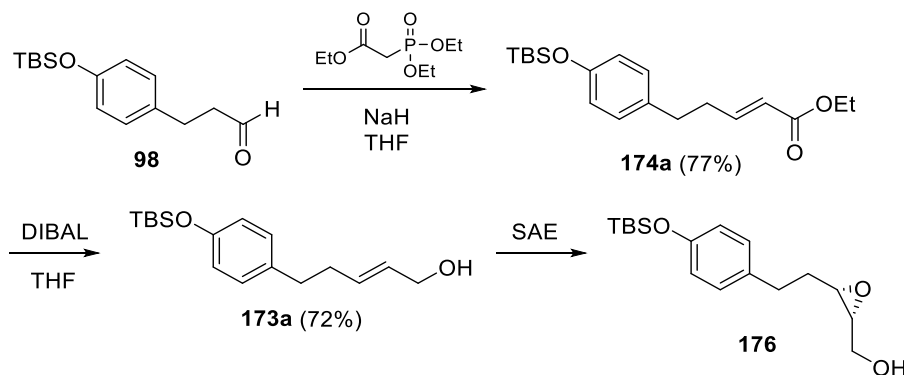


b) Preparación de γ -yodolactonas (**170**) enantioméricamente puras.



Esquema 30. Estrategia retrosintética para la síntesis de **160**.

En inicio, se planteó usar TBS como grupo protector para llevar a cabo la síntesis (Esquema 31). Se logró preparar el compuesto **173a** en buen rendimiento global a partir del aldehído **98** (preparado con anterioridad, ver Esquema 19), realizando una olefinación de HWE (**159a**) y una reacción del éster formado usando DIBAL. Diferentes pruebas fueron llevadas a cabo para la SAE, cuyos resultados se muestran en la Tabla 5.



Esquema 31. Obtención del epóxido 176.

Tabla 5. Epoxidación asimétrica de Sharpless con el alcohol alílico 173a.

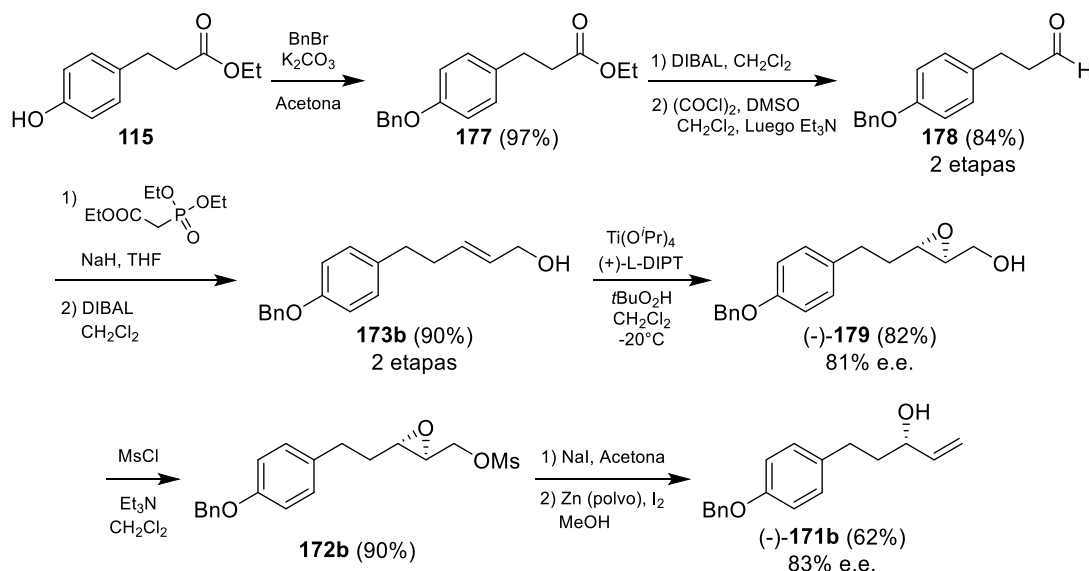
| Exp. | Tartrato | Temperatura | Tiempo | 176 Rendimiento (%) | e. e. (%) ^{a)} |
|------|----------|-------------|--------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | (+)-DET | -40 °C | 24 h | 92% | 43% |
| 2 | (+)-DET | -20 °C | 72 h | 31% (59%) ^{b)} | 50% |
| 3 | (+)-DET | 0 °C | 24 h | 71% (85%) ^{b)} | 8% |
| 4 | (+)-DIPT | -40 °C | 24 h | 50% | 79% |
| 5 | (+)-DIPT | -20 °C | 24 h | 45% | 60% |

a) Calculado a partir del análisis realizado por HPLC con una columna de resina quirál.

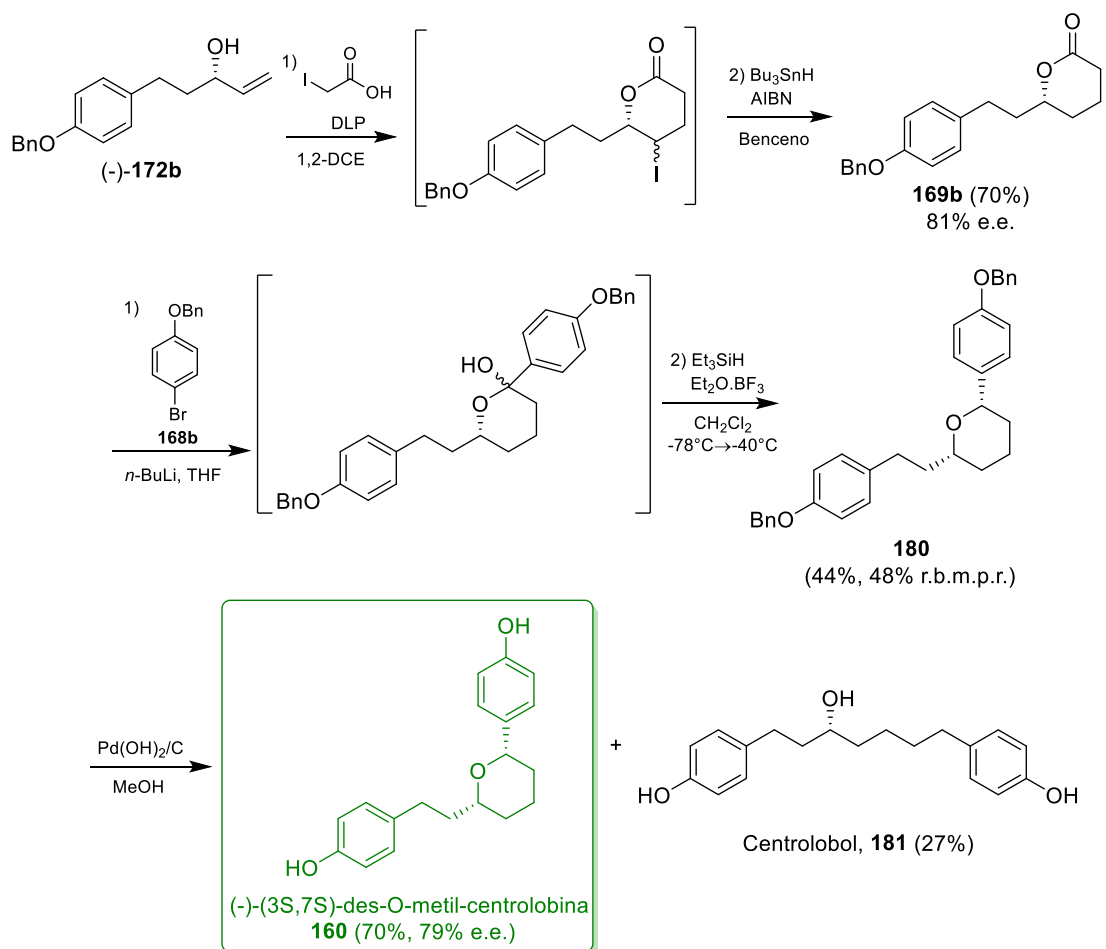
b) Rendimiento en base a la materia prima recuperada entre paréntesis.

Al usar las condiciones estándar para la epoxidación de Sharpless con (+)-DET (tartrato de dietilo), **175** fue obtenido en rendimientos variados, pero con excesos enantioméricos bajos (Tabla 5, experimentos 1-3). Al modificar la temperatura de reacción (experimentos 1 y 3), no se observó el consumo total de la materia prima, además de pérdidas de la enantioselectividad. Por tanto, se decidió usar (+)-DIPT (tartrato de diisopropilo, experimentos 4 y 5), el cual generó mejores resultados en enantioselectividad pero con rendimientos moderados. Esta variabilidad junto con algunos problemas de desprotección en las etapas posteriores debido a la labilidad del grupo TBS, hicieron que se planteara una nueva ruta en la cual el grupo protector se cambió por bencilo, con la que se obtuvieron mejores resultados y se logró concluir la síntesis (Esquema 33).

El epóxido (-)-**179**, previamente reportado por el grupo de Daas,^[56] fue preparado en excelentes rendimientos a partir del éster **115** (previamente obtenido a partir del ácido *p*-cumárico, ver Esquema 19), por medio de una secuencia de protección con bromuro de bencilo (**177**), seguido de la reducción total de éster y posterior oxidación para producir así el aldehído **178**, que tras una reacción de Horner–Wadsworth–Emmons y la reducción del éster produjo el alcohol alílico **173b**. En este caso la epoxidación asimétrica procedió de manera eficiente y con enantioselectividad aceptable obteniendo (-)-**179** con 82% e.e. Para llevar a cabo la apertura del epóxido se decidió usar la estrategia reportada por Kang.^[57] Así, el compuesto (-)-**179** fue mesclado en excelente rendimiento (**172b**), para con este realizar una secuencia de intercambio de grupo por halógeno y la posterior apertura tras la formación del organozincato, obteniendo (-)-**171b** en buen rendimiento y 83% e.e (Esquema 32).


 Esquema 32. Preparación del alcohol alílico quiral **171b**.

Con el alcohol alílico quiral **171b** en mano (Esquema 33), se aplicaron las condiciones de yodolactonización previamente establecidas, usando ácido yodoacético como precursor radicalario, obteniendo así las respectivas yodolactonas, que fueron directamente reducidas usando $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ tras cambiar el disolvente a benceno (*one pot*). De esta manera, se obtuvo la lactona **169b** en 70% de rendimiento. Al realizar la reacción entre el derivado litiado de **168b** y **169b** se observó la formación del lactol correspondiente, el cual fue directamente reducido usando $\text{Et}_3\text{SiH/BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ generando el tetrahidropirano **180** en 48% de rendimiento para ambas etapas. Finalmente, la desprotección de los grupos bencilos de **180** se llevó a cabo usando hidróxido de paladio en metanol, obteniendo la (-)-(3*S*,7*S*)-des-*O*-metil-centrolobina (**145**) en 70% de rendimiento. Además, se obtuvo de manera inesperada en 27% el diarilheptanoide natural centrolobol **181**,^[58] producto de la apertura del anillo de pirano por las condiciones de hidrogenólisis. Los datos espectroscópicos y físicos de los compuestos **160** y **181** concuerdan con lo reportado en la literatura.^[52, 58]



Esquema 33. Etapas finales en la síntesis total de la des-O-metilcentrolobina (**160**).



5. CONCLUSIONES

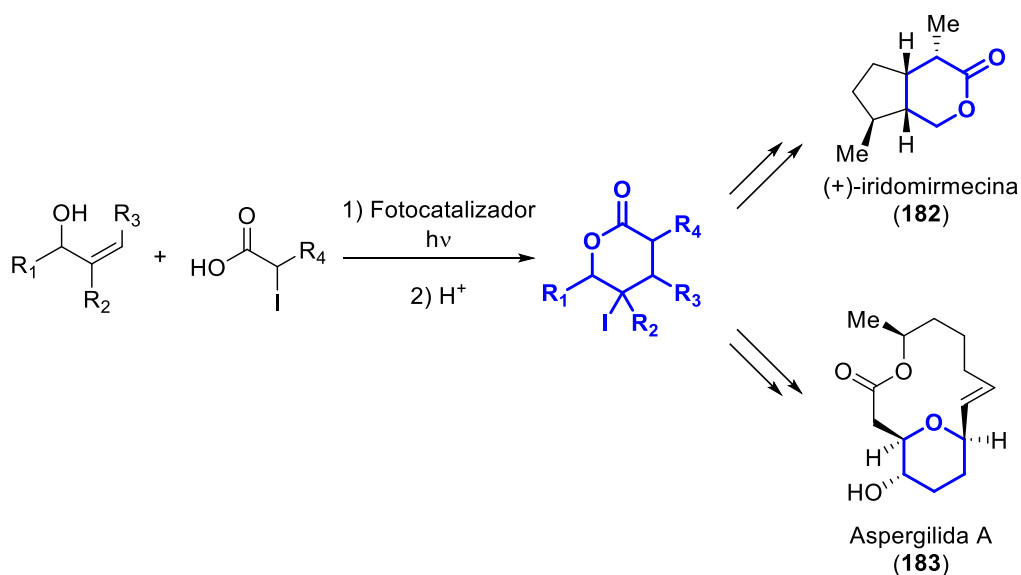
Se logró exitosamente diseñar y optimizar una metodología radicalaria/iónica para la síntesis de δ -valerolactonas γ -halogenadas, utilizando una reacción radicalaria de transferencia de átomo, seguida de un proceso de lactonización *in situ*. Para validar la metodología se prepararon diversos alcoholes alílicos y α -yodoácidos, para un total de 25 ejemplos, donde se evaluaron los alcances y limitaciones en la preparación de las respectivas lactonas y se corroboró la tolerancia y generalidad del método.

Finalmente, nuestra metodología fue aplicada satisfactoriamente como paso clave en la síntesis total enantioselectiva del producto natural des-*O*-metil-centrolobina (**160**). La síntesis de este compuesto fue llevada a cabo en una serie de 9 etapas con un rendimiento global de 8%.

6. TRABAJO A FUTURO

Como se describió en los antecedentes, los procesos fotoredox para la iniciación de reacciones radicalarias han despertado la atención en la química actual. Como se ilustra en el Esquema 34, es de nuestro interés el aplicar este proceso a nuestra metodología, ya que así se procedería en condiciones de reacción más suaves y al no usar peróxidos, los procesos de purificación serían más sencillos.

De igual forma, nuestra metodología será aplicada como un paso clave en la síntesis total de la (+)-iridomirmecina (**182**) y la aspergilida A (**183**). Posiblemente, realizando la iniciación por una vía fotoredox (Esquema 34).



Esquema 34. Perspectivas y aplicaciones propuestas usando la metodología de yodolactonización radicalaria.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. (a) Cao, H.; Han, H.; Li, G.; Yang, J.; Zhang, L.; Yang, Y.; Fang, X.; Li, Q. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*; (b) Dunsing, R.; Kricheldorf, H. R. *Eur. Polym. J.* **1988**, *24*, 145-150; (c) Kakuchi, R.; Tsuji, Y.; Chiba, K.; Fuchise, K.; Sakai, R.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *Macromolecules* **2010**, *43*, 7090-7094; (d) Nair, K. L.; Jagadeeshan, S.; Nair, S. A.; Kumar, G. S. V. *J. Nanobiotech.* **2011**, *9*, 1-14.
2. Kim, K. H.; Shin, Y. J.; Choi, S. U.; Lee, K. R. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 2443 - 2445.
3. (a) Attygalle, A. B.; Morgan, E. D. *Chem. Soc. Rev.* **1984**, *13*, 245-278; (b) Baker, R.; Herbert, R. H. *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 299-318.
4. Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3047-3050.
5. Brown, A. G.; Smale, T. C.; King, T. J.; Hasenkamp, R.; Thompson, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1165-1170.
6. (a) Liffert, R.; Hoecker, J.; Jana, C. K.; Woods, T. M.; Burch, P.; Jessen, H. J.; Neuburger, M.; Gademann, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2851-2857; (b) Subramanian, S. S.; Sethi, P. D.; Glotter, E.; Kirson, I.; Lavie, D. *Phytochemistry* **1971**, *10*, 685-688.
7. (a) Dewick, P. M., The Acetate Pathway: Fatty Acids and Polyketides. En *Medicinal Natural Products*, John Wiley & Sons, Ltd: 2009; pp 39-135; (b) Dewick, P. M., The Shikimate Pathway: Aromatic Amino Acids and Phenylpropanoids. En *Medicinal Natural Products*, John Wiley & Sons, Ltd: 2009; pp 137-186.
8. Keck, G. E.; Li, X.-Y.; Knutson, C. E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 411-414.
9. (a) Bluet, G.; Bazán-Tejeda, B.; Campagne, J.-M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3807-3810; (b) Moreau, X.; Bazán-Tejeda, B.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7288-7289.
10. (a) Ghosh, A. K.; Cappiello, J.; Shin, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4651-4654; (b) de Fátima, Â.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8721-8724.
11. (a) Stumpp, N.; Premnath, P.; Schmidt, T.; Ammermann, J.; Drager, G.; Reck, M.; Jansen, R.; Stiesch, M.; Wagner-Dobler, I.; Kirschning, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5765-5774; (b) Zhou, M.; Li, X.-R.; Tang, J.-W.; Liu, Y.; Li, X.-N.; Wu, B.; Qin, H.-B.; Du, X.; Li, L.-M.; Wang, W.-G.; Pu, J.-X.; Sun, H.-D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6062-6065.
12. (a) Valerio, V.; Petkova, D.; Madelaine, C.; Maulide, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2606-2610; (b) Osorio-Lozada, A.; Olivo, H. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1360-1363.
13. (a) Tang, D.-H.; Ma, D.; Cheng, H.; Li, Y.-L.; Xu, L. *Org. Biom. Chem.* **2016**, *14*, 2716-2722; (b) Cheng, X.; Micalizio, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1150-1153.
14. (a) Tang, H.; Chen, Q.-F.; Liu, X.-Y.; Zhang, H.; Chen, D.-L.; Wang, F.-P. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1357-1363; (b) Xue, X.; Li, W.; Yin, Z.; Meng, X.; Li, Z. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5228-5230; (c) Chen, Q.-F.; Wang, F.-P.; Liu, X.-Y. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8946-8950.
15. Murphy, S. K.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5553-5556.
16. (a) Li, T.; Xiang, C.; Zhang, B.; Yan, J. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 854-860; (b) Zhang, B.; Han, L.; Li, T.; Yan, J.; Yang, Z. *Synth. Comm.* **2014**, *44*, 1608-1613; (c) Mahmoodi, N. O.; Tabatabaeian, K.; Kosari, M.; Zarrabi, S. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 1431-1434.
17. Cossy, J.; Bargiggia, F.; BouzBouz, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 459-462.
18. (a) Bougault, M. J. *Ann. Chim. Phys.* **1908**, *14*, 145; (b) Bougault, M. J. *Ann. Chim. Phys.* **1908**, *15*, 296.





19. (a) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321-3408; (b) Ranganathan, S.; Muraleedharan, K. M.; Vaish, N. K.; Jayaraman, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273-5308.
20. Dowle, M. D.; Davies, D. I. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 171-197.
21. 340. Iodolactonization En *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wang, Z., Ed. John Wiley & Sons, Inc.: 2010; Vol. 1-3, pp 1521-1525.
22. (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 734-736; (b) Do Amaral, L.; Melo, S. C. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 800-802.
23. Meng, C.; Liu, Z.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6766-6772.
24. Wang, M.; Gao, L. X.; Mai, W. P.; Xia, A. X.; Wang, F.; Zhang, S. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2874-2876.
25. (a) Snider, B. B.; Johnston, M. I. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5497-5500; (b) Denmark, S. E.; Burk, M. T. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20655-20660.
26. Zhang, W.; Liu, N.; Schienebeck, C. M.; Decloux, K.; Zheng, S.; Werness, J. B.; Tang, W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7296-7305.
27. Kharasch, M. S.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2468-2496.
28. Zard, S. Z., *Radical Reactions in Organic Synthesis*. Oxford University Press: 2003.
29. Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J., Stabilité des radicaux. En *Les radicaux libres en chimie organique*, Masson S. A.: Paris, 1993; pp 51-57.
30. Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J., Réactivité des radicaux libres. En *Les radicaux libres en chimie organique*, Masson S. A.: Paris, 1993; pp 69-92.
31. Byers, J., Atom Transfer Reactions. En *Radicals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH: 2008; pp 72-89.
32. Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9528-9531.
33. Chen, V. X.; Boyer, F.-D.; Rameau, C.; Retailliau, P.; Vors, J.-P.; Beau, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13941-13945.
34. Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926.
35. Courant, T.; Masson, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6945-6952.
36. (a) Knorn, M.; Rawner, T.; Czerwieńiec, R.; Reiser, O. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5186-5193; (b) Pirtsch, M.; Paria, S.; Matsuno, T.; Isobe, H.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7336-7340.
37. (a) Huang, M.; Li, L.; Zhao, Z.-G.; Chen, Q.-Y.; Guo, Y. *Synthesis* **2015**, *47*, 3891-3900; (b) Gu, X.; Li, X.; Qu, Y.; Yang, Q.; Li, P.; Yao, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11878-11882; (c) Wallentin, C.-J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875-8884; (d) Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160-4163.
38. Arceo, E.; Montroni, E.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12064-12068.
39. Byers, J. H.; O'Leary, B. M.; Zrally, M. A. *Synth. Comm.* **1996**, *26*, 4039-4048.
40. Peralta-Hernández, E.; Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6899-6902.
41. Blé-González, E. A.; Porcel, S.; Cordero-Vargas, A. *Synlett* **2013**, *24*, 2073-2076.
42. Morales-Chamorro, M.; Meza-González, J.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4892-4894.
43. Peralta-Hernández, E.; Blé-González, E. A.; Gracia-Medrano-Bravo, V. A.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2234-2240.
44. Peralta-Hernández, E.; Cordero-Vargas, A. *Synthesis* **2016**, *48*, 4237-4245.

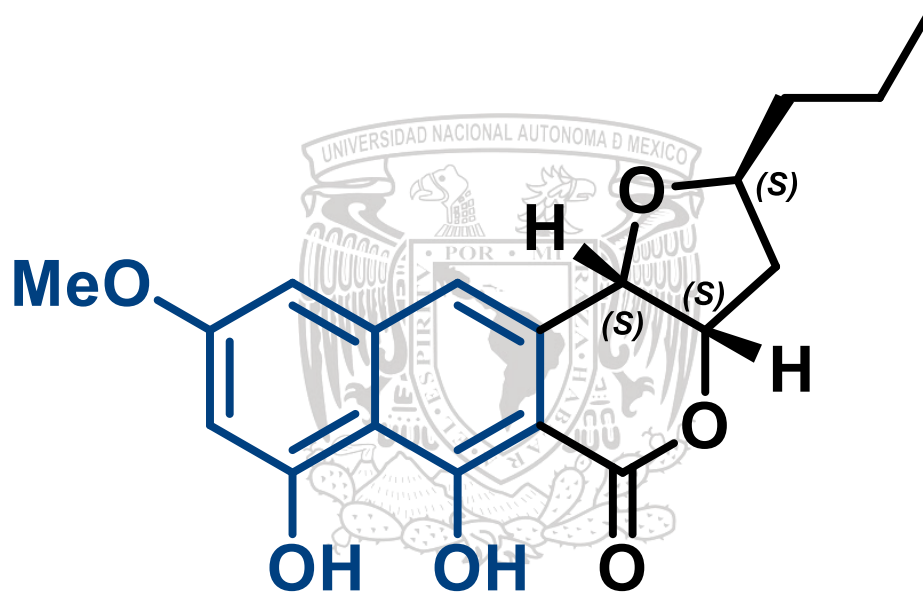




45. Brown, C. J.; Miller, G. M.; Johnson, M. W.; Bergman, R. G.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11964-11966.
46. Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4763-4766.
47. Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227.
48. Hugenberg, V.; Frohlich, R.; Haufe, G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5682-5691.
49. Bugarin, A.; Jones, K. D.; Connell, B. T. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 1715-1717.
50. Yorimitsu, H.; Wakabayashi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1963-1970.
51. (a) Giomi, D.; Piacenti, M.; Alfini, R.; Brandi, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7048-7055; (b) Giomi, D.; Piacenti, M.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2113-2115.
52. (a) Araujo, C. A. C.; Alegrio, L. V.; Leon, L. L. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 751-754; (b) Prasain, J. K.; Tezuka, Y.; Li, J.-X.; Tanaka, K.; Basnet, P.; Dong, H.; Namba, T.; Kadota, S. *Planta Med.* **1999**, *65*, 196-196.
53. Washio, T.; Yamaguchi, R.; Abe, T.; Nambu, H.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12037-12046.
54. Schmidt, B.; Berger, R.; Holter, F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1406-1414.
55. Boulard, L.; BouzBouz, S.; Cossy, J.; Franck, X.; Figadère, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6603-6605.
56. Das, B.; Suneel, K.; Satyalakshmi, G.; Kumar, D. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1536-1540.
57. Lee, J.; Oh, H.-S.; Kang, H.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1099-1102.
58. Aragão Craveiro, A.; da Costa Prado, A.; Gottlieb, O. R.; Welerson de Albuquerque, P. C. *Phytochemistry* **1970**, *9*, 1869-1875.

CAPÍTULO II

Modelo y aproximaciones a la síntesis total de la (-)-lasionectrina





1. ANTECEDENTES

1.1. Nafto- α -pironas.

Las naftopironas son una familia de productos naturales generalmente aislados a partir de hongos. De manera particular, las nafto- α -pironas (**184**) son un grupo de compuestos variados y con actividades biológicas interesantes (Figura 2). Es el caso de la viriditoxina (**185**), aislada del hongo *Aspergillus viridi-nutans*^[59] que llama la atención por su estructura dimérica y su actividad específica contra infecciones del tipo bacteriano.^[60] La unidad monomérica de **185** es conocida como semiviriditoxina (**186**) y ha sido aislada del hongo *Paecilomyces varotii* al igual que la vioxantina (**187**).^[61] La casiasida C₂ (**188**), fue aislada de las semillas de *Cassia obtusifolia* L. y se destaca por su actividad antialérgica.^[62] La molécula objetivo de este trabajo: la (-)-lasionectrina, es un compuesto tetracíclico perteneciente a la familia de las nafto- α -pironas, cuyas propiedades químicas y biológicas serán discutidas más adelante.

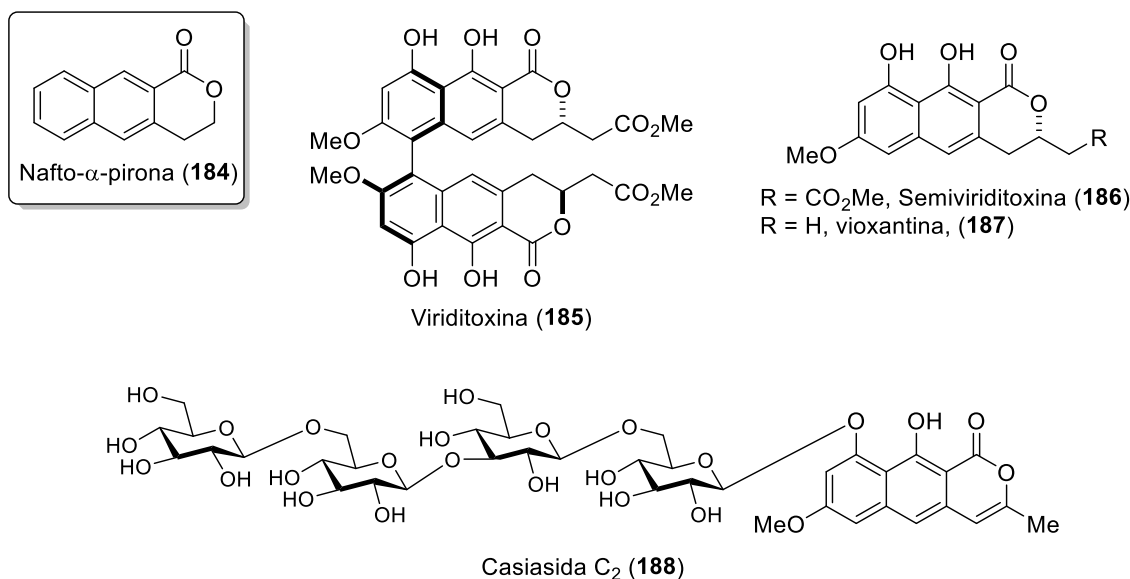
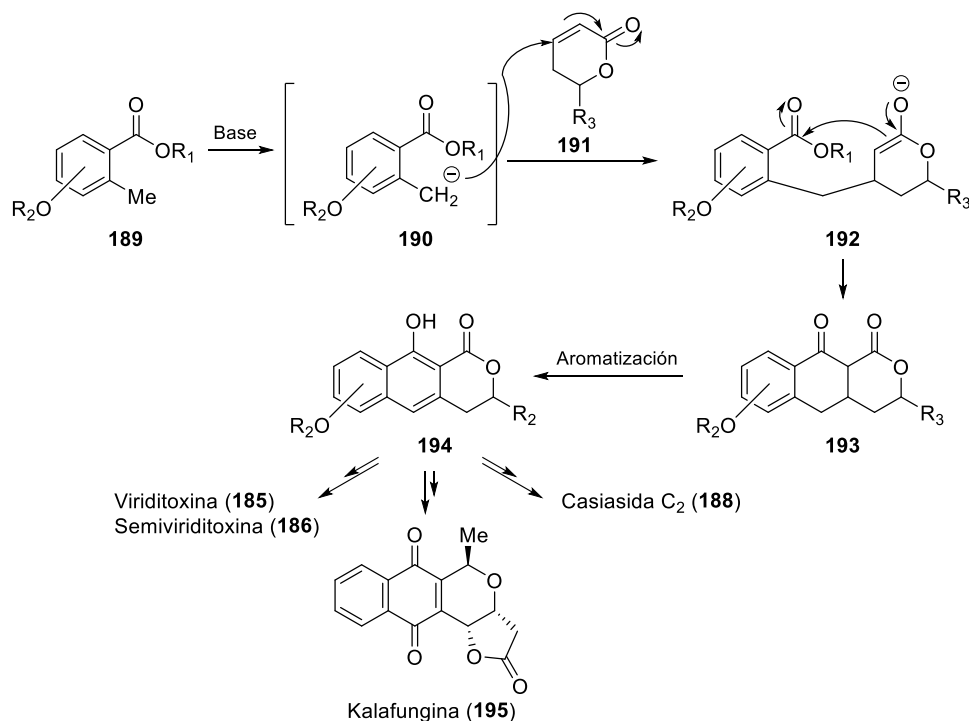


Figura 2. Nafto- α -pironas en la naturaleza.

La estrategia de síntesis comúnmente utilizada para la síntesis de nafto- α -pironas es conocida como la reacción tándem Michael-Dieckmann/Claisen o ciclación de Stauton-Weinreb (Esquema 35),^[63] la cual consiste en la adición tipo Michael entre un *orto*-toluato **174** y una lactona α,β -insaturada **176**, seguida de la condensación intramolecular entre el enolato formado y el grupo éster aromático **177** para dar lugar al triciclo **178**. La aromatización posterior de **178** genera el núcleo de nafto- α -pirona **179**. Esta estrategia ha sido aplicada con éxito como paso fundamental en la síntesis de naftopironas como la viriditoxina,^[64] la semiviriditoxina,^[65] la Casiasida C₂^[66] y otros derivados como la kalafungina (**180**).^[67]



1.2. Lasionectrina

La (-)-lasionectrina (**196**), es una nafto- α -pirona con potencial actividad antimalárica aislada de la fermentación del hongo *Lasionectria* (F-176,944) encontrado en los residuos de hojarasca en los bosques de Guinea Ecuatorial. En el reporte de aislamiento de **196** presentado por el grupo de Reyes en 2012, se describe la estructura como una naftopirona fusionada con un tetrahidrofurano y mediante experimentos de NOESY propusieron la estereoquímica mostrada en la Figura 3.^[68]

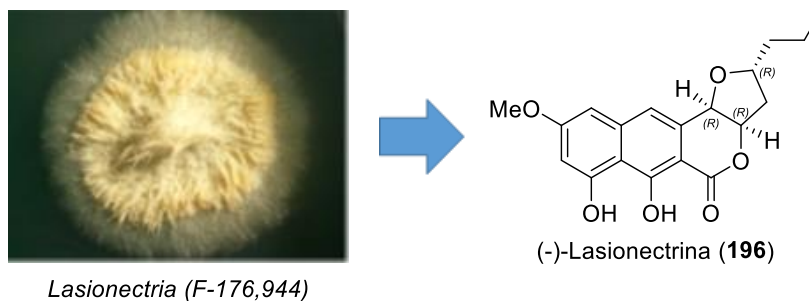


Figura 3. Estructura propuesta para la (-)-lasionectrina (**196**).

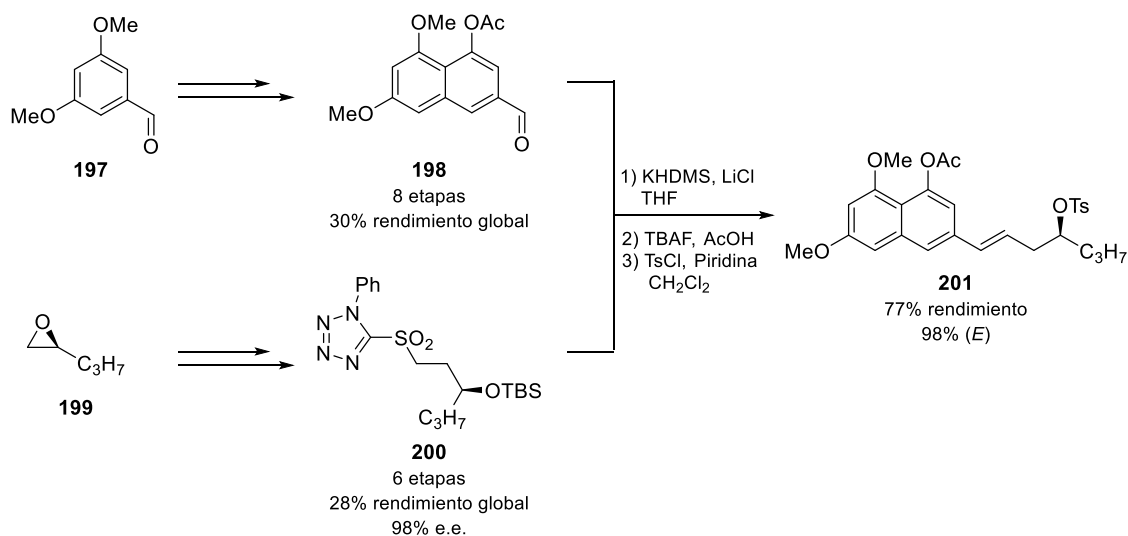
Su estructura y su actividad biológica, hacen a esta molécula un blanco interesante en la síntesis orgánica y actualmente solo una síntesis total ha sido reportada para este compuesto, la cual se describirá a continuación.



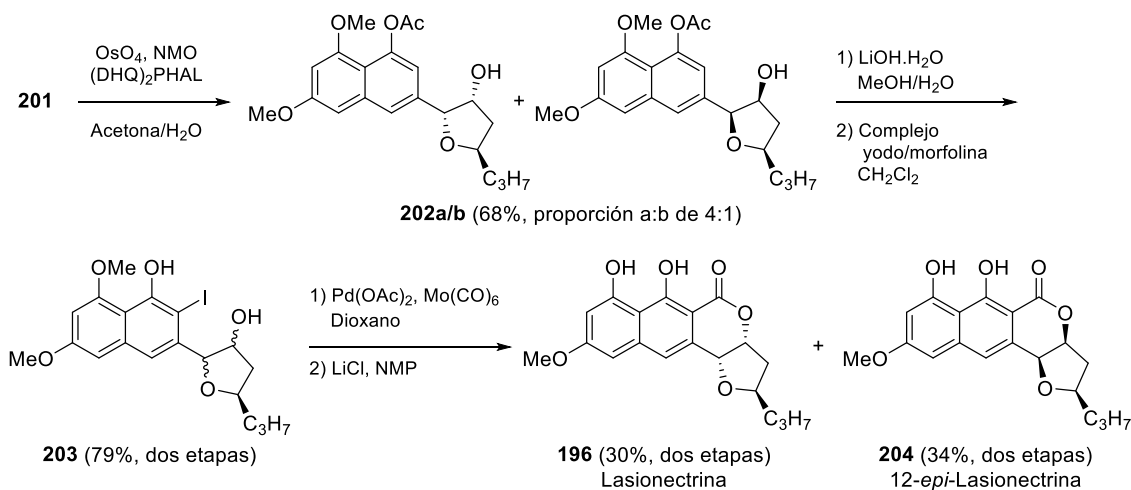
1.3. Primera síntesis total de la lasionectrina.

Ejecutando una estrategia convergente, el grupo de Brimble en 2015 logró la primera síntesis total y confirmación estructural de la lasionectrina (Esquema 36).^[69]

a) Síntesis de la olefina **186**, mediante la Reacción de Julia-Kocienski.



b) Etapas finales de la síntesis.



Esquema 36. Primera síntesis total de la (-)-lasionectrina

En primera instancia (Esquema 36a), se sintetizaron respectivamente el naftaldehído **198** y la sulfona enantiomericamente enriquecida **200**, para con estos realizar el protocolo de olefinación de Julia-Kocienski^[70] y un cambio de grupos protectores para obtener **201** con excelente rendimiento y selectividad hacia el diastereoisómero *E*.

Para las etapas finales (Esquema 36b), la olefina **201** se trató por el método de dihidroxilación de Upjohn,^[71] que usa tetróxido de osmio, *N*-metilmorfolina (NMO) como co-oxidante y el ligante quirál (1,4-ftalazinadiil)diéter de la hidroquinina (DHQ)₂PHAL, obteniendo en buen



rendimiento la mezcla no separable de diastereoisómeros **202a/b** en una relación 4:1. Prosiguiendo con **202a/b**, la mezcla fue hidrolizada con hidróxido de litio, para así efectuar una *orto*-yodación usando el complejo de yodo/morfolina (**203**). Para concluir, se efectuó la carbonilación mediada por acetato de paladio usando el complejo de hexacarbonil molibdeno como fuente de monóxido de carbono,^[72] logrando en este punto separar por métodos cromatográficos la isómeros generados, los cuales luego de una serie de etapas de desprotección generaron la lasionectrina (**196**) y su isómero la Qui-lasionectrina (**204**).

En la caracterización del producto final **196**, fue encontrado que los valores de rotación óptica del compuesto obtenido no coincidían con lo reportado para el producto natural, por lo cual se planteó la corrección de su estructura por su enantiómero **196** (Figura 4). Finalmente, en una ruta de 16 pasos de reacción con 4% de rendimiento global se obtuvo la (+)-lasionectrina y se realizó la corrección en la esteoquímica del producto natural.

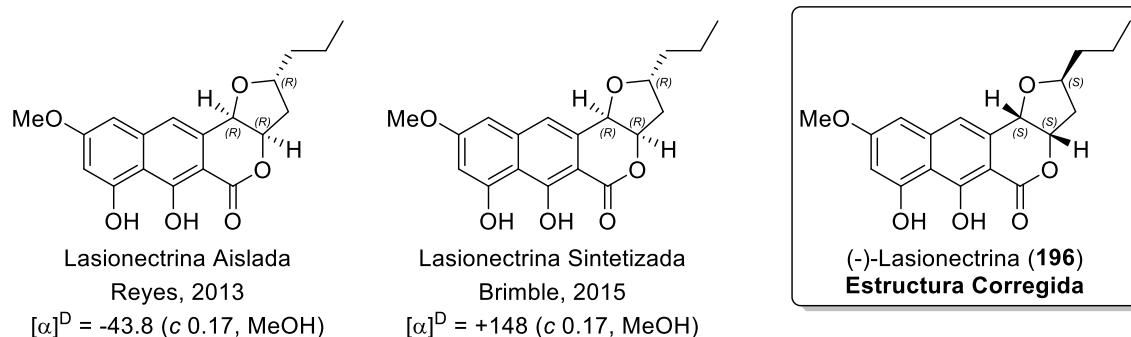


Figura 4. Corrección de la estructura de la (-)-Lasionectrina.

Para un mejor entendimiento de nuestra estrategia hacia la síntesis de **196**, es necesario explorar la química de los benzociclobutenoles y su uso para la construcción de sistemas naftalénicos.

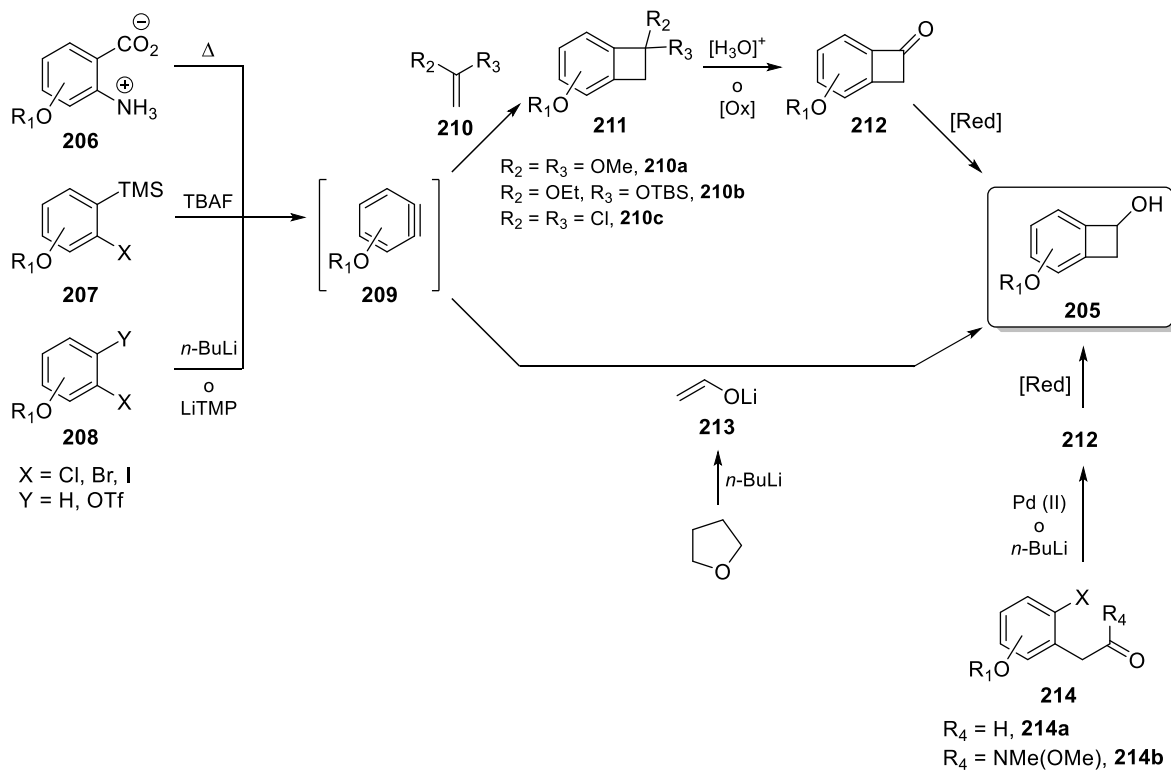
1.4. Química del benzociclobutenol.

El benzociclobutenol y sus derivados (**205**), son compuestos bicíclicos que presentan la característica de reorganizar su estructura bajo condiciones específicas de reacción. Como se discutirá más adelante, su reactividad especial puede ser aprovechada en la construcción de sistemas policíclicos.

La preparación de **205** (Esquema 37) es usualmente realizada por la reducción de las respectivas benzociclobutenonas **212**, las cuales se obtienen comúnmente por medio de una reacción formal [2+2] entre bencinos **209** preparados por los métodos tradicionales (**206**, **207** y **208**, entre otros)^[73] y acetales como **210a**^[74] y **210b**^[75] o etilenos halogenados **210c**,^[76] generando benzociclobutenos de tipo **211**, los que tras procesos de hidrólisis u oxidación permiten obtener **212**. Por otra parte, la obtención directa de **205** ha sido reportada mediante la reacción entre un bencino **209** y un enolato como **213**, preparado *in situ* por la fragmentación del tetrahydrofurano con *n*-butil litio.^[77] En la literatura también se encuentran reportados procesos intramoleculares para la preparación de **212**, como la acilación de *orto*-yodofenilacetaldehidos (**214a**), la cual usando acetato de paladio permite obtener benzociclobutenonas en buenos rendimientos.^[78]

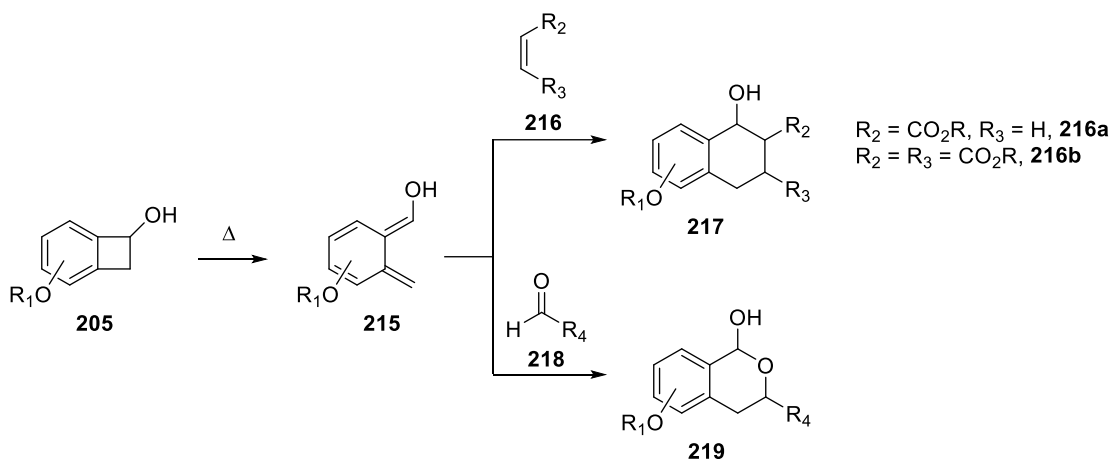


Otra metodología aplica el uso de amidas de Weinreb como **214b**, que permiten realizar una adición nucleofílica intramolecular al ser tratadas con *n*-BuLi y generar de manera efectiva **212**.^[79]



Esquema 37. Métodos comunes para la preparación de benzociclobutenoles (**205**).

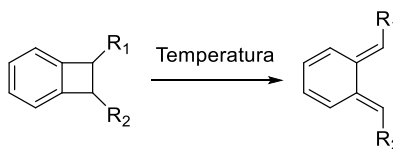
Como se mencionó anteriormente, la importancia de **205** y sus derivados radica en su reactividad. En particular, la apertura de benzociclobutenos usualmente propiciada por métodos térmicos es un proceso conocido y estudiado desde la década de 1960 (Esquema 38),^[80] en el cual el calentamiento del sistema propicia la apertura electrocíclica conrotatoria del anillo de ciclobutanol y la formación del (*E*)-dieno **215** (también conocido como *orto*-quinodimetano). Este a su vez, puede ser aprovechado para realizar otras transformaciones en secuencia como cicloadiciones [4 + 2] (Diels-Alder) con diferentes dienófilos como acrilatos **216a**, maleatos o fumaratos **216b**,^[76, 81] o aldehídos (hetero-Diels-Alder, **218**),^[82] entre otros.



Esquema 38. Apertura térmica de benzociclobutenoles.

Estudios sobre la apertura del anillo muestran que la temperatura de reacción necesaria para esta transposición depende de los sustituyentes en el ciclobuteno (R_1 y R_2), encontrando que los grupos electrodonadores facilitan la reacción en mayor medida que los grupos electroattractores (Tabla 6).^[80c, 83] En el caso de los benzociclobutenoles, éstos presentan una disminución marcada en la temperatura de apertura al ser tratados con bases fuertes como *n*-BuLi o NaH (u otras bases), permitiendo realizar las reacciones a temperaturas menores a 0 °C.^[77b, 83-84]

Tabla 6. Temperaturas de apertura de diferentes benzociclobutenos.



| $R_1 =$ | $R_2 =$ | Temperatura (°C) |
|-------------------|---------|------------------|
| H | H | 200 |
| OH | H | 80 |
| NH ₂ | H | 25 |
| Br | H | 100 |
| (C=O)R | H | 150 |
| CH ₂ R | H | 180 |
| Ph | Ph | 25 |
| OTBS | OTBS | 25 |
| OLi | H | -25 |
| ONa | H | -10 |

Diversas publicaciones muestran la aplicación de la química de los benzociclobutanos a la síntesis de esteroides y otros compuestos de origen natural.^[80c] En el presente trabajo, como se discutirá en seguida, esta estrategia se aplicará a la síntesis de nafto- α -pironas como la lasionectrina (**196**).

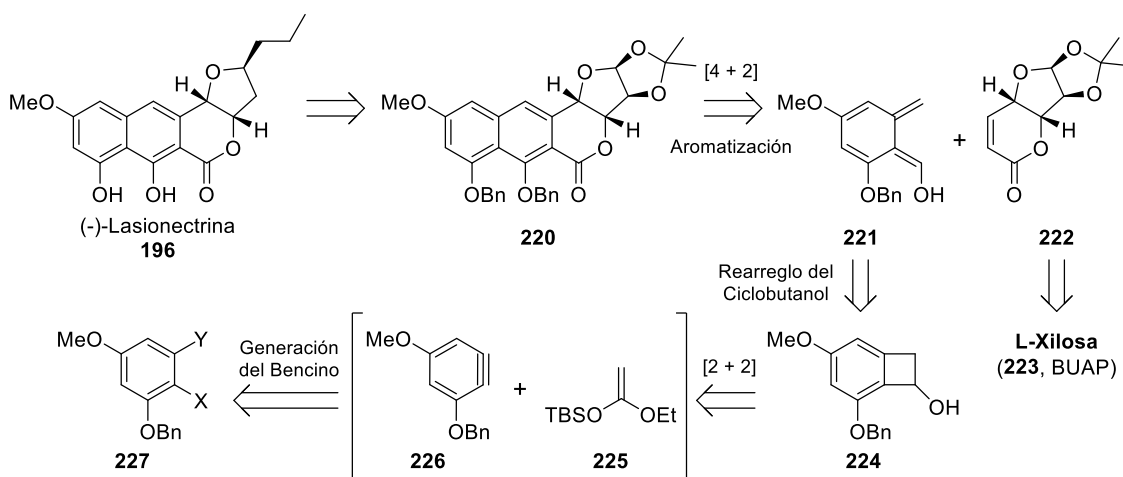


2. PROPUESTA SINTÉTICA

Es de destacar que este trabajo es realizado en colaboración con el grupo de investigación del Dr. Fernando Sartillo Piscil de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP).

El análisis retrosintético planteado consiste inicialmente en que la alilación y desoxigenación del pentaciclo **220** produciría de manera eficiente la (-)-lasionectrina **196** (Esquema 39). El compuesto **220** puede provenir de la reacción Diels-Alder entre el dieno **221** y la lactona α,β -insaturada **222**, sintetizada a partir de la L-xilosa (**223**) por la Dra. Alma Sánchez Eleuterio, bajo la metodología establecida en el grupo del Dr. Sartillo (BUAP),^[85] destacando el uso de carbohidratos como fuente de quiralidad que permite de manera certera fijar los estereocentros en la molécula.

El dieno **221** puede generarse a través de un rearrreglo térmico del ciclobutanol **224**, este a su vez puede prepararse siguiendo la metodología de Suzuki,^[75] que consiste en la reacción [2 + 2] formal entre enolatos protegidos **225** y bencinos como **226**. Uno de los retos de esta estrategia consiste en encontrar una manera eficiente para preparar los precursores de los bencinos **226**, como halogenuros o triflatos con los sustituyentes en las posiciones adecuadas.



3. OBJETIVOS

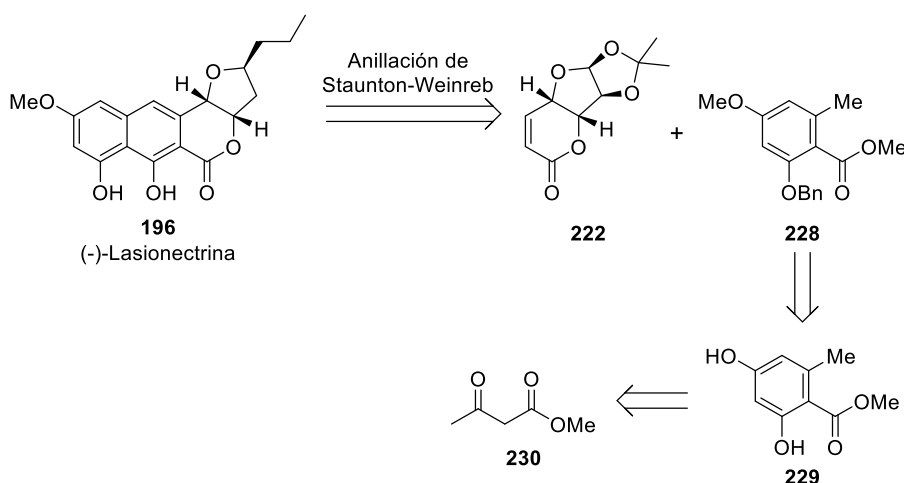
- Efectuar la síntesis total de la (-)-Lasionectrina mediante una estrategia convergente, con una reacción de Diels-Alder como etapa fundamental.
- Preparar compuestos modelo con el fin de evaluar la viabilidad de los pasos fundamentales en la síntesis.



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Ensayos de reacción Staunton-Weinreb.

Inicialmente, se planteó que la reacción de Staunton-Weinreb sería la estrategia más rápida y sencilla para la construcción de la nafto- α -pirona **196** (Esquema 40). De esta forma, se esperaba que la reacción entre el *orto*-toluato **228** y la lactona **222**, generara el sistema tetracíclico y tras las etapas finales de aromatización y alilación se obtuviera la lasionectrina. El compuesto **228** podría ser obtenido por la protección diferenciada del orselinato de metilo (**229**), del cual es conocida su síntesis por la autocondensación del acetoacetato de metilo (**230**).^[86]



Esquema 40. Retrosíntesis de **181** por medio de una ciclación de Staunton-Winreb.

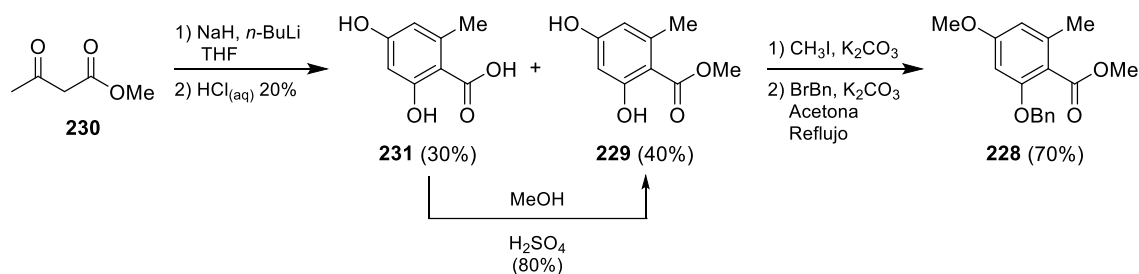
Para la síntesis de **228** (Esquema 41a), se inició con la autocondensación del acetoacetato de metilo **230** siguiendo lo reportado por Joullie^[86] para así obtener una mezcla de orselinato de metilo **229** y ácido orselínico (**231**), el cual fue esterificado en buen rendimiento usando metanol para así recuperar una mayor cantidad de **229**. Luego de una secuencia de alquilaciones diferenciadas de **229**, se preparó **228** en buenos rendimientos.

Para la realización de las pruebas de ciclación, la lactona derivada de la D-glucosa **233**, fue preparada por la Dra. Sánchez Eleuterio (BUAP), haciendo uso del procedimiento secuencial de hidrólisis, oxidación y olefinación desarrollado en el grupo de investigación del Dr. Sartillo.^[85] El compuesto **233** presenta la estereoquímica adecuada para la obtención de la lasionectrina reportada por Reyes,^[68] la cual fue corregida como se mencionó en la sección de antecedentes, luego de su síntesis por el grupo de Brimble.^[69] Con los compuestos **233** y **228** sintetizados, se iniciaron los ensayos de reacción (Esquema 41b), en donde desafortunadamente, tras probar diferentes condiciones y temperaturas de reacción no se logró obtener el compuesto esperado **234**, recuperando los compuestos de partida y en algunos casos productos de descomposición de **233**. Finalmente, para validar la formación del anión **232**, se realizó un ensayo usando benzaldehído como electrófilo, obteniéndose la lactona **235** (CCF y ¹H-RMN del crudo de

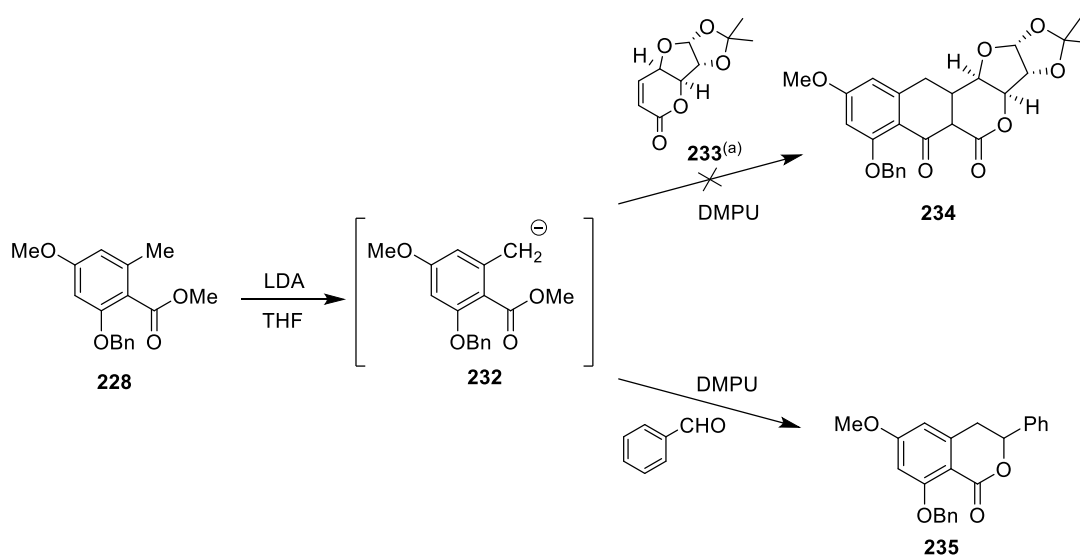


reacción) y confirmando la generación del anión y posterior ataque nucleofílico, lo que permite concluir que **233** no es un aceptor de Michael apropiado para esta reacción.

a) Preparación del orselinato **228**:



b) Ensayos de ciclación de Staunton-Weinreb:



Esquema 41. Preparación del orselinato **228** y ensayos de ciclación. (a) Preparado por la Dra. Sánchez Eleuterio.

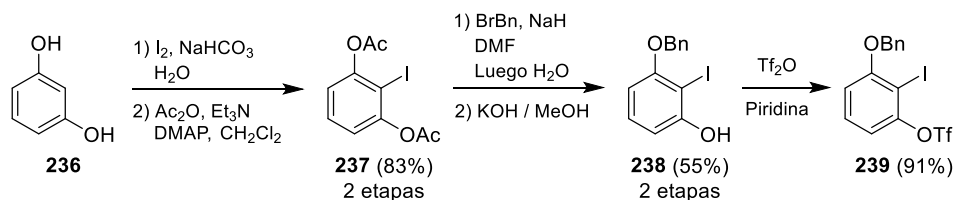
Estas observaciones y ensayos fallidos nos llevaron a retomar la propuesta original, para la cual se inició con un modelo de reacción que se describirá en seguida.

4.2. Reacción [4 + 2]: modelo y ensayos de aromatización.

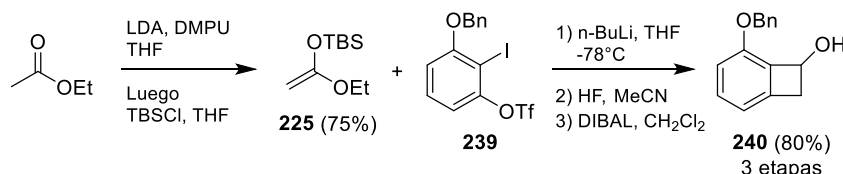
Con el fin de evaluar la eficiencia de la reacción de cicloadición [4 + 2], se decidió preparar un compuesto modelo para con éste probar si la transformación se lleva a cabo de forma efectiva. Para esto se planeó sintetizar el compuesto **240** siguiendo la ruta reportada por el grupo de Suzuki con algunas modificaciones (Esquema 42),^[87] De esta manera se preparó el diacetato halogenado (**237**) a partir del resorcinol (**236**), con el cual se realizó una mono bencilación e hidrólisis siguiendo la metodología reportada por Zheng^[88] y generando el fenol **238**, el cual se trató con anhídrido triflico para generar el compuesto **239** en muy buenos rendimientos.



a) Preparación del triflato **239**:



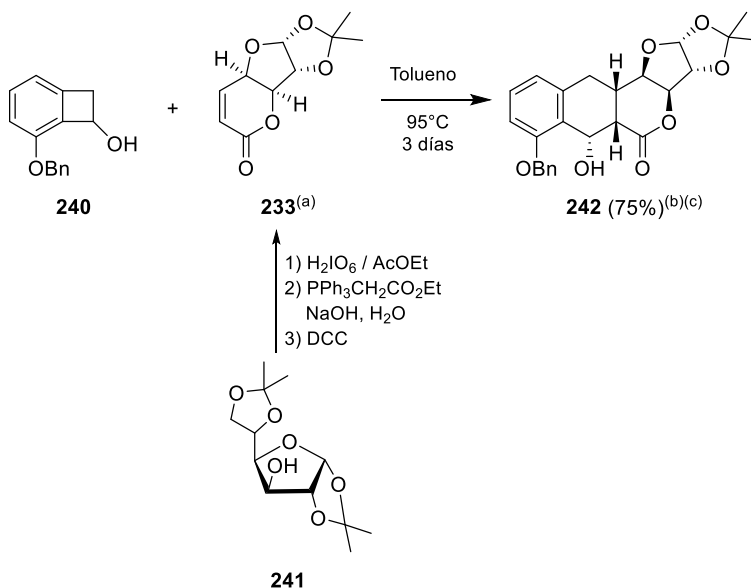
b) Preparación del ciclobuteno **240**:



Esquema 42. Preparación del benzociclobutenol modelo **240**.

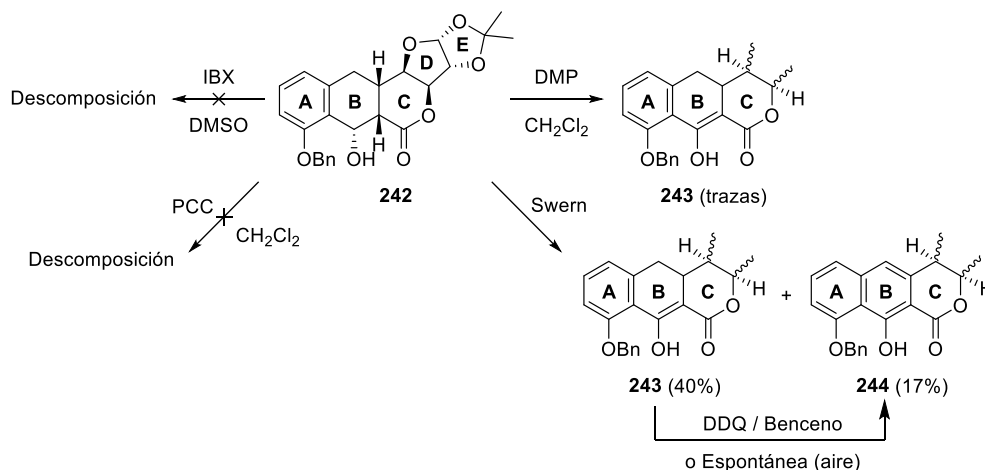
Paralelamente, se preparó el sililacetal **225** en buen rendimiento utilizando el procedimiento habitual que parte del acetato de etilo y usa el *N,N*-diisopropilamido de litio (LDA) como base.^[89] En una secuencia de reacciones utilizando la metodología para la obtención de benzociclobutanonas reportada por Suzuki,^[75] **225** se hizo reaccionar con el bencino generado del compuesto **249** y el sililcetal generado fue hidrolizado y reducido, obteniendo así el ciclobuteno modelo (**240**) para los ensayos posteriores de apertura/cicloadición (Esquema 43b).

Para realizar las pruebas, nuevamente se utilizó la lactona **233**.^[85] En la sección de antecedentes se mencionó que la apertura de benzociclobutenoles y posterior reacción de Diels-Alder han sido descritos como procesos térmicos. De esta forma, su realización ha sido reportada usando tolueno seco como disolvente y calentamiento a temperaturas cercanas a los 90 °C por periodos de tiempo variados.^[90] En base a lo anterior, al aplicar estas condiciones a una mezcla de **240** y **233** (calentamiento a 95 °C) durante 3 días se observó de manera enantioselectiva y como único producto el pentaciclo **242** en 75% de rendimiento (con base en la materia prima recuperada, Esquema 43).



Esquema 43. Formación del pentaciclo **242**. (a) Procedimiento realizado por la Dra. Sánchez Eleuterio. (b) Rendimiento con base en la materia prima recuperada. (c) Estereoquímica confirmada por experimentos NOESY.

Una vez obtenido **242**, se llevaron a cabo diversos ensayos para la aromatización del ciclo B (Esquema 44). En espera de que la oxidación del alcohol bencílico contribuyera al proceso, se probaron diferentes oxidantes como el ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) y el clorocromato de piridinio (PCC), los cuales produjeron la descomposición de **242** debido probablemente por la apertura de la lactona (anillo C). Al utilizar el periodinano de Dess-Martin (DMP) se observó la formación del enol **243** en bajo rendimiento tras 24 horas de reacción. Debido a esto, se decidió utilizar las condiciones de la oxidación de Swern, con las cuales se pudo obtener nuevamente el enol **243** y sorpresivamente en una mezcla con el compuesto aromatizado **244**.



Esquema 44. Pruebas de aromatización del compuesto **242**.

En algunos ensayos iniciales, se trató **243** con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) a reflujo de benceno, observando (CCF), la generación del producto aromatizado **244**, pero sin que la reacción se completara eficientemente. Además, se observó que el compuesto **243** presenta una aromatización de manera espontánea, probablemente promovida por el aire.



Con estos ensayos satisfactorios, se dispuso a preparar el benzociclobutenol **224** con los sustituyentes indicados para así completar la síntesis del producto natural.

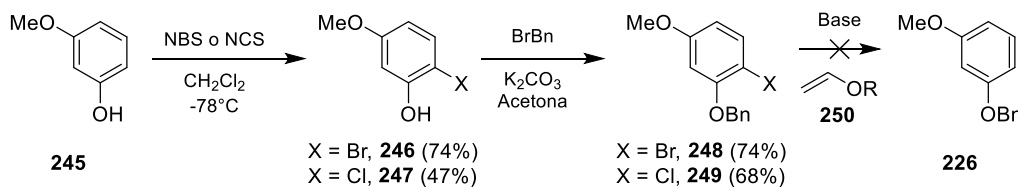
4.3. Aproximación Sintética a la (-)-Lasionectrina.

Inicialmente, diversas rutas para la preparación de los precursores del bencino **226** se realizaron sin éxito (Esquema 45). Como primera estrategia se prepararon los compuestos halogenados **248** y **249** a partir del compuesto comercial *meta*-hidroxianisol (**245**), con los cuales luego de varias pruebas usando diferentes bases (como *n*-BuLi, *sec*-BuLi y NaNH₂, entre otras), condiciones de temperatura y disolventes, no se logró observar la formación del bencino para su posterior reacción con enoles (**250**, R = OLi, OTMS o OAc), recuperándose la materia prima. En los casos donde se utilizaron compuestos organolitados, los productos de reducción del halogenuro debidos al intercambio halógeno-litio y el posterior tratamiento de la reacción (Esquema 45a).

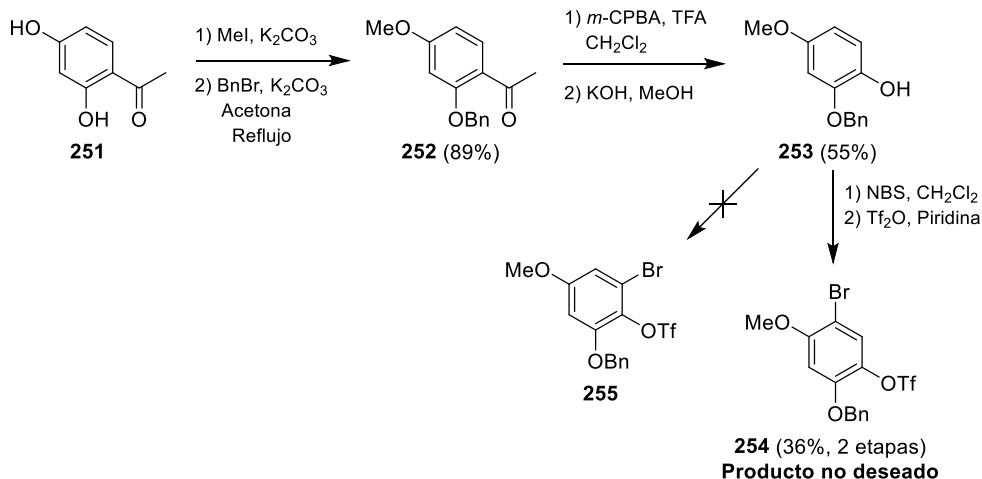
Con estas observaciones en cuenta, se decidió preparar compuestos más reactivos para la formación del bencino como **226**. Para esto, se partió de la 2,4-dihidroxiacetofenona comercial (**251**), la cual se protegió con grupos metilo y bencilo (**252**), y luego de una reacción tipo Dakin catalizada con ácido trifluoroacético^[91] seguida de la hidrólisis del grupo aceto se formó el fenol **253**. Al realizar la halogenación de **253** en condiciones regulares usando NBS, no se pudo obtener el producto esperado en posición *orto* al grupo hidroxilo (otras fuentes de halógeno fueron probadas sin éxito), sino el producto de bromación en la posición más activada **255**, el cual fue sometido directamente a una triflación para facilitar su purificación y confirmar sin ambigüedad su estructura (Esquema 45b). El resultado anterior hizo que se replanteara la ruta agregando un grupo *orto*-director, con el fin de realizar el procedimiento de *orto*-litiación dirigida de Sniekus y obtener así el compuesto halogenado en la posición deseada (**258**).^[92] En primera instancia se sintetizó el carbamato **257** (Esquema 45c), sin embargo, tras probar las condiciones originales y algunas modificaciones no se logró obtener el producto deseado, por lo que se recurrió a una nueva estrategia usando en este caso el alcohol bencílico (**259**, Esquema 45d) como grupo *orto*-director, preparado por reducción de la acetofenona **252**. Desafortunadamente, al probar las condiciones de *orto*-litiación, no se obtuvo el producto deseado (**260**) y al igual que en los casos anteriores sólo se pudo recuperar materia prima o productos de descomposición.



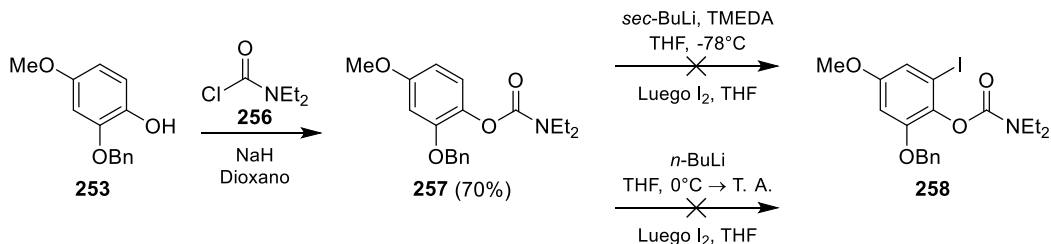
a) Via halógeno



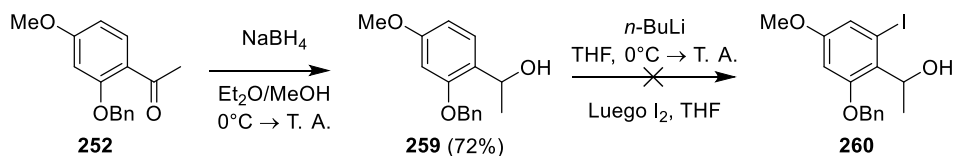
b) Via halógeno-triflato



c) Via carbamato y reacción de Sniekus



d) Via alcohol bencílico y reacción de Sniekus



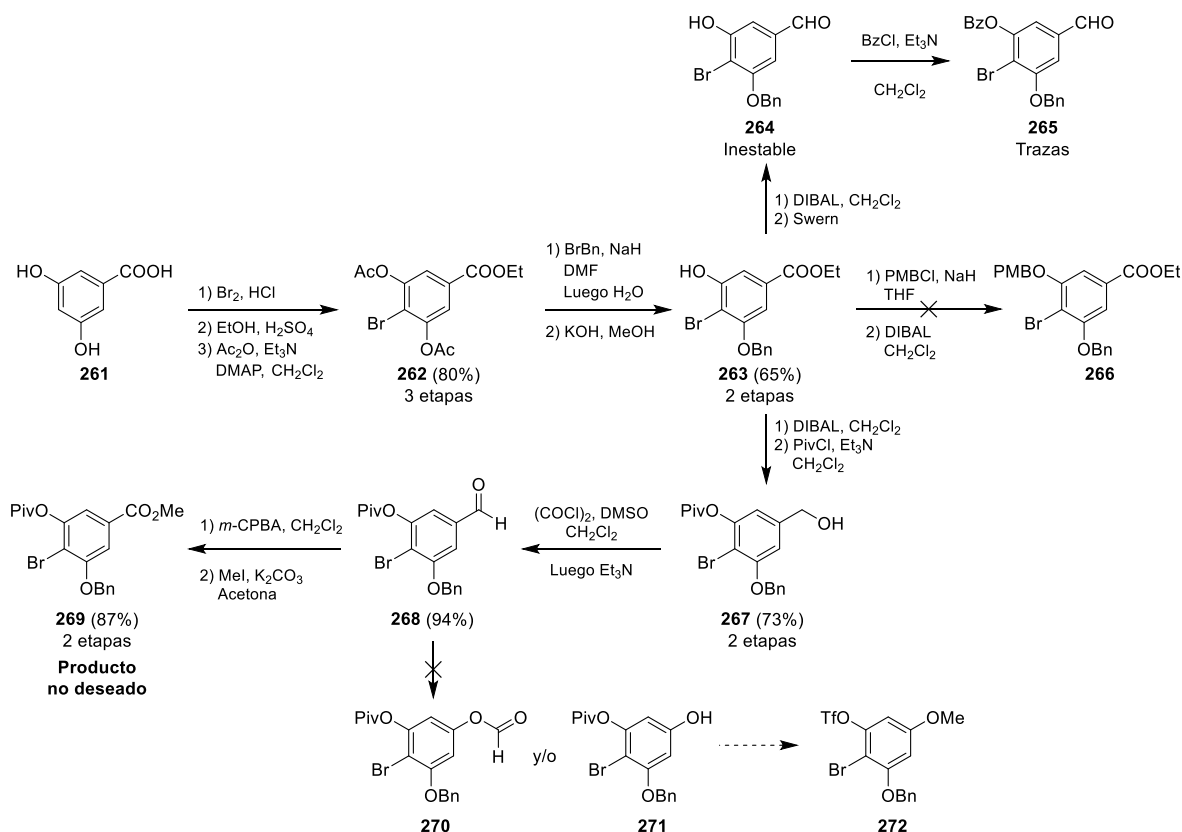
Esquema 45. Rutas probadas para la síntesis de compuestos tipo 226.

Al observar la dificultad para incorporar halógenos de manera selectiva en los compuestos aromáticos polioxigenados, se proyectó una nueva ruta en la que la halogenación se realizaría en primera instancia (Esquema 46). Así, partiendo del ácido 3,5-dihidroxi benzoico (**261**), se realizó una secuencia de bromación (regioselectiva a la posición 4, reportada en la literatura),^[93] esterificación y acetilación, de la cual se obtuvo el compuesto **262** en excelente rendimiento (80% para 3 etapas). Una posterior monoprotección con bromuro de bencilo e hidrólisis de **262**, produjo **263** en un 65% (acompañado 20% del producto de diprotección). Es de resaltar que estos protocolos fueron realizados en escala de decagramos en los rendimientos mostrados.



En este punto, el objetivo se centró en la obtención del aldehído necesario para realizar la reacción de Dakin (variante para benzaldehídos de la reacción de Baeyer-Villiger).^[94] Así, como primera medida y estrategia más sencilla se preparó el compuesto **264** por una secuencia de reducción y oxidación del éster **263**, encontrando que este producto era altamente inestable y que aun realizando una protección con cloruro de benzoilo de manera secuencial (sin purificación), solo se lograba obtener **265** en bajas cantidades en mezclas complejas de reacción. Seguidamente, se realizó la protección del hidroxilo fenólico de **263** usando cloruro de *p*-metoxibencilo (PMBCl) y la posterior reducción de éster, obteniendo bajos rendimientos para la protección y un producto de reducción (**266**) inestable especialmente en las etapas de purificación.

De los ensayos anteriores, se logró resaltar que el producto de reducción con DIBAL de **263**, era obtenido de manera cuantitativa, lo que pudo ser aprovechado para realizar secuencialmente una protección selectiva a la posición fenólica con cloruro de pivaloilo (PivCl) y generar el alcohol bencílico **267** en buen rendimiento, el cual fue oxidado al aldehído **268** usando las condiciones de Swern en excelente rendimiento.



Esquema 46. Obtención del aldehído **268** y reacción de Baeyer-Villiger.

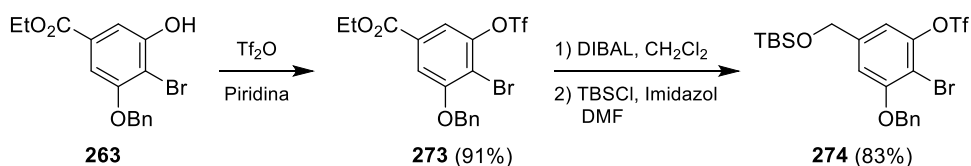
Con el aldehído **268** sintetizado, se probaron las condiciones regulares encontradas en la literatura para la oxidación de Dakin que utilizan ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) y diclorometano seco a reflujo.^[95] Al no observar señales que indicaran la formación de formiato en el crudo de reacción (¹H RMN, ¹³C RMN y DEPT), se aplicaron las condiciones de metilación de manera secuencial lo que igualmente facilitaría la purificación. De la secuencia anterior se



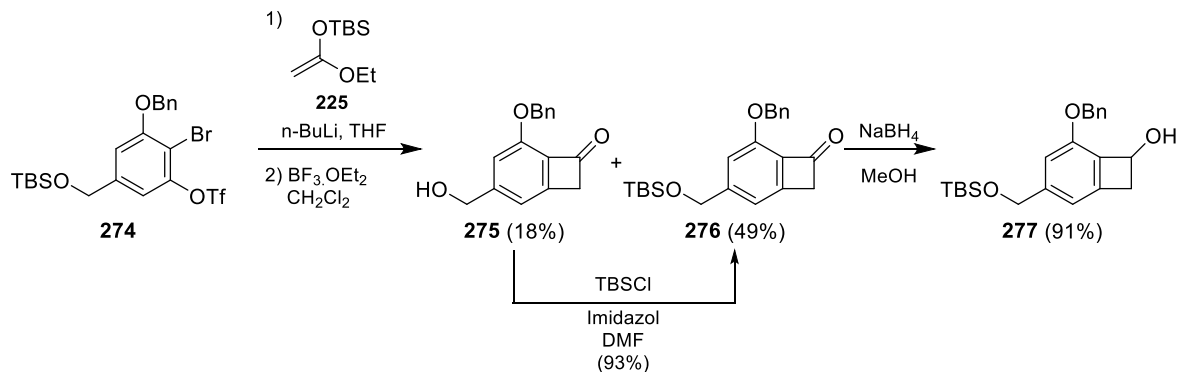
observó la formación del éster **269** en excelente rendimiento, lo que indicó la oxidación directa del aldehído sin llevar a cabo la transposición de arilo [1,2] deseada para la obtención del formiato **270** y/o del fenol **271**. Al revisar la literatura, se encontró que la presencia de grupos electroattractores en las posiciones *orto* y *para* con respecto al aldehído (en nuestro caso bromo) favorecen la oxidación directa al ácido carboxílico de benzaldehídos en lugar de la transposición de Dakin, lo que llevó a replantear nuestra ruta y realizar la oxidación en una etapa posterior.

En esta nueva estrategia, se visualizó que la reacción [2 + 2] podría ser llevada a cabo con un alcohol bencílico protegido como **274** (Esquema 47a). Este compuesto pudo ser obtenido en excelentes rendimientos a partir de la triflación de **263**, y una posterior secuencia de reducción y protección con el grupo *tert*-butildimetilsilano (TBS) del compuesto **273**. Aplicando las condiciones de Suzuki ya estudiadas (Esquema 47b),^[75] al tratar **274** con *n*-BuLi en presencia del sililacetal **225** se llevó a cabo satisfactoriamente la reacción formal [2+2], cuyo producto fue tratado secuencialmente bajo condiciones de hidrólisis utilizando el ácido de Lewis BF₃·OEt₂, generando en buen rendimiento la mezcla de benzociclobutenonas **275** y **276**. El alcohol bencílico **275** fue reprottegido en excelente rendimiento para así recuperar una mayor cantidad de **276**. El ciclobutenol **277** fue entonces sintetizado en muy buen rendimiento por la reducción en condiciones suaves usando borohidruro de sodio de la cetona **276**, nuevamente es importante remarcar que estos procedimientos fueron realizados en escala de multigramos (1 a 5 g).

a) Preparación del *orto*-bromotriflato **274**:



b) Reacción formal [2+2] y Obtención del ciclobutenol **277**:

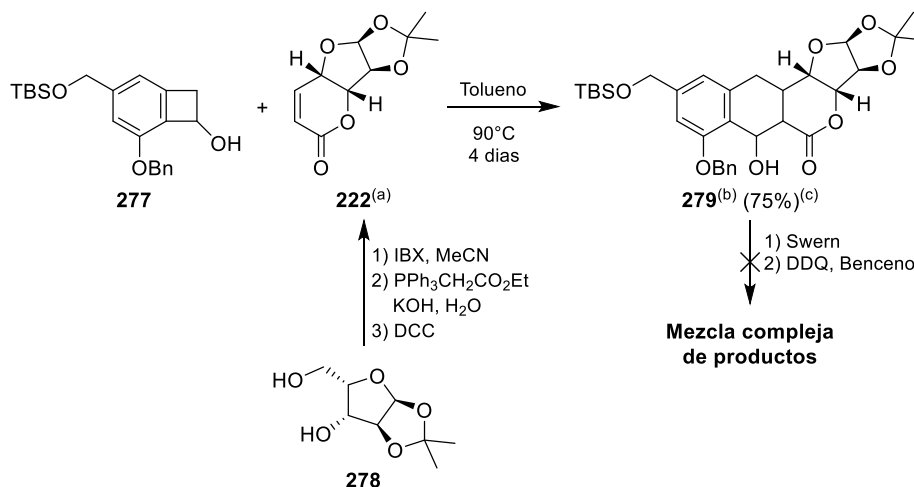


Esquema 47. Preparación del ciclobutenol **277**.

Para los nuevos ensayos de apertura/cicloadición, la Dra. Sánchez Eleuterio (BUAP) preparó la lactona **222**, cuya estereoquímica presenta los centros quirales adecuados tomando en cuenta la corrección de la estructura del producto final realizada por Brimble.^[69] Partiendo de la 1,2-diisopropiliden- α -L-xilofuranosa **278** y por medio de una nueva secuencia de oxidación con ácido yodoxibenzoico (IBX), olefinación y lactonización. La reacción de apertura/cicloadición



fue igualmente satisfactoria al someter **277** y **222** a las condiciones de reacción exploradas anteriormente, obteniendo el pentaciclo **279** en buen rendimiento (Esquema 48). Al aplicar las condiciones ya estudiadas de aromatización en **279**, se generaron mezclas complejas de reacción debido a la desprotección del alcohol bencílico y reacciones adversas adjudicadas al mismo. Además, al realizar un análisis de la estructura naftalenica del pentaciclo se encontró que es probable que la presencia de un electroatractor como el carbonilo del anillo de lactona desactive el sistema y no permita la transposición de arilo esperada en la posterior reacción de Dakin. Lo que nuevamente llevó a replantear la estrategia, realizando la oxidación en una etapa previa.

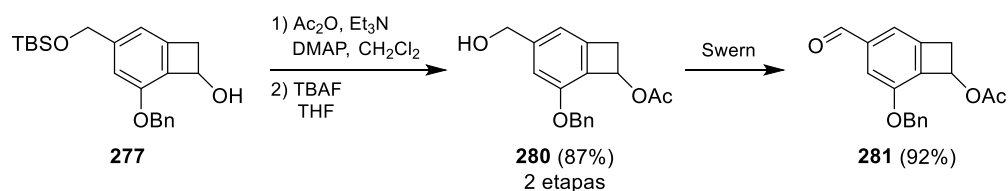


Esquema 48. Síntesis del pentaciclo **279** y ensayos de aromatización. (a) Compuesto preparado por la Dra. Sanchez Eleuterio. (b) Estereoquímica de los nuevos estereocentros no determinada. (c) Rendimiento con base en la materia prima recuperada.

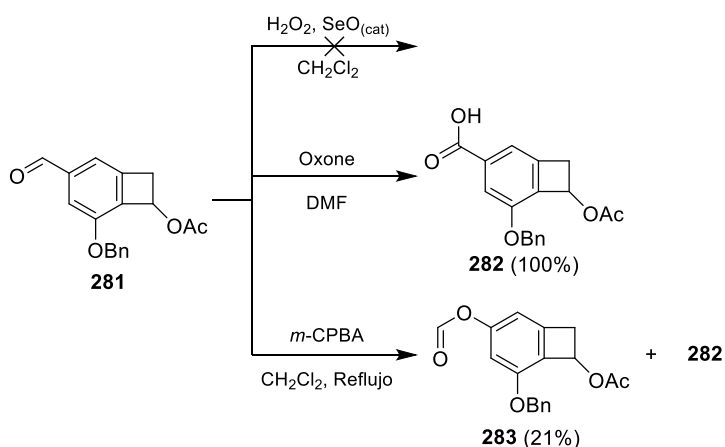
Para esta nueva ruta, se racionalizó que el benzaldehído **281** al no presentar grupos electroattractores sería un buen candidato para la oxidación de Dakin. Con esta idea, se preparó **280** en excelente rendimiento al realizar la acetilación y posterior desprotección usando fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) de **277**. Así, luego de someter **280** a las condiciones de oxidación de Swern se obtuvo el benzaldehído deseado **281** (Esquema 49a). Se exploraron diferentes sistemas oxidantes reportados en la literatura para la realización de la oxidación de Dakin (Esquema 49b): El método de oxidación mediado por dióxido de selenio catalítico y peróxido de hidrógeno^[96] no generó ningún cambio, recuperando la materia prima; Al utilizar Oxone® como sistema oxidante en DMF,^[97] se generó directamente y en rendimiento cuantitativo el ácido carboxílico **282**. De igual forma, se probaron las condiciones examinadas con anterioridad de *m*-CPBA a reflujo de diclorometano encontrando durante el monitoreo de la reacción por ¹H RMN la formación en una proporción uno a uno del formiato **283** y el ácido **282**, una vez concluida la reacción se obtuvo **283** en bajo rendimiento, argumentado por pérdidas durante el tratamiento y purificación de la reacción atribuidas probablemente a la labilidad del grupo formiato.



a) Preparación del aldehído **281**:

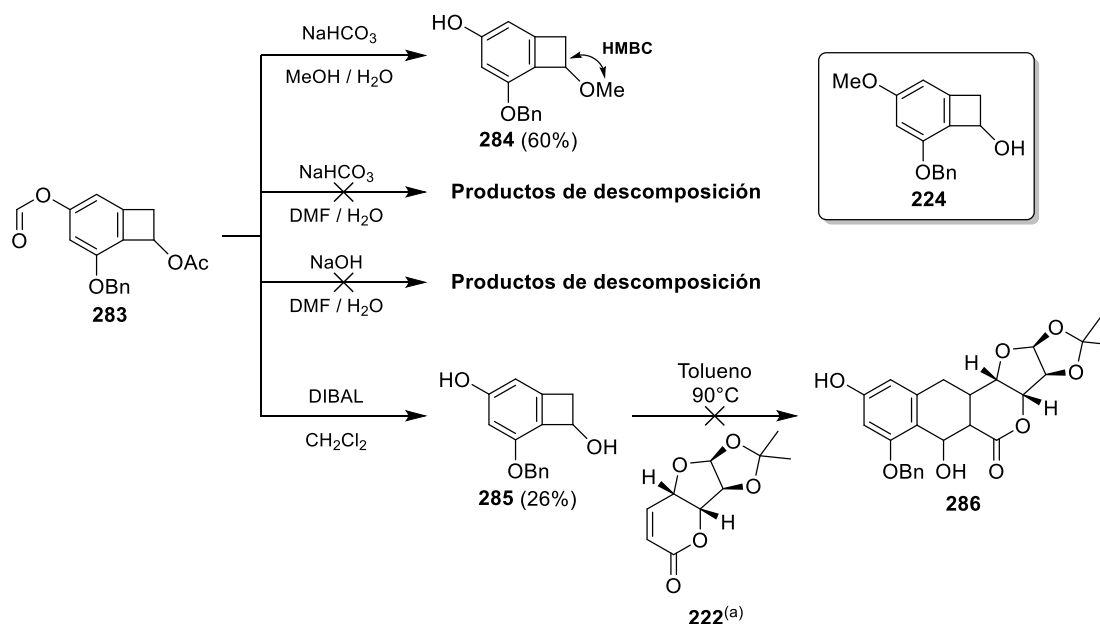


b) Ensayos del protocolo de oxidación de Dakin con **281**:



Esquema 49. Preparación del benzaldehído **281** y oxidación de Dakin.

Algunos ensayos de hidrólisis del compuesto **283** fueron ejecutados esperando posteriormente realizar la metilación de la posición fenólica y obtener el ciclobutenol **224** (Esquema 50). Al aplicar el procedimiento encontrado en la literatura para la hidrólisis de formiatos que usa bicarbonato de sodio como base en un sistema de metanol/agua como disolvente,^[95a, 97] se encontró sorpresivamente la formación del fenol **284**, producto de una sustitución del metanol en la posición bencílico. La estructura fue confirmada al observar la correlación entre el carbono bencílico y los protones del grupo metoxilo en el espectro de resonancia magnética nuclear bidimensional HMBC. Con el fin de evitar este inconveniente, se cambió el sistema de disolventes por DMF/agua, en el que al realizar nuevamente la reacción se observó solamente productos de descomposición. De igual manera, al intentar la hidrólisis total con hidróxido de sodio en el sistema DMF/agua se generaron productos de descomposición.



Esquema 50. Hidrolisis del formiato **283** y ensayo de reacción Diels-Alder.

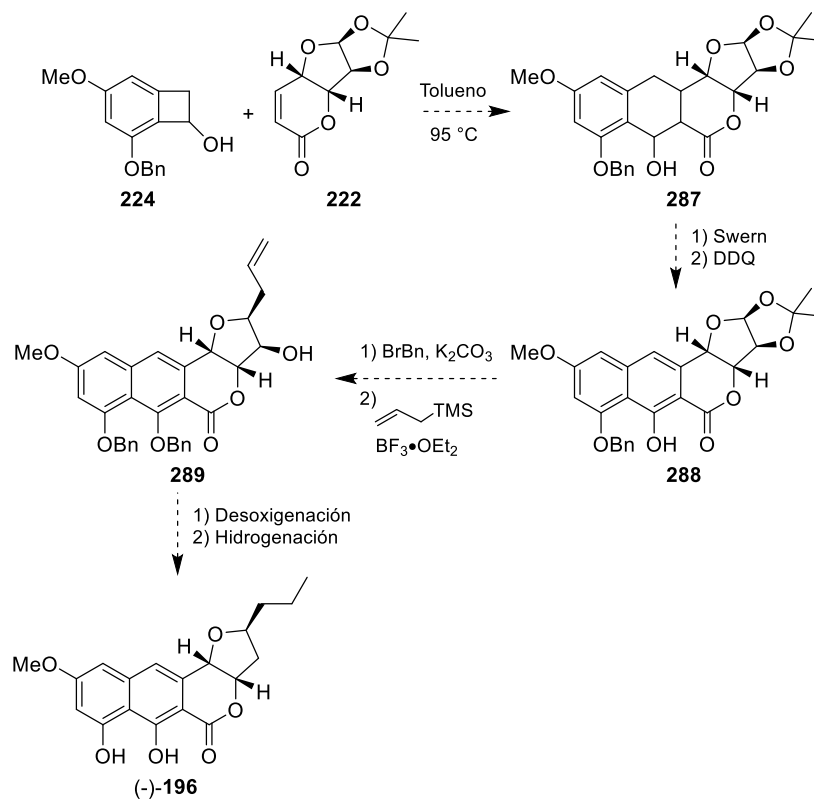
Otra alternativa probada fue realizar la desprotección en condiciones anhidras de los grupos éster (acetilo y formilo) por medio de su reducción con DIBAL. Al llevar a cabo el protocolo, se logró sintetizar en bajo rendimiento el diol **285** con el que se realizó un ensayo de apertura/cicloadición con la lactona **222**. Desafortunadamente, en este caso, se evidenció la descomposición del diol en las condiciones de reacción, sin generar el producto deseado **286**.

4.4. Trabajo Actual y Prospectivas.

Actualmente, nos encontramos evaluando nuevas alternativas de tratamiento y purificación para obtener una mayor cantidad del formiato **283**. Además, se está intentando optimizar las posteriores etapas de hidrólisis y metilación para así llegar al benzociclobutenol deseado **224**.

Una vez sintetizado **224**, para las etapas finales de la síntesis de la (-)-lasionectrina, se espera que se realice eficientemente la reacción [4 + 2] con la lactona **222** obteniéndose el pentaciclo **287**, el cual será aromatizado al realizar la oxidación (Swern) del alcohol bencílico y un posterior tratamiento con DDQ (**288**, Esquema 51). Luego de proteger el hidroxilo fenólico como el correspondiente éter bencílico, se realizará una sustitución nucleofílica en la posición anomérica de **289** empleando aliltrimetilsilano como nucleófilo en presencia de un ácido de Lewis; esperando que la estereoquímica sea guiada acorde a los modelos estudiados por el grupo del Dr. Sartillo.^[98]

Finalmente, la desoxigenación (Barton-McCombie) del grupo hidroxilo libre, seguida de una hidrogenación del alqueno terminal e hidrogenación/hidrogenólisis de la doble ligadura y los grupos protectores producirán la (-)-lasionectrina (**196**).



Esquema 51. Perspectivas para las etapas finales en la síntesis de (-)-196.

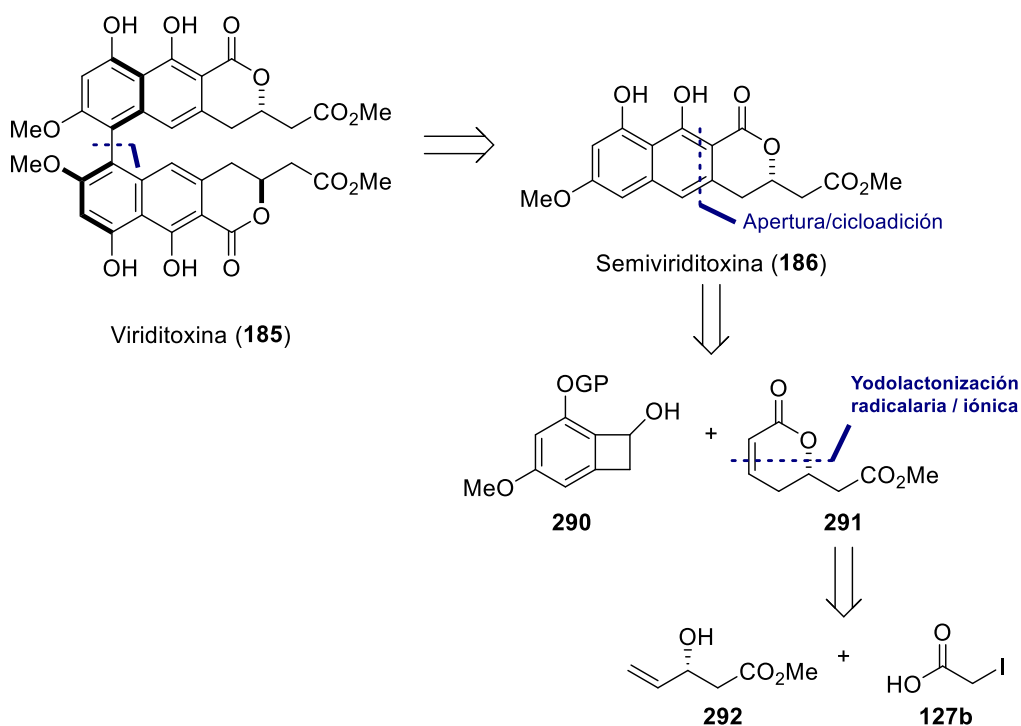


5. CONCLUSIONES

Se han realizado avances importantes hacia la síntesis de la (-)-lasionectrina. Con ayuda de reacciones modelo se han logrado optimizar las etapas importantes como la reacción [4 + 2] y la posterior aromatización del pentaciclo formado. Además, se realizó la síntesis de derivados del benzociclobutenol, por medio de la formación de un bencino seguido de una reacción [2 + 2] formal.

6. TRABAJO A FUTURO

Otro proyecto en el que se está trabajando actualmente en nuestro grupo de investigación, planea aplicar la estrategia de apertura de ciclobutenoles/cicloaddición a la síntesis total o formal de la viriditoxina (**185**) o a su unidad monomérica **186**, donde la preparación del anillo de lactona será llevada a cabo usando nuestra metodología de yodolactonización radicalaria/iónica (Esquema 52).



Esquema 52. Trabajo a futuro: síntesis de la viriditoxina (**185**).



7. BIBLIOGRAFÍA

59. (a) Weisleder, D.; Lillehoj, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4705-4706; (b) Suzuki, K.; Nozawa, K.; Nakajima, S.; Kawai, K.-i. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3180-3181.
60. Wang, J.; Galgoci, A.; Kodali, S.; Herath, K. B.; Jayasuriya, H.; Dorso, K.; Vicente, F.; González, A.; Cully, D.; Bramhill, D.; Singh, S. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 44424-44428.
61. Ayer, W. A.; Craw, P. A.; Nozawa, K. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 189-191.
62. Kitanaka, S.; Nakayama, T.; Shibano, T.; Ohkoshi, E.; Takido, m. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1650-1652.
63. (a) Donner, C. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3747-3773; (b) Tan, N. P. H.; Donner, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4160-4162.
64. Park, Y. S.; Grove, C. I.; González-López, M.; Urgaonkar, S.; Fettingner, J. C.; Shaw, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3730-3733.
65. Tan, N. P. H.; Donner, C. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4007-4012.
66. Zhang, Z.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6309-6313.
67. Donner, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8888-8890.
68. El Aouad, N.; Pérez-Moreno, G.; Sánchez, P.; Cantizani, J.; Ortiz-López, F. J.; Martín, J.; González-Menéndez, V.; Ruiz-Pérez, L. M.; González-Pacanoska, D.; Vicente, F.; Bills, G.; Reyes, F. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1228-1230.
69. Poral, V. L.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6214-6217.
70. (a) Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett* **2000**, *2000*, 365-366; (b) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175-1178.
71. VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973-1976.
72. Roberts, B.; Liptrot, D.; Alcaraz, L.; Luker, T.; Stocks, M. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4280-4283.
73. (a) Wu, C.; Shi, F. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 116-125; (b) Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550-3577.
74. Stevens, R. V.; Bisacchi, G. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2393-2396.
75. Hosoya, T.; Hasegawa, T.; Kuriyama, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, *1995*, 177-179.
76. Azadi-Ardakani, M.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5939-5952.
77. (a) Fleming, I.; Mah, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 964-965; (b) Kraus, G. A.; Wu, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 569-572; (c) Chen, P. H.; Savage, N. A.; Dong, G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4135-4146.
78. Álvarez-Bercedo, P.; Flores-Gaspar, A.; Correa, A.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 466-467.
79. Aidhen, I. S.; Ahuja, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5431-5432.



80. (a) Sammes, P. G. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 405-422; (b) Klundt, I. L. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 471-487; (c) Sadana, A. K.; Saini, R. K.; Billups, W. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539-1602.
81. L. Charlton, J.; Koh, K.; L. Plourde, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3279-3282.
82. Fitzgerald, J. J.; Pagano, A. R.; Sakoda, V. M.; Olofson, R. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4117-4121.
83. García-García, P.; Novillo, C.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Aguilar, E. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 564-571.
84. Shaw, S. J. *Synth. Comm.* **2007**, *37*, 4183-4189.
85. Ramirez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2178-2180.
86. Chiarello, J.; Joullié, M. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 41-48.
87. Tsujiyama, S.-i.; Suzuki, K. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 272 - 284.
88. Wu, S.-B.; Wu, J.; Yin, Z.; Zhang, J.; Long, C.; Kennelly, E. J.; Zheng, S. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 4035-4043.
89. Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.
90. (a) Hamura, T.; Tsuji, S.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 280-281; (b) Piggott, M. J.; Wege, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3550-3556.
91. Canan Koch, S. S.; Chamberlin, A. R. *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 829-833.
92. James, C. A.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4080-4093.
93. (a) Hume, P. A.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4588-4591; (b) Durola, F.; Hanss, D.; Roesel, P.; Sauvage, J.-P.; Wenger, O. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 125-135; (c) Fillion, E.; Fishlock, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13144-13145.
94. Kürti, L.; Csakó, B., Dakin Oxidation. En *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, Elsevier: USA, 2005; pp 118-119.
95. (a) Padwal, J.; Lewis, W.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8082-8087; (b) Lyttle, M. H.; Carter, T. G.; Cook, R. M. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 45-49.
96. (a) Lang'at-Thoruwa, C.; Song, T. T.; Hu, J.; Simons, A. L.; Murphy, P. A. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 149-151; (b) Syper, L. *Synthesis* **1989**, *1989*, 167-172.
97. Gross, P. J.; Bräse, S. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12660-12667.
98. Sanchez-Eluterio, A. Estudio mecanístico de la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie y avances sintéticos de la 8,9-didesoxineodisiherbaina (MSVIII-19). Tesis doctoral, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Posgrado en Ciencias Químicas, 2014.

ANEXO I

Consideraciones Experimentales Generales.





ANEXO I.

CONSIDERACIONES EXPERIMENTALES GENERALES

1. *Abreviaturas y Grupos Químicos.*

Abreviaturas y unidades:

| | |
|------------|--|
| ATRA | Reacción radicalaria de transferencia de átomo. |
| CCF | Cromatografía en capa fina. |
| °C | Grados Celsius. |
| Hz | Hercios. |
| h | Horas. |
| HRMS | Espectrometría de masas de alta resolución. |
| IR | Infrarrojo. |
| mmol | Milimoles. |
| min | Minutos. |
| ppm | Partes por millón. |
| p. f. | Punto de fusión. |
| r. d. | Relación diastereomérica. |
| r.b.m.p.r. | Rendimiento con base en la materia prima recuperada. |
| RMN | Resonancia magnética nuclear. |

Grupos químicos:

| | |
|--------------|-----------------------------|
| Ac | Acetilo |
| Bn | Bencilo |
| Cbz | Carboxibencilo |
| Et | Etilo |
| <i>i</i> -Pr | <i>iso</i> -Propilo |
| Me | Metilo |
| MOM | Metoximetilo |
| Ms | Mesilo (metilsulfonilo) |
| Piv | Pivaloilo (trimetilacetilo) |



| | |
|--------------|--|
| PMB | <i>para</i> -Metoxibencilo |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -Butilo |
| TBS | <i>tert</i> -Butildimetilsilano |
| Tf | Triflato (trifluorometilsulfonilo) |
| TMS | Trimetilsilano o tetrametilsilano |
| Ts | Tosilo (<i>para</i> -toluensulfonilo) |

2. Consideraciones Experimentales.

Todos los procedimientos mencionados en este trabajo se hicieron en material de vidrio bajo atmósfera de argón o nitrógeno usando disolventes secos y recién destilados, a menos que se indique lo contrario. Los reactivos adquiridos comercialmente se utilizaron directamente sin ningún tratamiento. Todas las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas recubiertas de gel de sílice E. Merck 60 F254 (0.25 mm) visualizándose por fluorescencia UV y utilizando reveladores como *p*-anisaldehído y/o permanganato de potasio. La cromatografía flash en columna se realizó con gel de sílice 60 (tamaño de partícula 230-400 ATSM) de Macherey-Nagel GmbH & Co.

Los espectros de RMN (^1H , ^{13}C y DEPT) fueron realizados usando CDCl_3 y $\text{C}_2\text{D}_6\text{CO}$ como disolventes con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los experimentos fueron realizados en espectrómetros Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz y Varian Unity Inova 500 MHz. Los desplazamientos químicos son expresados en partes por millón (δ /ppm) y las multiplicidades de los picos se indican como sigue: s, singulete; sa, singulete ancho; d, doblete; dd, doble de dobles; ddd, doble de doble de dobles; dddd; doble de doble de doble de dobles; dt, doble de triples; t, triplete; q, cuarteto y m, multiplete.

Las constantes de acoplamiento son reportadas en Hercios (Hz). En algunos casos, la asignación de señales se complementó con experimentos en dos dimensiones (COSY, HSQC, HMBC y NOESY).

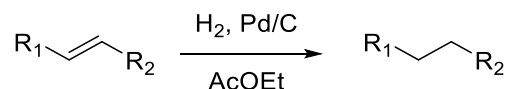
Los espectros de masas fueron adquiridos con un espectrómetro de masas Jeol JEM-AX5065HA para la ionización de baja resolución con el bombardeo de átomos rápidos (FAB) y para los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se empleó un espectrómetro Jeol JMS-SX-102A.

Los espectros de IR se corrieron en el espectrofotómetro IR Bruker Tensor 27, utilizando los métodos de pastilla de KBr o película de NaCl. Los valores son reportados en frecuencia de absorción (cm^{-1}) y las señales descritas como débiles (w), medias (m), fuertes (s) y anchas (b). Las rotaciones ópticas se midieron utilizando un polarímetro Perkin Elmer 343. Finalmente, los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher-Johns y no se corrigieron.



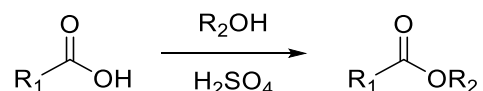
3. Procedimientos Generales Aplicados.

Método General I: Hidrogenación de dobles ligaduras.



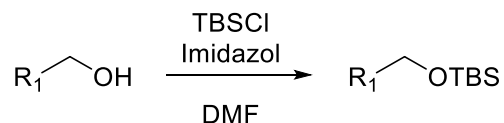
1 mmol de alqueno fue disuelto en 30 mL de acetato de etilo y 10% p/p de Paladio sobre carbón activado (10% Pd) fueron agregados. Posteriormente, el recipiente fue sellado y cargado con H₂, la mezcla se mantuvo en agitación fuerte hasta observar el consumo de la materia prima por CCF. Una vez concluida la reacción, esta se filtró sobre Celita y se lavó con acetato de etilo, generalmente el crudo de reacción fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método General II: Esterificación de Fisher.



A una solución de 1 mmol de ácido carboxílico en 5 mL del alcohol respectivo (generalmente etanol), se agregaron 0.1 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla fue llevada a reflujo y mantenida a esta temperatura por 6 h. Luego, se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó el sistema usando una solución acuosa al 5% de NaOH, se eliminó el disolvente por evaporación y el residuo fue redisoluto en acetato de etilo para ser lavado con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el crudo purificado por los métodos mencionados para cada compuesto obtenido.

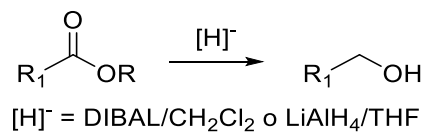
Método General III: Protección de grupos hidroxilo con TBS.



1 mmol de alcohol fue disuelto en 10 mL de dimetilformamida (DMF), la solución fue enfriada a 0 °C donde 2 mmol de imidazol y 1.5 mmol de cloro-*tert*-butildimetilsilano fueron agregados, se permitió el calentamiento de la mezcla a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación hasta observar el consumo de la materia prima (CCF). La reacción fue detenida entonces con agua, diluida con acetato de etilo y lavada con agua; la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el crudo purificado por los métodos mencionados para cada compuesto obtenido.

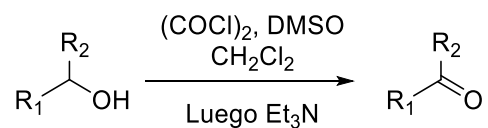


Método General IV: Reducción total de ésteres y ácidos carboxílicos.



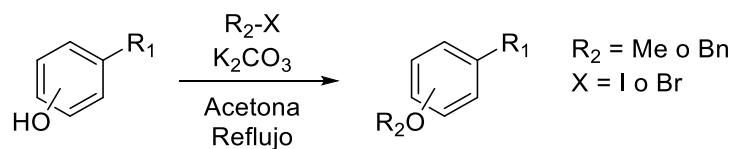
1 mmol de éster (o ácido carboxílico) fue disuelto en 5 mL de CH_2Cl_2 o THF seco según el caso. La solución resultante fue enfriada a 0°C y se agregaron 3 mmol de agente reductor (solución 1 M de DIBAL o LiAlH_4). La mezcla se mantuvo en agitación por 1 h para ser detenida usando metanol; una vez detenida la efervescencia, se agregaron 5 mL de solución saturada de tartrato de sodio y potasio (sal de Rochelle) y se mantuvo en agitación vigorosa a temperatura ambiente por 2 h. Luego, la reacción se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El crudo fue purificado por los métodos mencionados para cada compuesto obtenido.

Método General V: Oxidación de Swern.

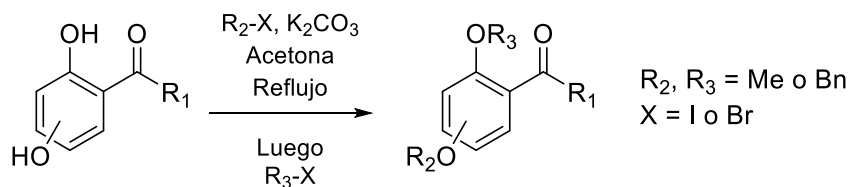


A una temperatura de -78°C , se preparó una solución de 2 mmol de cloruro de oxalilo $(\text{COCl})_2$ en 5 mL de diclorometano seco y se agregaron lentamente 4 mmol de dimetilsulfoxido (DMSO). La mezcla se agitó 30 min manteniendo la temperatura; luego, 1 mmol de alcohol disuelto en 5 mL de diclorometano seco fue agregada lentamente (vía cánula) y se mantuvo en agitación por 3 h. Posteriormente, 8 mmol de trietilamina fueron agregadas y se permitió el calentamiento del sistema a 0°C , se agitó por 30 min a esta temperatura y se detuvo la reacción utilizando agua. Se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El crudo fue purificado por los métodos mencionados para cada compuesto obtenido.

Método General VI: Alquilación de fenoles.



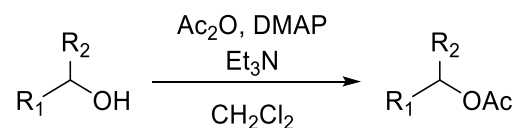
A una solución que contenía 1 mmol de fenol en 5 mL de acetona, se agregaron 2 mmol de carbonato de potasio y 1.1 mmol del halogenuro de alquilo correspondiente (bromuro de bencilo BrBn o yoduro de metilo MeI , generalmente); la mezcla fue calentada a reflujo hasta observar el consumo de la materia prima por CCF. Posteriormente, la acetona fue removida por evaporación, el residuo fue diluido con agua y extraído con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el crudo purificado por cromatografía en columna.



Dialquilación diferenciada: En los compuestos aromáticos dihidroxilados es posible (en algunos casos) diferenciar la reactividad de los grupos hidroxilo, por acción generalmente de un grupo carbonilo en posición *orto* a uno de los OH. Aprovechando esto, se realizó un protocolo secuencial de dialquilación, generalmente metilación y bencilación:

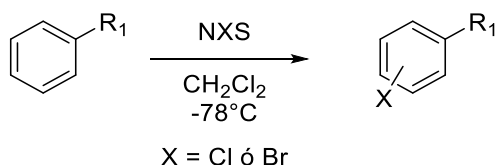
A 1 mmol del compuesto dihidroxilado se agregaron 2 mmol de carbonato de potasio y 5 mL de acetona. A la suspensión obtenida, se agregaron 1.2 mmol de yoduro de metilo y se llevó a reflujo hasta observar el consumo de la materia prima por CCF. Una vez concluida la primera etapa, se permitió el enfriamiento de la reacción a temperatura ambiente, y posteriormente se agregaron 1.5 mmol de bromuro de bencilo y 1 mmol adicional de carbonato de potasio. La mezcla se calentó nuevamente a reflujo hasta observar la conclusión de la reacción por CCF. Luego, se enfrió el sistema a temperatura ambiente y la acetona fue removida por evaporación a presión reducida; el residuo fue diluido con agua y extraído con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el crudo purificado por cromatografía en columna.

Método general VII: Acetilación de grupos hidroxilos.



Se preparó una solución que contenía 1 mmol de alcohol disuelto en 10 mL de diclorometano, a la cual se agregaron 0.1 mmol de *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) y fue enfriada a 0 °C. A esta temperatura, se agregaron 2 mmol de trietilamina y lentamente 1.5 mmol de anhídrido acético; el sistema se mantuvo a 0 °C durante 30 min y se calentó a temperatura ambiente hasta observar el consumo de la materia prima por CCF. La reacción fue detenida mediante la adición de gotas de agua y extraída con diclorometano; la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se purificó por cromatografía en columna.

En el caso de compuestos polihidroxilados, se mantuvo la relación de reactivos y se multiplicó por el número de grupos OH a ser protegidos.

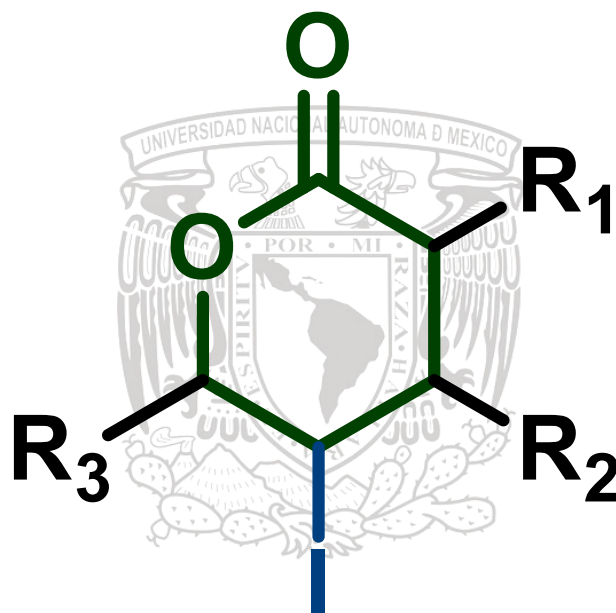
**Método General VIII: Halogenación de anillos aromáticos.**

Una solución de 1 mmol de compuesto aromático en 5 mL de diclorometano fue enfriada a -78°C y 1.2 mmol de *N*-bromosuccinimida (NBS) o de *N*-clorosuccinimida (NCS) fueron agregados. La mezcla se mantuvo en agitación hasta observar el consumo de la materia prima (CCF) y la reacción fue detenida a -78°C usando solución saturada acuosa de carbonato de potasio y permitiendo su calentamiento a temperatura ambiente, luego, se extrajo utilizando diclorometano y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna.

ANEXO II

Parte Experimental: Capítulo I

Síntesis radicalaria/iónica de γ -yodo- δ -valerolactonas





Síntesis Iónico/Radicalaria de γ -Yodo- δ -Valerolactonas

PARTE EXPERIMENTAL

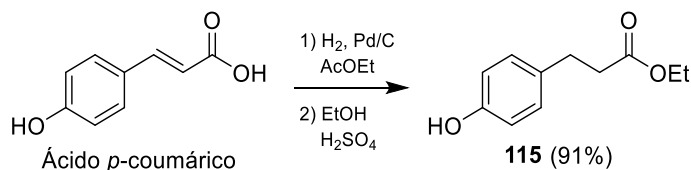
Las consideraciones experimentales, abreviaturas y procedimientos generales en este capítulo, pueden ser encontrados en el anexo I.

1. Preparación de aldehídos.

1.1. Preparación del aldehído 98:

El aldehído **98** protegido con un grupo TBS, fue preparado en 3 etapas a partir del ácido *p*-cumárico:

3-(4-hidroxifenil)propanoato de etilo (115).^[99]



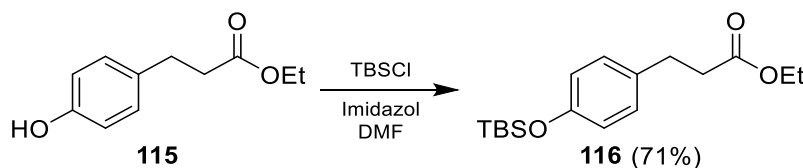
2.0 g (12.192 mmol) de ácido *p*-cumárico comercial, fueron hidrogenados a presión atmosférica usando el procedimiento general I. Posteriormente, el crudo de reacción fue esterificado usando el procedimiento general II; así, **115** fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 3:1) obteniendo 2.15 g (91% de rendimiento) del éster esperado.

Apariencia: Sólido blanco. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.58 (bs, 1H, OH), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-1''), 2.86 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H-3), 2.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H-2), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H-2''). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 173.87 (C-1), 154.53 (C-4'), 132.16 (C-1'), 129.42 (C-2', C-6'), 115.45 (C-3', C-5'), 60.78 (C-1''), 36.42 (C-3), 30.20 (C-2), 14.20 (C-2'').

⁹⁹ Datos analíticos en concordancia con: McQuaker S. J.; Quinlan C. L.; Caldwell S. T.; Brand M. D.; Hartley R. C. *ChemBioChem*. **2013**, *14*, 993.



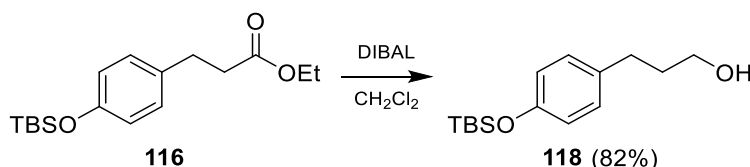
3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)propanoato de etilo (116).^[100]



1.78 g (9.171 mmol) del fenol **115** fueron tratados usando el procedimiento general III para la protección con TBS; el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano → hexano: acetato de etilo 95:5), obteniendo 2.0 g de **116** (71% de rendimiento).

Apariencia: Aceite verde pálido. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-1''), 2.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-3), 2.58 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 2H, H-2), 1.28 – 1.17 (m, 3H, H-2''), 0.98 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.18 (s, 6H, Me₂Si). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 173.12 (C-1), 154.11 (C-4'), 133.37 (C-1'), 129.30 (C-2', C-6'), 120.10 (C-3', C-5'), 60.43 (C-1''), 36.35 (C-3), 30.37 (C-2), 25.81 (*t*-BuSi), 18.31 (CSi), 14.34 (C-2''), -4.31 (Me₂Si).

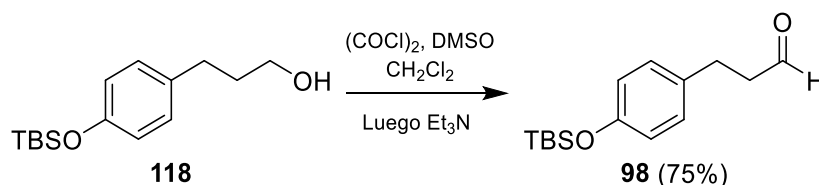
3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)propan-1-ol (103).^[101]



El éster **116** (1.93 g, 6.207 mmol) fue reducido usando el procedimiento general IV, empleando DIBAL como agente reductor. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 95:5), obteniendo 1.36 g de **118** (82% de rendimiento).

Apariencia: Aceite verde pálido. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.08 – 7.01 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-3', H-5'), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1), 2.63 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 2H, H-3), 1.93 – 1.72 (m, 2H, H-2), 1.42 (bs, 1H, OH), 0.98 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.18 (s, 6H, Me₂Si). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ = 153.83 (C-4'), 134.55 (C-1'), 129.36 (C-2', C-6'), 120.06 (C-3', C-5'), 62.42 (C-1), 34.51 (C-3), 31.37 (C-2), 25.83 (*t*-BuSi), 18.33 (CSi), -4.29 (Me₂Si).

3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)propanal (98).^[101]



Siguiendo las consideraciones del procedimiento general V para la oxidación de Swern, 1.30 g (4.896 mmol) de **118** fueron tratados bajo dichas condiciones; obteniendo 0.97 g de **98** (75% de

Datos analíticos en concordancia con:

¹⁰⁰ Schmidt B.; Höltner F.; Kelling A.; Schilde U. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 3357.

¹⁰¹ Rauniyar V.; Hall D. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4236.



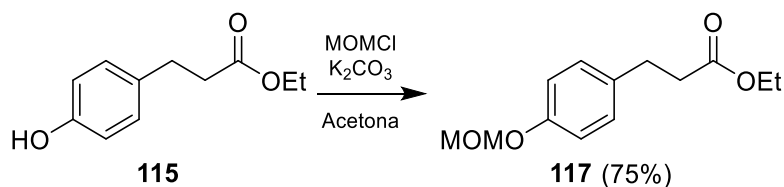
rendimiento) después de realizar la purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 98:2).

Apariencia: Aceite verde. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 9.80 (t, J = 1.5 Hz, 1H, H-1), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-3', H-5'), 2.96 – 2.85 (m, 2H, H-3), 2.80 – 2.66 (m, 2H, H-2), 0.98 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.19 (s, 6H, Me₂Si). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 201.88 (C-1), 154.17 (C-4'), 133.03 (C-1'), 129.26 (C-2', C-6'), 120.22 (C-3', C-5'), 45.60 (C-2), 27.48 (C-3), 25.80 (*t*-BuSi), 18.30 (CSi), -4.32 (Me₂Si).

1.2. Preparación del aldehído 99:

99 fue preparado a partir del éster fenólico **115** en tres etapas; los procedimientos fueron realizados por la M. en C. Maricela Morales Chamorro.

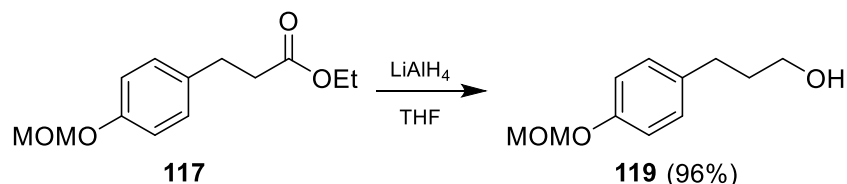
3-(4-(Metoximetoxi)fenil)propanoato de etilo (117).^[99]



2.01 g (10.709 mmol) del fenol **115** fueron disueltos en 100 mL acetona seca, posteriormente se agregaron 1.92 g (13.921 mmol) de K₂CO₃ y 0.98 ml (12.850 mmol) de cloruro de metoximetilo (MOMCl); la mezcla se llevó a reflujo por 4 h, fue enfriada y el disolvente fue eliminado por evaporación. El crudo fue redisoluto en acetato de etilo y lavado con agua, para ser purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1), obteniendo 1.91 g de **117** (75% de rendimiento).

Apariencia: Aceite incoloro. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.14 – 7.07 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.98 – 6.92 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.14 (s, 2H, OCH₂O), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 2.89 (t, J = 8.1 Hz, 2H, H-2), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H-3), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 173.07 (C-1), 155.81 (C-4'), 134.13 (C-1'), 129.41 (C-2', C-6'), 116.45 (C-3', C-5'), 94.67 (OCH₂O), 60.51 (OCH₂), 56.05 (OCH₃), 36.30 (C-3), 30.31 (C-2), 14.34 (CH₃).

3-(4-(metoximetoxi)fenil)propan-1-ol (119).^[99]

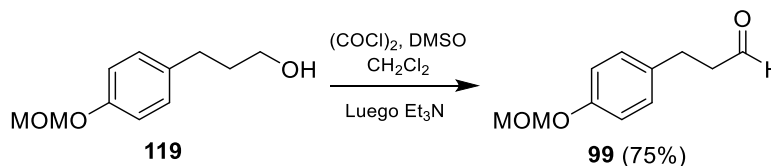


1.10 g (4.619 mmol) de **117** fueron reducidos bajo las condiciones del método general IV usando LiAlH₄ como agente reductor. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo), obteniendo 0.87 g de **119** (96% de rendimiento).



Apariencia: Aceite incoloro. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** $\delta = 7.14 - 7.08$ (m, 2H, H-2', H-6'), 7.00 - 6.92 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.15 (s, $J = 2.4$ Hz, 2H, OCH_2O), 3.66 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-1), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 2.68 - 2.61 (m, 2H, H-3), 1.91 - 1.80 (m, 2H, H-2), 1.52 (bs, 1H, OH). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** $\delta = 155.56$ (C-4'), 135.37 (C-1'), 129.46 (C-2', C-6'), 116.42 (C-3', C-5'), 94.73 (OCH_2O), 62.33 (C-1), 56.03 (OCH_3), 34.49 (C-3), 31.33 (C-2).

3-(4-(metoximetoxi)fenil)propanal (99).^[99]



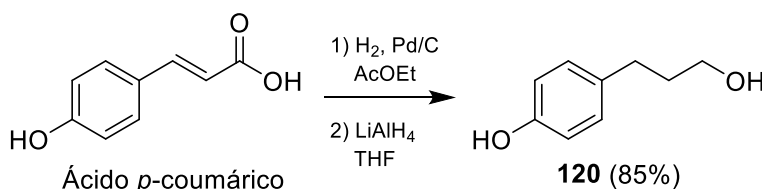
El alcohol **119** (0.76g, 3.875 mmol) fue oxidado siguiendo el método general V. La reacción fue purificada por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 85:15), obteniendo 0.56 g del aldehído **99** (75% de rendimiento).

Apariencia: Aceite incoloro. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** $\delta = 9.80$ (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 7.15 - 7.07 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.99 - 6.93 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.14 (s, $J = 2.6$ Hz, 2H, OCH_2O), 3.46 (s, $J = 3.2$ Hz, 3H, OCH_3), 2.94 - 2.86 (m, 2H, H-2), 2.77 - 2.69 (m, 2H, H-3). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** $\delta = 201.82$ (C-1), 155.83 (C-4'), 133.80 (C-1'), 129.37 (C-2', C-6'), 116.56 (C-3', C-5'), 94.63 (OCH_2O), 56.02 (OCH_3), 45.55 (C-2), 27.42 (C-3).

1.3. Preparación del aldehído 100:

El compuesto **100** fue preparado a partir del ácido *p*-cumárico en 3 etapas:

4-(3-Hidroxiopropil)fenol (120).^[102]



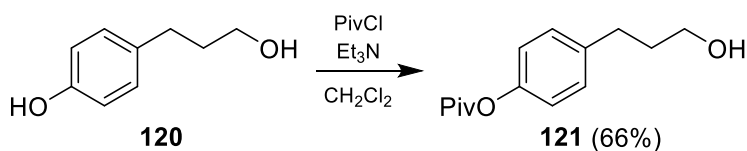
1.0 g (6.022 mmol) de ácido *p*-cumárico fue hidrogenado usando el método general I; el crudo de reacción fue directamente reducido usando el método general IV, utilizando LiAlH_4 como agente reductor. Finalmente, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 1:1), obteniendo 0.78 g de **120** (85% de rendimiento).

Apariencia: Sólido blanco. **RMN ^1H (300 MHz, Acetona- d_6)** $\delta = 8.03$ (s, 1H, OH), 7.07 - 6.95 (m, 2H, H-3', H-5'), 6.79 - 6.67 (m, 2H, H-2', H-6'), 3.61 - 3.51 (m, 2H, H-3'), 3.48 - 3.44 (m, 1H, OH), 2.65 - 2.52 (m, 2H, H-1'), 1.84 - 1.69 (m, 2H, H-2'). **RMN ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6)** $\delta = 156.26$ (C-1), 133.92 (C-4), 130.08 (C-3, C-5), 115.92 (C-2, C-6), 61.80 (C-3'), 35.88 (C-1'), 31.94 (C-2').

¹⁰² Datos analíticos en concordancia con: Han C.; Huang Z.; Zheng C.; Wan L.; Lai Y.; Peng S.; Ding K.; Ji H.; Zhang Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 82-90.



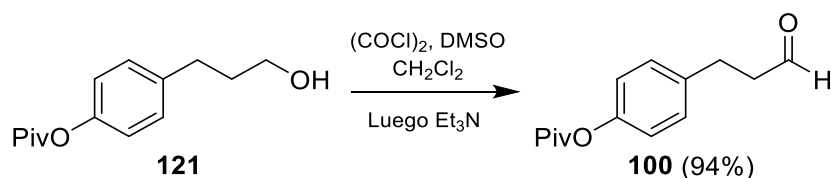
Pivalato de 4-(3-hidroxiopropil)fenilo (121).



Se disolvieron 0.29 g (1.926 mmol) de **120** en 20 mL de diclorometano seco, se agregaron 0.54 mL (3.853 mmol) de Et₃N y la mezcla se enfrió a 0 °C. Posteriormente, se agregó una solución que contenía 0.24 mL (1.926 mmol) de cloruro de pivaloilo (PivCl) en 2 mL de diclorometano seco en un periodo de 1 h (bomba de adición controlada); la mezcla se mantuvo a 0 °C hasta finalizar la adición, después, la reacción fue detenida usando agua. Se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1 → 3:1), obteniendo 0.30 g de **121** (66% de rendimiento).

Apariencia: Aceite verde-amarillo. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3348 (bm), 2934 (m), 1747 (s), 1604 (w), 1506 (m), 1458 (w), 1396 (w), 1366 (w), 1278 (m), 1196 (s), 1165 (s), 1114 (s), 1030 (m), 938 (w), 896 (m), 850 (w), 792 (w), 761 (w), 602 (w) cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.22 – 7.15 (m, 2H, H-3, H-5), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H-3'), 2.70 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 2H, H-1'), 1.92 – 1.82 (m, 2H, H-2'), 1.57 (s, 1H, OH), 1.35 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 177.40 (C-1''), 149.32 (C-1), 139.23 (C-4), 129.38 (C-3, C-5), 121.43 (C-2, C-6), 62.24 (C-3'), 39.17 (C-2''), 34.33 (C-1'), 31.55 (C-2'), 27.28 (*t*-Bu). **HRMS (DART)** m/z calculado para C₁₄H₂₁O₃ [M + H]⁺: 237.14907; observado: 237.14854.

Pivalato de 4-(3-oxopropil)fenilo (100).



0.43 g (1.832 mmol) de **121** fueron oxidados siguiendo el procedimiento general V. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 95:5 → 9:1), obteniendo así 0.40 g de **100** (94% de rendimiento).

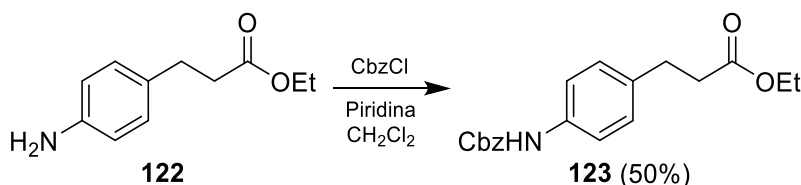
Apariencia: Aceite verde. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2973 (w), 2933 (w), 2873 (w), 1745 (s), 1722 (s), 1508 (m), 1479 (w), 1460 (w), 1396 (w), 1366 (w), 1277 (m), 1197 (s), 1166 (m), 1112 (s), 1029 (m), 1017 (m), 940 (w), 895 (m), 853 (w), 792 (w), 760 (w), 595 (w) cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 9.81 (t, J = 1.3 Hz, 1H, H-3'), 7.20 – 7.14 (m, 2H, H-3, H-5), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 2.95 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-1'), 2.77 (dddd, J = 7.9, 7.3, 1.4, 0.8 Hz, 2H, H-2'), 1.35 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 201.42 (C-3'), 177.29 (C-1''), 149.64 (C-1), 137.77 (C-4), 129.31 (C-3, C-5), 121.68 (C-2, C-4), 45.43 (C-1'), 39.17 (C-2''), 27.60 (C-2'), 27.26 (*t*-Bu). **HRMS (DART)** m/z calculado para C₁₄H₁₉O₃ [M + H]⁺: 235.13342; observado: 235.13351.



1.4. Preparación del aldehído 101:

Los procedimientos experimentales para la preparación de **101** fueron realizados por la M. en C. Maricela Morales Chamorro.

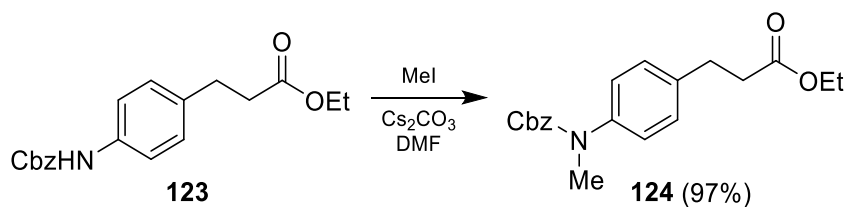
3-(4-(((Benciloxi)carbonil)amino)fenil)propanoato de etilo (122).



Se disolvieron 0.72 g (3.751 mmol) de **122** en 37.5 mL de diclorometano, la mezcla se enfrió a 0 °C y se agregaron secuencialmente 0.61 mL de piridina (7.503 mmol) y 0.70 mL de cloroformiato de bencilo (CbzCl, 4.689 mmol). Luego, se permitió el calentamiento de la reacción a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 24 h. La reacción fue detenida tras neutralizar con solución acuosa de HCl al 10%, después fue extraída con diclorometano y la fase orgánica secada con Na₂SO₄. Luego de purificar por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 95:5 → 9:1), se obtuvieron 0.61 g del éster **123** (50% de rendimiento).

Apariencia: Aceite incoloro. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3329 (bs), 3033 (w), 2980 (m), 1705 (s), 1597 (m), 1524 (s), 1413 (m), 1312 (m), 1214 (s), 1154 (m), 1046 (s), 822 (m), 739 (m), 695 (m), 575 (w), 526 (m) cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.36 (m, 7H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-3', H-5'), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.84 (bs, 1H, NH), 5.17 (s, 2H, CH₂-Ph), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-1'''), 2.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-3), 2.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-2), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-2'''). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 172.95 (C-1), 153.48 (N-C=O), 136.12 (C-4'), 136.06 (C-1''), 135.73 (C-1'), 128.88 (C-3'', C-5''), 128.60 (C-2', C-6'), 128.32 (C-2'', C-6''), 128.30 (C-4''), 118.94 (C-3', C-5'), 66.95 (CH₂Ph), 66.45 (C-1'''), 36.01 (C-2), 30.31 (C-3), 14.22 (C-2'''). **HRMS (DART)** *m/z* calculado para C₁₉H₂₂NO₄ [M + H]⁺: 328.15488; observado: 328.15406.

3-(4-(((Benciloxi)carbonil)(metil)amino)fenil)propanoato de etilo (124).



Siguiendo el protocolo reportado por el grupo de Gunning.^[103] La amina **123** (1.02 g, 3.116 mmol) fue disuelta en 21 mL de dimetilformamida (DMF), seguidamente se adicionaron 0.23 mL de yoduro de metilo (3.738 mmol) y 2.03 g de carbonato de cesio (6.231 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se mantuvo en agitación toda la noche, después fue extraída con agua y

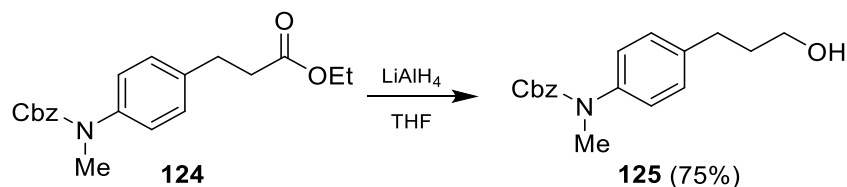
¹⁰³ Fletcher S.; Page B. D. G.; Zhang X.; Yue P.; Li Z. H.; Sharmeen S.; Singh J.; Zhao W.; Schimmer A. D.; Trudel S.; Turkson J.; Gunning P. T. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 1459 – 1470.



hexano, y la fase orgánica secada con Na_2SO_4 . El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 85:15), obteniendo 1.03 g de la metilamina **124** (97% de rendimiento).

Apariencia: Aceite incoloro. **IR (película)** $\tilde{\nu} = 3033$ (w), 2978 (bw), 2937 (bw), 1729 (m), 1700 (s), 1610 (w), 1513 (m), 1440 (m), 1385 (m), 1344 (m), 1279 (w), 1146 (s), 1108 (m), 1012 (m), 827 (m), 764 (m), 696 (s), 597 (w), 574 (w), 529 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** $\delta = 7.31$ (m, 5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 7.17 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 5.15 (s, 2H, CH_2Ph), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-1''), 3.29 (s, 3H, N-Me), 2.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-3), 2.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-2'''). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 172.89$ (C-1), 155.61 (N-C=O), 141.50 (C-4'), 138.58 (C-1), 136.78 (C-4'), 128.85 (C-2', C-6'), 128.51 (C-3, C-5), 127.98 (C-2, C-6), 127.80 (C-4), 125.86 (C-3', C-5'), 67.35 (CH_2Ph), 60.55 (C-1'''), 37.91 (Me), 35.90 (C-3), 30.54 (C-2), 14.31 (C-2'''). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 342.17053; observado: 342.17051.

(4-(3-Hidroxipropil)fenil)(metil)carbamato de bencilo (125).

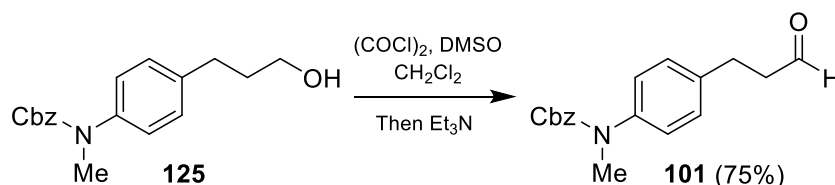


0.57 g del éster **124** (1.669 mmol) fueron tratados usando el método general IV, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 85:15 \rightarrow 7:3), obteniendo así 0.37 g del alcohol **125** (75% de rendimiento).

Apariencia: Aceite incoloro. **IR (película)** $\tilde{\nu} = 3439$ (bm), 3053 (w), 3028 (w), 2926 (s), 2856 (w), 1685 (s), 1512 (m), 1440 (m), 1387 (m), 1346 (s), 1278 (m), 1150 (s), 1111 (s), 1004 (m), 843 (m), 745 (s), 695 (s), 622 (w), 571 (w), 538 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** $\delta = 7.34$ -7.27 (m, 5H, H-1', H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.18-7.13 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 5.15 (s, 2H, CH_2Ph), 3.66 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-3), 3.29 (s, 3H, N-Me), 2.69 (m, 2H, H-1), 1.88 (m, 2H, H-2). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 155.70$ (N-C=O), 141.10 (C-4''), 139.94 (C-1''), 136.77 (C-1'), 128.94 (C-2'', C-6''), 128.50 (C-3', C-5'), 127.96 (C-2', C-6'), 127.75 (C-4), 125.82 (C-3'', C-5''), 67.32 (CH_2Ph), 62.17 (C-3), 37.95 (C-2), 34.18 (C-1), 31.63 (Me). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 300.15997; observado: 300.16004.



Metil(4-(3-oxopropil)fenil)carbamato de bencilo (101).



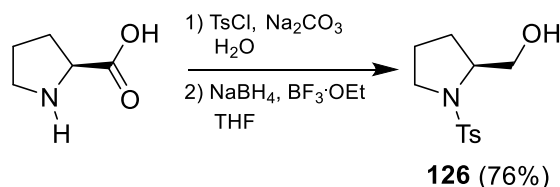
El alcohol **125** (0.28 g, 0.941 mmol) fue oxidado siguiendo el procedimiento general V. La reacción fue purificada por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 4:1), obteniendo 0.21 g de aldehído **101** (75% de rendimiento).

Apariencia: Aceite amarillo. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3032 (w), 2949 (bm), 2724 (w), 1697 (s), 1513 (m), 1438 (m), 1385 (m), 1345 (s), 1299 (m), 1278 (m), 1147 (s), 1110 (m), 1002 (m), 842 (w), 763 (m), 735 (m), 696 (s), 597 (w), 528 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 9.80 (t, J = 1.4 Hz, 1H, H-3''), 7.34 – 7.27 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 7.16 (bs, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 5.15 (s, 2H, CH_2Ph), 3.29 (s, 3H, N-Me), 2.93 (td, J = 7.4, 0.8 Hz, 2H, H-1''), 2.83 – 2.72 (m, 2H, H-2''). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 201.72 (C-3''), 155.85 (N-C=O), 141.81 (C-1'), 138.59 (C-4'), 137.01 (C-1), 129.12 (C-3', C-5'), 128.79 (C-3, C-5), 128.27 (C-2, C-6), 128.08 (C-4), 126.23 (C-2', C-6'), 67.28 (CH_2Ph), 45.49 (Me), 38.14 (C-2''), 27.91 (C-1''). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 298.14432; observado: 298.14426.

1.5. Preparación de aldehído 104:

Este compuesto fue preparado a partir de la L-prolina (comercial) en 2 etapas:

(S)-(1-Tosilpirrolidin-2-il)metanol (126).



Siguiendo el protocolo reportado por el grupo de Luo^[104]. A 0 °C, 1.0 g de L-prolina (8.685 mmol) fue disuelto en 9 mL de agua, luego, se agregaron 1.93 g de carbonato de sodio (18.240 mmol) y en un periodo de 1 h se adicionaron 3 porciones de 0.66 g de cloruro de *p*-toluensulfonilo (10.423 mmol, en total); la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 48 h. Una vez transcurrido el tiempo, la reacción fue acidificada (pH 2) usando solución acuosa de HCl al 10% y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 y usada directamente en la siguiente etapa.

Para el proceso de reducción, se preparó una suspensión que contenía 0.70 g de borohidruro de sodio (18.491 mmol) en 18.5 mL de THF seco, se enfrió a 0 °C y en un periodo de 30 min 3.02 mL de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (24.039 mmol) fueron agregados. Posteriormente, se agregó cuidadosamente (vía cánula) una solución que contenía el crudo de reacción seco en 9 mL de THF, se permitió

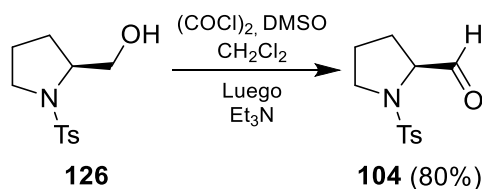
¹⁰⁴ Procedimientos y datos analíticos en concordancia con: Zhang W.; Qin Y.; Zhang S.; Luo M. *ARKIVOC* 2005, 14, 39-48.



el calentamiento de la mezcla a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 18 h. La reacción fue detenida usando metanol, se agregaron 3 mL de solución de HCl al 10% y se calentó a 60 °C por 1 h, luego la mezcla se neutralizó con solución 2 N de NaOH y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y el crudo de reacción purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 2:1 → 1:1), obteniendo así 2.21 g de **126** (76% de rendimiento).

Apariencia: Solido blanco. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-3', H-5'), 3.75 – 3.65 (m, 2H, H-2, H-5a), 3.67 – 3.57 (m, 1H, H-5b), 3.46 (dt, J = 9.9, 6.1 Hz, 1H, CHaOH), 3.25 (dt, J = 10.5, 7.1 Hz, 1H, CHbOH), 2.94 (m, 1H, OH), 2.44 (s, 3H, Me), 1.88 – 1.75 (m, 1H, H-3a), 1.74 – 1.62 (m, 2H, H-4), 1.55 – 1.38 (m, 1H, H-3b). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 143.90 (C-1'), 133.97 (C-4'), 129.90 (C-3', C-5'), 127.70 (C-2', C-6'), 65.89 (CH₂OH), 61.89 (C-2), 50.09 (C-5), 28.91 (C-3), 24.31 (C-4), 21.61 (Me).

(S)-1-Tosilpirrolidin-2-carbaldehído (104)^[104].



El compuesto **126** (0.80 g, 3.136 mmol) fue oxidado por medio del procedimiento general V (oxidación de Swern). Luego de purificar el crudo por cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo 3:1), se obtuvo el aldehído **104** (0.64 g, 80% de rendimiento).

Apariencia: Solido blanco. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 9.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CHO), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-3', H-5'), 3.82 (ddd, J = 7.8, 5.4, 2.4 Hz, 1H, H-2), 3.55 (ddd, J = 9.9, 6.6, 5.1 Hz, 1H, H-5a), 3.26 – 3.09 (m, 1H, H-5b), 2.43 (s, 3H, Me), 2.13 – 1.95 (m, 1H, H-3a), 1.88 – 1.72 (m, 2H, H-4), 1.72 – 1.54 (m, 1H, H-3b). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 200.24 (CHO), 144.29 (C-1'), 133.62 (C-4'), 130.04 (C-3', C-5'), 127.82 (C-2', C-6'), 66.63 (C-2), 49.27 (C-5), 27.66 (C-3), 24.78 (C-4), 21.67 (Me).

2. Protocolos generales para la preparación de alcoholes alílicos.

A continuación, se enseñan los dos protocolos usados para la preparación de los diferentes alcoholes alílicos utilizados en el trabajo:

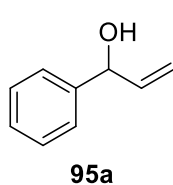
Método 1 (a partir de aldehídos):^[45] A una solución a 0 °C de 1 mmol aldehído en 1.5 mL de THF seco, se agregaron lentamente 1.5 mmol de solución 1 M de bromuro de vinilmagnesio en THF; se agitó en atmosfera de argón manteniendo la temperatura a 0 °C, posteriormente se dejó calentar a temperatura ambiente y se agregaron gotas de solución acuosa de NH₄Cl para detener la reacción; Se extrajo con acetato de etilo, se lavó repetidas veces con agua y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La purificación de los productos se realizó por cromatografía de columna o destilación a presión reducida (Kugelrohr).



Método 2 (a partir de cetonas):^[46] 1.5 mmol de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ macerado fue secado en un matraz a una temperatura de 140 °C y vacío, en agitación por 2 h. El polvo seco fue enfriado a temperatura ambiente usando una corriente de argón, luego, 2 mL de THF seco fueron agregados y la suspensión fue enfriada a -78 °C y agitada por 1.5 h. Posteriormente, 1.5 mmol de solución 1 M de bromuro de vinilmagnesio en THF fue añadida y la mezcla agitada por 1 h a -78 °C. A continuación, una solución de 1 mmol de cetona en 1 mL de THF seco fue adicionada (vía cánula), la reacción se mantuvo en agitación hasta observar el consumo de la cetona (CCF). El proceso fue detenido con solución acuosa de NH_4Cl , extraído con acetato de etilo o dietil éter, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y la purificación de los productos se realizó por cromatografía de columna o destilación a presión reducida (Kugelrohr).

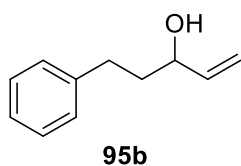
Los procedimientos alternativos realizados para la obtención de alcoholes alílicos como desprotecciones o reducciones de cetonas, son indicados en la descripción de cada compuesto.

Caracterización de los Productos



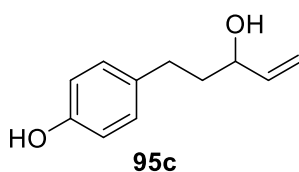
1-Fenilprop-2-en-1-ol (95a).^[105] Obtenido por el método 1 en 67% de rendimiento (2.65 g de **95a** generados), a partir de 3 mL (29.683 mmol) de benzaldehído (comercial).

Apariencia: Aceite verde-amarillo. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3)** δ = 7.41 – 7.26 (m, 5H, Ph), 6.05 (ddd, J = 17.2, 10.4, 5.9 Hz, 1H, H-2), 5.35 (dt, J = 2.4, 1.4 Hz, 1H, H-3b), 5.21 (dd, J = 1.3, 0.5 Hz, 1H, H-1), 5.20 – 5.16 (m, 1H, H-3a). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3)** δ = 142.70 (C-1'), 140.34 (C-1), 128.65 (C-3', C-5'), 127.83 (C-4'), 126.44 (C-2', C-6'), 115.20 (C-3), 75.41 (C-1).



5-Fenilpent-1-en-3-ol (95b).^[106] Sintetizado a partir de 2 mL (15.188 mmol) de hidrocinaldehído comercial, utilizando el método 1, obteniéndose 1.97 g de **95b** (80% de rendimiento).

Apariencia: Aceite verde claro. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3)** δ = 7.40 – 7.12 (m, 5H, Ph), 5.91 (ddd, J = 16.8, 10.4, 6.2 Hz, 1H, H-2), 5.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H, H-1b), 5.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-1a), 4.13 (dd, J = 12.2, 6.0 Hz, 1H, H-3), 2.85 – 2.58 (m, 2H, H-5), 1.96 – 1.75 (m, 2H, H-4). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3)** δ = 141.98 (C-1'), 141.12 (C-2), 128.56 (C-2', C-6'), 128.50 (C-3', C-5'), 125.95 (C-4'), 115.01 (C-1), 72.55 (C-3), 38.61 (C-5), 31.73 (C-4).



4-(3-hidroxipent-4-en-1-il)fenol (95c). 0.25 g de **95d** (0.841 mmol) fueron disueltos en 8.5 mL de THF y enfriado a 0 °C; luego, 1 mL de solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 1.009 mmol) fue agregado y la mezcla se mantuvo en agitación durante 1 h. La reacción fue detenida con agua, el disolvente eliminado por evaporación a presión reducida y extraída con acetato de etilo. El

crudo de reacción se secó sobre Na_2SO_4 y fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 7:3), Obteniendo 0.15 g de **79c** (97% de rendimiento).

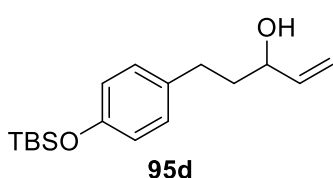
Datos analíticos en concordancia con:

¹⁰⁵ Lafrance M.; Roggen M.; Carreira E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3470.

¹⁰⁶ Morrill C.; Grubbs R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2842.



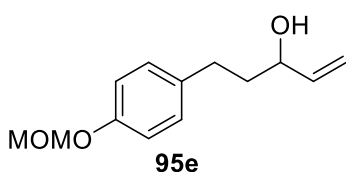
Apariencia: Aceite Amarillo. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3300 (bm), 3083 (m), 3016 (m), 2924 (m), 2858 (m), 1612 (m), 1596 (m), 1512 (s), 1447 (m), 1361 (m), 1226 (s), 1171 (m), 1117 (m), 1096 (m), 1040 (m), 988 (m), 922 (m), 888 (m), 825 (s), 785 (m), 714 (m), 683 (m) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.05 – 6.98 (m, 2H, H-3, H-5), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-2, H-2), 5.89 (ddd, J = 17.2, 10.4, 6.2 Hz, 1H, H-4'), 5.23 (dt, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H, H-5'a), 5.13 (dt, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H, H-5'b), 4.18 – 4.08 (m, 1H, H-3'), 2.70 – 2.54 (m, 2H, H-1'), 1.90 – 1.71 (m, 2H, H-2'). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 154.03 (C-1), 140.83 (C-4'), 133.68 (C-4), 129.59 (C-3, C-5), 115.45 (C-2, C-6), 115.32 (C-5'), 72.82 (C-3'), 38.73 (C-1'), 30.80 (C-2'). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$: 196.13375; observado: 196.13416.



5-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenil)pent-1-en-3-ol (95d).

Preparado a partir de 0.95 g (3.598 mmol) del aldehído **98**, generando 0.76 g de **95d** (73% rendimiento), siguiendo las condiciones del método 1.

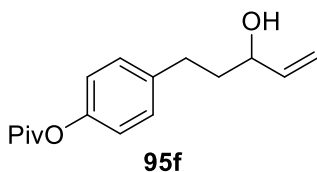
Apariencia: Aceite verde pálido. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3356 (bm), 2955 (m), 2930 (m), 2858 (m), 1609 (m), 1510 (s), 1471 (w), 1390 (w), 1361 (w), 1256 (s), 1169 (w), 1047 (w), 1006 (w), 990 (w), 917 (s), 839 (s), 780 (m) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.07 – 7.02 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.79 – 6.71 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.90 (ddd, J = 17.2, 10.4, 6.1 Hz, 1H, H-2), 5.23 (ddd, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H, H-1a), 5.13 (ddd, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H, H-1b), 4.16 – 4.07 (m, 1H, H-3), 2.73 – 2.57 (m, 2H, H-5), 1.90 – 1.73 (m, 2H, H-4), 1.56 (s, 1H, OH), 0.98 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.18 (s, 6H, Me_2Si). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 153.83 (C-4'), 141.20 (C-2), 134.58 (C-1'), 129.39 (C-2', C-6'), 120.06 (C-3', C-5'), 114.97 (C-1), 72.64 (C-3), 38.84 (C-5), 30.95 (C-4), 25.85 (*t*-BuSi), 18.34 (CSi), -4.27 (Me_2Si). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}]^+$: 292.18586; observado: 292.18659.



5-(4-(metoximetoxi)fenil)pent-1-en-3-ol (95e).^[107] Sintetizado por el método 1, partiendo de 0.55 g (2.831 mmol) del aldehído **99** y obteniendo 0.35 g de **95e** (56% de rendimiento).

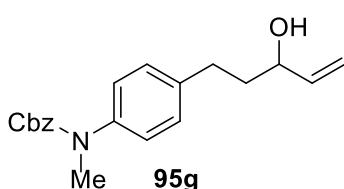
Apariencia: Aceite traslúcido. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3411 (bs), 3078 (w), 2931 (m), 2930 (s), 2858 (w), 2827 (w), 1612 (w), 1511 (s), 1443 (w), 1311 (w), 1232 (s), 1198 (m), 1152 (s), 1078 (s), 1007 (s), 922 (m), 836 (m), 654 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-3', H-5'), 5.89 (ddd, J = 17.2, 10.4, 6.2 Hz, 1H, H-2), 5.23 (dt, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H, H-1), 5.14 (s, 2H, H-1''), 5.12 (dt, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H, H-1b), 4.10 (q, J = 6.0 Hz, 1H, H-3), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 2.66 (m, 2H, H-5), 1.82 (m, 3H, H-4, OH). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 155.40 (C-4'), 141.07 (C-2), 135.30 (C-1'), 129.38 (C-2', C-6'), 116.30 (C-3', C-5'), 114.84 (C-1), 94.59 (C-1''), 72.39 (C-3), 55.92 (OMe), 38.68 (C-5), 30.78 (C-4). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$: 222.12559; observado: 222.12620.

¹⁰⁷ Compuestos preparados por la M. en C. Maricela Morales Chamorro.



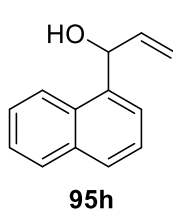
Pivalato de 4-(3-hidroxi-4-en-1-il)fenilo (95f). Obtenido a partir de 0.15 g (0.640 mmol) de aldehído **100**, utilizando el método 1, generándose 0.06 g de **95f** (34% rendimiento).

Apariencia: Aceite Amarillo pálido. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3408 (bw), 2974 (m), 2932 (m), 2871 (w), 1747 (s), 1643 (w), 1605 (w), 1506 (m), 1479 (m), 1458 (w), 1420 (w), 1396 (w), 1366 (w), 1278 (m), 1196 (s), 1165 (s), 1115 (s), 1048 (m), 1029 (m), 1017 (m), 990 (m), 913 (m), 896 (m), 850 (w), 730 (s), 647 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.22 – 7.17 (m, 2H, H-3, H-5), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-2, H-6), 5.89 (ddd, J = 17.2, 10.4, 6.2 Hz, 1H, H-4'), 5.23 (dt, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H, H-5'a), 5.13 (dt, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H, H-5'b), 4.11 (dtt, J = 7.2, 6.1, 1.2 Hz, 1H, H-3'), 2.77 – 2.60 (m, 2H, H-1'), 1.89 – 1.77 (m, 3H, H-2', OH), 1.35 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 177.37 (C-1''), 149.28 (C-1), 141.07 (C-4'), 139.27 (C-4), 129.39 (C-3, C-5), 121.40 (C-2, C-6), 115.08 (C-5'), 72.44 (C-3'), 39.15 (C-2''), 38.57 (C-1'), 31.09 (C-2'), 27.26 (*t*-Bu). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 263.16472; observado: 263.16425.



(4-(3-Hidroxi-4-en-1-il)fenil)(metil)carbamato de bencilo (95g).^[107] Preparado partiendo de 0.20 g (0.672 mmol) del aldehído **101**. Siguiendo las condiciones del método 1, se obtuvieron 0.1 g de **95g** (46% de rendimiento).

Apariencia: Aceite. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3440 (bs), 3064 (w), 3032 (w), 2926 (s), 2857 (w), 1686 (s), 1512 (s), 1436 (m), 1387 (m), 1346 (s), 1299 (m), 1280 (m), 1149 (s), 1111 (w), 992 (m), 919 (m), 840 (m), 765 (m), 734 (m), 696 (s), 598 (w), 574 (w), 523 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.30 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 7.21 – 7.11 (m, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 5.90 (ddd, J = 17.3, 10.4, 6.2 Hz, 1H, H-4''), 5.24 (dt, J = 17.3, 1.4 Hz, 1H, H-5a''), 5.15 (bs, 2H, CH_2 -Ph), 5.12 (t, J = 1.3 Hz, 1H, H-5b''), 4.12 (dtt, J = 7.3, 6.1, 1.3 Hz, 1H, H-3''), 3.30 (s, 3H, N- CH_3), 2.81 – 2.59 (m, 2H, H-1''), 1.91 – 1.78 (m, 3H, H-2'', OH). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 155.70 (N-C=O), 141.06 (C-4''), 139.97 (C-1'), 136.80 (C-1, C-4'), 128.98 (C-3', C-5'), 128.51 (C-3, C-5), 127.97 (C-2', C-6'), 127.78 (C-2, C-6), 125.84 (C-4), 115.09 (C-5''), 72.48 (C-3''), 67.34 (C-Ph), 38.47 (C-1''), 37.97 (Me), 31.21 (C-2''). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 326.17562; observado: 326.17518.



1-(Naftalen-1-il)prop-2-en-1-ol (95h).^[108] Preparado a partir de 0.3 mL (2.209 mmol) de 1-naftaldehído (comercial). Utilizando el método 1 se obtuvieron 0.38 g de **95h** (94% de rendimiento).

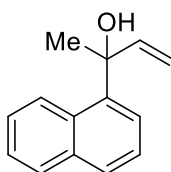
Apariencia: Aceite amarillo pálido. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ = 8.12 (dd, J = 6.4, 3.0 Hz, 1H, H-8'), 7.86 – 7.79 (m, 1H, H-3'), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-2'), 7.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H-4'), 7.50 – 7.38 (m, 3H, H-5', H-6', H-7'), 6.18 (ddd, J = 17.1, 10.4, 5.4 Hz, 1H, H-2), 5.84 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H-1), 5.38 (ddd, J = 17.2, 1.3 Hz, 1H, H-3a), 5.22 (ddd, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H, H-3b), 2.37 (s, 1H, OH). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ = 139.72 (C-2), 138.19 (C-1'), 134.02 (C-9'), 130.79 (C-10'), 128.89 (C-4'), 128.57 (C-

Datos analíticos en concordancia con:

¹⁰⁸ Bouziane A.; Carboni B.; Bruneau C.; Carreaux F.; Renaud J. L. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 11745–11750.

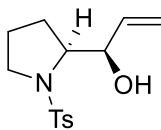


5'), 126.17 (C-2'), 125.73 (C-3'), 125.52 (C-8'), 124.02 (C-7'), 123.86 (C-6'), 115.69 (C-3), 72.29 (C-1).

**95i**

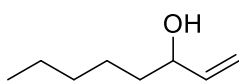
2-(Naftalen-1-il)but-3-en-2-ol (95i).^[109] Obtenido a partir de 0.5 mL (3.290 mmol) de 1-acetonaftona (comercial), bajo las condiciones del método 2, se generaron 0.5 g de **95i** (76% rendimiento) y se recuperaron 0.05 g de la cetona de partida (84% rendimiento en base a la materia prima recuperada).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 39 °C). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 8.52 – 8.45 (m, 1H, H-8'), 7.85 – 7.81 (m, 1H, H-3'), 7.76 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H, H-2'), 7.67 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H, H-4'), 7.47 – 7.36 (m, 3H, H-5', H-6', H-7'), 6.36 (dd, *J* = 17.4, 10.6 Hz, 1H, H-3), 5.24 (dd, *J* = 17.5, 1.1 Hz, 1H, H-4a), 5.18 (dd, *J* = 10.7, 1.1 Hz, 1H, H-4b), 2.15 (s, 1H, OH), 1.86 (s, 3H, H-1). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 145.47 (C-3), 141.43 (C-1'), 134.88 (C-9'), 130.83 (C-10'), 128.99 (C-4'), 128.94 (C-5'), 127.56 (C-2'), 125.34 (C-3'), 125.29 (C-8'), 124.98 (C-7'), 123.72 (C-6'), 113.81 (C-4), 75.90 (C-2), 29.89 (C-1).

**95j**

(-)-(R)-1-((S)-1-Tosilpirrolidin-2-il)prop-2-en-1-ol (95j). Preparado en 40% de rendimiento (0.26 g de **95j** obtenidos), partiendo de 0.58 g (2.283 mmol) de aldehído **104** y utilizando el método 1.

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 77-79 °C), $[\alpha]_{25}^D = -35.9$ ($c = 0.66$ en CHCl₃). **IR (KBr)** $\tilde{\nu} = 3527$ (s), 3070 (w), 3979 (m), 1598 (m), 1496 (w), 1445 (w), 1386 (w), 1331 (s), 1204 (m), 1157 (s), 1094 (s), 990 (m), 923 (m), 819 (m), 692 (m), 667 (s), 590 (s), 545 (s) cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 5.85 (ddd, *J* = 17.2, 10.6, 5.8 Hz, 1H, H-2), 5.37 (dt, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H, H-3a), 5.23 (dt, *J* = 10.6, 1.6 Hz, 1H, H-3b), 4.49 (tdt, *J* = 4.1, 2.5, 1.3 Hz, 1H, H-1), 3.64 (ddd, *J* = 8.4, 5.5, 2.6 Hz, 1H, H-2'), 3.45 – 3.25 (m, 2H, H-5'), 2.96 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, OH), 2.44 (s, 3H, Me), 1.89 – 1.71 (m, 2H, H-3'a, H-4'a), 1.69 – 1.54 (m, 1H, H-3'b), 1.39 – 1.21 (m, 1H, H-4'b). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 143.95 (C-1''), 136.56 (C-2), 134.18 (C-4''), 129.95 (C-2'', C-6''), 127.76 (C-3'', C-5''), 116.88 (C-3), 74.63 (C-1), 64.70 (C-2'), 50.68 (C-5'), 26.79 (C-3'), 24.64 (C-4'), 21.66 (Me). **HRMS (FAB⁺)** *m/z* calculado para C₁₄H₂₀NO₃S [M + H]⁺: 282.11639; observado: 282.11639.

**95k**

Oct-1-en-3-ol (95k).^[110] Compuesto preparado a partir de 1.0 mL (8.326 mmol) de hexanal (comercial), obteniendo 0.74 g de **95k** (69% de rendimiento), siguiendo el método 1.

Apariencia: Aceite traslúcido. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 5.86 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.2 Hz, 1H, H-2), 5.21 (ddd, *J* = 17.2, 2.6, 1.5 Hz, 1H, H-1a), 5.15 – 5.04 (ddd, *J* = 10.3, 2.6, 1.5 Hz, 1H, H-1b), 4.09 (qd, *J* = 6.2, 1.4 Hz, 1H, H-3), 1.86 (bs, 1H, OH), 1.60 – 1.45 (m, 2H, H-4), 1.38 – 1.23 (m, 6H, H-5, H-6, H-7), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-8).

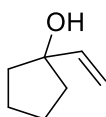
Datos analíticos de los compuestos reportados por:

¹⁰⁹ Roversi E.; Vogel P. *Helv. Chim. Acta.* **2002.** 85. 761-771.

¹¹⁰ Felluga F.; Forzato C.; Ghelfi F.; Nititi P.; Pitacco G.; Pagnonib U. M.; Roncagliab F. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2007.** 18. 527–536.

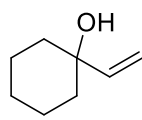


RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 141.48 (C-2), 114.58 (C-1), 73.37 (C-3), 37.11 (C-4), 31.87 (C-5), 25.12 (C-6), 22.70 (C-7), 14.12 (C-8).

**95l**

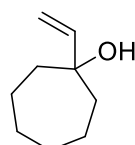
1-Vinilciclopentan-1-ol (95l).^[111] Usando el método 2, 0.49 g de **95l** fueron obtenidos (45% de rendimiento), partiendo de 0.86 mL (9.722 mmol) de ciclopentanona (comercial).

Apariencia: Aceite verde, volátil. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 6.02 (dd, J = 17.3, 10.6 Hz, 1H, H-1'), 5.27 (dd, J = 17.3, 1.4 Hz, 1H, H-2'a), 5.03 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H, H-2'b), 1.93 – 1.83 (m, 2H, H-2a, H-5a), 1.76 – 1.59 (m, 6H, H-2'b, H-3, H-4, H-5b). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 144.55 (C-1'), 111.18 (C-2'), 82.27 (C-1), 40.31 (C-2, C-5), 23.80 (C-3, C-4).

**95m**

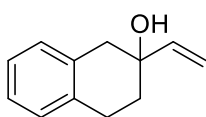
1-Vinilciclohexanol (95m).^[111] Obtenido a partir de 0.5 mL (4.824 mmol) de ciclohexanona (comercial) bajo las condiciones del método 2, en 60% de rendimiento (0.36 g de **95m** sintetizados).

Apariencia: Aceite traslúcido, volátil. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 5.97 (ddt, J = 17.4, 10.7, 1.5 Hz, 1H, H-1'), 5.24 (dq, J = 17.4, 1.4 Hz, 1H, H-2'a), 5.03 (dq, J = 10.7, 1.3 Hz, 1H, H-2'b), 1.72 – 1.43 (m, 10H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 146.13 (C-1'), 111.57 (C-2'), 71.83 (C-1), 37.65 (C-2, C-6), 25.62 (C-4), 22.09 (C-3, C-5).

**95n**

1-Vinilcicloheptan-1-ol (95n).^[111] Sintetizado a partir de 1 mL (8.478 mmol) de cicloheptanona (comercial) en 71% de rendimiento (0.85 g de **95n** obtenidos), por medio del método 2.

Apariencia: Aceite verde pálido, volátil. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 6.02 (dd, J = 17.3, 10.7 Hz, 1H, H-1'), 5.20 (dd, J = 17.3, 1.3 Hz, 1H, H-2'a), 4.98 (dd, J = 10.8, 1.3 Hz, 1H, H-2'b), 1.83 – 1.38 (m, 12H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 146.78 (C-1'), 110.24 (C-2'), 75.71 (C-1), 41.26 (C-2, C-7), 29.61 (C-3, C-6), 22.24 (C-4, C-5).

**95o**

2-Vinil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ol (95o).^[112] Partiendo de 0.5 mL (3.782 mmol) de β -tetralona (comercial) y siguiendo el método 2, 0.32 g de compuesto **95o** fueron generados (49% de rendimiento), recuperando además 0.21 g de material de partida (78% rendimiento en base a la materia prima recuperada).

Apariencia: Aceite amarillo. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.15 – 7.00 (m, 4H, Ph), 6.04 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H, H-1'), 5.31 (dd, J = 17.4, 1.2 Hz, 1H, H-2'a), 5.10 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1H, H-2'b), 3.10 – 2.92 (m, 2H, H-1), 2.87 – 2.73 (m, 2H, H-4), 1.95 – 1.81 (m, 2H, H-3), 1.70 (s, 1H, OH). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 144.25 (C-1'), 135.39 (C-9), 134.14 (C-10),

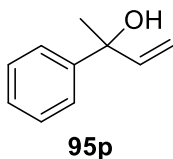
Datos analíticos en concordancia con:

¹¹¹ Albercht U.; Langer P. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 4648.

¹¹² Sada M.; Matsubara S. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 2612-2616.

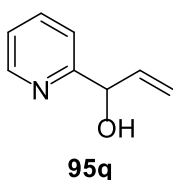


129.55 (C-8), 128.81 (C-5), 126.12 (C-7), 126.00 (C-6), 112.73 (C-2'), 71.33 (C-2), 41.87 (C-1), 34.28 (C-4), 26.20 (C-3).



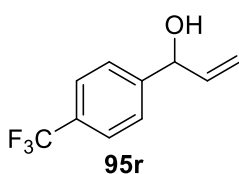
2-Fenilbut-3-en-2-ol (95p).^[113] Preparado por el método B, partiendo de 1 mL (8.572 mmol) de acetofenona (comercial), obteniendo 0.99 g de **95p** (78% de rendimiento).

Apariencia: Aceite traslúcido. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.49 – 7.19 (m, 5H, Ph), 6.15 (dd, J = 17.3, 10.6 Hz, 1H, H-3), 5.27 (dd, J = 17.3, 1.1 Hz, 1H, H-4b), 5.12 (dd, J = 10.6, 1.1 Hz, 1H, H-4a), 1.63 (s, 3H, H-1). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 146.54 (C-1'), 144.95 (C-3), 128.30 (C-3', C-5'), 127.05 (C-4'), 125.27 (C-2', C-4'), 112.40 (C-4), 74.83 (C-2), 29.38 (C-1).



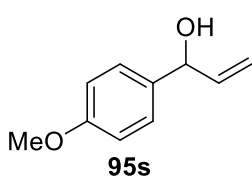
1-(Piridin-2-il)prop-2-en-1-ol (95q).^[114] Preparado por el método A, partiendo de 0.54 g de 2-piridincarbaldéido (comercial), obteniendo 0.56 g de **95q** en 82% de rendimiento.

Apariencia: Aceite amarillo. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 8.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H, H-6'), 7.69 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, H-4'), 7.32 – 7.17 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.96 (ddd, J = 14.1, 10.1, 6.7 Hz, 1H, H-2), 5.46 (dt, J = 17.1, 1.2 Hz, 1H, H-3a), 5.21 (dd, J = 21.8, 8.4 Hz, 2H, H-3b, H-1), 4.67 (bs, 1H, OH). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 160.37 (C-2'), 148.11 (C-6'), 139.44 (C-2), 136.94 (C-4'), 122.48 (C-3'), 120.88 (C-5'), 116.22 (C-3), 74.37 (C-1).



1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ol (95r).^[109] Obtenido en 53% de rendimiento (0.39 g de **95r** generados) utilizando el método A, a partir de 0.5 mL (3.661 mmol) del 4-trifluorobenzaldehído (comercial).

Apariencia: Aceite verde. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-3', H-5'), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-2', H-6'), 6.02 (ddd, J = 17.1, 10.3, 6.3 Hz, 1H, H-2), 5.38 (dt, J = 17.1, 1.3 Hz, 1H, H-3a), 5.28 (bs, 1H, OH), 5.24 (dt, J = 10.3, 1.2 Hz, 1H, H-3b). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 146.34 (C-1'), 139.59 (C-2), 129.84 (d, J = 32.5 Hz, C-4'), 126.53 (C-2', C-6'), 125.44 (q, J = 7.5 Hz, C-3', C-5'), 124.13 (q, J = 272.0 Hz, CF₃), 116.12 (C-3), 74.81 (C-1).



1-(4-Metoxifenil)prop-2-en-1-ol (95s).^[115] Obtenido en 91% de rendimiento (1.23 g de **95s** aislados) utilizando el método 1, a partir de 1 mL (8.218 mmol) de *p*-anisaldehído (comercial).

Apariencia: Aceite amarillo. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.30 – 7.21 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.02 (dddd, J = 17.2, 10.3, 5.9, 0.5 Hz, 1H, H-2), 5.30 (dtd, J = 17.1, 1.5, 0.5 Hz, 1H, H-3a), 5.15 (ddt, J = 10.3, 1.5, 0.7 Hz, 1H, H-3b), 5.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H-1), 3.78 (s, 3H, OMe). **RMN ¹³C (75**

Datos analíticos en concordancia con:

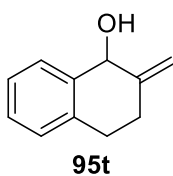
¹¹³ Marion N.; Gealageas R.; Nolan S. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2653-2656.

¹¹⁴ Hong-Xing Z.; Zu-Feng X.; Chuan-Zhi Y.; Qiang-Qiang L.; Xiao-Shan N.; Yan-Biao K.; Yong T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6102-6105.

¹¹⁵ Logan A. W. J.; Parker J. S.; Hallside M. S.; Burton J. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2940-2943.



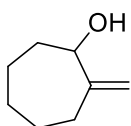
MHz, CDCl₃) δ 159.22 (C-4'), 140.50 (C-2), 134.99 (C-1'), 127.76 (C-2', C-6'), 114.77 (C-3), 113.99 (C-3', C-5'), 74.88 (C-1), 55.35 (OMe).



2-Metilen-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (95t).^[116,117] 1.0 g (7.517 mmol) de α -tetralona (comercial) fueron disueltos en 45 mL de THF seco, posteriormente se adicionaron 1.05 mL (7.517 mmol) de diisopropilamina y lentamente 0.63 mL (8.269 mmol) de ácido trifluoroacético. Luego, se adicionó 0.90 g (30.068 mmol total) *p*-formaldehído en dos porciones y la mezcla fue llevada a reflujo por 24 h. Transcurrido el tiempo, se enfrió la reacción y se eliminó el disolvente por evaporación, el residuo fue redisolto en diclorometano y lavado con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el crudo evaporado se usó directamente en la siguiente etapa.

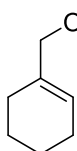
El crudo de reacción fue redisolto en 37.5 mL de MeOH y enfriado a 0 °C. A esta solución se agregaron 3.36 g (9.020 mmol) de tricloruro de cerio heptahidratado y 0.34 g (9.020 mmol) de borohidruro de sodio. Se permitió el calentamiento a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación por 10 h. La reacción fue detenida con salmuera y el disolvente eliminado por evaporación, el residuo fue redisolto en acetato de etilo y lavado con agua. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1), obteniendo 1.02 g de **95t** (85% rendimiento).

Apariencia: Aceite inestable.^[118] **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.48 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H-H-5), 7.27 – 7.17 (m, 2H, H-6, H-7), 7.14 – 7.06 (m, 1H, H-8), 5.16 (s, 1H, =CHa), 5.11 (s, 1H, OH), 5.03 – 5.00 (m, 1H, H-1), 4.76 (s, 1H, =CHb), 2.99 – 2.89 (m, 1H, H-4a), 2.89 – 2.63 (m, 2H, H-4b, H-3a), 2.52 – 2.42 (m, 1H, H-3b).



2-Metilencicloheptan-1-ol (95u).^[116,119] Este compuesto fue preparado siguiendo el mismo protocolo para **95t**. Partiendo de 1.00 g (8.478 mmol) de cicloheptanona (comercial), se obtuvo **95u** en 53% de rendimiento.

Apariencia: Aceite incoloro. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 5.03 – 5.01 (m, 1H, =CHa), 4.88 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, =CHb), 4.30 – 4.22 (m, 1H, H-1), 2.38 – 2.25 (m, 1H, H-6a), 2.18 (ddd, *J* = 14.0, 7.2, 3.3 Hz, 1H, H-6b), 2.06 – 1.94 (m, 1H, H-2a), 1.78 – 1.21 (m, 7H, H-2b, H-3, H-4, H-5). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 154.25 (C-7), 112.10 (=CH₂), 75.06 (C-1), 36.54 (C-2), 32.25 (C-6), 29.48 (C-3), 29.22 (C-5), 23.92 (C-4).



Ciclohex-1-en-1-ilmetanol (95v).^[116,120] Preparado a partir de la reducción del 1-ciclohexen-1-carboxilato de metilo (comercial). Usando el método general 4 y usando DIBAL como agente reductor, el compuesto **95v** fue obtenido en 82% de rendimiento.

¹¹⁶ Compuestos preparados por la M. en C. Maricela Morales Chamorro.

¹¹⁷ Datos analíticos en concordancia con: Murphy J. A.; Patterson C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 405-410.

¹¹⁸ Debido a la baja estabilidad de este compuesto, solo fue caracterizado por ¹H-RMN.

Datos analíticos en concordancia con:

¹¹⁹ Moser R.; Bos'kovic Z. V.; Crowe C. S. and Lipshutz B. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 7852–7853.

¹²⁰ Hanessian S.; Szychowski J. and Maianti J. P. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 429-432.



Apariencia: Aceite incoloro. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ = 5.70 – 5.64 (m, 1H, H-6), 3.96 (bs, 2H, CH_2OH), 2.06 – 1.98 (m, 4H, H-2, H-5), 1.95 (bs, 1H, OH), 1.68 – 1.54 (m, 4H, H-3, H-4). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ = 137.62 (C-1), 122.99 (C-6), 67.63 (CH_2OH), 25.67 (C-2), 24.99 (C-5), 22.61 (C-3), 22.52 (C-4).

3. Protocolos generales de yodolactonización radicalaria.

Los protocolos desarrollados para la yodolactonización radicalaria, son descritos a continuación:

Método A (Reacción radicalaria de transferencia de átomo): Se disolvieron 1 mmol de alcohol alílico y 2 mmol de α -yodoácido (ó α -yodoéster) en 5 mL de 1,2-dicloroetano (1,2-DCE). La mezcla se calentó a reflujo bajo corriente de argón por 15 min con el fin de desgasar el disolvente. Luego se adicionaron 10% mol de peróxido de dilauroilo (DLP) manteniendo el calentamiento. Se agitó la reacción realizando adiciones de 10% mol de DLP cada 1.5 h hasta observar el consumo del alcohol alílico por cromatografía de capa fina. Posteriormente se evaporó el disolvente de la reacción y los productos fueron purificados por cromatografía de columna.^[121]

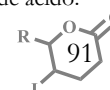
Método B: Una vez culminada la etapa de transferencia de átomo (monitoreado por CCF), la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, se diluyó con 5 mL de 1,2-DCE y se cubrió de la luz; posteriormente se agregó 20% mol de ácido trifluoroacético (TFA) y se agitó la mezcla durante tres horas. El solvente fue removido a presión reducida y los productos purificados por cromatografía en columna.^[121]

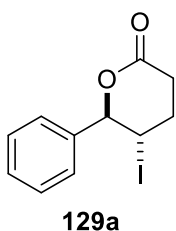
Método C: Una vez culminada la etapa de transferencia de átomo (monitoreado por CCF), la mezcla fue enfriada a 0 °C, diluida con 5 mL de 1,2-DCE y cubierta de la luz. Subsecuentemente, 6 mmol de trietilamina, 2.5 mmol de cloruro de oxalilo y una gota de *N,N*-dimetilformamida (DMF) fueron agregadas; la mezcla fue agitada por 2 h manteniendo la temperatura a 0 °C, la reacción se detuvo con agua y fue extraída con diclorometano. El crudo de reacción fue secado sobre Na_2SO_4 y purificado por cromatografía en columna.^[121]

Caracterización de los Productos

5-Yodo-6-feniltetrahidro-2H-piran-2-ona (129). Preparados a partir de 0.2 g (1.491mmol) alcohol alílico **95a** y 0.55 g (2.983 mmol) de ácido yodoacético (**127b**), siguiendo el método A, obteniendo 0.24 g (53% rendimiento global) de una mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**129a**) y *cis* (**129b**) en una relación diastereomérica (r. d.) de 1:1.1:

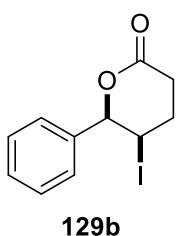
¹²¹ En algunos casos, se adicionó una capa de alúmina básica al inicio de la columna con el fin de retener los excesos de ácido.





(5S*,6R*)-5-Yodo-6-feniltetrahidro-2H-piran-2-ona (129a).^[122]

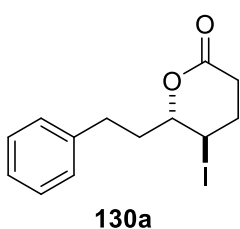
Apariencia: Sólido blanco. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.46 – 7.29 (m, 5H, Ph), 5.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-6), 4.42 (td, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H, H-5), 2.85 (dt, J = 18.1, 7.0 Hz, 1H, H-3a), 2.71 (ddd, J = 18.1, 7.3, 6.4 Hz, 1H, H-4a), 2.53 – 2.29 (m, 2H, H-4). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 169.26 (C-2), 137.83 (C-1'), 129.33 (C-4'), 128.86 (C-3', C-5'), 126.96 (C-2', C-6'), 87.26 (C-6), 30.76 (C-3), 30.69 (C-4), 24.46 (C-5).



(5R*,6R*)-5-Yodo-6-feniltetrahidro-2H-piran-2-ona (129b).

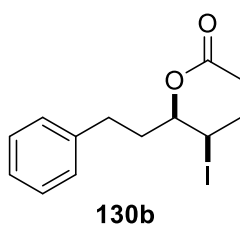
Apariencia: Agujas blancas (p. f. = 110 °C). **IR (KBr)** $\tilde{\nu}$ = 3431 (w), 2961 (w), 2930 (w), 1718 (s), 1454 (m), 1310 (m), 1234 (m), 1058 (m), 699 (m) cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.44 - 7.29 (m, 5H, Ph), 4.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-6), 4.66 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H, H-5), 3.04 (ddd, J = 18.8, 10.6, 8.1 Hz, 1H, H-3a), 2.82 (dddd, J = 18.7, 6.8, 2.4, 0.7 Hz, 1H, H-3b), 2.60 – 2.43 (m, 2H, H-4). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 168.71 (C-2), 138.76 (C-1'), 128.70 (C-4'), 128.52 (C-3', C-5'), 125.38 (C-2', C-6'), 82.43 (C-6), 32.80 (C-5), 31.03 (C-4), 28.53 (C-3). **HRMS (FAB⁺)** m/z calculado para C₁₁H₁₂IO₂ [M + H]⁺: 302.9882; observado: 302.9889.

5-Yodo-6-fenetiltetrahidro-2H-piran-2-ona (130). Preparados a partir de 0.1 g (0.616 mmol) del alcohol alílico **95b** y 0.23 g (1.233 mmol) de ácido yodoacético (**127b**), siguiendo el método A y obteniendo 0.12 g (61% rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**130a**) y *cis* (**130b**), en r. d. = 1:1.2:



(5R*,6R*)-5-Yodo-6-fenetiltetrahidro-2H-piran-2-ona (130a).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 82-83 °C). **IR (KBr)** $\tilde{\nu}$ = 3025 (w), 2927 (w), 2855 (w), 1769 (s), 1450 (m), 1193 (m), 986 (m), 749 (m), 699 (m) cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.34 – 7.16 (m, 5H, Ph), 4.39 (td, J = 8.0, 6.3 Hz, 1H, H-6), 4.02 (ddd, J = 10.2, 7.9, 3.3 Hz, 1H, H-5), 2.97 (ddd, J = 13.7, 8.8, 4.7 Hz, 1H, H-3a), 2.72 (ddd, J = 13.8, 8.9, 7.5 Hz, 1H, H-3b), 2.62 – 2.43 (m, 3H, H-1'a, H-2'), 2.29 – 2.17 (m, 1H, H-4a), 2.16 – 2.06 (m, 1H, H-4b), 2.06 – 1.94 (m, 1H, H-1'b). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 176.33 (C-2), 140.14 (C-1''), 128.73 (C-2'', C-6''), 128.69 (C-3'', C-5''), 126.51 (C-4''), 82.33 (C-6), 38.68 (C-5), 37.56 (C-4), 35.13 (C-3), 29.07 (C-2'), 28.84 (C-1'). **HRMS (DART)** m/z calculado para C₁₃H₁₆IO₂ [M + H]⁺: 331.01950; observado: 331.02086.



(5R*,6R*)-5-Yodo-6-fenetiltetrahidro-2H-piran-2-ona (130b).

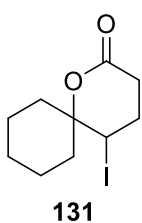
Apariencia: Agujas naranja (p. f. = 104-105 °C). **IR (KBr)** $\tilde{\nu}$ = 3027 (w), 2942 (m), 2854 (w), 1725 (s), 1497 (m), 1238 (m), 1057 (m), 737 (m) cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.36 – 7.16 (m, 5H, Ph), 4.44 (qd, J = 3.4, 1.4 Hz, 1H, H-5), 3.42 (ddd, J = 8.1, 4.7, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.90 (ddd, J = 18.7, 10.7, 8.0 Hz, 1H, H-3a), 2.82 – 2.72 (m, 2H, H-2'), 2.66 (dddd, J

¹²² Caracterización en concordancia con: Wang M.; Gao L. X.; Mai W. P.; Xia A. X.; Wang F.; Zhang S. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2874-2876.



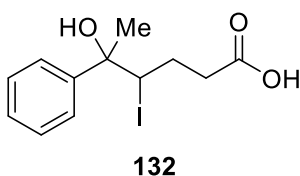
= 18.7, 6.5, 2.7, 0.9 Hz, 1H, H-3b), 2.37 – 2.23 (m, 2H, H-4), 2.17 (dtd, $J = 14.2, 8.2, 6.1$ Hz, 1H, H-1'a), 1.82 (dddd, $J = 14.1, 8.7, 7.6, 4.7$ Hz, 1H, H-1'b). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 168.86$ (C-2), 140.53 (C-1''), 128.76 (C-2'', C-6''), 128.62 (C-3'', C-5''), 126.46 (C-4''), 80.51 (C-6), 39.63 (C-1'), 30.97 (C-4), 30.65 (C-2'), 30.32 (C-5), 28.42 (C-3). **HRMS (FAB $^+$)** m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 331.0195; observado: 331.0195.

5-Yodo-1-oxaesp[iro[5.5]undecan-2-ona (131). Compuesto preparado siguiendo las condiciones del método B, a partir de 0.1 g (0.769 mmol) del alcohol alílico **95m** y 0.29 g (1.538 mmol) de **127b**, obteniéndose 0.14 g de **131** (64% de rendimiento):



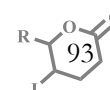
Apariencia: Aceite, altamente fotosensible. **IR (película)** $\tilde{\nu} = 2927$ (s), 2859 (m), 1716 (s), 1447 (m), 1332 (m), 1274 (m), 1209 (s), 1142 (s), 1097 (m), 1039 (m), 1009 (m), 987 (s), 913 (m), 892 (w), 867 (w), 760 (m), 658 (w), 589 (m), 520 (m), 486 (m) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** $\delta = 4.48$ (dd, $J = 6.0, 3.9$ Hz, 1H, H-5), 2.85 (dt, $J = 18.1, 7.9$ Hz, 1H, H-3a), 2.69 – 2.50 (m, 2H, H-3b, H-4a), 2.42 – 2.30 (m, 1H, H-4b), 2.03 – 1.95 (m, 1H, H-7a), 1.97 – 1.87 (m, 1H, H-11a), 1.83 – 1.65 (m, 4H, H-7b, H-8a, H-10a, H-11b), 1.64 – 1.45 (m, 3H, H-8b, H-9a, H-10b), 1.37 – 1.19 (m, 1H, H-9b). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** $\delta = 169.28$ (C-2), 83.27 (C-6), 38.60 (C-7), 35.49 (C-11), 34.64 (C-5), 28.81 (C-4), 28.76 (C-3), 25.01 (C-9), 21.88 (C-8), 21.47 (C-10). **HRMS (FAB $^+$)** m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 295.0195; observado: 295.0193.

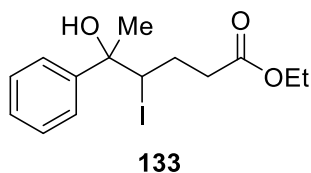
Ácido 5-hidroxi-4-yodo-5-fenilhexanoico (132). Sintetizado por medio del método A, partiendo de 0.2 g (1.350 mmol) del alcohol alílico **95p** y 0.5 g (2.701 mmol) de ácido yodoacético (**127b**). El compuesto **132** (0.14 g, 31% de rendimiento) se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros inseparable (r. d. = 1:1):



Apariencia: Aceite verde-amarillo, fotosensible. **IR (KBr)** $\tilde{\nu} = 3466$ (bm), 3059 (m), 3027 (m), 2980 (m), 1708 (s), 1444 (m), 1185 (m), 1060 (w), 907 (w), 765 (m), 700 (m) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** $\delta = 7.46 - 7.23$ (m, 10H, Ph), 4.63 (dd, $J = 11.0, 2.6$ Hz, 1H, H₁₋₄), 4.57 (dd, $J = 11.2, 2.6$ Hz, 1H, H₂₋₄), 2.71 (ddd, $J = 17.2, 8.2, 4.9$ Hz, 1H, H_{2-2a}), 2.59 (ddd, $J = 17.2, 8.1, 5.0$ Hz, 1H, H_{1-2a}), 2.49 – 2.35 (m, 2H, H_{1-2b}, H_{2-2b}), 2.13 – 2.03 (m, 1H, H_{2-3a}), 2.03 – 1.91 (m, 2H, H_{2-3b}, H_{1-3a}), 1.76 (d, $J = 1.4$ Hz, 5H), 1.70 (dtd, $J = 15.5, 8.0, 2.6$ Hz, 1H, H_{1-3b}). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 178.05$ (C₁₋₁), 177.88 (C₂₋₁), 144.92 (C_{1-1'}), 142.14 (C_{2-1'}), 128.59 (C-2', C-6'), 127.83 (C_{1-4'}), 127.48 (C_{2-4'}), 125.31 (C-3', C-5'), 76.46 (C₁₋₅), 76.44 (C₂₋₅), 54.92 (C₁₋₄), 53.93 (C₂₋₄), 35.02 (C₁₋₂), 34.62 (C₂₋₂), 34.07 (C₁₋₆), 30.39 (C₁₋₃), 30.20 (C₂₋₃), 25.57 (C₂₋₆).

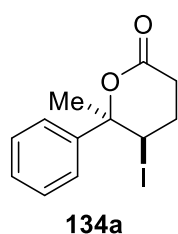
5-Hidroxi-4-yodo-5-fenilhexanoato de etilo (133). Preparado siguiendo las condiciones del método A, a partir de 0.1 g (0.675 mmol) del alcohol alílico **95p** y 0.29 g (1.350 mmol) yodoacetato de etilo (**127a**). 0.16g de **133** (64% rendimiento) fueron obtenidos como una mezcla inseparable de diastereoisómeros (r. d. = 2:1):





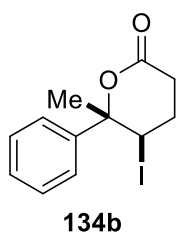
Apariencia: Aceite amarillo pálido. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3501 (bs), 2979 (s), 2929 (s), 1731 (s), 1493 (w), 1445 (m), 1375 (m), 1260 (m), 1184 (s), 1029 (m), 858 (w), 767 (m), 702 (s) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)**^[123] δ = 7.50 – 7.41 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.40 – 7.31 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.30 – 7.22 (m, 1H, H-4'), 4.65 (dd, J = 11.1, 2.6 Hz, 1H, H-4), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H, H-1''), 2.52 (ddd, J = 16.7, 7.8, 5.0 Hz, 1H, H-2a), 2.35 (dt, J = 16.8, 7.9 Hz, 1H, H-2b), 2.21 (s, 1H, OH), 1.97 (dddd, J = 15.3, 11.1, 7.8, 5.1 Hz, 1H, H-3a), 1.76 (s, 3H, H-6), 1.70 (dtd, J = 15.3, 8.0, 2.6 Hz, 1H, H-3b), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H-2''). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 172.66 (C-1), 142.34 (C-1'), 128.55 (C-3', C-5'), 127.40 (C-4'), 125.36 (C-2', C-6'), 76.45 (C-5), 60.54 (C-1''), 54.56 (C-4), 35.05 (C-2), 34.01 (C-6), 30.65 (C-3), 14.32 (C-2'').

5-Yodo-6-metil-6-feniltetrahidro-2H-piran-2-ona (134). Compuestos obtenidos por el método C, partiendo de 0.1 g (0.675 mmol) del alcohol alílico **95p** y 0.25 g (1.350 mmol) de ácido yodoacético (**127b**). Generándose 0.20 g (57% rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**134a**) y *cis* (**124b**), en un r. d. = 1:1.3:



(5*R,6*R**)-5-Yodo-6-metil-6-feniltetrahidro-2H-piran-2-ona (134a).**

Apariencia: Aceite traslúcido, fotosensible. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3059 (w), 2989 (m), 2926 (m), 2854 (m), 1741 (s), 1600 (w), 1494 (m), 1445 (s), 1409 (w), 2377 (m), 1345 (m), 1328 (m), 1252 (s), 1202 (s), 1162 (s), 1142 (m), 1097 (m), 1060 (s), 1029 (w), 992 (m), 921 (m), 885 (w), 803 (w), 766 (m), 701 (m), 681 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3)** δ = 7.42 – 7.28 (m, 5H, Ph), 4.75 (dd, J = 4.5, 3.8 Hz, 1H, H-4), 3.02 (dddd, J = 18.9, 9.6, 8.3, 0.4 Hz, 1H, H-3a), 2.77 (dddd, J = 18.9, 7.4, 2.6, 0.7 Hz, 1H, H-3b), 2.60 (dddd, J = 15.1, 9.6, 7.4, 3.7 Hz, 1H, H-4a), 2.38 (dddd, J = 15.0, 8.3, 4.6, 2.6 Hz, 1H, H-4b), 1.86 (s, 3H, Me). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ = 168.92 (C-2), 144.95 (C-1'), 128.45 (C-3', C-5'), 128.04 (C-2', C-6'), 124.26 (C-4'), 86.08 (C-6), 34.52 (C-5), 28.64 (C-4), 28.48 (C-3), 27.69 (Me). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺: 317.00385; observado: 317.00447.



(5*R,6*S**)-5-Yodo-6-metil-6-feniltetrahidro-2H-piran-2-ona (134b).**

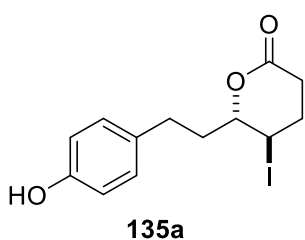
Apariencia: Aceite traslúcido, fotosensible. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3446 (bw), 2983 (m), 2922 (m), 1733 (s), 1612 (m), 1495 (w), 1442 (m), 1377 (w), 1347 (w), 1329 (w), 1237 (s), 1146 (s), 1076 (m), 1043 (s), 930 (w), 905 (w), 884 (w), 762 (s), 699 (s) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.42 – 7.28 (m, 5H, Ph), 4.94 (ddt, J = 3.4, 0.6 Hz, 1H, H-5), 2.94 (dddd, J = 19.0, 10.4, 8.2, 0.4 Hz, 1H, H-3a), 2.53 (dddd, J = 19.1, 7.2, 2.1, 0.8 Hz, 1H, H-3b), 2.07 (dddd, J = 15.0, 8.2, 3.8, 2.0 Hz, 1H, H-4a), 1.95 (dddd, J = 15.0, 10.4, 7.2, 3.4 Hz, 1H, H-4b), 1.82 (s, 3H, Me). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ = 169.67 (C-2), 141.33 (C-1'), 129.31 (C-3', C-5'), 128.22 (C-4'), 124.52

¹²³ En espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono, solo se describen las señales del diastereoisómero mayoritario.



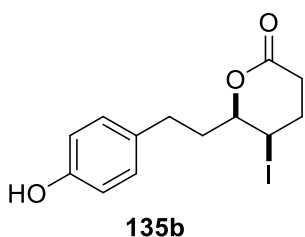
(C-2', C-6'), 86.70 (C-6), 35.29 (C-5), 34.19 (Me), 28.50 (C-4), 27.94 (C-3). **HRMS (DART)** m/z calculado para $C_{12}H_{14}IO_2$ $[M + H]^+$: 317.00385; observado: 317.00470.

6-(4-Hidroxifenetil)-5-yodotetrahidro-2H-piran-2-ona (135). Compuestos obtenidos siguiendo el método A, partiendo de 0.11 g (0.609 mmol) del alcohol alílico **95c** y 0.23 g (1.218 mmol) de ácido yodoacético (**127b**). Generándose 0.15 g (70% rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**135a**) y *cis* (**135b**), en un r. d. = 1:1.2:



(5*R,6*S**)-6-(4-Hidroxifenetil)-5-yodotetrahidro-2H-piran-2-ona (135a).**

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 143-144 °C). **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3368 (bm), 3018 (w), 2923 (s), 2852 (m), 1716 (s), 1613 (m), 1596 (w), 1514 (s), 1450 (m), 1360 (m), 1228 (s), 1173 (m), 1057 (m), 1025 (m), 986 (w), 923 (w), 883 (w), 829 (m), 759 (w), 716 (w) cm^{-1} . **RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆)** δ = 8.13 (s, 1H, OH), 7.13 – 7.02 (m, 2H, H-2'', H-6''), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 4.53 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H, H-6), 4.45 (td, J = 8.5, 4.7 Hz, 1H, H-5), 2.77 (ddd, J = 14.5, 10.1, 4.9 Hz, 1H, H-2'a), 2.70 – 2.59 (m, 3H, H-3, H-2'b), 2.57 – 2.49 (m, 1H, H-4a), 2.47 – 2.36 (m, 1H, H-4b), 2.28 (dddd, J = 14.2, 9.9, 6.9, 2.9 Hz, 1H, H-1'a), 2.03 – 1.94 (m, 1H, H-1'b). **RMN ¹³C (126 MHz, acetona-*d*₆)** δ = 169.48 (C-2), 156.55 (C-4''), 132.51 (C-1''), 130.18 (C-2'', C-6''), 116.09 (C-3'', C-5''), 84.41 (C-6), 37.79 (C-1), 32.50 (C-4), 31.24 (C-3), 30.62 (C-2'), 25.31 (C-5). **HRMS (ESI)** m/z calculado para $C_{13}H_{15}INaO_3$ $[M + Na]^+$: 368.995808; observado: 368.980980.

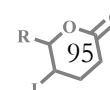


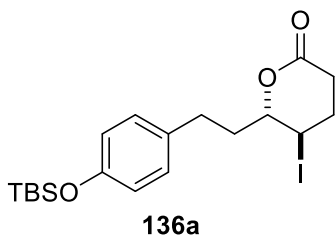
(5*R,6*R**)-6-(4-Hidroxifenetil)-5-yodotetrahidro-2H-piran-2-ona (135b).**

Apariencia: Sólido amarillo (p. f. = 139-140 °C). **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3349 (bm), 3018 (m), 2924 (s), 2853 (m), 1712 (s), 1612 (w), 1595 (w), 1514 (s), 1447 (m), 1357 (m), 1243 (s), 1173 (m), 1116 (w), 1090 (w), 1056 (m), 922 (w), 887 (w), 830 (m), 760 (w) cm^{-1} . **RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆)** δ = 8.14 (s, 1H, OH), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 4.82 (td, J = 3.4, 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.58 (ddd, J = 7.2, 5.2, 1.9 Hz, 1H, H-6), 2.79 – 2.60 (m, 4H, H-3, H-2'), 2.57 – 2.47 (m, 1H, H-4a), 2.30 (ddt, J = 14.9, 7.2, 3.1 Hz, 1H, H-4b), 1.96 (dddd, J = 13.9, 9.0, 7.8, 6.2 Hz, 1H, H-1'a), 1.80 (dddd, J = 13.7, 9.2, 7.2, 5.1 Hz, 1H, H-1'b). **RMN ¹³C (126 MHz, acetona-*d*₆)** δ = 168.83 (C-2), 156.59 (C-4''), 132.52 (C-1''), 130.17 (C-2'', C-6''), 116.12 (C-3''), 116.03 (C-5''), 80.79 (C-6), 40.86 (C-1'), 34.14 (C-5), 31.65 (C-4), 30.35 (C-2'), 28.88 (C-3). **HRMS (ESI)** m/z calculado para $C_{13}H_{15}INaO_3$ $[M + Na]^+$: 368.995808; observado: 368.991071.

6-(4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)fenetil)-5-yodotetrahidro-2H-piran-2-ona (136).

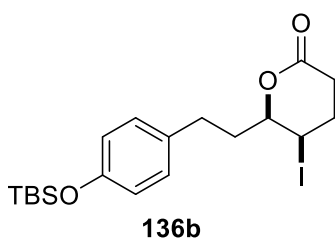
Preparados a partir de 0.1 g (0.342 mmol) del alcohol alílico **95d** y 0.13 g (0.683 mmol) de ácido yodoacético (**127b**), siguiendo el método A, obteniendo 0.11g (61% de rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**136a**) y *cis* (**136b**), con un r. d. = 1:1.2:





(5R*,6S*)-6-(4-((tert-Butildimetilsilil)oxi)fenetil)-5-yodotetrahidro-2H-piran-2-ona (136a).

Apariencia: Aceite verde. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2955 (m), 2929 (m), 2895 (m), 2857 (m), 1742 (s), 1609 (m), 1510 (s), 1471 (w), 1462 (w), 1387 (w), 1361 (w), 1334 (w), 1254 (s), 1202 (m), 1170 (m), 1053 (w), 1028 (m), 914 (s), 839 (s), 780 (m) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 4.45 (td, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H, H-6), 4.09 (td, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H, H-5), 2.83 (ddd, J = 14.3, 9.9, 4.9 Hz, 1H, H-2'a), 2.73 – 2.62 (m, 2H, H-3a, H-2'b), 2.57 (dd, J = 8.2, 6.1 Hz, 1H, H-3b), 2.54 – 2.44 (m, 1H, H-4a), 2.42 – 2.27 (m, 2H, H-4b, H-1'a), 2.00 (dddd, J = 14.3, 9.3, 8.6, 4.8 Hz, 1H, H-1'b), 0.98 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.19 (s, 6H, Me_2Si). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ = 169.99 (C-2), 154.10 (C-4''), 133.20 (C-1''), 129.50 (C-2'', C-6''), 120.21 (C-4'', C-5''), 84.06 (C-6), 36.75 (C-1'), 32.07 (C-4), 30.92 (C-3), 30.01 (C-2'), 25.83 (*t*-BuSi), 22.68 (C-5), 18.32 (CSi), -4.29 (Me_2Si). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{IO}_3\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 461.10089; observado: 461.10163.

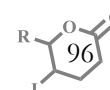


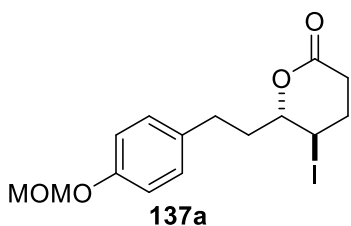
(5R*,6R*)-6-(4-((tert-Butildimetilsilil)oxi)fenetil)-5-yodotetrahidro-2H-piran-2-ona (136b).

Apariencia: Aceite verde. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2954 (m), 2929 (m), 2895 (m), 2857 (m), 1740 (s), 1608 (w), 1510 (s), 1471 (w), 1462 (w), 1448 (w), 1359 (w), 1254 (s), 1207 (w), 1170 (w), 1092 (w), 1055 (m), 1010 (w), 916 (s), 839 (s), 781 (m) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 4.43 (dddd, J = 4.0, 3.3, 2.1, 0.8 Hz, 1H, H-5), 3.39 (ddd, J = 8.0, 4.8, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.90 (ddd, J = 18.7, 10.8, 7.9 Hz, 1H, H-3a), 2.76 – 2.60 (m, 3H, H-3b, H-2''), 2.38 – 2.21 (m, 2H, H-4), 2.18 – 2.06 (m, 1H, H-1'a), 1.78 (dddd, J = 14.1, 8.5, 7.7, 4.8 Hz, 1H, H-1'b), 0.98 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.19 (s, 6H, Me_2Si). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ = 168.82 (C-2), 154.04 (C-4''), 132.92 (C-1''), 129.32 (C-2'', C-6''), 120.09 (C-3'', C-5''), 80.40 (C-6), 39.56 (C-1'), 30.82 (C-4), 30.24 (C-5), 29.64 (C-2'), 28.27 (C-3), 25.66 (*t*-BuSi), 18.15 (CSi), -4.44 (Me_2Si). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{IO}_3\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 461.10089; observado: 461.10212.

5-Yodo-6-(4-(metoximetoxi)fenetil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (137).^[124] Siguiendo las condiciones del método A, partiendo de 0.1 g (0.449 mmol) del alcohol alílico **95e** y 0.17 g (0.899 mmol) de ácido yodoacético (**127b**), se obtuvieron 0.11 g (64% rendimiento global) de la mezcla separable de diasterisómeros *trans* (**137a**) y *cis* (**137b**), en un r. d. = 1:1:

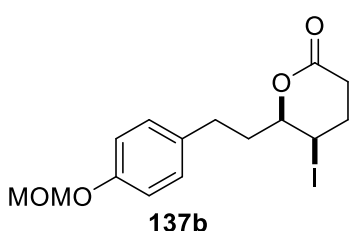
¹²⁴ Compuestos preparados por la M. en C. Maricela Morales Chamorro.





(5R*,6S*)-5-Yodo-6-(4-(metoximetoxi)fenetil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (137a).

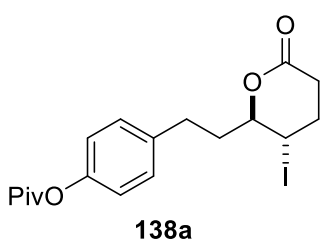
Apariencia: aceite traslúcido. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3445 (m), 2951 (m), 2925 (m), 2852 (w), 1733 (s), 1611 (w), 1510 (s), 1452 (w), 1232 (s), 1199 (m), 1151 (s), 1077 (m), 1004 (s), 921 (w), 831 (s) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.18 – 7.05 (m, 4H, H-2', H-6'), 7.02 – 6.92 (m, 4H, H-3', H-5'), 5.15 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H-1'''), 4.47 (td, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H, H-6), 4.17 – 4.03 (m, 1H, H-5), 3.48 (d, J = 1.6 Hz, 3H, O-Me), 2.88-2.79 (m, 1H, H-1a''), 2.77 – 2.28 (m, 5H, H-2a'', H-3, H-4), 2.13 – 1.84 (m, 2H, H-1b'', H-2b''). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 169.92 (C-2), 155.75 (C-4'), 133.93 (C-1'), 129.56 (C-2', C-6'), 116.51 (C-3', C-5'), 94.64 (C-1'''), 83.95 (C-6), 56.06 (O-Me), 36.77 (C-2''), 32.08 (C-4), 30.92 (C-3), 29.95 (C-1''), 22.61 (C-5). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{IO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 391.04063; obtenido: 391.04137.



(5R*,6R*)-5-Yodo-6-(4-(metoximetoxi)fenetil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (137b).

Apariencia: Aceite traslúcido. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3446 (m), 2951 (s), 2826 (m), 1736 (w), 1510 (s), 1446 (w), 1353 (w), 1234 (s), 1198 (m), 1151 (s), 1078 (m), 1056 (m), 1003 (s), 920 (m), 829 (m) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.15 – 7.05 (m, 4H, H-2', H-6'), 7.02 – 6.91 (m, 4H, H-3', H-5'), 5.15 (s, 2H, H-1'''), 4.49 – 4.38 (m, 1H, H-5), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.41 (ddd, J = 8.2, 4.7, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.90 (ddd, J = 18.7, 10.6, 8.1 Hz, 1H, H-3a), 2.78 – 2.60 (m, 3H, H-3b, H-1''), 2.36 – 2.23 (m, 2H, H-4), 2.17-2.08 (m, 1H, H-2a''), 1.82 – 1.73 (m, 1H, H-2b''). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 168.95 (C-2), 155.81 (C-4'), 133.85 (C-1'), 129.55 (C-2', C-6'), 116.56 (C-3', C-5'), 94.62 (C-1'''), 80.44 (C-6), 56.08 (O-Me), 39.77 (C-2''), 30.91 (C-4), 30.39 (C-5), 29.74 (C-1''), 28.38 (C-3). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{IO}_4$: 391.04063 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; observado: 391.04027.

Pivalato de 4-(2-(3-yodo-6-oxotetrahidro-2H-piran-2-il)etil)fenilo (138). Compuestos obtenidos siguiendo el método A, partiendo de 0.11 g (0.415 mmol) del alcohol alílico **95f** y 0.15 g (0.831 mmol) de ácido yodoacético, generándose 0.14 g (79% rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**138a**) y *cis* (**138b**), con un r. d. = 1:1.5:

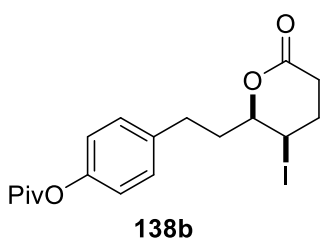


Pivalato de 4-(2-((2R*,3S*)-3-yodo-6-oxotetrahidro-2H-piran-2-il)etil)fenilo (138a).

Apariencia: Sólido amarillo claro (p. f. = 73-74 °C). **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3034 (w), 2970 (m), 2929 (m), 2872 (w), 1745 (s), 1605 (w), 1507 (m), 1479 (m), 1456 (m), 1417 (w), 1395 (w), 1366 (w), 1335 (w), 1278 (m), 1244 (m), 1199 (s), 1166 (s), 1100 (s), 1054 (m), 1028 (m), 985 (w), 941 (w), 896 (w), 854 (w), 794 (w), 759 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-3, H-5), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-2, H-6), 4.46 (td, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H-2''), 4.09 (td, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H H-3''), 2.89 (ddd, J = 14.3, 10.0, 4.7 Hz, 1H, H-1'a), 2.79 – 2.71 (m, 1H, H-1'b), 2.71 – 2.63 (m, 1H, H-5'a), 2.57 (td, J = 9.3, 8.9,



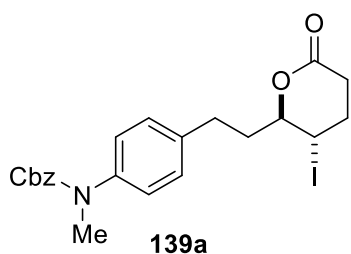
6.2 Hz, 1H, H-5''b), 2.53 – 2.46 (m, 1H, H-4''a), 2.43 – 2.31 (m, 2H, H-2'a, H-4''b), 2.01 (dtd, $J = 14.1, 9.2, 4.7$ Hz, 1H, H-2'b), 1.35 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 177.28$ (C-1'''), 169.84 (C-6''), 149.54 (C-1), 137.82 (C-4), 129.47 (C-3, C-5), 121.60 (C-2, C-6), 83.79 (C-2''), 39.12 (C-2'''), 36.58 (C-2'), 32.13 (C-4''), 30.96 (C-5''), 30.17 (C-1'), 27.23 (*t*-Bu), 22.50 (C-3''). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{IO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 431.07193; observado: 431.07196.



Pivalato de 4-(2-((2R*,3R*)-3-yodo-6-oxotetrahidro-2H-piran-2-il)etil)fenilo (138b).

Apariencia: Aceite verde. **IR (película)** $\tilde{\nu} = 3033$ (w), 2971 (m), 2932 (m), 2871 (w), 1744 (s), 1605 (w), 1507 (m), 1479 (m), 1451 (m), 1415 (w), 1396 (m), 1350 (m), 1278 (m), 1237 (s), 1199 (s), 1166 (s), 1122 (s), 1056 (m), 1029 (m), 1018 (m), 922 (w), 896 (m), 853 (w), 794 (w), 759 (m) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** $\delta = 7.20$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-3, H-5), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-2, H-6), 4.43 (q, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-3''), 3.41 (ddd, $J = 8.4, 4.3, 1.9$ Hz, 1H, H-2''), 2.90 (ddd, $J = 18.7, 10.6, 8.1$ Hz, 1H, H-5''a), 2.85 – 2.73 (m, 2H, H-1'), 2.67 (ddd, $J = 18.9, 6.6, 3.0$ Hz, 1H, H-5''b), 2.38 – 2.23 (m, 2H, H-4''), 2.16 (dtd, $J = 14.1, 8.1, 5.9$ Hz, 1H, H-2'a), 1.79 (dtd, $J = 14.2, 8.2, 4.2$ Hz, 1H, H-2'b), 1.35 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 177.39$ (C-1'''), 168.91 (C-6''), 149.67 (C-1), 137.82 (C-4), 129.52 (C-3, C-5), 121.73 (C-2, C-6), 80.27 (C-2''), 39.69 (C-2'), 39.18 (C-2'''), 30.93 (C-4''), 30.31 (C-3''), 29.99 (C-1'), 28.39 (C-5''), 27.26 (*t*-Bu). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{IO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 431.07193; observado: 431.07199.

(4-(2-(3-Yodo-6-oxotetrahidro-2H-piran-2-il)etil)fenil)(metil)carbamato de bencilo (139).^[125] Preparados a partir de 0.1 g (0.307 mmol) del alcohol alílico **95g** y 0.11g (0.614 mmol) de ácido yodoacético (**127b**), siguiendo el método A, obteniendo 0,09 g (61% rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**139a**) y *cis* (**139b**), en un r. d. = 1:1.2:



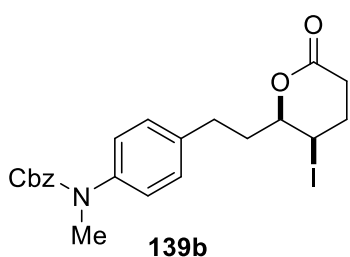
(4-(2-((2R*,3S*)-3-Yodo-6-oxotetrahidro-2H-piran-2-il)etil)fenil)(metil)carbamato de bencilo (139a).

Apariencia: Aceite incoloro. **IR (película)** $\tilde{\nu} = 3458$ (bw), 3032 (m), 2952 (s), 2925 (s), 1734 (s), 1696 (s), 1513 (m), 1451 (m), 1385 (m), 1345 (s), 1246 (m), 1149 (s), 1110 (w), 1025 (m), 841 (w), 732 (s), 696 (s), 598 (m), 573 (m), 528 (m) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** $\delta = 7.35-7.28$ (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 7.18 (bs, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6') 5.16 (s, 2H, CH_2 -Ph), 4.47 (td, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H, H-2'''), 4.18 – 4.03 (m, 1H, H-3'''), 3.31 (s, 3H, N-Me), 2.90 (ddd, $J = 13.8, 10.1, 4.8$ Hz, 1H, H-4a'''), 2.80 – 2.46 (m, 4H, H-4b''', H-5''', H-2a''), 2.45 – 2.31 (m, 2H, H-1a'', H-2b''), 2.10 – 1.95 (m, 1H, H-1b''). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 169.86$ (C-6'''), 165.54 (C-1), 141.49 (C-1'), 138.47 (C-4'), 136.75 (C-1), 129.04 (C-2', C-6'), 128.53 (C-3, C-5), 128.01 (C-2, C-6), 127.82 (C-4), 125.95 (C-3', C-5'), 83.91 (C-2'''), 67.39 (C-Ph), 37.91

¹²⁵ Compuestos preparados por la M. en C. Maricela Morales Chamorro.



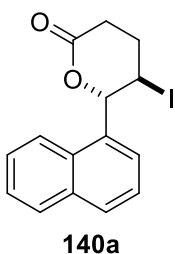
(Me), 36.53 (C-1''), 32.17 (C-2''), 30.99 (C-5'''), 30.30 (C-4'''), 22.48 (C-3'''). **HRMS (DART)** m/z calculado para $C_{22}H_{25}INO_4$ $[M + H]^+$: 494.08283; observado: 494.08284.



(4-(2-((2R*,3R*)-3-Yodo-6-oxotetrahidro-2H-piran-2-il)etil)fenil)(metil)carbamato de bencilo (139b).

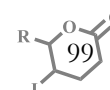
Apariencia: Aceite translucido. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3458 (bw), 3032 (m), 2949 (s), 2927 (s), 2861 (m), 1735 (s), 1609 (w), 1513 (s), 1445 (m), 1386 (m), 1345 (s), 1237 (m), 1207 (w), 1149 (s), 1111 (w), 1053 (s), 1010 (m), 920 (w), 840 (m), 762 (m), 733 (s), 696 (s), 598 (w), 574 (w), 537 (m) cm^{-1} . **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.35-7.27 (m, 5H, H-2 Bn, H-3 Bn, H-4 Bn, H-5 Bn, H-6 Bn), 7.18 (bs, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6') 5.16 (s, 2H, CH_2 -Ph), 4.44 (q, J = 3.0 Hz, 1H, H-3'''), 3.42 (ddd, J = 8.3, 4.5, 2.0 Hz, 1H, H-2'''), 3.30 (s, 3H, N-Me), 2.98 – 2.59 (m, 4H, H-4''', H-5'''), 2.32 – 2.14 (m, 3H, H-2'', H-1a''), 1.82 – 1.79 (m, 1H, H-1b''). **RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$)** δ = 168.86 (C-6'''), 165.53 (C-1), 141.59 (C-1'), 138.37 (C-4'), 136.71 (C-1), 129.02 (C-2', C-6'), 128.53 (C-3, C-5), 128.04 (C-2, C-6), 127.83 (C-4), 125.97 (C-3', C-5'), 80.38 (C-2'''), 67.41 (C-Ph), 39.57 (C-1''), 37.88 (Me), 30.90 (C-2''), 30.30 (C-4'''), 30.09 (C-3'''), 28.38 (C-5'''). **HRMS (DART)** m/z calculado para $C_{22}H_{25}INO_4$ $[M + H]^+$: 494.08283; observado: 494.08289.

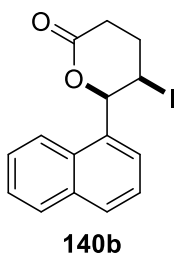
5-Yodo-6-(naftalen-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona (140). Siguiendo las condiciones del método A, partiendo de 0.1 g (0.543 mmol) del alcohol alílico **95h** y 0.2 g (1.086 mmol) de **127b**, se obtuvo 0.06 g (30% de rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**140a**) y *cis* (**140b**), en un r. d. = 1.5:1:



(5R*,6S*)-5-Yodo-6-(naftalen-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona (140a).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 123-125 °C, descomposición). **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2952 (s), 2918 (s), 2850 (s), 1702 (s), 1598 (w), 1513 (w), 1466 (m), 1410 (m), 1350 (w), 1331 (w), 1298 (m), 1244 (m), 1195 (m), 1133 (w), 1065 (w), 1011 (m), 962 (m), 939 (m), 911 (m), 777 (m), 731 (m) cm^{-1} . **RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$)** δ = 7.94 – 7.85 (m, 3H, H-4', H-5', H-8'), 7.61 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.5 Hz, 1H, H-6'), 7.54 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H-3'), 7.49 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H, H-7'), 7.43 (dt, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H, H-2'), 6.45 (d, J = 4.6 Hz, 1H, H-6), 4.79 (q, J = 4.9 Hz, 1H, H-5), 3.02 (dt, J = 18.5, 8.2 Hz, 1H, H-3a), 2.83 (dtd, J = 18.4, 5.1, 0.5, 1H, H-3b), 2.19 (ddd, J = 8.6, 5.4, 4.5 Hz, 2H, H-4). **RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$)** δ = 169.09 (C-2), 134.03 (C-10'), 133.77 (C-9'), 129.87 (C-4', C-1'), 129.47 (C-5'), 127.27 (C-6'), 126.30 (C-3'), 125.28 (C-7'), 124.44 (C-2'), 122.48 (C-8'), 85.59 (C-6), 29.83 (C-3), 28.34 (C-4), 24.03 (C-5). **HRMS (DART)** m/z calculado para $C_{15}H_{14}IO_2$ $[M + H]^+$: 353.00385; observado: 353.00431.

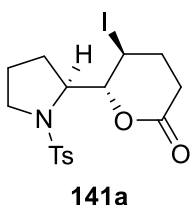




(5R*,6R*)-5-Yodo-6-(naftalen-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona (140b).

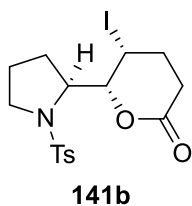
Apariencia: Sólido amarillo (p. f. = 109-111 °C, descomposición). **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2919 (m), 2850 (m), 1740 (s), 1598 (w), 1511 (w), 1445 (w), 1410 (w), 1334 (m), 1304 (m), 1242 (m), 1228 (m), 1193 (m), 1164 (m), 1133 (w), 1095 (m), 1059 (m), 1015 (w), 953 (w), 915 (m), 901 (w), 798 (m), 786 (m), 774 (m), 732 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-4'), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 7.74 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H, H-6'), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-8'), 7.58 – 7.47 (m, 3H, H-2', H-3', H-7'), 5.50 (s, 1H, H-6), 4.99 (q, J = 2.7 Hz, 1H, H-5), 3.18 – 3.05 (m, 1H, H-3a), 2.91 (ddd, J = 18.9, 7.3, 1.9 Hz, 1H, H-3b), 2.73 (dddd, J = 14.5, 10.9, 7.4, 3.7 Hz, 1H, H-4a), 2.52 (dddd, J = 14.9, 8.0, 3.7, 1.6 Hz, 1H, H-4b). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ = 169.15 (C-2), 133.61 (C-10'), 133.31 (C-9'), 129.76 (C-4'), 129.30 (C-5'), 128.91 (C-1'), 126.84 (C-3'), 125.73 (C-7'), 125.40 (C-2'), 125.30 (C-6'), 120.90 (C-8'), 79.57 (C-6), 32.27 (C-5), 31.15 (C-4), 28.70 (C-3). **HRMS (DART)** m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{IO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 353.00385; found: 353.00429.

5-Yodo-6-((S)-1-tosilpirrolidin-2-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona (141). Siguiendo las condiciones del método A, partiendo de 0.2 g (0.406 mmol) del alcohol alílico **95j** y 0.15 g (0.812 mmol) de ácido yodoacético, se obtuvieron 0.13 g (72% de rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**141a**) y *cis* (**141b**), en un r. d. = 1:1.6:



(-)-(5S,6R)-5-Yodo-6-((S)-1-tosilpirrolidin-2-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona (141a).

Apariencia: Sólido amarillo (p. f. = 127-129 °C), $[\alpha]_D^{25} = -42.0$ (c 5.9, CHCl_3). **IR (KBr)** $\tilde{\nu}$ = 3421 (w), 2956 (w), 2924 (m), 2885 (w), 1744 (s), 1597 (w), 1451 (w), 1343 (m), 1195 (m), 1159 (s), 1091 (m), 1051 (m), 988 (w), 817 (w), 666 (s) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.80 – 7.68 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7.41 – 7.30 (m, 2H, H-3'', H-5''), 5.11 (dt, J = 4.5, 2.1 Hz, 1H, H-5), 3.77 – 3.71 (m, 1H, H-2''), 3.57 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 1H, H-6), 3.50 – 3.42 (m, 1H, H-5'a), 3.27 – 3.18 (m, 1H, H-5b), 2.93 (ddd, J = 18.7, 10.0, 8.5 Hz, 1H, H-3a), 2.70 (ddd, J = 18.4, 7.5, 2.7 Hz, 1H, H-3b), 2.45 (s, 3H, Me), 2.44 – 2.31 (m, 2H, H-4), 2.29 – 2.14 (m, 1H, H-3'a), 1.86 – 1.69 (m, 1H, H-4'a), 1.57 (dtt, J = 12.8, 7.4, 3.9 Hz, 1H, H-4'b), 1.48 – 1.29 (m, 1H, H-3'b). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ = 168.84 (C-2), 144.29 (C-1''), 133.82 (C-4''), 130.11 (C-2'', C-6''), 127.89 (C-3'', C-5''), 82.20 (C-6), 64.38 (C-2''), 49.96 (C-5'), 31.33 (C-4), 30.02 (C-5), 28.76 (C-3), 26.74 (C-3'), 24.42 (C-4'), 21.74 (Me). **HRMS (FAB $^+$)** m/z calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NSO}_2\text{I}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 450.02360; observado: 450.02480.



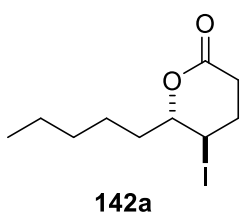
(-)-(5R,6R)-5-Yodo-6-((S)-1-tosilpirrolidin-2-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona (141b).

Apariencia: Sólido blanco-amarillo (p. f. = 168-169 °C), $[\alpha]_D^{25} = -58.4$ (c 6.8, CHCl_3). **IR (KBr)** $\tilde{\nu}$ = 3421 (w), 2956 (m), 2924 (m), 1740 (s), 1455 (w), 1341 (s), 1203 (m), 1158 (s), 1090 (s), 1022 (m), 817 (w), 665 (s) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 4.88 (dd, J = 8.1, 4.4 Hz, 1H, H-6), 4.34 – 4.27 (m, 1H, H-5), 4.12 – 4.05 (m, 1H, H-2''), 3.53 – 3.42 (m, 1H, H-5'a), 3.27 (dt, J = 10.9, 6.8 Hz, 1H, H-5'b), 2.85 – 2.74 (m, 1H,



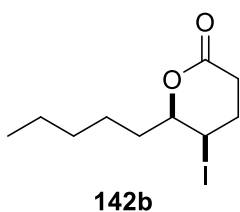
H-4a), 2.65 – 2.57 (m, 1H, H-4b), 2.57 – 2.49 (m, 1H, H-3a), 2.45 (s, 3H, Me), 2.44 – 2.36 (m, 1H, H-3b), 1.92 – 1.81 (m, 2H, H-3'a, H-4'a), 1.59 – 1.39 (m, 2H, H-3'b, H-4'b). **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ = 169.32 (C-2), 144.11 (C-1''), 134.13 (C-4''), 130.05 (C-2'', C-6''), 127.85 (C-3'', C-5''), 85.87 (C-6), 61.78 (C-2'), 49.72 (C-5'), 30.92 (C-3), 30.55 (C-4), 26.22 (C-3'), 24.37 (C-4'), 21.72 (Me), 19.12 (C-5). **HRMS (FAB⁺)** m/z calculado para C₁₆H₂₁NSO₂I [M + H]⁺: 450.0236; observado: 450.0237.

5-Yodo-6-pentiltetrahidro-2H-piran-2-ona (142). Compuestos obtenidos por el método B, partiendo de 0.08 g (0.651 mmol) del alcohol alílico **95k** y 0.24 g (1.303 mmol) de ácido yodoacético (**127b**), generándose 0.12 g (54 % de rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**142a**) y *cis* (**142b**), en un r. d. = 1:1:



(5*R,6*S**)-5-Yodo-6-pentiltetrahidro-2H-piran-2-ona (142a).**

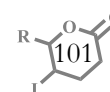
Apariencia: Aceite traslúcido, volátil. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2954 (s), 2926 (s), 2857 (m), 1738 (s), 1457 (m), 1415 (w), 1381 (m), 1335 (m), 1246 (m), 1198 (m), 1172 (m), 1142 (m), 1114 (m), 1053 (m), 1020 (m), 942 (w), 912 (w), 884 (w), 732 (m) cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 4.51 (td, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H, H-6), 4.12 (td, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H, H-5), 2.76 – 2.64 (m, 1H, H-3a), 2.61 – 2.45 (m, 2H, H-3b, H-4a), 2.43 – 2.29 (m, 1H, H-4b), 2.01 (dddd, J = 13.9, 10.6, 5.6, 3.0 Hz, 1H, H-1'a), 1.75 (dddd, J = 14.3, 10.3, 8.1, 4.8 Hz, 1H, H-1'b), 1.59 – 1.50 (m, 1H, H-3'a), 1.48 – 1.24 (m, 5H, H-2', H-3'b, H-4'), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H-5'). **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ = 170.02 (C-2), 85.05 (C-6), 34.76 (C-1'), 31.88 (C-4), 31.36 (C-2'), 30.77 (C-3), 24.16 (C-3'), 22.92 (C-5), 22.49 (C-4'), 14.04 (C-5'). **HRMS (DART)** m/z calculado para C₁₀H₁₈IO₂ [M + H]⁺: 297.03515; observado: 297.03546.

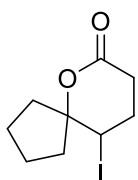


(5*R,6*R**)-5-Yodo-6-pentiltetrahidro-2H-piran-2-ona (142b).**

Apariencia: Aceite amarillo, volátil. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2955 (s), 2926 (s), 2857 (m), 1736 (s), 1447 (m), 1411 (m), 1378 (m), 1352 (m), 1240 (s), 1200 (m), 1113 (m), 1045 (s), 921 (w), 762 (w) cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 4.49 (q, J = 2.9 Hz, 1H, H-5), 3.45 (ddd, J = 7.5, 5.7, 1.9 Hz, 1H, H-6), 2.90 (ddd, J = 18.7, 10.1, 8.6 Hz, 1H, H-3a), 2.68 (ddd, J = 18.8, 5.7, 3.7 Hz, 1H, H-3b), 2.41 – 2.28 (m, 2H, H-4), 1.86 – 1.71 (m, 1H, H-1'a), 1.64 – 1.48 (m, 1H, H-1'b), 1.47 – 1.24 (m, 6H, H-2', H-3', H-4'), 0.90 (t, J = 6.5 Hz, 3H, H-5'). **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ = 169.24 (C-2), 81.88 (C-6), 37.75 (C-1'), 31.48 (C-4), 30.92 (C-2'), 30.60 (C-5), 28.41 (C-2), 24.19 (C-3'), 22.54 (C-4'), 14.05 (C-5'). **HRMS (DART)** m/z calculado para C₁₀H₁₈IO₂ [M + H]⁺: 297.03515; observado: 297.03596.

10-Yodo-6-oxaespиро[4.5]decan-7-ona (143). Obtenido por medio del método B en 25% de rendimiento (0.17 g de **143** generados), partiendo de 0.08 g (0.713 mmol) del alcohol alílico **95l** y 0.26 g (1.426 mmol) ácido yodoacético:

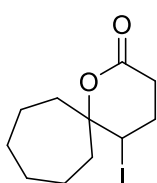




143

Apariencia: Aceite, altamente fotosensible. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2955 (m), 2923 (m), 2870 (m), 1730 (s), 1626 (m), 1434 (m), 1344 (m), 1251 (m), 1205 (m), 1163 (s), 1062 (m), 1028 (s), 991 (m), 913 (w), 884 (w), 765 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 4.53 – 4.46 (dd, J = 4.3 Hz, 1H, H-5), 2.90 (ddd, J = 18.8, 9.3, 8.1 Hz, 1H, H-3a), 2.65 (dddd, J = 18.8, 7.3, 3.2, 0.7 Hz, 1H, H-3b), 2.45 – 2.35 (m, 1H, H-4a), 2.34 – 2.26 (m, 1H, H-4b), 2.13 – 1.99 (m, 3H, H-7a, H-8a, H-10a), 1.97 – 1.77 (m, 4H, H-7b, H-8b, H-9a, H-10b), 1.75 – 1.61 (m, 1H, H-9b). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ = 169.25 (C-2), 94.63 (C-6), 42.09 (C-7), 38.36 (C-10), 32.44 (C-5), 29.94 (C-4), 28.39 (C-3), 25.64 (C-8), 23.38 (C-9). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 281.000385; observado: 281.00322.

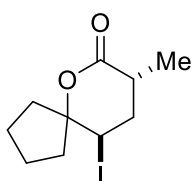
5-Yodo-1-oxaespiro[5.6]dodecan-2-ona (144). Sintetizado por medio del método B, partiendo de 0.10 g (0.713 mmol) del alcohol alílico **95n** y 0.26 g (1.427 mmol) de **127b**. Se obtuvieron 0.17 g de **144** (80% de rendimiento):



144

Apariencia: Aceite, fotosensible. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2925 (s), 2856 (m), 1732 (s), 1455 (m), 1346 (w), 1331 (w), 1247 (m), 1200 (w), 1165 (m), 1023 (m), 918 (w), 881 (w), 834 (w), 768 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 4.50 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 1H, H-5), 2.83 (dt, J = 18.5, 7.9 Hz, 1H, H-3a), 2.68 – 2.57 (m, 1H, H-3b), 2.51 (dtd, J = 15.2, 7.6, 4.0 Hz, 1H, H-4a), 2.38 (dddd, J = 14.9, 8.2, 6.5, 4.5 Hz, 1H, H-4b), 2.13 – 1.94 (m, 4H, H-7, H-12), 1.83 – 1.59 (m, 4H, H-8a, H-9a, H-10a, H-11a), 1.60 – 1.42 (m, 4H, H-8b, H-9b, H-10b, H-11b). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ = 169.36 (C-2), 87.57 (C-6), 41.69 (C-7), 38.95 (C-12), 34.40 (C-5), 29.29 (C-4), 29.25 (C-8), 28.94 (C-3, C-11), 22.65 (C-9), 22.36 (C-10). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 309.03515; observado: 309.03595.

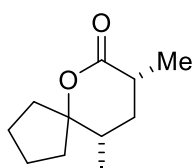
10-Yodo-8-metil-6-oxaespiro[4.5]decan-7-ona (145). Preparados a partir de 0.10 g (0.891 mmol) de alcohol alílico **95i** y 0.36 g (1.783 mmol) de ácido 2-yodopropiónico (**127c**), siguiendo el método A, obteniendo 0.21 g (79% de rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**145a**) y *cis* (**145b**), en un r. d. = 1.2:1:



145a

(8*R,10*R**)-10-Yodo-8-metil-6-oxaespiro[4.5]decan-7-ona (145a).**

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 47-48 °C). **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2958 (m), 2926 (m), 2874 (m), 2853 (m), 1731 (s), 1453 (m), 1378 (m), 1344 (m), 1303 (w), 1237 (m), 1208 (m), 1157 (m), 1053 (m), 1010 (m), 982 (w), 925 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 4.51 (dd, J = 3.8 Hz, 1H, H-10), 3.05 (dp, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H, H-8), 2.42 – 2.31 (m, 1H, H-9a), 2.14 – 1.99 (m, 4H, H-1a, H-2a, H-4a, H-9b), 1.97 – 1.76 (m, 4H, H-1b, H-2b, H-3a, H-4b), 1.72 – 1.61 (m, 1H, H-3b), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H, Me). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ = 172.98 (C-7), 94.77 (C-5), 43.73 (C-1), 38.97 (C-4), 38.29 (C-9), 33.96 (C-8), 33.29 (C-10), 25.80 (C-2), 23.36 (C-3), 17.02 (Me). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 295.01950; observado: 295.01933.

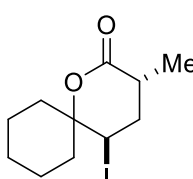


145b

(8R*,10S*)-10-Yodo-8-metil-6-oxaespиро[4.5]decan-7-ona (145b).

Apariencia: Sólido Amarillo (p. f. = 48-49 °C). **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2962 (m), 2934 (m), 2873 (m), 1731 (s), 1452 (m), 1434 (m), 1376 (w), 1340 (m), 1238 (m), 1160 (m), 1088 (w), 1047 (w), 1008 (m), 975 (m), 919 (w), 775 (w), 748 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 4.54 (dd, J = 10.8, 3.9 Hz, 1H, H-10), 2.77 – 2.59 (m, 2H, H-8, H-9a), 2.31 – 2.16 (m, 2H, H-1a, H-9b), 2.14 – 2.06 (m, 1H, H-4a), 2.04 – 1.88 (m, 4H, H-1b, H-2a, H-3a, H-4b), 1.77 – 1.68 (m, 2H, H-2b, H-3b), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H, Me). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ = 173.10 (C-7), 95.04 (C-5), 40.02 (C-9), 39.37 (C-4), 38.17 (C-1), 37.20 (C-8), 29.51 (C-10), 25.05 (C-2), 24.48 (C-3), 17.57 (Me). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 295.01950; observado: 295.01996.

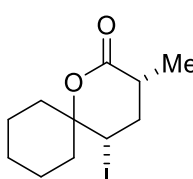
5-Yodo-3-metil-1-oxaespиро[5.5]undecan-2-ona (146). Compuestos obtenidos siguiendo el método A, partiendo de 0.10 g (0.793 mmol) del alcohol alílico **95m** y 0.32 g (1.586 mmol) de ácido 2-yodopropiónico (**127c**). Se generaron 0.20 g (81 % de rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**146a**) y *cis* (**146b**), en un r. d. = 1.3:1:



146a

(3R*,5R*)-5-Yodo-3-metil-1-oxaespиро[5.5]undecan-2-ona (146a).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 58-59 °C). **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2935 (s), 2862 (m), 1733 (s), 1450 (m), 1376 (w), 1354 (w), 1327 (w), 1277 (w), 1224 (m), 1207 (m), 1144 (m), 1096 (w), 1064 (m), 1022 (w), 1064 (m), 983 (w), 936 (w), 748 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 4.56 (dd, J = 4.2 Hz, 1H, H-5), 3.03 (dpd, J = 10.3, 7.2, 0.6 Hz, 1H, H-3), 2.41 (ddd, J = 15.2, 7.4, 4.6 Hz, 1H, H-4a), 2.26 (ddd, J = 15.1, 10.2, 3.8 Hz, 1H, H-4b), 2.07 – 1.98 (m, 1H, H-7a), 1.92 (m, 1H, H-11a), 1.78 – 1.68 (m, 3H, H-8a, H-10a, H-11b), 1.64 – 1.58 (m, 1H, H-7b), 1.57 – 1.44 (m, 3H, H-8b, H-9a, H-10b), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3H, Me), 1.32 – 1.25 (m, 1H, H-9b). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ = 173.10 (C-2), 83.42 (C-6), 40.44 (C-7), 37.02 (C-4), 35.94 (C-11), 35.77 (C-5), 34.03 (C-2), 25.04 (C-9), 22.22 (C-8), 21.72 (C-10), 17.14 (Me). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{IO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 309.03515; observado: 309.03621.

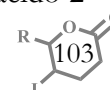


146b

(3R*,5S*)-5-Yodo-3-metil-1-oxaespиро[5.5]undecan-2-ona (146b).

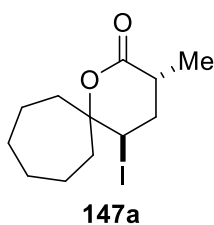
Apariencia: Sólido amarillo (p. f. = 75-76 °C). **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2934 (s), 2863 (m), 1732 (s), 1447 (m), 1374 (w), 1333 (w), 1207 (s), 1150 (m), 1118 (s), 1085 (m), 1032 (m), 970 (m), 926 (w), 871 (w), 695 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 4.32 (dd, J = 12.1, 3.8 Hz, 1H, H-5), 2.67 – 2.54 (m, 2H, H-3, H-4a), 2.43 – 2.32 (m, 1H, H-4b), 2.02 (dddd, J = 14.1, 12.4, 4.5, 1.4 Hz, 2H, H-7a, H-11a), 1.84 – 1.76 (m, 2H, H-8a, H-11b), 1.76 – 1.67 (m, 3H, H-7b, H-8b, H-10a), 1.65 – 1.51 (m, 2H, H-9), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H, Me). 1.24 – 1.16 (m, 1H, H-10b). **RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3)** δ = 173.11 (C-2), 84.41 (C-6), 38.53 (C-4), 38.03 (C-3), 37.04 (C-7), 33.18 (C-11), 31.54 (C-5), 25.24 (C-10), 21.17 (C-8, C-9), 17.25 (Me). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{IO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 309.03515; observado: 309.03647.

5-Yodo-3-metil-1-oxaespиро[5.6]dodecan-2-ona (147). Siguiendo las condiciones del método B, partiendo de 0.10 g (0.713 mmol) del alcohol alílico **95n** y 0.28 g (1.427 mmol) de ácido 2-



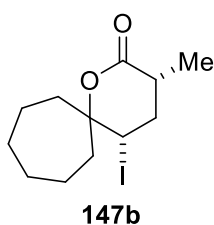


yodopropiónico (**127c**), se obtuvieron 0.18 g (80% rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**147a**) y *cis* (**147b**), en un r. d. = 1:1:



(3*R,5*R**)-5-Yodo-3-metil-1-oxaespиро[5.6]dodecan-2-ona (147a).**

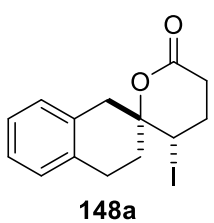
Apariencia: Aceite blanco. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2925 (s), 2854 (m), 1732 (s), 1458 (m), 1378 (w), 1329 (w), 1232 (m), 1148 (m), 1061 (m), 1012 (m), 930 (w) cm^{-1} . **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 4.60 – 4.56 (dd, J = 4.2 Hz, 1H, H-5), 3.01 (dp, J = 10.0, 7.2 Hz, 1H, H-3), 2.45 (ddd, J = 15.1, 7.5, 5.0 Hz, 1H, H-4a), 2.21 (ddd, J = 15.1, 9.9, 4.0 Hz, 1H, H-4b), 2.08 – 1.91 (m, 4H, H-7, H-12), 1.82 – 1.40 (m, 8H, H-8, H-9, H-10, H-11), 1.35 (d, J = 7.1 Hz, 3H, Me). **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ = 173.26 (C-2), 87.95 (C-6), 43.32 (C-7), 39.09 (C-12), 37.57 (C-4), 35.32 (C-5), 34.10 (C-3), 29.46 (C-9), 29.10 (C-10), 22.84 (C-8), 22.43 (C-11), 17.14 (Me). **HRMS (DART)** m/z calculado para C₁₂H₂₀IO₂ [M + H]⁺: 323.05080; observado: 323.05152.



(3*R,5*S**)-5-Yodo-3-metil-1-oxaespиро[5.6]dodecan-2-ona (147b).**

Apariencia: Aceite amarillo pálido. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 2927 (s), 2857 (m), 1733 (s), 1458 (m), 1377 (w), 1337 (w), 1224 (m), 1160 (m), 1106 (w), 1065 (w), 1020 (m), 1006 (m), 952 (w), 936 (w), 905 (w), 756 (w) cm^{-1} . **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 4.32 (dd, J = 12.3, 3.8 Hz, 1H, H-5), 2.65 – 2.53 (m, 2H, H-3, H-4a), 2.39 – 2.29 (m, 1H, H-4b), 2.23 (ddd, J = 15.1, 9.9, 1.9 Hz, 1H, H-7a), 2.16 (ddd, J = 14.7, 10.2, 1.6 Hz, 1H, H-12a), 1.94 – 1.85 (m, 2H, H-7b, H-12b), 1.83 – 1.70 (m, 2H, H-8a, H-11a), 1.69 – 1.48 (m, 6H, H-8b, H-9, H-10, H-11b), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H, Me). **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ = 173.17 (C-2), 87.93 (C-6), 41.84 (C-12), 39.19 (C-4), 38.04 (C-2), 37.15 (C-7), 32.37 (C-5), 29.04 (C-9), 28.99 (C-10), 23.20 (C-8), 22.82 (C-11), 17.11 (Me). **HRMS (DART)** m/z calculado para C₁₂H₂₀IO₂ [M + H]⁺: 323.05080; observado: 323.05166.

3'-Yodo-3,4,4',5'-tetrahidro-1H-espiro[naftalen-2,2'-piran]-6'(3'H)-ona (148). Preparados a partir de 0.07 g (0.402 mmol) del alcohol alílico **95o** y 0.15 g (0.804 mmol) de ácido yodoacético, siguiendo el método B, obteniendo 0.09 g (68% rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**148a**) y *cis* (**148b**), en un r. d. = 1:1.2:

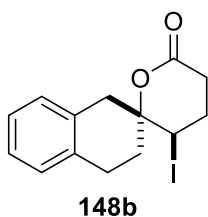


(2*R,3'*S**)-3'-Yodo-3,4,4',5'-tetrahidro-1H-espiro[naftalen-2,2'-piran]-6'(3'H)-ona (148a).**

Apariencia: Aceite amarillo. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 3019 (w), 2924 (s), 2852 (m), 1733 (s), 1583 (w), 1496 (m), 1453 (s), 1412 (m), 1371 (m), 1331 (m), 1281 (s), 1258 (s), 1230 (s), 1201 (s), 1180 (s), 1142 (m), 1113 (m), 1098 (m), 1098 (m), 1053 (s), 1020 (m), 975 (m), 956 (w), 927 (w), 882 (w), 838 (w), 811 (w), 751 (m), 678 (w) cm^{-1} . **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.19 – 7.04 (m, 4H, Ph), 4.51 (dd, J = 5.8, 3.9 Hz, 1H, H-3'), 3.25 (d, J = 16.9 Hz, 1H, H-1a), 3.16 (d, J = 17.4 Hz, 1H, H-4a), 3.09 (ddd, J = 15.9, 9.3, 6.3 Hz, 1H, H-1b), 2.94 (dt, J = 18.7, 8.2 Hz, 1H, H-5'a), 2.80 (dt, J = 17.0, 5.8 Hz, 1H, H-4b), 2.71 (ddd, J = 18.7, 7.5, 3.8 Hz, 1H, H-5'b), 2.60 (dtd, J = 15.8, 8.1, 3.9 Hz, 1H, H-4'a), 2.43 (dddd, J = 15.0, 8.3, 5.8, 3.8 Hz, 1H, H-4'b), 2.25 (dtd, J = 13.5, 5.9, 1.7 Hz, 1H, H-3a), 2.13 (dddd, J = 13.6, 9.5, 6.0, 1.2 Hz, 1H, H-3b). **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)**



$\delta = 169.07$ (C-6'), 134.42 (C-10), 132.46 (C-9), 129.56 (C-5), 128.47 (C-8), 126.61 (C-6), 126.49 (C-7), 82.87 (C-2), 43.33 (C-1), 32.75 (C-3'), 32.43 (C-3), 28.85 (C-5'), 28.81 (C-4'), 26.21 (C-4). **HRMS (FAB⁺)** m/z calculado para $C_{14}H_{19}INO_2$ [M + NH₄]⁺: 360.04605; observado: 360.04514.

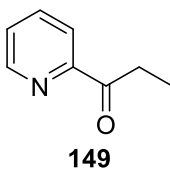


148b

(2R*,3'R*)-3'-Yodo-3,4,4',5'-tetrahidro-1H-espiro[naftalen-2,2'-piran]-6'(3'H)-ona (148b).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 86-88 °C, descomposición). **IR (película)** $\tilde{\nu} = 3060$ (w), 3020 (w), 2923 (m), 2850 (m), 1735 (s), 1538 (w), 1495 (m), 1453 (m), 1372 (w), 1348 (m), 1331 (m), 1279 (m), 1243 (m), 1203 (s), 1136 (m), 1099 (m), 1044 (s), 1017 (m), 974 (m), 942 (w), 919 (w), 900 (w), 881 (w), 750 (s) cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** $\delta = 7.21 - 7.10$ (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 7.02 (ddt, $J = 7.0, 2.1, 1.1$ Hz, 1H, H-8), 4.53 (dd, $J = 5.2, 3.8$ Hz, 1H, H-3'), $3.30 - 3.22$ (m, 1H, H-1a), 3.14 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, H1b), $3.10 - 2.82$ (m, 3H, H-4, H-5'a), 2.72 (dddd, $J = 18.7, 7.2, 3.5, 0.7$ Hz, 1H, H-5'b), 2.57 (dddd, $J = 15.2, 9.2, 7.2, 3.8$ Hz, 1H, H-4'a), 2.36 (dddd, $J = 15.2, 8.0, 5.2, 3.4$ Hz, 1H, H-4'b), $2.31 - 2.17$ (m, 2H, H-3). **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** $\delta = 168.98$ (C-6'), 134.69 (C-10), 132.12 (C-9), 129.08 (C-5), 128.92 (C-8), 126.90 (C-6), 126.43 (C-7), 83.21 (C-2), 39.05 (C-1), 36.59 (C-3), 31.75 (C-3'), 28.78 (C-4', C-5'), 25.84 (C-4). **HRMS (DART)** m/z calculado para $C_{14}H_{19}INO_2$ [M + NH₄]⁺: 360.04605; observado: 360.04657.

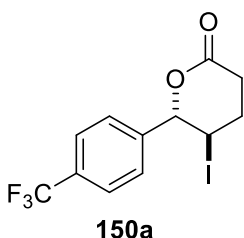
1-(Piridin-2-il)propan-1-ona (149).^[126] Obtenido a partir de 0.1 g (0.739 mmol) del alcohol alílico **95q**, por medio de las condiciones del método A, generando 0.09 g de **149** (91% de rendimiento).



149

Apariencia: Aceite amarillo. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** $\delta = 8.78 - 8.69$ (m, 1H, H-6'), 8.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-3'), 7.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-4'), $7.48 - 7.45$ (m, 1H, H-5'), 3.26 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-3), **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** $\delta = 203.03$ (C-1), 153.01 (C-2'), 149.23 (C-6'), 136.86 (C-4'), 127.34 (C-3'), 121.79 (C-5'), 31.54 (C-2), 7.96 (C-3).

5-Yodo-6-(4-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (150).^[127] Siguiendo las condiciones del método B, partiendo de 0.12 g (0.573 mmol) del alcohol alílico **95r** y 0.21 g (1.147 mmol) de ácido yodoacético, se obtuvieron 0.04 g (17% rendimiento global) de la mezcla separable de diastereoisómeros *trans* (**150a**) y *cis* (**150b**), en un r. d. = 1:1:



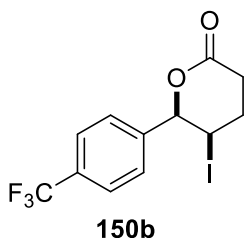
150a

(5R*,6S*)-5-Yodo-6-(4-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (150a).

Apariencia: Aceite amarillo. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** $\delta = 7.67$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 5.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-6), 4.35 (td, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 1H, H-5), $2.94 - 2.65$ (m, 2H, H-3a, H-4a), $2.57 - 2.41$ (m, 2H, H-3b, H-4b).

¹²⁶ Datos en concordancia con: Sato N.; Narita N. *Synthesis* **2001**, *10*, 1551-1555.

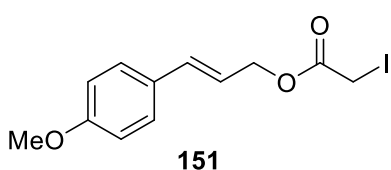
¹²⁷ Compuestos observados únicamente por ¹H-RMN debido a la baja cantidad obtenida.



(5R*,6R*)-5-Yodo-6-(4-(trifluorometil)fenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (150b).

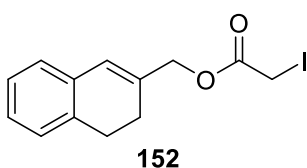
Apariencia: Aceite amarillo. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-2', H-6'), 4.95 (s, 1H, H-6), 4.65 (dd, J = 5.8, 2.9 Hz, 1H, H-5), 3.05 (ddd, J = 18.8, 10.5, 8.4 Hz, 1H, H-3a), 2.83 (ddd, J = 18.2, 6.1, 2.5 Hz, 1H, H-4a), 2.62 – 2.41 (m, 2H, H-3b, H-4b).

2-Yodoacetato de (E)-3-(4-metoxifenil)alilo (151). Obtenido por medio del método A en 25% de rendimiento (0.10 g de **151** generados), partiendo de 0.2 g (1.219 mmol) del alcohol alílico **95s** y 0.45 g (2.438 mmol) de ácido yodoacético (**127b**):



Apariencia: Aceite verde. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3037 (w), 3003 (w), 2955 (m), 2933 (m), 2836 (w), 1730 (s), 1655 (w), 1607 (s), 1576 (w), 1511 (s), 1461 (m), 1442 (m), 1417 (m), 1374 (w), 1302 (m), 1250 (s), 1175 (s), 1118 (m), 1089 (s), 1032 (s), 965 (s), 917 (w), 839 (m), 802 (w), 757 (w), 659 (w) cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.38 – 7.29 (m, 2H, H-2'', H-6''), 6.91 – 6.82 (m, 2H, H-3'', H-5''), 6.65 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H-3), 6.15 (dt, J = 15.8, 6.7 Hz, 1H, H-2), 4.77 (dd, J = 6.7, 1.3 Hz, 2H, H-1), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 2H, H-2'). **RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃)** δ = 168.73 (C-1'), 159.90 (C-4''), 134.97 (C-3), 128.94 (C-1''), 128.12 (C-2'', C-6''), 119.97 (C-2), 114.22 (C-3'', C-5''), 67.06 (C-1), 55.46 (OMe), -5.28 (C-2'). **HRMS (DART)** m/z calculado para C₁₂H₁₃IO₃: 331.99094; observado: 331.99157.

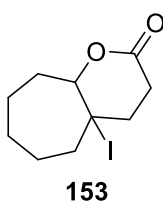
2-Yodoacetato de (3,4-dihidronaftalen-2-il)metilo (152).^[128] Obtenido por medio del método A en 63% de rendimiento (0.13 g de **152** generados), partiendo de 0.1 g (0.624 mmol) del alcohol alílico **95t** y 0.23 g (1.248 mmol) de ácido yodoacético (**127b**):



Apariencia: Aceite amarillo. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3058 (m), 3015 (m), 2930 (s), 2885 (m), 2830 (m), 1733 (s), 1485 (w), 1452 (w), 1436 (w), 1415 (w), 1264 (s), 1153 (w), 1087 (m), 966 (m), 885 (w), 856 (w), 757 (m) cm⁻¹. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.15-7.03 (m, 4H, H-6'', H-7'', H-8'', H-9''), 6.51 (s, 1H, H-1''), 4.74 (s, 2H, H-1'), 3.74 (s, 2H, H-2), 2.86 (t, J = 8.2 Hz, 2H, H-4''), 2.32 (t, J = 8.0 Hz, 2H, H-3''). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 168.71 (C-1), 135.02 (C-2''), 134.36 (C-5''), 133.47 (C-10''), 127.55 (C-7''), 127.50 (C-6''), 126.67 (C-9''), 126.51 (C-8''), 126.39 (C-1'), 68.90 (C-1'), 27.76 (C-4''), 24.68 (C-3''), -5.46 (C-2). **HRMS (DART)** m/z calculado para C₁₃H₁₇INO₂ [M + NH₄]⁺: 346.03040; observado: 346.03052.

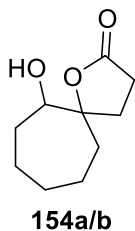
4a-Yodooctahidrociclohepta[b]piran-2(3H)-ona (153).^[128] Sintetizado por medio del método A, partiendo de 0.1 g (0.792 mmol) del alcohol alílico **95u** y 0.30 g (1.584 mmol) de ácido yodoacético, obteniendo 0.07 g de **153** (30% rendimiento):

¹²⁸ Compuesto preparado por la M. en C. Maricela Morales Chamorro.



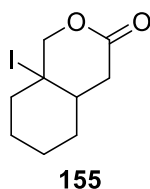
Apariencia: Sólido amarillo (p. f. = 68 °C). **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3439 (w), 3324 (w), 2925 (s), 2859 (m), 1720 (s), 1447 (m), 1352 (m), 1342 (m), 1250 (m), 1204 (s), 1148 (w), 1090 (w), 1044 (s), 1010 (s), 918 (m), 873 (m), 829 (s), 770 (m), 683 (m), 591 (s), 476 (s), 456 (m) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 3.03 – 2.91 (m, 2H, H-9a', H-3a), 2.71 (ddd, J = 18.9, 7.6, 1.7 Hz, 1H, H-3b), 2.43 – 2.26 (m, 2H, H-4a, H-5a), 2.10 – 1.43 (m, 10H, H-4b, H-5b, H-6, H-7, H-8, H-9). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 169.41 (C-2), 88.06 (C-9a'), 60.24 (C-4a'), 42.49 (C-5), 40.90 (C-4), 35.51 (C-9), 30.17 (C-3), 25.77 (C-6), 25.45 (C-8), 21.80 (C-7). **HRMS (DART) m/z** calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 295.01950; observado: 295.01956.

6-hidroxi-1-oxaesp[ro[4.6]undecan-2-ona (154a/b).^[123] Subproducto obtenido de la reacción de **95u** y **127b**. 0.04 g (27% de rendimiento) de **154** fueron obtenidos como una mezcla de diastereoisómeros inseparable (r. d. = 1:1):



Apariencia: Sólido amarillo (p. f. = 65 °C). **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3398 (s), 3936 (s), 2856 (m), 1724 (s), 1457 (w), 1407 (w), 1314 (s), 1271 (m), 1251 (m), 1176 (m), 1160 (m), 1035 (m), 1001 (m), 975 (m), 932 (w), 874 (m), 805 (w), 680 (w), 566 (m), 534 (m), 468 (w), 439 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 3.87 (dd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H, H-6), 3.55 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H, H-6*), 2.78 – 2.32 (m, 6H, H-3ab, H-3ab*, H-4a, H-4a*), 2.10 (bs, 2H, OH, OH*), 2.01 – 1.36 (m, 22H, H-4b, H-4b*, H-7, H-7*, H-8, H-8*, H-9, H-9*, H-10, H-10*, H-11, H-11*). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 177.71 (C-2), 177.52 (C-2*), 92.33 (C-5), 90.52 (C-5*), 77.70 (C-6), 77.23 (C-6*), 37.20 (C-11), 36.10 (C-11*), 35.50 (C-9), 31.44 (C-8), 31.28 (C-4), 30.01 (C-3), 29.07 (C-3*), 26.88 (C-9*), 26.82 (C-8*), 26.32 (C-4*), 23.32 (C-10), 22.85 (C-7), 20.93 (C-10*), 20.52 (C-7*). **HRMS (DART) m/z** calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 185.11777; obtenido: 185.11770.

8a-Yodohexahidro-1H-isocromen-3(4H)-ona (155).^[123] Sintetizado por medio del método A, partiendo de 0.1 g (0.891 mmol) del alcohol alílico **95v** y 0.33 g (1.783 mmol) de ácido yodoacético (**127b**), obteniendo 0.12 g de **155** (47% de rendimiento):

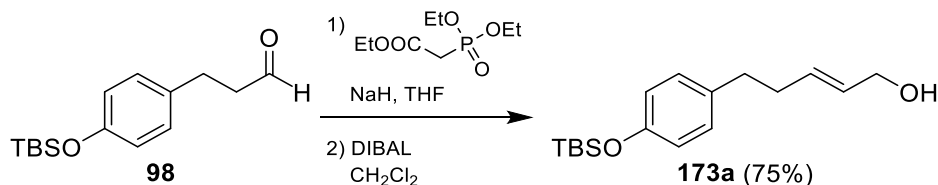


Apariencia: Aceite amarillo. **IR (película)** $\tilde{\nu}$ = 3439 (w), 3033 (s), 2987 (w), 2940 (m), 2861 (w), 1733 (s), 1461 (w), 1445 (w), 1374 (m), 1342 (m), 1248 (s), 1236 (s), 1211 (w), 1192 (w), 1046 (m), 919 (w), 850 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 4.62 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H-1a), 4.26 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H-1b), 2.65 (dd, J = 18.8, 6.0 Hz, 1H, H-4a), 2.35 – 2.17 (m, 2H, H-4b, H-8a), 2.03 – 1.91 (m, 1H, H-7), 1.87 – 1.74 (m, 2H, H-6a, H-7a), 1.61 – 1.51 (m, 1H, H-5a), 1.42 – 1.13 (m, 3H, H-8b, H-6b, H-5b), 0.36 (dddd, J = 12.0, 10.8, 5.8, 3.4 Hz, 1H, H-4a'). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 168.53 (C-3), 82.03 (C-1), 58.91 (C-9), 42.67 (C-4a'), 38.14 (C-4), 37.64 (C-8), 30.06 (C-5), 24.50 (C-6), 22.76 (C-7). **HRMS (DART) m/z** calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 281.00385; observado: 281.00411.



4. Síntesis total de la (-)-des-O-metilcentrolobina.

(E)-5-(4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)fenil)pent-2-en-1-ol (173a).

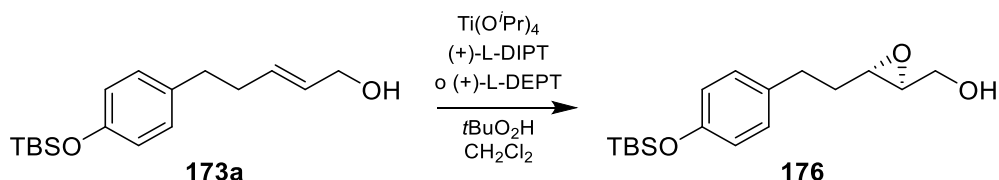


Siguiendo lo reportado por Doi con algunas modificaciones,^[129] a una suspensión enfriada a 0 °C que contenía 0.49 g (10.494 mmol) de NaH (60% en aceite mineral) en 30 mL de THF seco, se agregó lentamente 2.19 mL (11.046 mmol) de fosfonoacetato de trietilo y la mezcla se mantuvo en agitación por 30 min. Luego, se agregó (vía cánula) una solución de 1.46 g (5.523 mmol) de **98** en 5 mL de THF y se calentó a reflujo por 1 h donde se observa el consumo de la materia prima (CCF). Seguidamente, se permitió enfriar la reacción a temperatura ambiente y el disolvente fue eliminado por rotaevaporación, el residuo fue redisoluto en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el crudo seco fue usado directamente en la siguiente etapa.

El crudo de reacción fue tratado con las condiciones del método general IV, usando DIBAL como agente reductor. Así, luego de una purificación por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 95:5 → 9:1), se obtuvo 1.20 g de **193a** (75% de rendimiento para dos etapas).

Apariencia: Aceite traslúcido. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.04 – 6.99 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.78 – 6.72 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.76 – 5.60 (m, 2H, H-2, H-3), 4.07 (dd, *J* = 5.5, 0.8 Hz, 2H, H-1), 2.66 – 2.59 (m, 2H, H-5), 2.37 – 2.29 (m, 2H, H-4), 1.41 (s, 1H, OH), 0.98 (s, *J* = 2.9 Hz, 9H, *t*-BuSi), 0.18 (s, *J* = 3.1 Hz, 6H, Me₂Si). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 153.84 (C-4'), 134.50 (C-1'), 132.61 (C-2), 129.62 (C-3), 129.37 (C-2', C-6'), 119.98 (C-3', C-5'), 63.89 (C-1), 34.85 (C-5), 34.32 (C-4), 25.84 (*t*-BuSi), 18.34 (CSi), -4.29 (Me₂Si). **HRMS (DART) *m/z*** calculado para C₁₇H₃₂NO₂Si [M + NH₄]⁺: 310.22023; observado: 310.22087.

((2*S*,3*S*)-3-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)fenetil)oxiran-2-il)methanol (176).



Se describe el procedimiento general seguido en las diferentes pruebas de epoxidación a las temperaturas indicadas en el texto: a una suspensión que contenía 0.1 g de malla molecular 4A en 10 mL de diclorometano seco, se añadieron de manera secuencial 0.5 mmol de tetraisopropóxido de titanio y 0.8 mmol del tartrato respectivo (DIPT o DEPT), manteniendo en agitación por 30 min. Luego, 1 mmol de **173a** disuelta en 10 mL de diclorometano seco fue agregada lentamente (vía cánula) y la mezcla agitada por 30 min manteniendo la temperatura. En

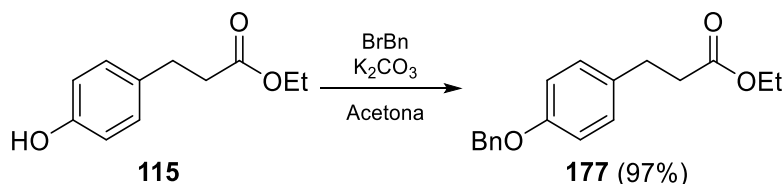
¹²⁹ Yoshida M., Otaka H.; Doi T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6010–6016.



seguida, 3.5 mmol de solución de hidropéroxido de *tert*-butilo (5-6 M en decano) fueron adicionados gota a gota, posteriormente se mantuvo la mezcla en agitación por el tiempo indicado y manteniendo la temperatura. La reacción se detuvo con 5 mL de agua y 5 mL de solución saturada de tartrato de sodio y potasio (sal de Rochelle), para así ser extraída usando diclorometano; la fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y purificada por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 95:5 → 9:1), obteniendo **176**.

Apariencia: Aceite amarillo. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.06 – 6.99 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.79 – 6.73 (m, 2H, H-3', H-6'), 3.84 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-1a), 3.61 – 3.51 (m, 1H, H-1b), 2.97 (td, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 1H, H-3), 2.86 – 2.80 (m, 1H, H-2), 2.76 (ddd, *J* = 14.2, 8.7, 5.7 Hz, 1H, H-5a), 2.65 (dt, *J* = 14.0, 8.1 Hz, 1H, H-5b), 1.97 – 1.75 (m, 1H, H-4), 1.68 (bs, 1H, OH), 0.98 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.18 (s, 6H, Me₂Si). **RMN ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 154.04 (C-4'), 133.85 (C-1'), 129.36 (C-2', C-6'), 120.16 (C-3', C-5'), 61.73 (C-1), 58.77 (C-3), 55.49 (C-2), 33.65 (C-5), 31.49 (C-4), 25.83 (*t*-BuSi), 18.34 (CSi), -4.29 (Me₂Si). **HRMS (DART) *m/z*** calculado para C₁₇H₂₈O₃Si [M + H]⁺: 308.18077; observado: 308.18095.

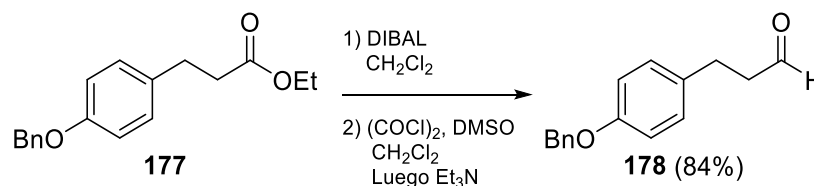
3-(4-(Benciloxi)fenil)propanoato de etilo (177).^[130]



1.25 g (6.435 mmol) del éster **115** fueron alquilados usando bromuro de bencilo, siguiendo el método general VI. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano → hexano: acetato de etilo 9:1), obteniendo así 1.77 g de **177** (97% de rendimiento).

Apariencia: Aceite traslúcido. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.48 – 7.28 (m, 5H, Ph), 7.17 – 7.09 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.95 – 6.87 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.05 (s, 2H, H-A), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-1''), 2.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H-3), 2.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-2), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-2''). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 173.08 (C-1), 157.41 (C-4'), 137.27 (C-B), 133.08 (C-1'), 129.39 (C-2', C-6'), 128.67 (C-D, C-F), 128.01 (C-E), 127.56 (C-C, C-G), 114.97 (C-3', C-5'), 70.15 (C-A), 60.47 (C-1''), 36.32 (C-3), 30.26 (C-2), 14.33 (C-2'').

3-(4-(Benciloxi)fenil)propanal (178).^[130]



El éster **177** (1.69 g, 5.951 mmol) fue reducido bajo las condiciones del método general IV y el crudo de reacción obtenido fue tratado directamente por medio del método general V. Luego

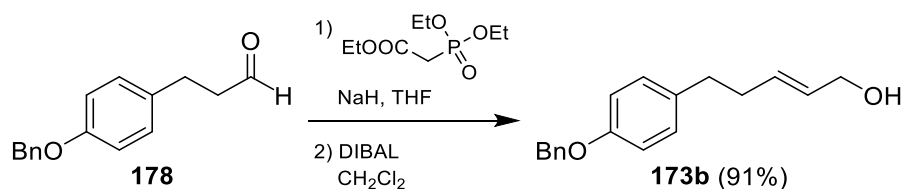
¹³⁰ Datos analíticos en concordancia con: Venkatesham K.; Reddy S. P.; Chinnababu B.; Babu K. S. *Heb. Chim. Acta* **2015**, *98*, 1307–1314.



de una purificación por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 95:5 → 9:1), se obtuvieron 1.20 g de **178** (84% de rendimiento para dos etapas).

Apariencia: Sólido verde pálido. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 7.46 – 7.25 (m, 5H, Ph), 7.15 – 7.06 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.94 – 6.83 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.03 (s, 2H, H-A), 2.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3), 2.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 201.81 (C-1), 157.49 (C-4'), 137.24 (C-B), 132.78 (C-1'), 129.38 (C-2', C-6'), 128.69 (C-C, C-G), 128.04 (C-E), 127.56 (C-D, C-F), 115.14 (C-3', C-5'), 70.20 (C-A), 45.60 (C-2), 27.42 (C-3).

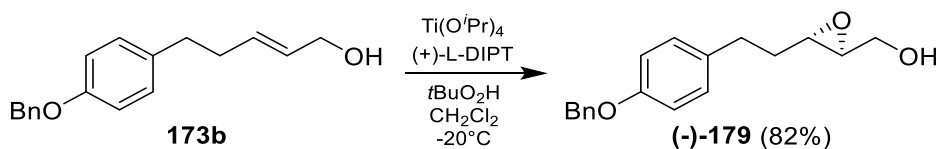
(E)-5-(4-(Benciloxi)fenil)pent-2-en-1-ol (173b).^[56]



La secuencia de reacciones de Horner–Wadsworth–Emmons y reducción se realizó de igual forma que para el compuesto **173a**. Partiendo de 1.07 g (4.453 mmol) del aldehído **178**, se obtuvo luego de una purificación por cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo 4:1), 1.07 g del alcohol **173b** (90% de rendimiento para dos etapas de reacción).

Apariencia: Sólido blanco. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.46 - 7.29$ (m, 5H, Ph), 7.12 – 7.05 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.92 – 6.86 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.78 – 5.55 (m, 2H, H-2, H-3), 5.03 (s, 2H, H-A), 4.06 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H, H-1), 2.64 (dd, $J = 8.9, 6.7$ Hz, 2H, H-5), 2.33 (ddd, $J = 12.9, 6.9, 5.8$ Hz, 2H, H-4), 1.38 (bs, 1H, OH). $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 157.18$ (C-4'), 137.33 (C-B), 134.22 (C-1'), 132.42 (C-2), 129.68 (C-3), 129.44 (C-2', C-6'), 128.69 (C-C, C-G), 128.01 (C-E), 127.59 (C-D, C-F), 114.85 (C-3', C-5'), 70.18 (C-A), 63.80 (C-1), 34.76 (C-5), 34.30 (C-4).

(-)-((2S,3S)-3-(4-(Benciloxi)fenetil)oxiran-2-il)metanol (179).



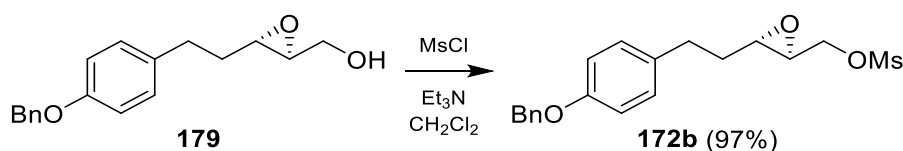
Siguiendo el procedimiento reportado por Kumar con algunas modificaciones,^[51] a una suspensión que contenía 0.1 g de malla molecular 4A en 3 mL de diclorometano seco, se añadió de manera secuencial 0.14 mL (0.559 mmol) de tetraisopropóxido de titanio y 0.13 mL (0.615 mmol) de (+)-L-tartrato de diisopropilo (DIPT), manteniendo en agitación por 30 min. Luego, 0.15 g (0.559 mmol) de **173b** disueltos en 4 mL de diclorometano seco fueron agregados lentamente (vía cánula) y la mezcla agitada por 30 min manteniendo la temperatura a -20 °C. En seguida, 0.28 mL de solución de hidroperóxido de *tert*-butilo (5-6 M en decano, 1.397 mmol) fue adicionado gota a gota, posteriormente se mantuvo la mezcla en agitación por 24 h a -20 °C. La reacción se detuvo con 5 mL de agua, permitiendo el calentamiento a temperatura ambiente; luego, se enfrió a 0 °C y se adicionó 5 mL de solución al 10% de NaOH (saturada con NaCl), manteniendo la agitación por 1 h, para así ser extraída usando diclorometano; la fase orgánica



fue secada sobre Na_2SO_4 y purificada por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 4:1 \rightarrow 7:3), obteniendo 0.13 g de **179** (82% de rendimiento).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 68-69 °C), $[\alpha]_D^{25} = -26.0$ (c 0.5, CHCl_3). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** $\delta = 7.47 - 7.30$ (m, 5H, Ph), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 5.04 (s, 2H, H-A), 3.84 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-1a), 3.57 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-1b), 3.00 - 2.94 (m, 1H, H-2), 2.85 (dd, $J = 4.2, 2.3$ Hz, 1H, H-3), 2.71 (ddd, $J = 21.8, 11.0, 7.0$ Hz, 2H, H-5), 1.94 - 1.75 (m, 2H, H-4), 1.57 (bs, 1H, OH). **RMN ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 157.33 (C-4'), 137.26 (C-B), 133.54 (C-1'), 129.43 (C-2', C-6'), 128.69 (C-C, C-G), 128.04 (C-E), 127.59 (C-D, C-F), 115.01 (C-3', C-5'), 70.19 (C-A), 61.75 (C-1), 58.75 (C-2), 55.47 (C-3), 33.65 (C-4), 31.43 (C-5).

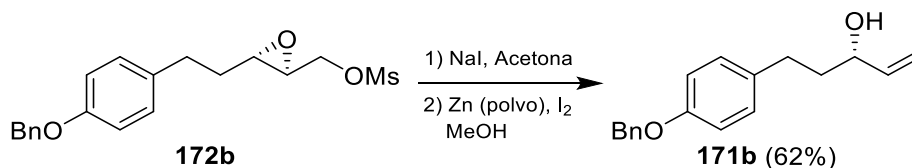
Metansulfonato de (-)-((2S,3S)-3-(4-(benciloxi)fenil)oxiran-2-il)metilo (172b).



A una solución de 0.42 g (1.492 mmol) de **179** en 15 mL de CH_2Cl_2 seco a 0 °C, se adicionaron 0.42 mL (2.984 mmol) de trietilamina y 0.17 mL (2.238 mmol) de cloruro de metansulfonilo; la mezcla fue agitada por 2 h a 0 °C. La reacción se detuvo con agua, se extrajo con diclorometano y se secó sobre Na_2SO_4 . El crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 4:1), obteniendo 0.525 g de **172b** (97% de rendimiento).

Apariencia: Sólido amarillo (p. f. = 77-78 °C), $[\alpha]_D^{25} = -16.6$ (c 0.53, CHCl_3). **IR (película) $\tilde{\nu}$** = 3028 (w), 2982 (w), 2983 (w), 2855 (w), 1610 (m), 1582 (w), 1511 (s), 1476 (w), 1452 (m), 1385 (w), 1344 (s), 1296 (w), 1253 (s), 1238 (s), 1165 (s), 1115 (w), 1088 (w), 1040 (m), 1011 (m), 980 (s), 965 (s), 925 (m), 884 (m), 830 (s), 806 (s), 781 (m), 736 (s), 695 (m) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** $\delta = 7.48 - 7.29$ (m, 5H, Ph), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 5.05 (s, 2H, H-A), 4.39 (dd, $J = 11.9, 2.9$ Hz, 1H, H-1a), 4.05 (dd, $J = 11.9, 6.4$ Hz, 1H, H-1b), 3.05 (s, 3H, SO_2Me), 2.97 (ddd, $J = 6.4, 2.9, 2.2$ Hz, 1H, H-2), 2.91 (ddd, $J = 6.2, 5.4, 2.1$ Hz, 1H, H-3), 2.77 (ddd, $J = 14.2, 8.3, 6.0$ Hz, 1H, H-5a), 2.67 (dt, $J = 14.0, 8.0$ Hz, 1H, H-5b), 1.96 - 1.77 (m, 2H, H-4). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 157.41$ (C-4'), 137.19 (C-B), 133.08 (C-1'), 129.43 (C-2', C-6'), 128.71 (C-C, C-G), 128.08 (C-E), 127.60 (C-D, C-F), 115.07 (C-3', C-5'), 70.18 (C-A), 69.89 (C-1), 56.10 (C-3), 55.28 (C-2), 37.96 (SO_2Me), 33.41 (C-4), 31.25 (C-5). **HRMS (DART) m/z** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$: 380.15317; observado: 380.15308.

(-)-(-S)-5-(4-(Benciloxi)fenil)pent-1-en-3-ol (171b).



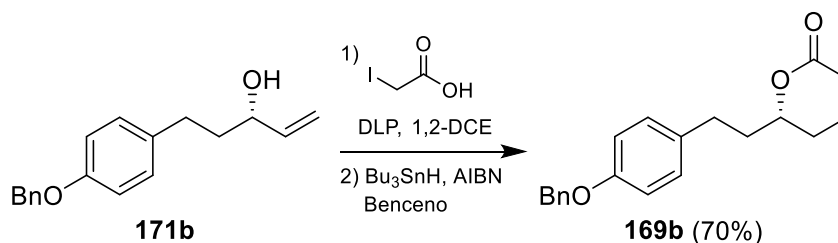
A una solución de 0.14g (0.378 mmol) de **172b** en 1.5 mL de THF se añadió 0.11 g (0.756 mmol) de yoduro de sodio y la mezcla fue llevada a reflujo por 2 h. Se permitió el enfriamiento de la



reacción a temperatura ambiente y se eliminó el THF por evaporación, el residuo fue extraído con acetato de etilo y lavado con agua. Posteriormente la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y evaporada a sequedad. El crudo fue disuelto en 1.5 mL de metanol; luego, 0.12 g (1.890 mmol) de polvo de zinc y 0.01 g (0.038 mmol) de yodo fueron adicionados y la mezcla se calentó a reflujo por 1 h. Culminado el tiempo, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada sobre celita y lavada con acetato de etilo; el disolvente fue eliminado por evaporación y el crudo purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1), obteniendo 0.063 g de **171b** (62% de rendimiento).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 53-54 °C), $[\alpha]_D^{25} = -3.8$ (c 0.54, CHCl_3). **IR (película)** $\tilde{\nu} = 3298$ (bm), 3062 (w), 3031 (w), 2925 (w), 2892 (w), 2858 (w), 1611 (m), 1580 (w), 1511 (s), 1451 (m), 1383 (m), 1312 (w), 1296 (w), 1255 (s), 1241 (s), 1174 (m), 1118 (w), 1098 (w), 1043 (s), 1014 (s), 984 (s), 916 (s), 857 (w), 821 (m), 785 (w), 734 (s), 694 (s), 636 (w), 611 (m), 560 (m), 512 (m) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** $\delta = 7.46 - 7.28$ (m, 5H, Ph), 7.15 - 7.08 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.94 - 6.87 (m, 2H, H-3', H-5'), 5.90 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.1$ Hz, 1H, H-2), 5.24 (dt, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H, H-1a), 5.13 (dt, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H, H-1b), 5.04 (s, 2H, H-A), 4.11 (qt, $J = 6.2, 1.1$ Hz, 1H, H-3), 2.75 - 2.57 (m, 2H, H-5), 1.91 - 1.74 (m, 2H, H-4), 1.56 (bs, 1H, OH). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 157.18$ (C-4'), 141.17 (C-2), 137.33 (C-B), 134.32 (C-1'), 129.49 (C-2', C-6'), 128.69 (C-C, C-G), 128.03 (C-E), 127.60 (C-D, C-F), 115.01 (C-1), 114.93 (C-3', C-5'), 72.59 (C-3), 70.20 (C-A), 38.84 (C-4), 30.86 (C-5). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$: 286.18070; observado: 286.18077.

(-)-(R)-6-(4-(Benciloxi)fenetil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (169b).



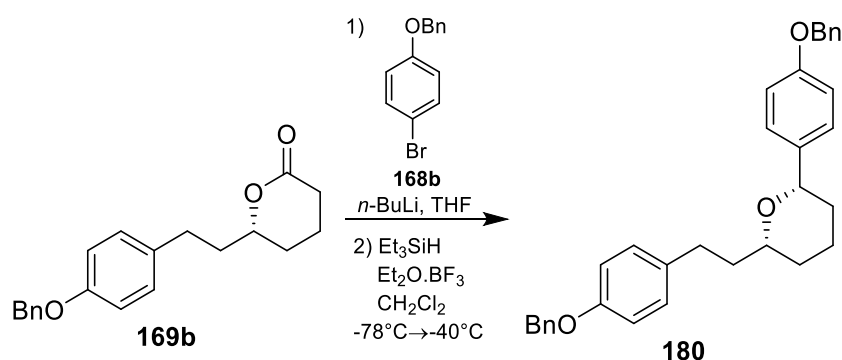
Seguendo las condiciones del método A para la secuencia de yodolactonización, 0.062 g de **171b** (0.231 mmol) y 0.086 g de ácido yodoacético (0.462 mmol) en 1.5 mL de 1,2-DCE, fueron tratados con DLP (4 adiciones de 0.018 g, 0.046 mmol). Una vez concluida la etapa de yodolactonización (observado por CCF), El disolvente fue removido por evaporación a presión reducida y el residuo fue disuelto en 3 mL de benceno. Seguidamente, 0.005 g de azobisisobutironitrilo (AIBN, 0.057 mmol) y 0.15 mL de hidruro de tributilestano fueron adicionados. La mezcla fue desgaseada bajo un flujo de argón por 5 min y luego fue calentada a reflujo por 1 h. Luego, el disolvente fue eliminado por evaporación y el crudo de reacción purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo: ácido acético 94.5:5:0.5 \rightarrow 84.5:15:0.5) para así obtenerse 0.049 g de **169b** (70% de rendimiento).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 79-80 °C), $[\alpha]_D^{25} = -41.8$ (c 0.39, CHCl_3). **IR (película)** $\tilde{\nu} = 3026$ (w), 2953 (w), 2926 (w), 2857 (w), 1724 (s), 1608 (w), 1579 (w), 1510 (m), 1453 (m), 1416 (w), 1382 (m), 1363 (w), 1329 (w), 1298 (w), 1230 (s), 1194 (m), 1173 (m), 1152 (m), 1104 (w), 1052 (s), 1016 (s), 983 (m), 929 (m), 858 (w), 831 (m), 814 (m), 783 (w), 745 (s), 698 (m), 640



(w), 613 (w), 546 (w), 528 (w), 514 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.48 – 7.29 (m, 5H, Ph), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-2'', H-6''), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-3'', H-5''), 5.04 (s, 2H, H-A), 4.25 (dddd, J = 11.1, 8.3, 4.3, 2.8 Hz, 1H, H-6), 2.80 (ddd, J = 14.5, 9.4, 5.5 Hz, 1H, H-2'a), 2.69 (ddd, J = 13.9, 9.1, 7.2 Hz, 1H, H-2'b), 2.63 – 2.53 (m, 1H, H-3a), 2.51 – 2.39 (m, 1H, H-3b), 2.06 – 1.95 (m, 1H, H-1'a), 1.94 – 1.78 (m, 4H, H-4, H-5a, H-1'b), 1.63 – 1.51 (m, 1H, H-5b). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 172.04 (C-2), 157.31 (C-4''), 137.26 (C-B), 133.55 (C-1''), 129.56 (C-2'', C-6''), 128.70 (C-C, C-G), 128.05 (C-E), 127.60 (C-D, C-F), 115.01 (C-3'', C-5''), 79.51 (C-6), 70.19 (C-A), 37.82 (C-1'), 30.32 (C-2'), 29.60 (C-3), 28.04 (C-5), 18.61 (C-4). **HRMS (DART)** m/z calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{25}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 311.16472; observado: 311.16483.

(-)-(2*R*,6*S*)-2-(4-(Benciloxi)fenetil)-6-(4-(benciloxi)fenil)tetrahidro-2*H*-pirano (180).



Bajo atmósfera de argón, a una solución de 0.083 g (0.315 mmol) de *p*-bromobenciloxibenceno (**168b**)^[131] en 1 mL de THF seco a -78°C , se agregó 0.12 mL de una solución 2.5 M de *n*-butil litio (0.295 mmol). Después de agitar la mezcla por 1 h a -78°C , una solución de 0.061 g de lactona **169b** en 1 mL de THF seco fue transferida vía cánula a la mezcla de reacción, manteniendo la agitación a -78°C hasta observar el consumo de **169b** (CCF). La reacción fue detenida agregando gotas de solución acuosa saturada de NH_4Cl , extraída con diclorometano y secada sobre Na_2SO_4 . El crudo de reacción concentrado y seco fue utilizado directamente en la siguiente etapa.

El lactol crudo fue disuelto en 2 mL de CH_2Cl_2 y la solución enfriada a -78°C . Posteriormente, 0.13 mL (0.788 mmol) de trietilsilano fue adicionado, seguido de 0.10 mL (0.788 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ agregado gota a gota. La temperatura de reacción fue aumentada lentamente a -40°C y la mezcla agitada a esta temperatura por 1.5 h. Finalmente, la reacción fue detenida usando agua y neutralizando con trietilamina, se extrajo usando diclorometano y se secó sobre Na_2SO_4 . El crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 99:1 \rightarrow 95:5) obteniendo 0.041 g de **180** (44% de rendimiento) y 0.005 g de **169b** recuperado (48% rendimiento en base a la materia prima recuperada).

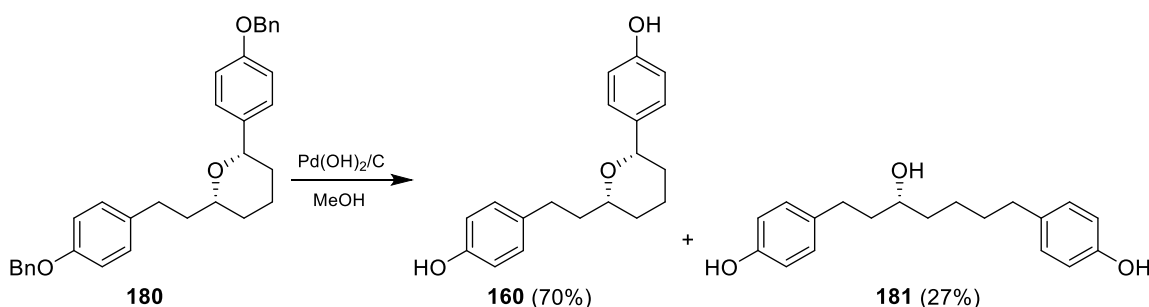
Apariencia: Sólido blanco (p. f. = $68\text{--}69^\circ\text{C}$), $[\alpha]_D^{25} = -44.7$ (c 1.02, CHCl_3). **IR (KBr)** $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 3031 (w), 2927 (m), 2857 (m), 1736 (w), 1610 (m), 1583 (m), 1510 (s), 1452 (m), 1381 (m),

¹³¹ Preparado por el tratamiento del *p*-bromofenol, por medio del método general VI con bromuro de bencilo en 95% rendimiento. Los datos experimentales de **168b** concuerdan con lo reportado por: Kim J.; Kim Y. K.; Park N.; Hahn J. H.; Ahn K. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7087-7092.



1349 (w), 1312 (m), 1296 (m), 1243 (s), 1207 (m), 1173 (m), 1140 (w), 1113 (w), 1080 (m), 1039 (s), 1025 (s), 994 (m), 945 (w), 919 (w), 904 (w), 834 (m), 809 (m), 783 (m), 729 (s), 693 (s), 673 (w), 614 (w), 574 (w), 539 (m), 461 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.46 – 7.28 (m, 12H, 2xPh, H-2', H-6'), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-2''', H-6'''), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-3''', H-5'''), 5.06 (s, 2H, H-A), 5.03 (s, 2H, H-A'), 4.29 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H, H-2), 3.44 (dddd, J = 11.1, 7.9, 4.7, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.70 (dddd, J = 23.0, 13.9, 9.2, 6.4 Hz, 2H, H-2''), 1.96 – 1.86 (m, 2H, H-1''a, H-5a), 1.82 (dd, J = 14.8, 2.7 Hz, 1H, H-3a), 1.72 (dddd, J = 18.1, 8.8, 4.4, 2.5 Hz, 1H, H-5b), 1.66 – 1.57 (m, 2H, H-1''b, H-4a), 1.49 (tdd, J = 12.9, 11.0, 3.7 Hz, 1H, H-3b), 1.33 (ddt, J = 14.3, 7.3, 4.0 Hz, 1H, H-4b). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 158.07 (C-4'), 157.03 (C-4'''), 137.41 (C-B), 137.32 (C-B'), 136.32 (C-1'), 135.03 (C-1'''), 129.55 (C-2''', C-6'''), 128.69 (C-D, C-F, C-D', C-F'), 128.01 (C-E, C-E'), 127.62 (C-2', C-6'), 127.58 (C-C, C-G), 127.21 (C-C', C-G'), 114.80 (C-3', C-5'), 114.71 (C-3''', C-5'''), 79.15 (C-2), 77.28 (C-6), 70.19 (C-A), 70.16 (C-A'), 38.43 (C-5), 33.46 (C-3), 31.41 (C-4), 30.92 (C-2''), 24.20 (C-1'). **HRMS (DART) m/z** calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 479.25862; observado: 479.25884.

(-)-Des-*O*-metilcentrolobina (160).^[132]



A una suspensión de 0.041 g (0.085 mmol) **180** en 5 mL de MeOH, fueron agregado 0.008 g (20% p/p) de Pd(OH)_2 (20% p/p sobre carbón activado). El matraz de reacción fue cargado con hidrógeno (presión atmosférica) y agitado vigorosamente por 24 h. Luego, la mezcla fue filtrada sobre celita y lavada con MeOH y acetona. El disolvente fue eliminado por evaporación y el crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 7:3) obteniendo 0.018 g de **160** (70% rendimiento) y 0.007 g de **181** (27% rendimiento).

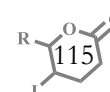
(-)-Des-*O*-metilcentrolobina (160): Sólido blanco (p. f. = 170 °C), $[\alpha]_D^{25} = -67.6$ (c 1.07, MeOH). **IR (KBr)** 3360 (bs), 3065 (w), 3024 (w), 2974 (m), 2919 (m), 2842 (m), 1887 (w), 1701 (w), 1653 (w), 1613 (m), 1600 (m), 1512 (s), 1441 (m), 1367 (m), 1311 (w), 1292 (w), 1267 (m), 1228 (s), 1173 (m), 1152 (w), 1121 (w), 1087 (m), 1022 (m), 982 (w), 956 (w), 940 (w), 919 (w), 900 (w), 863 (w), 825 (s), 785 (w), 752 (w), 617 (w), 574 (w), 548 (w), 536 (w), 523 (w), 508 (w), 444 (w) cm^{-1} . **RMN ^1H (400 MHz, acetona- d_6)** δ = 8.19 (s, 1H, OH), 8.04 (s, 1H, OH), 7.24 – 7.17 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.05 – 6.98 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 6.81 – 6.77 (m, 2H, H-3', H-5'),

¹³² Los datos físicos y espectroscópicos de **160** y **181** concuerdan con lo reportado por: (a) Araujo, C. A. C.; Alegrio, L. V.; Leon, L. L. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 751–754. (b) Prasain, J. K.; Tezuka, Y.; Li, J. X.; Tanaka, K.; Basnet, P.; Dong, H.; Namba, T.; Kadota, S. *Planta Med.* **1999**, *65*, 196–196. (c) Aragão-Craveiro, A.; da Costa-Prado, A.; Gottlieb, O. R.; Welerson de Albuquerque, P. C. *Phytochemistry* **1970**, *9*, 1869.



6.75 – 6.71 (m, 2H, H-3''', H-5'''), 4.26 (dd, $J = 11.2, 2.1$ Hz, 1H, H-2), 3.42 (dddd, $J = 9.8, 7.9, 4.5, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 2.71 – 2.56 (m, 2H, H-2''), 1.92 – 1.85 (m, 1H, H-4a), 1.82 – 1.59 (m, 5H, H-3a, H-4b, H-5a, H-1''), 1.47 – 1.36 (m, 1H, H-3b), 1.33 – 1.24 (m, 1H, H-5b). **RMN¹³C (100 MHz, acetona-*d*₆)** $\delta = 157.24$ (C-4'), 156.24 (C-4'''), 136.00 (C-1'), 133.99 (C-1'''), 130.12 (C-2', C-6'), 127.84 (C-2'', C-6''), 115.91 (C-3', C-5'), 115.59 (C-3''', C-5'''), 79.95 (C-2), 77.67 (C-6), 39.51 (C-1''), 34.65 (C-3), 32.13 (C-5), 31.46 (C-2''), 24.79 (C-4). **HRMS (IE)** m/z calculado para C₁₉H₂₂O₃ [M + H]⁺: 298.1569; observado: 298.1553.

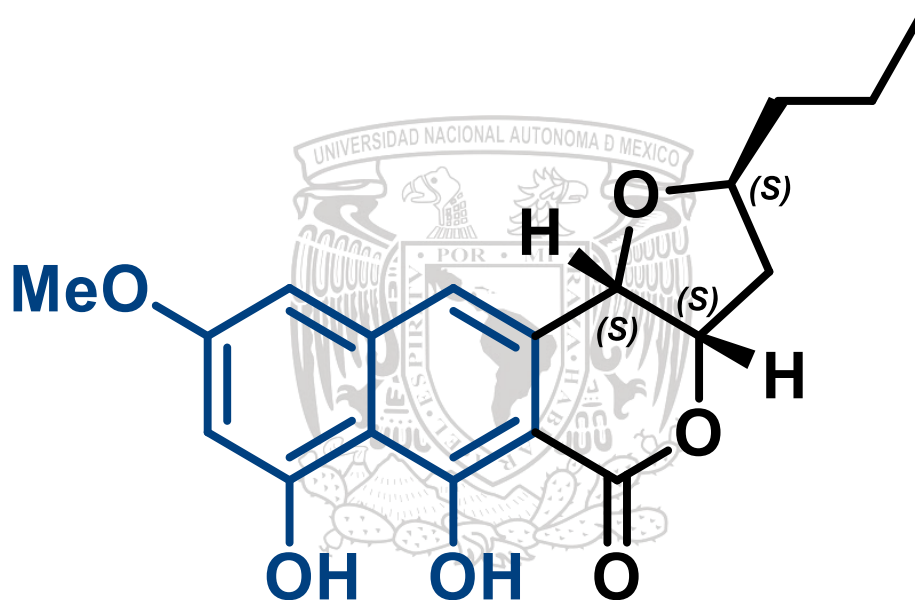
Centrolobol (181):^[132] Sólido amarillo. **RMN¹H (300 MHz, acetona-*d*₆)** $\delta = 8.06$ (s, 2H, OH), 7.01 (dd, $J = 7.8, 5.0$ Hz, 4H, H-2', H-6', H-2'', H-6''), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H, H-3', H-5', H-3'', H-5''), 3.62 – 3.47 (m, 1H, H-3), 3.46 (s, 1H, OH), 2.74 – 2.63 (m, 1H, H-1a), 2.61 – 2.46 (m, 3H, H-1b, H-7), 1.74 – 1.24 (m, 8H, H-2, H-4, H-5, H-6). **RMN¹³C (75 MHz, acetona-*d*₆)** $\delta = 155.21$ (C-4', C-4''), 133.37 (C-1'), 133.31 (C-1''), 129.15 (C-2', C-6', C-2'', C-6''), 114.91 (C-3', C-5', C-3'', C-5''), 69.73 (C-3), 39.81 (C-1), 37.39 (C-7), 34.77 (C-2), 31.90 (C-4), 30.95 (C-6), 25.17 (C-5).



ANEXO III

Parte Experimental: Capítulo II

Modelo y aproximaciones a la síntesis total de la (-)-
lasionectrina





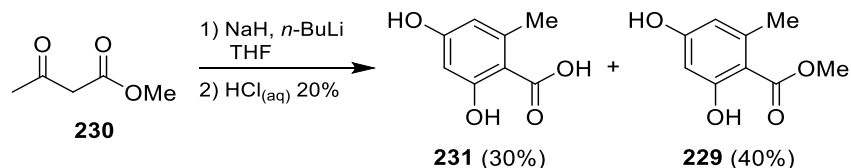
Modelo y Aproximaciones a la Síntesis Total de la (-)-Lasionectrina

PARTE EXPERIMENTAL

Las consideraciones experimentales, abreviaturas y procedimientos generales en este capítulo, pueden ser encontrados en el anexo I. Es de aclarar que en las rutas en las cuales no se generaron con éxito los compuestos deseados, la caracterización fue llevada a cabo únicamente por técnicas de resonancia magnética nuclear.

1. Ensayos de Reacción Staunton-Weinreb.

Ácido orselínico (231) y oserlinato de metilo (229).



Siguiendo el protocolo reportado por Joullie,^[81] en un matraz de dos bocas conectado a un condensador y bajo atmósfera de argón, 1.67 g (69.497 mmol) de NaH (previamente lavado con hexano para remover el aceite mineral) fueron agregados junto con 30 mL de THF seco. Esta suspensión agitada vigorosamente, se enfrió a 0 °C y 5 mL (46.331 mmol) de acetoacetato de metilo fueron agregados gota a gota, manteniéndose en agitación por 15 min adicionales; posteriormente, la mezcla se enfrió a -78 °C donde 17.6 mL (44.014 mmol) de solución de *n*-BuLi (2.5 M en hexano) fueron lentamente agregados al sistema. Se mantuvo la agitación por 30 min y luego se permitió el calentamiento de la muestra a temperatura ambiente, donde se conservó en agitación por 24 h. Cumplido el tiempo, la mezcla se calentó a reflujo donde se mantuvo por 24 h adicionales. Una vez alcanzado el tiempo, la mezcla se enfrió con precaución hasta una temperatura de 0 °C y se acidificó el medio utilizando una solución acuosa de HCl al 20% hasta obtener un pH entre 1 y 2, y nuevamente la mezcla se mantuvo en agitación por 24 h.

Luego de este tiempo, el disolvente de la mezcla fue eliminado por evaporación a presión reducida y después fue extraída con acetato de etilo y lavada con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1 → 3:2), obteniendo 1.67 g de **229** (40% rendimiento) y 1.13 g de **231**^[128] (29% rendimiento).

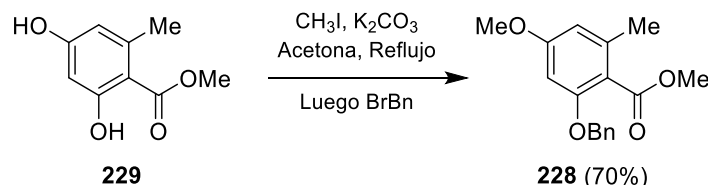
¹²⁸ El ácido **231** fue esterificado usando metanol siguiendo el método general II, obteniendo **229** en 70% de rendimiento.



229.^[129] Sólido amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 11.74 (s, 1H, OH), 6.28 (m, 1H, H-5), 6.23 (m, 1H, H-3), 5.36 (sa, 1H, OH), 3.92 (s, 3H, OMe), 2.49 (s, 3H, Me).

231.^[129] Sólido blanco. RMN ¹H (300 MHz, acetona-*d*₆) δ = 6.31 – 6.27 (m, 1H, H-5), 6.24 – 6.21 (m, 1H, H-3), 2.51 (s, 3H, Me).

2-(Benciloxi)-4-metoxi-6-metilbenzoato de metilo (228).

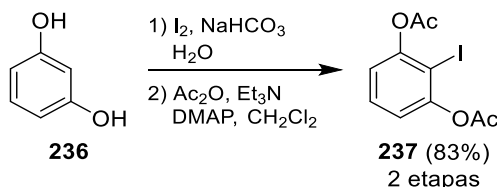


1.45 g (7.986 mmol) del diol **229** fueron tratados siguiendo las condiciones del método general VI para dialquilación diferenciada, usando yoduro de metilo (0.55 mL, 8.785 mmol) y bromuro de bencilo (1.42 mL, 11.979 mmol). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 95:5) obteniendo 1.6 g de **228** (70% rendimiento).

Apariencia: Aceite amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.42 – 7.25 (m, 5H, Ph), 6.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-3, H-5), 5.07 (s, 2H, CH₂Ph), 3.87 (s, 3H, CO₂Me), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.30 (s, 3H, Me). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 168.8 (C=O), 161.3 (C-4), 157.4 (C-2), 138.5 (C-6), 136.9 (C-1'), 128.6 (C-2', C-6'), 127.9 (C-4'), 127.0 (C-3', C-5'), 117.0 (C-1), 107.3 (C-5), 97.8 (C-3), 70.5 (CH₂Ph), 55.4 (CO₂Me), 52.1 (OMe), 20.1 (Me).

2. Reacción modelo [4 + 2] y Ensayos de Aromatización.

Diacetato de 2-yodo-1,3-fenileno (237).



A una solución a 0 °C que contenía 4.0 g (36.330 mmol) de resorcinol comercial (**236**) y 9.86 g (38.873 mmol) de yodo en 54 mL de agua, se agregaron 3.39 g (40.326 mmol) de bicarbonato de sodio lentamente (libera CO₂) y en cuatro porciones por un tiempo de 10 min. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a 0 °C por 30 min y se permitió el calentamiento a temperatura ambiente por 30 min adicionales. La reacción fue directamente extraída con acetato de etilo y lavada con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio; la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y es usada directamente en la siguiente etapa de reacción.

¹²⁹ Datos espectroscopicos en concordancia con: Nicolaou K. C.; Rodríguez R. M.; Mitchell H. J.; Suzuki H.; Fylaktakidou K. C.; Baudoin O.; van Delft F. L. *Chem. Eur. J.* **2000**, 3095-3115.



El crudo de reacción seco (sólido blanco) fue tratado en las condiciones de acetilación del método general VII y tras una purificación por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1) se obtuvieron 9.63 g de **237** (83% rendimiento).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 98-99 °C). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.37 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H, H-5), 7.01 (s, 1H, H-6), 6.99 (s, 1H, H-3), 2.37 (s, 6H, Ac). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 168.42 (2 x C=O), 152.69 (C-1, C-3), 129.69 (C-5), 120.55 (C-3, C-6), 88.7 (C-2), 21.33 (2 x Me).

3-(Benciloxi)-2-yodofenol (**238**).^[130]

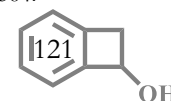


Siguiendo el protocolo de hidrólisis y monoalquilación reportado por Zheng,^[83] bajo atmósfera de argón, 1.0 g (3.124 mmol) del diacetato **237** y 0.3 g (7.498 mmol) de NaH (60% en aceite mineral) fueron disueltos en 16 mL de DMF seca (recién destilada); la suspensión formada se agitó vigorosamente y se enfrió a 0 °C, donde 0.46 mL (3.857 mmol) fueron agregados. Posteriormente, con la ayuda de una bomba de adición controlada se agregaron 0.23 mL (12.496 mmol) de agua durante un periodo de una hora y luego se permitió el calentamiento de la mezcla a temperatura ambiente, manteniendo la mezcla en agitación fuerte hasta observar el consumo de la materia prima (CCF).

Una vez consumida la materia prima, el sistema se enfrió a 0 °C y se agregaron 3 mL (6.0 mmol) de solución de NaOH (2 N en MeOH) y la agitación se mantuvo por 2 h. La reacción fue detenida con agua y ligeramente acidificada (pH ≈ 4 a 5) utilizando solución acuosa al 10% de HCl, luego, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua (5 veces). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y tras una purificación por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1) se obtuvieron 0.40 g del producto dibencilado (31% de rendimiento) y 1.02 g de **238** (55% rendimiento).

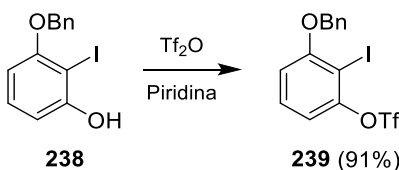
Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 48-49 °C). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.52 – 7.29 (m, 5H, Ph), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 8.2 Hz, 1H, H-5), 6.67 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H, H-4), 6.43 (dd, *J* = 7.4, 0.6 Hz, 1H, H-3), 5.50 (sa, 1H, OH), 5.14 (s, 2H, CH₂Ph). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 158.0 (C-1), 156.4 (C-3), 136.6 (C-1'), 130.3 (C-5), 128.7 (C-2', C-6'), 128.1 (C-4'), 127.1 (C-3', C-5'), 108.3 (C-4), 104.7 (C-6), 79.0 (C-2), 71.2 (CH₂Ph).

¹³⁰ Datos espectroscópicos en concordancia con: Holzapfel C. W.; Bradley D.; Williams G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8555-8564.





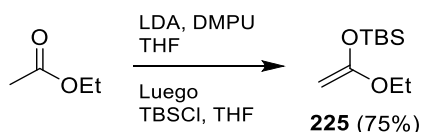
Trifluorometansulfonato de 3-(benciloxi)-2-yodofenilo (2239).^[87]



1.19 g (3.655 mmol) del fenol **215** fueron disueltos en 5 mL de piridina. La mezcla fue enfriada a 0 °C y lentamente se agregaron 0.93 mL (5.483 mmol) de anhídrido triflico, permitiendo el calentamiento a temperatura ambiente y manteniendo la agitación por 2 h. La reacción fue detenida usando agua y el medio llevado a pH 5 utilizando una solución acuosa al 10% de HCl, para ser posteriormente extraída usando acetato de etilo y lavada con solución acuosa diluida de HCl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y fue purificada por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 95:5 → 9:1) para obtener 1.53 g del producto **216** (91% rendimiento).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 80-81 °C). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.52 – 7.31 (m, 6H, Ph, H-5), 6.97 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H, H-4), 6.84 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H, H-6), 5.19 (s, 1H, CH₂Ph). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 159.49 (C-3), 151.36 (C-1), 135.68 (C-1'), 130.30 (C-5), 128.71 (C-2', C-6'), 128.23 (C-4'), 127.04 (C-3', C-5'), 118.77 (q, *J* = 320.8 Hz, CF₃), 114.43 (C-4), 111.71 (C-6), 83.45 (C-2), 71.57 (CH₂Ph).

***tert*-Butil((1-etoxivinil)oxi)dimetilsilano (225).**^[89]



Siguiendo lo reportado por Jacobsen,^[89] bajo atmósfera de argón, una solución de 3.42 mL (24.432 mmol) de diisopropilamina (recién destilada) en 40 mL de THF seco fue enfriada a 0 °C, luego, 8.95 mL (22.397 mmol) de solución de *n*-BuLi (2.5 M en hexano) fueron agregados, manteniendo la agitación por 30 min. Posteriormente, la mezcla fue enfriada a -78 °C y lentamente fueron agregados 2 mL (20.360 mmol) de acetato de etilo seco y el sistema agitado por 30 min manteniendo la temperatura; a continuación, de manera secuencial se agregaron 4.0 mL de *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) y una solución que contenía 3.68 g (24.432 mmol) de cloruro de *tert*-butildimetilsilano disueltos en 6.1 mL de THF seco (vía cánula). Se permitió subsecuentemente el calentamiento del sistema a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 30 min.

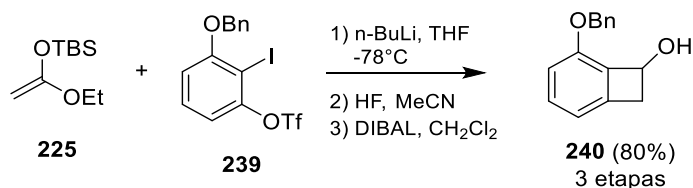
Concluido el tiempo, se eliminó el disolvente del sistema por evaporación a presión reducida y el residuo se disolvió en pentano, el cual se lavó con agua, solución saturada de CuSO₄, solución saturada de bicarbonato de sodio y nuevamente con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el crudo purificado por destilación a presión reducida usando un sistema Kugelrohr (50 °C, ≈ 5 Torr), obteniendo 3.54 g de **225** (75% rendimiento).

Apariencia: Líquido traslúcido. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 3.73 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂), 3.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-2a), 3.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-2b), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H,



CH₃), 0.92 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.16 (s, 6H, Me₂Si). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 161.41 (C-1), 63.47 (C-2), 60.55 (OCH₂), 25.80 (*t*-Bu), 18.30 (CSi), 14.50 (CH₃), -4.41 (Me₂Si).

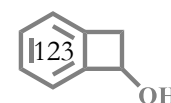
5-(Benciloxi)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ol (240).^[77c]



Siguiendo el protocolo reportado por Suzuki,^[75] bajo atmosfera de nitrógeno se preparó una solución con 1.15 g (2.516 mmol) de **239** y 0.87 g (3.774 mmol) de **225** disueltos en 15 mL de THF seco. La mezcla se enfrió a -78 °C para luego agregar 1.2 mL (3.019 mmol) de solución de *n*-BuLi (2.5 M en hexano) manteniendo la agitación por 20 min, hasta observarse el consumo de la materia prima (CCF). La reacción se detuvo agregando gotas de solución diluida de ácido acético, el disolvente se eliminó a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el crudo de reacción fue usado directamente en la siguiente etapa.

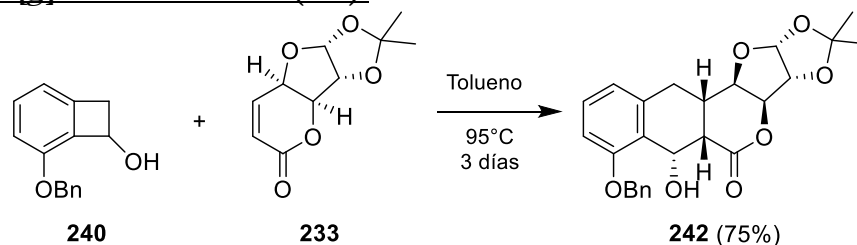
El crudo obtenido seco fue disuelto en 15 mL de acetonitrilo, enfriado a 0 °C y gota a gota se agregaron 0.21 mL (5.787 mmol) de ácido fluorhídrico; permitiendo el calentamiento a temperatura ambiente y manteniendo la agitación por 1 h. La reacción se detuvo al agregar gotas de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y el crudo de reacción seco fue directamente tratado con las condiciones del método general IV, usando DIBAL como agente reductor y luego de una purificación del crudo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 95:5 → 9:1) se obtuvieron 0.46 g del ciclobutenol **240** (80% rendimiento para 3 etapas).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 86-87 °C). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.43 – 7.16 (m, 6H, Ph, H-4), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-5), 6.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-3), 5.32 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.22 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.17 (sa, 1H, H-7), 3.52 (dd, *J* = 14.5, 4.6 Hz, 1H, H-1a), 2.98 – 2.89 (m, 1H, H-1b), 2.45 (bd, *J* = 6.9 Hz, 1H, OH). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 153.7 (C-5), 144.2 (C-1), 137.6 (C-1'), 131.5 (C-2), 131.2 (C-6), 128.7 (C-3', C-5'), 128.0 (C-4'), 127.3 (C-2', C-6'), 116.0 (C-4), 115.0 (C-5), 71.2 (CH₂Ph), 70.9 (C-7), 42.44 (C-8).





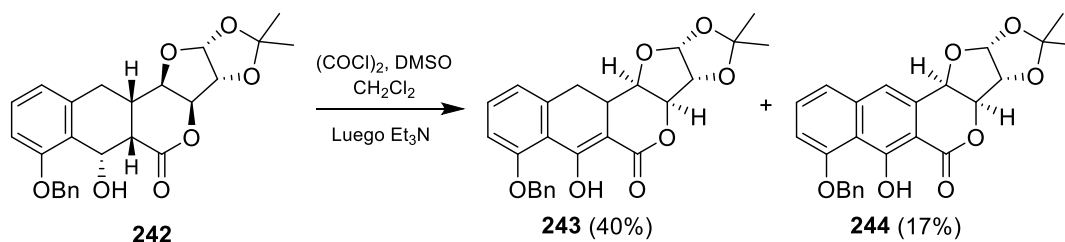
(3a*R*,3b*S*,5a*S*,6*S*,11a*S*,11b*R*,12a*R*)-7-(Benciloxi)-6-hidroxi-2,2-dimetil-3a,3b,5a,6,11,11a,11b,12a-octahidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-c]benzo[*g*]isocromen-5-ona (242).



Bajo atmósfera de argón, 0.39 g (1.716 mmol) de **240** y 0.29 g de **233** fueron disueltos en 4 mL de tolueno seco, el sistema fue equipado con un condensador y calentado a 95 °C por 3 días, donde se observó el consumo mayoritario de **233** por CCF. El disolvente fue posteriormente eliminado por rotaevaporación y el crudo de reacción purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1 → 85:15), obteniendo 0.41 g del pentaciclo **242** (69% de rendimiento), además de 0.1 g de **240** y 0.02 g de **233** (75% rendimiento en base a la materia prima recuperada).

Apariencia: Sólido blanco-amarillo (p. f. = 147-148 °C). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.43 – 7.33 (m, 5H, Ph), 7.28 – 7.22 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H, H-9), 6.86 (dd, *J* = 10.7, 7.9 Hz, 2H, H-8, H-10), 5.95 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-12a), 5.48 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-6), 5.15 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H-3b), 5.10 (dd, *J* = 15.5, 11.4 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-3a), 4.49 (dd, *J* = 6.5, 4.9 Hz, 1H, H-11b), 3.15 (dd, *J* = 16.6, 4.5 Hz, 1H, H-11-1), 3.05 (dd, *J* = 6.7, 6.2 Hz, 1H, H-5a), 2.95 (sa, 1H, OH), 2.90 (dd, *J* = 16.5, 5.9 Hz, 1H, H-11-2), 2.45 (qd, *J* = 6.5, 4.5 Hz, 1H, H-11a), 1.44 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 172.3 (C-5), 156.5 (C-7), 136.2 (C-1'), 135.4 (C-10a), 129.5 (C-9), 129.0 (C-2', C-6'), 128.6 (C-4'), 127.7 (C-3', C-5'), 125.7 (C-6a), 122.4 (C-8), 112.5 (C-2), 110.0 (C-10), 104.9 (C-12a), 85.4 (C-3a), 83.6 (C-3b), 77.5 (C-11b), 70.6 (CH₂Ph), 62.7 (C-6), 43.3 (C-5a), 32.9 (C-11a), 30.8 (C-11), 27.2 (Me), 26.7 (Me).

(3a*R*,3b*S*,11b*R*,12a*R*)-7-(Benciloxi)-6-hidroxi-2,2-dimetil-3a,3b,11,11a,11b,12a-hexahidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-c]benzo[*g*]isocromen-5-ona (243) y (3a*R*,3b*S*,11b*R*,12a*R*)-7-(benciloxi)-6-hidroxi-2,2-dimetil-3a,3b,11b,12a-tetrahidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-c]benzo[*g*]isocromen-5-ona (244).



Para esta reacción se modificaron las condiciones del método general V, usando por cada equivalente de **242**: 4 equivalentes de (COCl)₂, 8 equivalentes de DMSO y finalmente 16 equivalentes de Et₃N. Además, manteniendo la agitación por 6 h a -78 °C tras adicionar **242**.



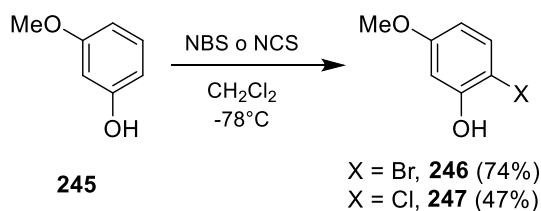
Con estas condiciones, 0.044 g (0.100 mmol) de **242** fueron tratados para luego de una purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1 → 4:1), generando 0.018 g de **243** (40% rendimiento) y 0.008 g de **244** (17% rendimiento).

243: Sólido blanco (p. f. = 69-70 °C). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.58 – 7.28 (m, 6H, Ph, H-10), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-9), 5.96 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-12a), 5.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.18 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.78 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H3a), 4.54 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-3b), 4.33 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-11b), 3.76 (dd, *J* = 17.6, 4.9 Hz, 1H, H-11-1), 3.22 (dd, *J* = 17.6, 1.8 Hz, 1H, H-11-2), 3.02 – 2.98 (m, 1H, H-11a), 1.38 (s, 3H, Me), 1.28 (s, 3H, Me). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 183.8 (C-6), 164.7 (C-5), 161.6 (C-7), 142.4 (C10a), 136.7 (C-9), 136.0 (C-1'), 128.7 (C-3', C-5'), 128.0 (C-4'), 126.8 (C-2', C-6'), 121.9 (C-8), 118.5 (C-6a), 112.5 (C2, C-9), 104.7 (C-12a), 101.9 (C-5a), 84.0 (C-3a), 80.9 (C-3b), 78.3 (C-11b), 70.6 (CH₂Ph), 44.9 (C-11a), 30.9 (C-11), 26.6 (Me), 26.0 (Me).

244: Sólido amarillo (p. f. = 176-177 °C). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 12.97 (s, 1H, OH), 7.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H, H-9), 7.40 – 7.28 (m, 5H, H-10, H-11, H-2', H-4', H-6'), 6.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-8), 5.98 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-12a), 5.21 (s, 2H, CH₂Ph), 5.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-3b), 4.93 – 4.85 (m, 2H, H-3a, H-11b), 1.57 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 168.4 (C-5), 164.9 (C-6), 158.3 (C-7), 139.9 (C-11a), 136.7 (C-1'), 131.4 (C-9), 128.7 (C-2', C-6'), 127.9 (C-4'), 127.7 (C-10b), 127.0 (C-3', C-5'), 121.1 (C-10), 120.2 (C-11), 117.0 (C-6a), 112.8 (C-2), 109.4 (C-8), 105.1 (C-12a), 100.4 (C-5a), 84.0 (C-3a), 82.4 (C-11b), 72.8 (C-3b), 71.2 (CH₂Ph), 26.8 (Me), 26.3 (Me).

3. Aproximación Sintética a la (-)-Lasionectrina.

2-Bromo-5-metoxifenol (246) y 2-cloro-5-metoxifenol (247).

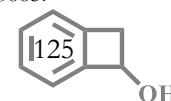


Para sintetizar **246**, 0.88 mL (8.055 mmol) de 3-metoxifenol comercial (**245**) fueron tratados por el método general VIII usando NBS. El residuo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano → hexano: acetato de etilo 95:5) obteniendo 0.99 g de **246** (74 % rendimiento).

246:^[131] Aceite amarillo. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-3), 6.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-6), 6.41 (ddd, *J* = 8.8, 2.8, 1.0 Hz, 1H, H-4), 5.78 (sa, 1H, OH), 3.77 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, OMe). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 160.6 (C-1), 153.2 (C-5), 132.1 (C-3), 108.4 (C-4), 101.9 (C-6), 101.0 (C-2), 55.6 (OMe).

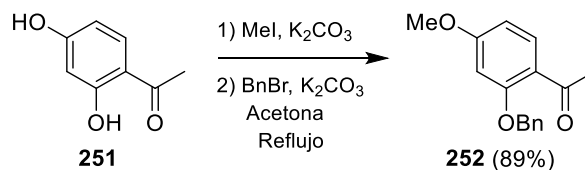
El fenol **247** fue obtenido siguiendo el protocolo del método general VIII utilizando *N*-clorosuccinimida (NCS), partiendo de 0.5 mL (4.591 mmol) de **245**. Obteniendo luego de una

¹³¹ Datos espectroscópicos en concordancia con: Chen X.; Liu X.; Martinez J. S.; Mohr J. T. *Tetrahedron* **2016**, 72, 3653-3665.





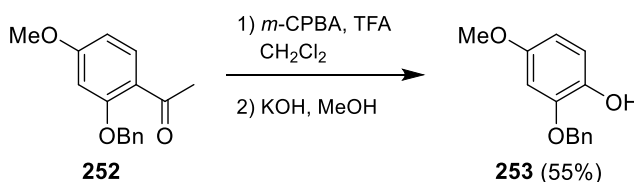
1-(2-(Benciloxi)-4-metoxifenil)etan-1-ona (252).^[133]



Partiendo de 2.0 g (15.145 mmol) de 2,5-dihidroxiacetofenona comercial (**251**), se realizó el protocolo de dialquilación secuencial descrito en el método general VI. Usando 0.82 mL (13.145 mmol) de yoduro de metilo y 3.9 mL (32.862 mmol) de bromuro de bencilo, y tras una posterior purificación por cromatografía en columna (hexano → hexano: acetato de etilo 50:1) se obtuvo 2.99 g de **252** (89% rendimiento).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 77-78 °C). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.89 – 7.82 (m, 1H, H-6), 7.51 – 7.32 (m, 5H, Ph), 6.58 – 6.50 (m, 2H, H-3, H-5), 5.14 (s, 2H, CH₂Ph), 3.83 (s, 3H, OMe), 2.56 (s, 3H, COMe). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 197.64 (C=O), 164.42 (C-4), 160.15 (C-2), 136.06 (C-1'), 132.71 (C-6), 128.71 (C-2', C-6'), 128.28 (C-4'), 127.66 (C-3', C-5'), 121.48 (C-1), 105.48 (C-5), 99.49 (C-3), 70.70 (CH₂Ph), 55.50 (OMe), 32.16 (COMe).

2-(Benciloxi)-4-metoxifenol (253).^[134]



Siguiendo el protocolo reportado por el grupo de Chamberlin,^[91] 2.73 g (10.667 mmol) de **252** y 4.78 g (27.735 mmol) de *m*-CPBA fueron disueltos en 30 mL de diclorometano y la mezcla enfriada a 0 °C, luego, 0.82 mL (10.667 mmol) de ácido trifluoroacético fueron agregados gota a gota; el matraz de reacción fue cubierto de la luz y se mantuvo así la agitación a 0 °C por 1 h, donde se observó el consumo de la materia prima (CCF). La reacción se detuvo mediante la adición de gotas de solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se extrajo con diclorometano y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de potasio y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el crudo fue usado directamente en la siguiente etapa.

El crudo seco fue disuelto en 20 mL de metanol y 5 mL de solución acuosa 1 M de KOH fueron agregados. La mezcla fue llevada a reflujo por 2 h y concluido este tiempo, el sistema se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente fue eliminado por evaporación a presión reducida y el residuo extraído con acetato de etilo para ser lavado con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1), para obtener así 1.33 g de **253** (55% rendimiento).

Apariencia: Aceite amarillo. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.36 – 7.20 (m, 5H, Ph), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-6), 6.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3), 6.32 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H, H-5), 5.25

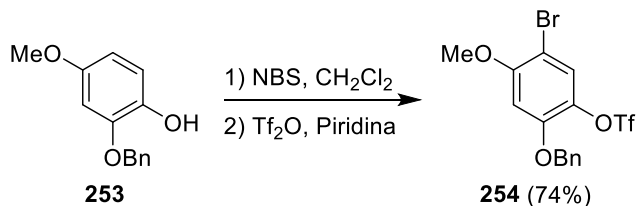
¹³³ van Aardt T. G.; van Rensburg H.; Ferreira D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11773-11786.

¹³⁴ Deraeve C.; Guo Z.; Bon R. S.; Blankenfeldt W.; DiLucrezia R.; Wolf A.; Menninger S.; Stigter E. A.; Wetzal S.; Choidas A.; Alexandrov K.; Waldmann H.; Goody R. S.; Wu Y. -W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7384-7391.



(sa, 1H, OH), 4.97 (s, 2H, CH₂Ph), 3.64 (s, 3H, OMe). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 153.5 (C-1), 146.3 (C-4), 140.1 (C-2), 136.3 (C-1'), 128.8 (C-3', C-5'), 128.5 (C-4'), 127.9 (C-2', C-6'), 114.4 (C-6), 104.9 (C-5), 100.9 (C-3), 71.2 (CH₂Ph), 55.9 (OMe).

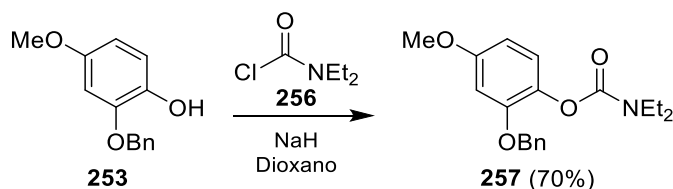
Trifluorometansulfonato de 2-(benciloxi)-5-bromo-4-metoxifenilo (254).



0.3 g (1.314 mmol) del fenol **253** fueron tratados con las condiciones del método general VIII usando NBS como fuente de halógeno. El crudo de reacción fue redisoluto en 3 mL de piridina, la solución se enfrió a 0 °C y se agregaron lentamente 0.33 ml (1.971 mmol) de anhídrido triflico. Se permitió el calentamiento de la mezcla a temperatura ambiente y se mantuvo la agitación durante 3 horas; la reacción se detuvo al neutralizar el pH con solución acuosa al 10% de HCl, se extrajo con acetato de etilo y se lavó usando solución diluida de HCl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 95:5) obteniendo 0.21 g de **254** (36 % rendimiento).

Apariencia: Sólido Amarillo (p. f. = 87-88 °C, descompone). **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.50 – 7.35 (m, 5H), 7.13 (s, 1H, H-6), 6.58 (s, 1H, H-3), 5.19 (s, 2H, CH₂Ph), 3.82 (s, 3H, OMe). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 156.3 (C-4), 150.9 (C-2), 135.4 (C-1'), 132.3 (C-1), 128.9 (C-3', C-5'), 128.6 (C-4'), 127.4 (C-2', C-6'), 126.6 (C-6), 118.8 (q, J = 320.7 Hz, CF₃), 101.5 (C-5), 99.3 (C-3), 71.7 (CH₂Ph), 56.7 (OMe).

Dietilcarbamato de 2-(benciloxi)-4-metoxifenilo (257).



Siguiendo lo reportado por Percec,^[135] bajo atmosfera de argón y a una temperatura de 0 °C, a 0.042 g (1.043 mmol) de NaH (60% en aceite mineral) se agregó gota a gota una solución que contenía 0.2 g (0.869 mmol) de **253** disueltos en 2 mL de dioxano seco (vía cánula). Se permitió el calentamiento de la mezcla a temperatura ambiente por 15 min y luego se enfrió nuevamente el sistema a 0 °C, donde, a través de cánula se agregó una solución de 0.13 mL (1.043 mmol) de **256** en 1 mL de dioxano seco. Nuevamente, se permitió calentar el sistema a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 12 h. La reacción fue detenida usando agua, extraída con acetato de etilo y lavada con solución acuosa 1 M de KOH y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo

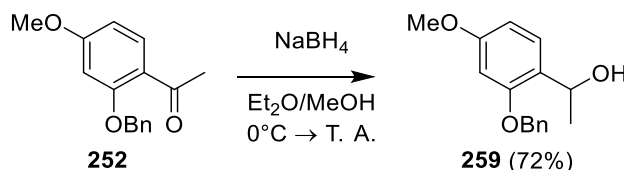
¹³⁵ Leowanawat P.; Zhang N.; Percec V. *J. Org. Chem.*, 2012, 77, 1018–1025.



20:1), para obtener 0.17 g de **257** (59% rendimiento) y recuperar 0.032 g de **253** (70% rendimiento en base a la materia prima recuperada).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 57-58 °C). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.43 – 7.26 (m, 5H, Ph), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-6), 6.57 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-3), 6.45 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H, H-5), 5.03 (s, 2H, CH₂Ph), 3.76 (s, *J* = 3.2 Hz, 3H, OMe), 3.42-3.29 (m, 4H, 2 x NCH₂), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 x Me). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 157.9 (C-4), 154.5 (C=O), 151.5 (C-2), 136.9 (C-1'), 135.1 (C-1), 128.4 (C-3', C-5'), 127.9 (C-4'), 127.5 (C-2', C-6'), 123.4 (C-6), 104.4 (C-5), 101.6 (C-6), 70.6 (CH₂Ph), 55.7 (OMe), 42.3 (NCH₂), 42.0 (NCH₂), 14.0 (Me), 13.4 (Me).

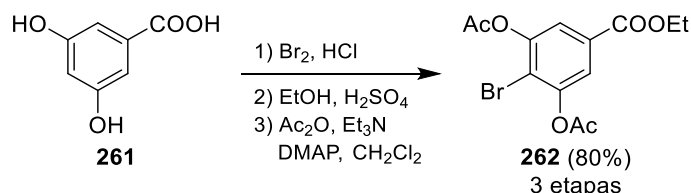
1-(2-(Benciloxi)-4-metoxifenil)etan-1-ol (**259**).



0.3 g (1.171 mmol) de la acetofenona **252** fueron disueltos en una mezcla de 10 mL de éter etílico y 10 mL de metanol y la solución resultante enfriada a 0 °C. Posteriormente, se agregaron 0.044 g (1.171 mmol) de borohidruro de sodio y se permitió el calentamiento de la mezcla a temperatura ambiente, manteniendo la agitación por 1 hora. Luego, la reacción fue detenida usando gotas de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 85:15), obteniendo 0.58 g de **259** (72% rendimiento).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 56-57 °C). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.43 – 7.29 (m, 5H, Ph), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-3), 6.49 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H, H-5), 5.10 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, CHOH), 5.06 (s, 2H, CH₂Ph), 3.77 (s, 3H, OMe), 2.53 (sa, 1H, OH), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, Me). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 160.1 (C-4), 156.8 (C-2), 136.7 (C-1'), 128.8 (C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 127.4 (C-2', C-6'), 126.9 (C-6), 126.6 (C-1), 104.6 (C-5), 99.9 (C-3), 70.2 (CH₂Ph), 66.0 (CHOH), 55.5 (OMe), 23.1 (Me).

Diacetato de 2-bromo-5-(etoxicarbonil)-1,3-fenileno (**262**).^[136]



En primera instancia se siguió el procedimiento de halogenación reportado por el grupo de Brimble,^[88a] para el cual, 15.0 g (97.326 mmol) de ácido 3,5-dihidroxibenzoico comercial (**261**) fueron disueltos en 160 mL de solución acuosa al 20% de ácido clorhídrico. Posteriormente, 5.0

Datos espectroscópicos en concordancia con:

¹³⁶ Azagarsamy M. A.; Sokkalingam P.; Thayumanavan S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14184–14185.

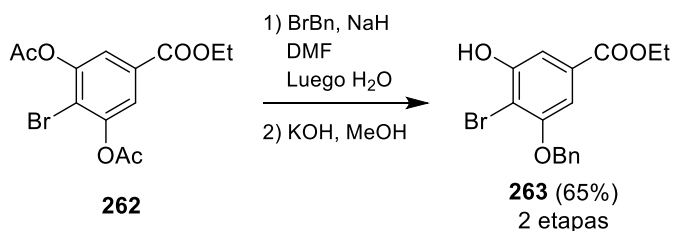


mL (97.326 mmol) de bromo fueron adicionadas lentamente y la mezcla fue llevada a reflujo por 3 horas, luego, se permitió el enfriamiento del sistema a temperatura ambiente y la reacción fue directamente extraída con éter etílico. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el crudo sólido fue tratado directamente con las condiciones del método general II para esterificación con etanol, obteniendo de igual forma un crudo sólido que fue usado en la siguiente etapa.

La pasta sólida fue tratada por las condiciones de acetilación siguiendo el método general VII y el crudo fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1), obteniendo 26.9 g de **262** (80% rendimiento para tres etapas de reacción).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 104-105 °C). **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ = 7.71 (s, 2H, H-4, H-6), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2), 2.37 (s, 6H, 2 x Ac), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ = 168.0 (2 x C=O), 164.4 (CO_2Et), 149.5 (C-1, C-3), 131.1 (C-5), 122.1 (C-4, C-6), 117.1 (C-2), 61.8 (OCH_2), 20.8 (2 x Me), 14.3 (Me).

3-(Benciloxi)-4-bromo-5-hidroxibenzoato de etilo (**263**).^[137]



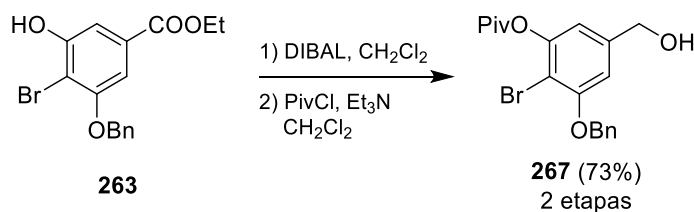
Al igual que para el compuesto **237** se aplicó el procedimiento de hidrólisis y monoalquilación reportado por Zheng con algunas modificaciones.^[188] Bajo atmósfera de argón, se diluyeron 10.0 g (28.973 mmol) de **262** y 4.13 mL (34.768 mmol) de BrBn en 145 mL de DMF seca (recién destilada) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación, 0.81 g (57.946 mmol) de NaH (60% en aceite mineral) fueron agregados en 3 porciones, purgando el sistema con argón tras cada adición de base. Manteniendo la temperatura a 0 °C, se adicionaron 2.1 mL (115.89 mmol) de agua en un periodo de 2 horas (bomba de adición controlada). Posteriormente, se permitió el calentamiento a temperatura ambiente por 1 hora, donde se observó el consumo de la materia prima (CCF); la mezcla fue nuevamente enfriada a 0 °C y lentamente se agregaron 15 mL de solución de NaOH (2N en MeOH), manteniéndose en agitación por 1 hora. La reacción se neutralizó usando una solución acuosa al 10% de HCl , se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 . El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 95:5 \rightarrow 85:15), obteniendo 6.61 g de **263** (65% de rendimiento) y 2.55 g de producto dibencilado (20% de rendimiento).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 109-110 °C), **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ = 7.50 – 7.30 (m, 6H, Ph, H-2), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-6), 5.82 (sa, 1H, OH), 5.19 (s, 2H, CH_2Ph), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ = 165.9 (C=O), 155.6 (C-3), 153.6 (C-5), 136.1 (C-1'), 131.2 (C-1), 128.7 (C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 127.3 (C-2', C-6'), 110.0 (C-2), 105.9 (C-4, C-6), 71.2 (CH_2Ph), 61.5 (OCH_2), 14.4 (CH_3).

¹³⁷ Klaikherd A.; Sandanaraj B. S.; Vutukuri D. R.; Thayumanavan S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9231-9237.



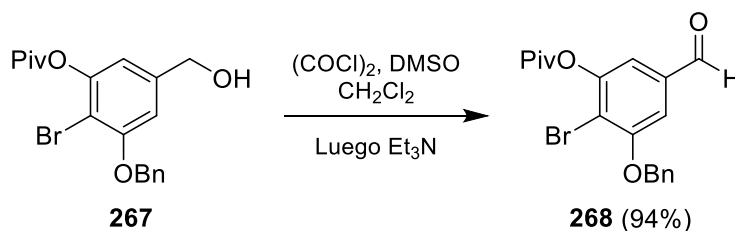
Pivalato de 3-(benciloxi)-2-bromo-5-(hidroximetil)fenilo (267).



3.0 g (8.542 mmol) del éster **263** fueron tratados con las condiciones del método general IV, usando DIBAL como agente reductor. El crudo de reacción fue utilizado directamente en la siguiente etapa: bajo atmosfera de argón, el crudo fue disuelto en 42 mL de diclorometano seco, la mezcla se enfrió a 0 °C y se agregaron 2.38 mL (17.084 mmol) de trietilamina. Subsecuentemente, utilizando una bomba de adición controlada se agregó al sistema una solución que contenía 1.05 mL (8.542 mmol) de cloruro de pivaloilo en 5 mL de diclorometano seco en un periodo de 1.5 h, manteniendo la temperatura a 0 °C. Concluido el tiempo de adición, la reacción se detuvo agregando gotas de agua y se extrajo utilizando diclorometano; la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1 → 3:1), obteniendo 2.45 g de **267** (73% rendimiento) y 0.49 g del producto diesterificado (12% rendimiento).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 65-66 °C). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.49 – 7.44 (m, 2H, Ph), 7.41 – 7.29 (m, 3H, Ph), 6.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6), 6.73 (dt, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H, CH₂Ph), 4.61 (t, *J* = 0.7 Hz, 2H, OCH₂), 1.79 (sa, 1H, OH), 1.41 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 176.2 (OC=O), 156.6 (C-3), 149.9 (C-1), 141.9 (C-5), 136.4 (C-1'), 128.7 (C-3', C-5'), 128.1 (C-4'), 127.2 (C-2', C-6'), 114.1 (C-6), 109.0 (C-4), 105.9 (C-2), 71.3 (CH₂Ph), 64.5 (CH₂O), 39.5 (*t*-Bu), 27.40 (Me₃).

Pivalato de 3-(benciloxi)-2-bromo-5-formilfenilo (268).

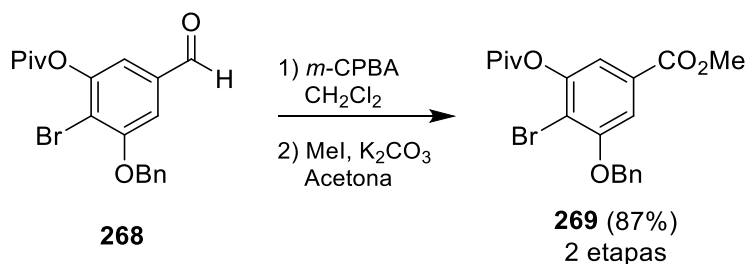


Seguendo el método general V para la oxidación de Swern, 0.37 g del alcohol bencílico **267** fueron tratados, obteniéndose tras una purificación por cromatografía en columna del crudo de reacción (hexano: acetato de etilo 20:1 → 9:1), 0.35 g del aldehído **268** (94% rendimiento).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 85-86 °C). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 9.89 (s, 1H, CHO), 7.50 – 7.32 (m, 5H, Ph), 7.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-4), 5.24 (s, 2H, CH₂Ph), 1.43 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 190.3 (C=O), 175.9 (OC=O), 157.2 (C-3), 150.6 (C-1), 136.3 (C-1'), 135.7 (C-5), 128.9 (C-3', C-5'), 128.4 (C-4'), 127.3 (C-2', C-6'), 118.3 (C-6), 115.0 (C-2), 109.1 (C-4), 71.5 (CH₂Ph), 39.6 (*t*-Bu), 27.3 (Me₃).



3-(Benciloxi)-4-bromo-5-(pivaloiloxi)benzoato de metilo (269).

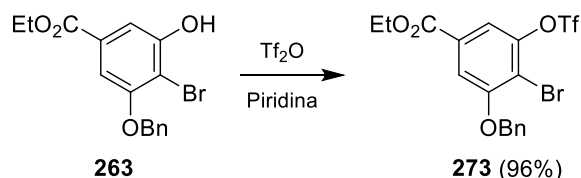


0.05 g (0.128 mmol) de **268** fueron disueltos en 1.5 mL de diclorometano seco y la solución resultante fue enfriada a 0 °C. El matraz de reacción fue cubierto de la luz y 0.057 g (0.256 mmol) de *m*-CPBA fueron agregados, para luego permitir el calentamiento del sistema a temperatura ambiente y mantener la agitación por 12 h. Posteriormente, una nueva adición de 0.028 g (0.128 mmol) de *m*-CPBA fue realizada; el sistema fue agitado por 12 h adicionales y posteriormente el disolvente fue eliminado por evaporación a presión reducida.

El residuo obtenido fue disuelto en 1.5 mL de acetona. A temperatura ambiente, 0.08 mL (1.280 mmol) de yoduro de metilo y 0.18 g (1.280 mmol) de carbonato de potasio se agregaron a la solución y el sistema se mantuvo en agitación por 12 h. Al concluir el tiempo de reacción, el disolvente fue eliminado a presión reducida y el residuo extraído con acetato de etilo y lavado con agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 50:1 → 20:1), obteniendo 0.044 g del éster **269** (87% rendimiento).

Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 114-115 °C). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6), 7.50 – 7.31 (m, 5H, Ph), 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-5), 5.22 (s, 2H, CH₂Ph), 3.91 (s, 3H, OMe), 1.42 (s, 9H, *t*-Bu). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 175.9 (OC=O), 165.9 (OC=O), 156.5 (C-3), 149.9 (C-5), 136.0 (C-1'), 130.4 (C-1), 128.8 (C-3', C-5'), 128.3 (C-4'), 127.3 (C-2', C-6'), 117.3 (C-6), 113.1 (C-4), 111.2 (C-), 71.5 (CH₂Ph), 52.6 (OMe), 39.5 (*t*-Bu), 27.3 (Me₃).

3-(Benciloxi)-4-bromo-5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)benzoato de etilo (273).

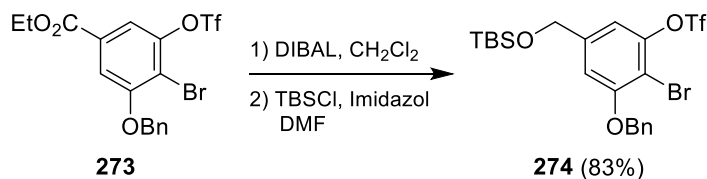


Se preparó una solución que contenía 3.25 g (9.263 mmol) del fenol **263** disueltos en 10 mL de piridina y se enfrió a 0 °C. Luego, lentamente se agregaron 2.4 mL (13.894 mmol) de anhídrido triflico, permitiendo posteriormente el calentamiento a temperatura ambiente de la mezcla y manteniendo la agitación por 2 h. La reacción fue detenida usando agua y acidificada hasta pH 5 utilizando una solución acuosa al 10% de HCl. Después, fue extraída usando acetato de etilo y lavada con solución acuosa diluida de HCl y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y fue purificada por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 95:5 → 9:1) para obtener 4.29 g del producto **273** (96% rendimiento).



Apariencia: Sólido blanco (p. f. = 60-61 °C). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-2), 7.50 – 7.32 (m, 5H, Ph), 5.24 (s, 2H, CH₂Ph), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 164.4 (C=O), 157.0 (C-3), 148.0 (C-5), 135.3 (C-1'), 131.6 (C-1), 128.9 (C-3', C-5'), 128.6 (C-4'), 127.4 (C-2', C-6'), 118.8 (q, J = 318.7 Hz, CF₃), 115.8 (C-2), 113.2 (C-6), 112.7 (C-4), 71.8 (CH₂Ph), 62.2 (OCH₂), 14.3 (Me).

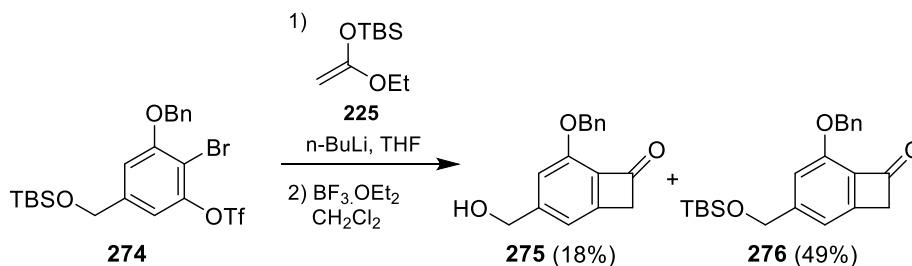
Trifluorometansulfonato de 3-(benciloxi)-2-bromo-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenilo (274).



4.29 g (8.877 mmol) del éster **273** fueron reducidos en primera instancia siguiendo las condiciones del método general IV, usando DIBAL como agente reductor. El crudo obtenido de la etapa anterior, fue directamente protegido con TBS bajo las condiciones del método general III, para luego de una purificación por cromatografía en columna del residuo de reacción (hexano: acetato de etilo 99:1 \rightarrow 50:1), obtener 4.09 g del compuesto **274** (83% rendimiento para dos etapas de reacción).

Apariencia: Sólido blanco-amarillo (p. f. = 39-40 °C). **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.48 – 7.31 (m, 5H, Ph), 6.97-6.95 (m, 1H, H-2), 6.95 – 6.93 (m, 1H, H-6), 5.18 (s, 2H, CH₂Ph), 4.68 (dd, J = 0.8, 0.8 Hz, 2H, CH₂OSi), 0.93 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.09 (s, 6H, Me₂Si). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 156.9 (C-3), 148.1 (C-1), 143.8 (C-5), 135.9 (C-1'), 128.8 (C-3', C-5'), 128.4 (C-4'), 127.1 (C-2', C-6'), 118.8 (q, J = 320.7 Hz, CF₃), 112.1 (C-4), 110.1 (C-6), 105.0 (C-2), 71.5 (CH₂Ph), 63.9 (CH₂OSi), 25.9 (*t*-BuSi), 18.4 (CSi), -5.2 (Me₂Si).

5-(Benciloxi)-3-(hidroximetil)biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ona (275) y 5-(benciloxi)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ona (276).



Para la primera etapa, se siguió el protocolo reportado por Suzuki,^[70] bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una solución con 1.0 g (1.80 mmol) de **274** y 0.87 g (2.70 mmol) de **225** disueltos en 11 mL de THF seco. La mezcla se enfrió a -78 °C para luego agregar 0.86 mL (2.160 mmol) de solución de *n*-BuLi (2.5 M en hexano) manteniendo la agitación por 20 min, cuando se observó el consumo de la materia prima (CCF), la reacción se detuvo agregando gotas de solución diluida de ácido acético, se eliminó el disolvente a presión reducida y se extrajo con



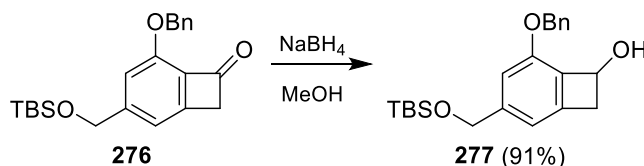
acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el crudo de reacción fue usado directamente en la siguiente etapa.

El crudo fue disuelto en 18 mL de CH_2Cl_2 seco y enfriado a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, luego se agregaron 0.22 mL (1.80 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ gota a gota y durante un periodo de media hora, monitoreando por CCF el consumo de la materia prima. La reacción fue detenida por su neutralización a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ con Et_3N , después, se agregó agua y se extrajo con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 98:2 \rightarrow 4:1), obteniendo 0.08 g de **275**^[138] (18% de rendimiento) y 0.33 g de **276** (49% de rendimiento).

276: Sólido blanco (p. f. = $58\text{-}59\text{ }^\circ\text{C}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.46 – 7.28 (m, 5H, Ph), 7.05 (dd, J = 0.8, 0.8 Hz, 1H, H-2), 6.88 (dd, J = 0.8, 0.8 Hz, 1H, H-4), 5.44 (s, 2H, CH_2Ph), 4.70 (t, J = 0.7 Hz, 2H, CH_2OH), 3.88 (t, J = 0.8 Hz, 2H, H-8), 1.91 (sa, 1H, OH). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 184.6 (C-7), 152.5 (C-5), 152.4 (C-1), 151.0 (C-6), 136.5 (C-1'), 131.7 (C-3), 128.6 (C-3', C-5'), 128.3 (C-4'), 127.9 (C-2', C-6'), 114.5 (C-2), 113.5 (C-4), 74.2 (CH_2Ph), 65.0 (CH_2O), 50.9 (C-8).

276: Sólido blanco (p. f. = $51\text{-}52\text{ }^\circ\text{C}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.47 – 7.29 (m, 5H, Ph), 7.02 (q, J = 0.8 Hz, 1H, H-2), 6.85 (q, J = 0.9 Hz, 1H, H-4), 5.45 (s, 2H, CH_2Ph), 4.73 (t, J = 0.8 Hz, 2H, CH_2OSi), 3.89 (t, J = 0.8 Hz, 2H, H-8), 0.95 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.11 (s, 6H, Me₂Si). **RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)** δ = 184.7 (C-7), 153.4 (C-5), 152.5 (C-1), 150.7 (C-6), 136.7 (C-1'), 131.4 (C-3), 128.6 (C-3', C-5'), 128.3 (C-4'), 128.0 (C-2', C-6'), 113.7 (C-2), 112.9 (C-4), 74.1 (CH_2Ph), 64.9 (CH_2OSi), 50.8 (C-8), 26.1 (*t*-BuSi), 18.5 (CSi), -5.1 (Me₂Si).

5-(Benciloxi)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ol (277).



La reducción de 0.35 g (0.944 mmol) de **276** fue llevada a cabo disolviendo el compuesto en 9.5 mL de metanol y enfriando la solución a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Luego, se agregaron lentamente 0.039 g (1.039 mmol) de borohidruro de sodio y se permitió el calentamiento de la reacción a temperatura ambiente, manteniendo la agitación por 1.5 h. La reacción se detuvo agregando agua, el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, el residuo fue extraído con acetato de etilo y lavado con agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 50:1 \rightarrow 9:1), obteniendo 0.32 g del alcohol **277** (91% rendimiento).

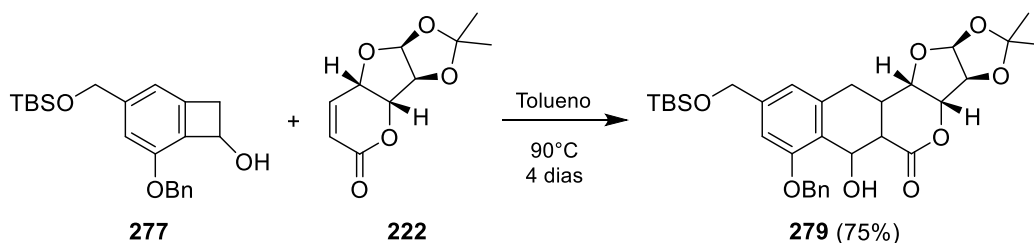
Apariencia: Sólido blanco (p. f. = $70\text{-}71\text{ }^\circ\text{C}$). **RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)** δ = 7.44 – 7.27 (m, 5H, Ph), 6.78 (d, J = 0.9 Hz, 1H, H-2), 6.72 (d, J = 0.9 Hz, 1H, H-4), 5.33 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH_2Ph), 5.24 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CH_2Ph), 5.16 (dd, J = 4.6, 1.8 Hz, 1H, H-7), 4.66 (s, 2H, CH_2OSi), 3.52 (dd, J = 14.5, 4.5 Hz, 1H, H-8a), 2.95 (dddd, J = 14.5, 1.7, 1.0, 0.8 Hz, 1H, H-

¹³⁸ 0.2 g (0.795 mmol) del compuesto **275** fueron reprottegidos usando las condiciones del método general III, obteniendo 0.27 g de **276** (93% de rendimiento).



8b), 2.12 (sa, 1H, OH), 0.93 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.09 (s, 6H, Me₂Si). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 153.6 (C-5), 145.8 (C-1), 144.0 (C-6), 137.7 (C-1'), 129.7 (C-3), 128.7 (C-3', C-5'), 127.9 (C-4'), 127.3 (C-2', C-6'), 113.9 (C-4), 112.7 (C-2), 71.3 (CH₂Ph), 70.6 (C-7), 65.3 (CH₂OSi), 42.3 (C-8), 26.1 (*t*-BuSi), 18.6 (CSi), -5.1 (Me₂Si).

(3a*S*,3b*R*,11b*S*,12a*S*)-7-(benciloxi)-9-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-hidroxi-2,2-dimetil-3a,3b,5a,6,11,11a,11b,12a-octahidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-*c*]benzo[*g*]isocromen-5-ona (279).

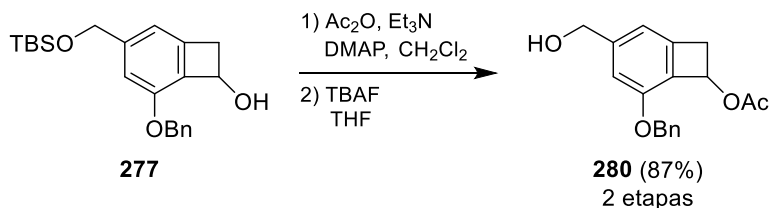


Bajo atmósfera de argón, 0.14 g (0.378 mmol) de **277** y 0.067 g de **222** fueron disueltos en 4 mL de tolueno seco, el sistema fue equipado con un condensador y calentado a 95 °C por 4 días, al cabo de los cuales se observó el consumo mayoritario de **222** por CCF. El disolvente fue posteriormente eliminado por rotaevaporación y el crudo de reacción purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 50:1 → 9:1), obteniendo 0.073 g del pentaciclo **279** (44% de rendimiento), además de 0.05 g de **255** y 0.016 g de **199** (75% rendimiento en base a la materia prima recuperada).

Apariencia: Aceite traslúcido. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.44 – 7.32 (m, 5H, Ph), 6.90 (s, 1H, H-10), 6.77 (s, 1H, H-8), 5.95 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-12a), 5.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-6), 5.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-3b), 5.13 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.08 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.81 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-3a), 4.70 (s, 2H, CH₂OSi), 4.48 (dd, *J* = 6.2, 5.2 Hz, 1H, H-11b), 3.13 (dd, *J* = 16.6, 4.2 Hz, 1H, H-11-1), 3.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-5a), 2.98 (sa, 1H, OH), 2.88 (dd, *J* = 15.6, 5.4 Hz, 1H, H-11-2), 2.48 – 2.40 (m, 1H, H-11a), 1.44 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me), 0.95 (s, 9H, *t*-BuSi), 0.11 (s, 6H, Me₂Si). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 172.5 (C-5), 156.5 (C-7), 143.3 (C-9), 136.2 (C-1'), 135.1 (C-10a), 129.0 (C-3', C-5'), 128.5 (C-4'), 127.7 (C-2', C-6'), 124.1 (C-6a), 119.4 (C-10), 112.5 (C-2), 107.6 (C-8), 104.9 (C-12a), 85.4 (C-3a), 83.6 (C-3b), 77.5 (C-11b), 70.5 (CH₂Ph), 64.6 (CH₂OSi), 62.6 (C-6), 43.3 (C-5a), 32.9 (C-11a), 30.9 (C-11), 27.2 (Me), 26.7 (Me), 26.1 (*t*-Bu), 18.5 (CSi), -5.1 (Me₂Si).



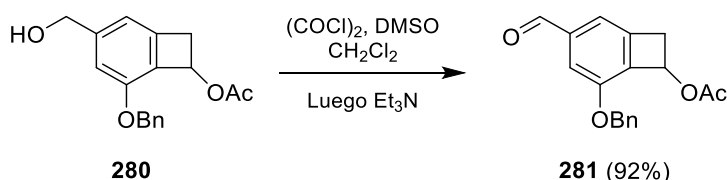
Acetato de 5-(benciloxi)-3-(hidroximetil)biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ilo (280).



0.15 g (0.405 mmol) del ciclobutenol **277** fueron acetilados siguiendo las condiciones del método general VII. El crudo de reacción resultante fue disuelto en 4 mL de THF y enfriado a 0 °C. A continuación, se agregaron 0.45 mL (0.445 mmol) de solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) y la mezcla se mantuvo en agitación por 1 h. La reacción se detuvo agregando gotas de agua, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo fue extraído usando acetato de etilo. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 3:1), obteniendo 0.105 g del alcohol **280** (87% rendimiento para dos etapas de reacción).

Apariencia: Aceite traslúcido. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.40 – 7.31 (m, 5H, Ph), 6.84 (s, 1H, H-2), 6.76 (s, 1H, H-4), 5.91 (dd, *J* = 4.3, 1.5, 1H, H-7), 5.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.59 (s, 2H, CH₂OH), 3.60 (dd, *J* = 14.7, 4.3 Hz, 1H, H-8a), 3.05 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-8b), 2.84 (sa, 1H, OH), 2.10 (s, 3H, Me). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 170.7 (OC=O), 153.6 (C-5), 145.9 (C-3), 144.6 (C-1), 137.0 (C-1'), 128.6 (C-3', C-5'), 128.0 (C-4'), 127.1 (C-2', C-6'), 125.4 (C-6), 114.3 (C-2), 113.5 (C-4), 70.9 (CH₂Ph), 70.8 (C-7), 65.2 (CH₂OH), 39.8 (C-8), 21.1 (Me).

Acetato de 5-(benciloxi)-3-formilbiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ilo (281).

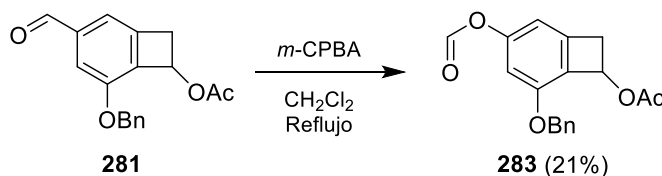


La oxidación del alcohol bencílico **280** (0.105 g, 0.352 mmol) fue llevada a cabo siguiendo las condiciones del método general V, generando luego de una purificación por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1 → 85:15), 0.096 g del aldehído **281** (92% de rendimiento).

Apariencia: Aceite traslúcido. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 9.90 (s, 1H, CHO), 7.43 – 7.24 (m, 7H, Ph, H-2, H-4), 5.99 (dd, *J* = 4.5, 1.9 Hz, 1H, H-7), 5.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.67 (dd, *J* = 14.9, 4.5 Hz, 1H, H-8a), 3.13 (dd, *J* = 14.9, 0.9 Hz, 1H, H-8b), 2.13 (s, 3H, Me). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 191.9 (HC=O), 170.3 (OC=O), 154.1 (C-5), 145.4 (C-1), 140.4 (C-6), 136.4 (C-1'), 133.4 (C-3), 128.7 (C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 127.1 (C-2', C-6'), 116.9 (C-2), 116.7 (C-4), 71.1 (CH₂Ph), 70.4 (C-7), 39.6 (C-8), 21.0 (Me).



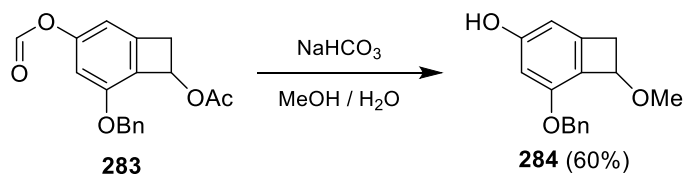
Acetato de 5-(benciloxo)-3-(formiloxi)biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ilo (283).



Se diluyeron 0.26 g (0.890 mmol) del aldehído **281** en 15 mL de diclorometano seco y posteriormente se agregaron 0.22 g (0.980 mmol) de *m*-CPBA. La mezcla se llevó a reflujo por 24 h, realizando una nueva adición de 0.22 g (0.980 mmol) de *m*-CPBA tras 12 h de reacción. Al observar el consumo de la materia prima (CCF y ¹H-RMN), se permitió el enfriamiento del sistema a temperatura ambiente y se agregaron gotas de solución acuosa de tiosulfato de sodio, se extrajo la reacción con diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 50:1), obteniendo 0.057 g del formiato **283** (21% rendimiento).

Apariencia: Aceite traslúcido. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 8.26 (s, 1H, HCO), 7.41 – 7.30 (m, 5H, Ph), 6.59 (s, 1H, H-2), 6.58 (s, 1H, H-4), 5.93 (dd, *J* = 4.4, 1.7 Hz, 1H, H-7), 5.19 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.63 (dd, *J* = 14.8, 4.3 Hz, 1H, H-8a), 3.08 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H-8b), 2.11 (s, 3H, Me). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ = 170.7 (OC=O), 159.3 (HC=O), 154.9 (C-5), 152.8 (C-3), 145.3 (C-1), 136.5 (C-1'), 128.8 (C-3', C-5'), 128.4 (C-4'), 127.3 (C-2', C-6'), 124.3 (C-6), 109.6 (C-2), 108.8 (C-4), 71.4 (CH₂Ph), 70.5 (C-7), 40.0 (C-8), 21.2 (Me).

5-(Benciloxi)-7-metoxibiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3-ol (284).

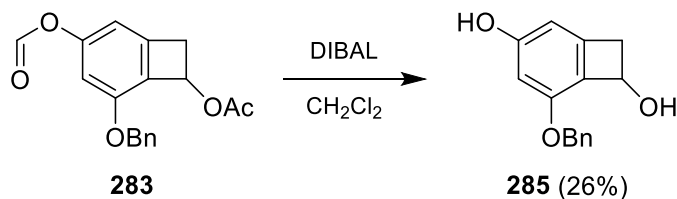


El formiato **283** (0.05 g, 0.160 mmol), fue disuelto en una mezcla de 3 mL de metanol y 1 mL de agua. A temperatura ambiente, se agregaron 0.03 g (0.320 mmol) de bicarbonato de sodio y la mezcla se mantuvo en esta temperatura por 6 horas. Luego, el disolvente fue eliminado por evaporación y el residuo fue extraído con acetato de etilo y lavado con agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo 9:1), obteniendo 0.025 g de **284** (21% rendimiento).

Apariencia: Aceite amarillo. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ = 7.45 – 7.26 (m, 5H, Ph), 6.25 (s, 1H, H-2), 6.23 (s, 1H, H-4), 5.46 (bs, 1H, OH), 5.21 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.13 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.81 (dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H, H-7), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.23 (dd, *J* = 14.2, 4.1 Hz, 1H, H-8a), 3.00 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, H-8b). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ = 159.07 (C-3), 155.15 (C-5), 145.02 (C-1), 137.54 (C-1'), 128.62 (C-3', C-5'), 127.94 (C-4'), 127.30 (C-2', C-6'), 121.17 (C-6), 103.77 (C-2), 101.77 (C-4), 76.7 (C-7), 70.91 (CH₂Ph), 55.42 (OMe), 37.07 (C-8).



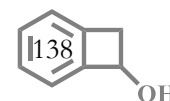
5-(Benciloxi)biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-3,7-diol (285).^[139]



0.055 g (0.176 mmol) del formiato **283** fueron reducidos usando DIBAL y las condiciones del método general IV. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (hexano; acetato de etilo 4:1), obteniendo 0.011 g del diol **285** (26% rendimiento).

Apariencia: Aceite inestable. **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.45 – 7.28 (m, 5H, Ph), 6.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H-2), 6.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H-4), 5.33 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.13 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 1H, H-7), 3.48 (dd, J = 14.6, 4.4 Hz, 1H, H-8a), 2.92 (ddd, J = 14.8, 1.2, 1.2 Hz, 1H, H-8b).

¹³⁹ Debido a la inestabilidad del compuesto y la baja cantidad obtenida, este solo pudo ser caracterizado por ¹H-RMN.



ANEXO IV

Publicación derivada del trabajo.



Synthetic Methods

A Formal Intermolecular Iodolactonization Reaction Based on a Radical-Ionic Sequence

David F. León-Rayo,^[a] Maricela Morales-Chamorro,^[a] and Alejandro Cordero-Vargas*^[a]

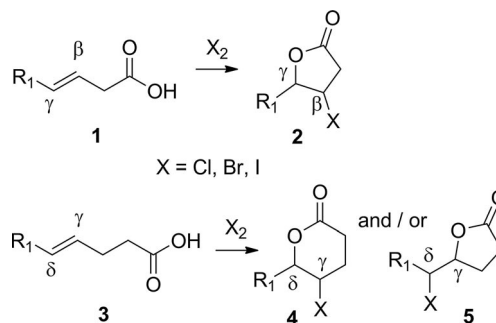
Abstract: We report herein a method based on a radical-ionic sequence between an allylic alcohol and an α -iodo acid in the presence of substoichiometric amounts of lauroyl peroxide (DLP) to produce an atom transfer radical addition (ATRA) adduct, which subsequently underwent an acid-mediated lactonization. This approach can be described as a free radical reaction

followed by an intermolecular iodolactonization. Twenty-two experiments were carried out to evaluate the scope of the reaction, which afforded a wide variety of iodo lactones with diverse functionalities. The utility of this approach was demonstrated in the synthesis of the natural product (-)-de-O-methylcentrolbine.

Introduction

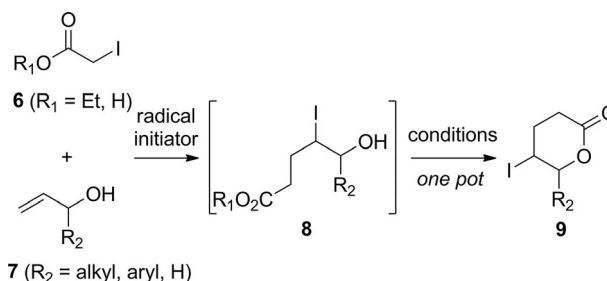
Since Boughoult's^[1] discovery in 1904, the halolactonization reaction has received much attention and has become a current strategy for retrosynthetic analysis. The transformation involves the conversion of β,γ - and γ,δ -unsaturated carboxylic acids **1** and **3** into the corresponding five- or six-membered lactones that contain a halogen atom at the β -, γ -, or δ -position (i.e., **2**, **4**, and **5**; Scheme 1).^[2] The compounds obtained by this method are valuable synthetic intermediates, as both carbonyl and halogen groups can be further functionalized.^[3] The halolactonization of γ,δ -unsaturated carboxylic acid **3** is of special interest, because it allows for the possibility of preparing either γ - or δ -lactones. Both the regio-^[3] and stereoselectivity^[4] of the process depend on the ionic nature of the reaction, the Baldwin rules, and the reaction conditions. In fact, γ,δ -unsaturated carboxylic acid **3** typically affords the corresponding γ -lactone **5** unless special structural elements are used to control the regioselectivity of the transformation (i.e., R_1 = aryl group). To the best of our knowledge, halo- and selenolactonization reactions are intramolecular processes, which can present a challenge with regard to the preparation of the required unsaturated carboxylic acid.

However, atom transfer radical additions^[5] (ATRA reactions) are powerful tools for the simultaneous construction of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds and produce valuable synthetic intermediates that are embedded with various functional groups for further synthetic manipulation. Recently, our group reported some new radical-ionic sequences



Scheme 1. Typical intramolecular halolactonizations.

for the synthesis of epoxides^[6] and 1,4-dicarbonyl compounds^[7] by employing an initial ATRA reaction, in which the adduct is not isolated but treated under ionic conditions (basic media or silica gel) to afford the desired molecular skeleton. On the basis of the above results, we propose that the application of an ATRA reaction between α -iodo acid or α -iodo ester **6** and allylic alcohol **7** would yield adduct **8**, which could be transformed into lactone **9** under standard conditions. Thus, the overall transformation might be rationalized as a formal intermolecular iodolactonization reaction (Scheme 2). This strategy would exclusively produce γ -iodo- δ -lactones regardless on the



Scheme 2. Proposed radical-ionic sequence based on an ATRA reaction.

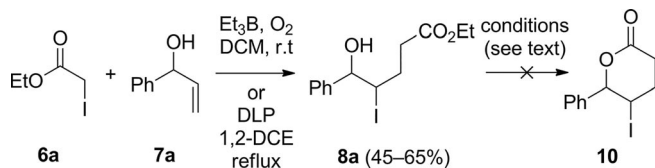
[a] Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito exterior s/n, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, México, D.F., México
E-mail: acordero@unam.mx
<http://www.iqumica.unam.mx/departamentos/qorg/95-deps/qo/102-dralejandrocorderoiq-alias>

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201600051>.

starting material substituents, as both the radical addition and the iodine transfer are highly regioselective.

Results and Discussion

The new protocol started with the reaction between ethyl iodoacetate (**6a**) and known allylic alcohol **7a**^[8] (Scheme 3). The radical step could be initiated with either Et₃B/O₂ (0.6 equiv. added portionwise) or with lauroyl peroxide (DLP, 0.3 equiv. added portionwise) in refluxing 1,2-dichloroethane (1,2-DCE) to give hydroxy ester **8a** in 65 and 45 % yield, respectively. However, when **8a** was treated under a variety of acidic conditions [trifluoroacetic acid (TFA), *para*-toluenesulfonic acid (PTSA), HCl, or heating], **10** was not observed, but a complex mixture of degradation products was formed instead. Basic conditions were not evaluated because similar ATRA adducts were previ-



Scheme 3. Initial attempts for iodolactonization by using iodoacetate **6a** as the radical precursor (DCM = dichloromethane).

ously converted into their corresponding epoxides upon treatment with base.^[6]

We reasoned that the acid-catalyzed lactonization would be easier by using a carboxylic acid instead of an ester. Therefore, iodoacetic acid was used as the radical precursor. In 2001, Oshima^[9] reported the use of this carboxylic acid in radical reactions. We considered that this reagent could serve not only as the radical precursor but also as the acid catalyst for the ionic step. Thus, we proceeded to examine the radical reaction between iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohols **7a** and **7b** under the reaction conditions described in Table 1.

As shown in the Table 1, the reaction between iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7a** with triethylborane/O₂ as the radical initiator afforded a complex mixture of products (Table 1, Entry 1). However, when DLP was used instead, a separable mixture of diastereomeric lactones **10a** and **10b**^[10] were isolated in 53 % combined yield without any trace amount of the ATRA adduct (Table 1, Entry 2). When allylic alcohol **7b**^[11] was submitted to the same reaction conditions, lactones **11a** and **11b** were obtained in 61 % combined yield (again as a separable mixture of diastereomers). The amount of iodoacetic acid was decreased to 1.2 equiv. (Table 1, Entry 4) and increased to 3 equiv. (Table 1, Entry 5), but in both cases, the yield dropped to 32 and 17 % yield, respectively. In the former case, the reaction did not reach completion, and in the latter one, a series of side products were formed along with the desired lact-

Table 1. Sequential ATRA-lactonization reaction.^[a]

| Entry | Allyl alcohol | 6b (equiv.) | Radical initiator (equiv.) | Solvent / temperature | Product (yield %) |
|-------|---------------|--------------------|--|------------------------|--|
| 1 | 7a | 2 | Et ₃ B / O ₂ (0.6) | DCM / r.t. | Complex mixture |
| 2 | 7a | 2 | DLP (0.3) | 1,2-DCE / reflux | 10a/b , d.r.=1:1.1 (53%) ^[a] |
| 3 | 7b | 2 | DLP (0.3) | 1,2-DCE / reflux | 11a/b , d.r.=1:1.2 (61%) ^[a] |
| 4 | 7b | 1.2 | DLP (0.3) | 1,2-DCE / reflux | 11a/b , d.r.=1:1.1 (32%) |
| 5 | 7b | 3 | DLP (0.3) | 1,2-DCE / reflux | 11a/b , d.r.=1:1.1 (17%) |
| 6 | 7b | 2 | DLP (0.3) | AcOEt / reflux | 11a/b , d.r.=1:1.1 (35%) |
| 7 | 7b | 2 | DLP (0.3) | toluene / reflux | 11a/b , d.r.=1:1.1 (31%) |
| 8 | 7b | 2 | DCP (0.1) | chlorobenzene / reflux | Complex mixture |
| 9 | 7b | 2 | DBP (0.4) | 1,2-DCE / reflux | 11a/b , d.r.=1:1.3 (46%) |

[a] The relative stereochemistry was determined by analyzing the vicinal coupling constants. The *trans* diastereomers have ³J_{H4,H5} values of approximately 8 Hz, whereas the *cis* stereoisomers have ³J_{H4,H5} values in the range of 2–3 Hz.

ones. Different solvents and temperatures were employed, but modest yields were observed both at lower (in AcOEt, Table 1, Entry 6) and higher temperatures (in toluene, Table 1, Entry 7). Finally, other radical initiators were examined. Unfortunately, neither dicumyl peroxide (DCP, Table 1, Entry 8) nor benzoyl peroxide (DBP, Table 1, Entry 9) provided better yields. Thus, the best reaction conditions for the iodolactonization involved 1 equiv. of the corresponding allylic alcohol, 2 equiv. of iodoacetic acid, and DLP (substoichiometric amount) in refluxing 1,2-DCE.

Having determined the optimal reaction conditions, we proceeded to study the scope and limitations of the method. The results are summarized in the Table 2.

Interestingly, secondary allylic alcohols such as **7c**^[12] afforded the expected lactones **12a** and **12b** in moderate yield (Table 2, Entry 1). With substrates **7d**^[12] and **7e** (Table 2, Entries 2 and 3), rearranged allylic products **13** and **14** were observed. These latter results seem to occur when electron-rich benzylic alcohols are employed as substrates, as the acidic media probably catalyzes the dehydration of the alcohol. Good results were obtained when other secondary alcohols were employed (Table 2, Entry 4). A number of functional groups, such as the acid-sensitive *tert*-butyldimethylsilyl (TBS; i.e., **7g**) and methoxymethyl (MOM; i.e., **7h**) protecting groups, were well tolerated under these reaction conditions. Esters [pivaloyloxy (OPiv); i.e., **7i**] and carbamates (i.e., **7j**) were also suitable protecting groups for the reactions conditions and rendered the corresponding lactones **18a** and **18b** as well as **19a** and **19b** in good yields. A remarkable example involves compound **7f**, which has a free hydroxyl group and formed lactones **15a** and **15b** in 70 % yield. In some experiments (Table 2, Entries 5–10), the reaction afforded a mixture of the expected lactones along with the ATRA adducts, which indicated that the radical step was efficient but the ionic lactonization was not. Thus, in the cases when the lactonization step had not reached completion, 20 mol-% of TFA was added at the end of the radical process (one pot), and the reaction mixture was stirred at room temp. until all of the ATRA adduct was consumed (monitored by TLC analysis). Under these conditions (Method B), other secondary alcohols such as **7k**^[13] provided lactones **20a** and **20b** in 54 % yield, and *L*-proline derivative **7l** allowed for the construction of bicyclic compounds **21a** and **21b** in 71 % yield (Table 2, Entries 5 and 6). The construction of spirocyclic systems is also possible by using this method (Table 2, Entry 7). Alcohols **7m–7o**,^[14] which are easily prepared by the addition of vinylmagnesium bromide to the corresponding cyclic ketones, provided the [5,6], [6,6], and [6,7] ring systems of spirocyclic lactones **22**, **23**, and **24**, respectively, in good yields. The same substrates **7m–7o** were treated with iodopropionic acid^[15] (**6c**), a precursor of secondary radicals, to prepare the substituted spirocyclic lactones **25a/25b–27a/27b**, respectively, in good yields and variable diastereoselectivities (Table 2, Entry 8). Complex tricyclic structures such as **28a** and **28b** (Table 2, Entry 9) that start from alcohol **7p**^[16] as well as lactones **29a** and **29b** that have a sterically congested quaternary center (Table 2, Entry 10) can be easily assembled by using this method. In the latter case, no lactonization occurred after the radical step even with the

addition of TFA, but the problem was circumvented by treating the crude reaction mixture with oxalyl chloride (Method C). Disappointingly, substrate **7r**,^[17] which also contains a tertiary alcohol, failed to produce the expected products, and **7r** was recovered after several hours of reaction time and the employment of an excess amount of DLP. Next, substituted olefins **7s** and **7t**^[18] were studied as the substrates (Table 2, Entries 12 and 13). For these cases, the radical-ionic sequence was successful but afforded moderate yields of product (30 and 47 %, respectively), most likely because of the higher stability of the generated tertiary radical, which causes the iodine transfer to be less efficient.^[19] However, the isolation of hydroxylactone **31** suggests that the competitive kinetic lactonization of the respective ATRA adduct is taking place. Interestingly, both lactones **30** and **32** were isolated as single diastereomers, although their relative stereochemistry could not be firmly established. Finally, a control experiment was carried out with iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7b** (Table 2, Entry 14). As expected, no reaction took place in the absence of the radical initiator, and the intact starting materials were recovered after several hours of reaction time, which demonstrates that the process proceeds through a radical pathway.

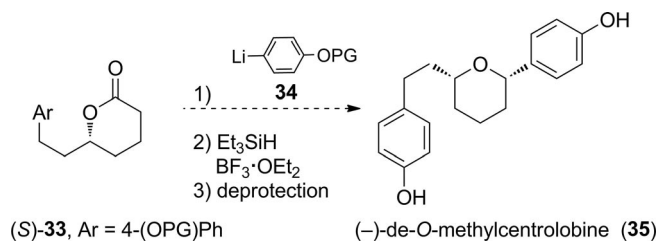
To further demonstrate the synthetic utility of this method, we applied it to the synthesis of (–)-de-*O*-methylcentrolobine (**35**),^[20] a tetrahydropirane natural product, which was isolated from some *Centrolobium* species that have significant antileishmanial activity and for which only one racemic^[21a] and one asymmetric^[21b] synthesis have been reported. Our strategy is based on the use of a lactone such as (*S*)-**33**, which could easily be prepared by applying our method to an enantioenriched allylic alcohol. Thus, the simple addition of **34** to lactone **33** and the subsequent stereoselective reduction of the resulting lactol^[22] would provide the total synthesis of **35**, after the removal of the protecting groups (Scheme 4).

Hence, the synthesis of **35** commenced with the preparation of enantiomerically enriched allylic alcohol **38** (Scheme 5). To this end, known epoxide **36**^[23] (81 % *ee*) was subjected to mesylation (97 % yield) followed by a substitution reaction with NaI to afford the corresponding iodide, which was treated with Zn dust to provide the desired optically active allylic alcohol **38a** in 62 % yield for the two steps. From this point, the endgame to prepare **35** was straightforward. The treatment of **38** with our developed reaction conditions allowed for the preparation of the expected iodolactones, which were not isolated but directly reduced by switching the solvent to benzene and treating with Bu₃SnH/azobis(isobutyronitrile) (AIBN). Under these conditions, the iodine atom was cleanly removed to render lactone (*S*)-**33a** in 70 % yield (over two steps). When (*S*)-**33a** was added to a preformed solution of the lithium derivative of **34a**,^[24] the corresponding lactol was formed and then directly submitted to the reduction with Et₃SiH and BF₃·OEt₂. To our delight, the addition/reduction sequence worked well, and tetrahydropirane **39** was isolated in 50 % yield (over two steps) as a single *cis* diastereomer. The final double hydrogenolysis of the benzyl groups by using Pd(OH)₂ under H₂ in methanol completed the total synthesis of (–)-de-*O*-methylcentrolobine (**35**) in 70 % yield. The spectroscopic and physical data of **35** were in full agreement with those reported in the literature.^[21b]

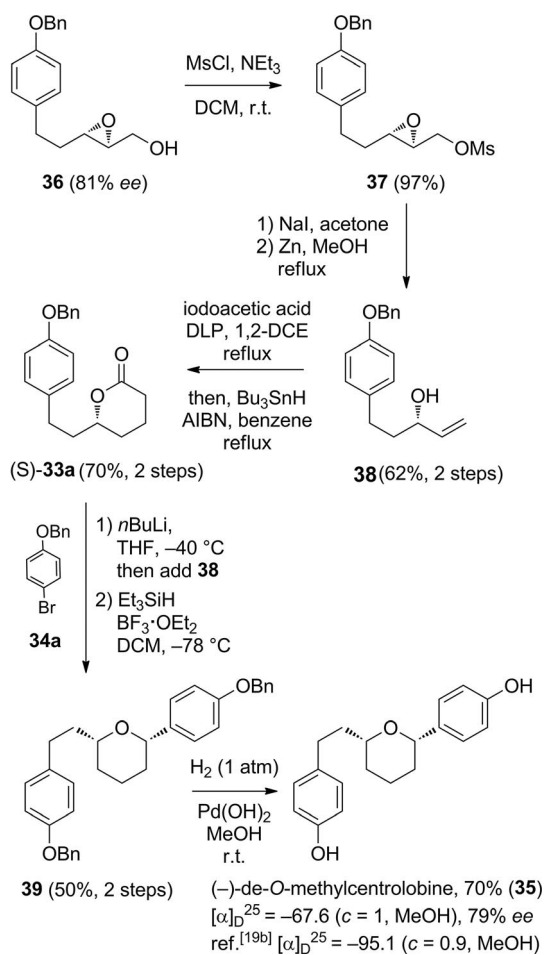
Table 2. Scope and limitations of the intermolecular iodolactonization (Ts = *p*-tolylsulfonyl, n.r.: no reaction). Method A: DLP (0.1 to 0.3 equiv. added portionwise), 1,2-DCE, reflux; Method B: DLP (0.1 to 0.3 equiv. added portionwise), 1,2-DCE, reflux and then TFA (20 mol-%) room temp.; Method C: (i) DLP (0.1 to 0.3 equiv. added portionwise), 1,2-DCE, reflux, (ii) (COCl)₂, NEt₃, *N,N*-dimethylformamide (DMF, cat.), DCM, 0 °C.

| Entry | Iodoacid 6b-c | Allylic alcohol 7c-t | Method | Products (% yield) |
|-------|------------------|--|--------|--|
| | | | | |
| 1 | 6b | 7c | A | 12a/b, d.r.=1.5:1 (30%) ^[a] |
| 2 | 6b | 7d | A | 13 (25%) |
| 3 | 6b | 7e | A | 14 (63%) |
| 4 | 6b | 7f, R = OH 7g, R = OTBS 7h, R = OMOM 7i, R = OPiv 7j, R = N(Cbz)(Me) | A | 15a/b, R = OH, d.r.=1:1.2 (70%) ^[a] 16a/b, R = OTBS, d.r.=1:1 (66%) ^[a] 17a/b, R = OMOM, d.r.=1:1 (64%) ^[a] 18a/b, R = OPiv, d.r.=1:1.5 (79%) ^[a] 19a/b, R = NMe(Cbz), d.r.=1:1 (64%) ^[a] |
| 5 | 6b | 7k | B | 20a/b, d.r.=1:1 (54%) ^[a] |
| 6 | 6b | 7l | B | 21a/b, d.r.=1:1.6 (71%) ^[b] |
| 7 | 6b | 7m, n = 1 7n, n = 2 7o, n = 3 | B | 22, n = 1 (85%) 23, n = 2 (64%) 24, n = 3 (77%) |
| 8 | 6c | 7m 7n 7o | B | 25a/b, n = 1, d.r. = 1.2:1 (79%) ^[b] 26a/b, n = 2, d.r. = 1.3:1 (81%) ^[b] 27a/b, n = 3, d.r. = 1:1 (80%) ^[b] |
| 9 | 6b | 7p | B | 28a/b, d.r.=1:1.2 (68%) ^[a] |
| 10 | 6b | 7q | C | 29a/b, d.r.=1:1.3 (57%) ^[a] |
| 11 | 6b | 7r | A | n.r. |
| 12 | 6b | 7s | A | 30 (30%) 31a/b (27%) |
| 13 | 6b | 7t | A | 32 (47%) |
| 14 | 6b | 7b | - | n.r. |

[a] The stereochemistry was determined by the H4-H5 coupling constant values. [b] The stereochemistry was determined by NOESY experiments (see Supporting Information).



Scheme 4. Strategy for the synthesis of (–)-de-O-methylcentrolobine (PG = protecting group).



Scheme 5. Enantioselective total synthesis of (–)-de-O-methylcentrolobine (**35**, Ms = methylsulfonyl, THF = tetrahydrofuran).

Conclusions

Herein, we have reported a method based on a radical-ionic sequence between an allylic alcohol and an α -iodo acid in the presence of substoichiometric amounts of lauroyl peroxide to produce the ATRA adduct that subsequently underwent an acid-mediated lactonization reaction. This chemical transformation can be described as the first intermolecular iodolactonization. The scope of the reaction was evaluated by 22 experi-

ments, which afforded a wide variety of iodolactones with diverse functionalities. Carbobenzyloxy (Cbz), TBS, MOM, and Piv protecting groups as well as unprotected hydroxyl groups tolerated the reaction conditions. Mono-, di-, and trisubstituted olefins rendered the expected lactones in variable yields, but the diversely obtained structures, such as fused bicycles or spirocycles of different ring sizes, give this method wide potential for the synthesis of complex molecules. Additionally, the utility of this strategy was demonstrated in the synthesis of (–)-de-O-methylcentrolobine (**35**). Efforts to take advantage of the iodine atom in further chemical manipulations and applications to total synthesis are currently under progress and will be reported in due course.

Experimental Section

General Methods: All operations were carried out under argon. Anhydrous solvents were obtained by distillation under an inert atmosphere. Column chromatography was performed with 70e230 mesh silica gel. All reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. All compounds were characterized by IR spectra that were recorded on a Bruker Tensor 27 spectrophotometer using film and KBr techniques. All IR data are expressed in wavenumbers [cm^{-1}], and the signals are described by intensity as weak (w), medium (m), or strong (s). Melting points were obtained on a Melt-Temp II apparatus. Specific rotations were measured on a Perkin-Elmer 343 polarimeter by using a sodium lamp (589 nm) and a 1 dM quartz cell. The NMR spectroscopic data were recorded with a JEOL Eclipse p300 (300 MHz), a Bruker Avance III (400 MHz), or a Varian Unity Inova (500 MHz), and the appropriate deuterated solvents were employed. Chemical shifts are reported parts per million (δ) relative to TMS. COSY, NOESY, and heteronuclear single quantum correlation (HSQC) experiments were carried out to confirm the assignments and relative stereochemistry of the compounds. The MS-FAB β and mass spectrometry-direct analysis in real time (MS-DART) spectra were obtained on a JEOL SX 102A and a JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC, respectively. The values of the signals are expressed in mass/charge units (m/z) followed by the relative intensity relative to a 100 % base peak.

General Procedures for the Radical-Ionic Iodolactonization Reaction

Method A: A solution of the corresponding allylic alcohol (1 mmol) and the iodocarboxylic acid (2 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was heated at reflux under argon for 5 min. Then, lauroyl peroxide (10 mol-%) was added every 1.5 h until the starting material was completely consumed (monitored by TLC analysis). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel and a short pad of basic alumina on the top).

Method B: A solution of the corresponding allylic alcohol (1 mmol) and the iodocarboxylic acid (2 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was heated at reflux under argon for 5 min. Then, lauroyl peroxide (10 mol-%) was added every 1.5 h until the allylic alcohol was completely consumed (monitored by TLC analysis). Then, the mixture was cooled to room temperature, diluted with 1,2-DCE (5 mL), and covered from light. Trifluoroacetic acid (20 mol-%) was added to the reaction mixture, which was then stirred for an additional 3 h at room temp. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel and a short pad of basic alumina on the top).

Method C: A solution of the corresponding allylic alcohol (1 mmol) and the iodoacetic acid (2 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was heated at reflux under argon for 5 min. Then, lauroyl peroxide (10 mol-%) was added every 1.5 h until the allylic alcohol was completely consumed (monitored by TLC analysis). Then, the mixture was cooled to 0 °C, diluted with 1,2-DCE (5 mL), and covered from light. Triethylamine (6 mmol), oxalyl chloride (2.5 mmol), and DMF (1 drop) were successively added to the reaction mixture, which was then stirred at 0 °C for an additional 2 h. Finally, the reaction was quenched with water, and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried and purified by flash column chromatography (silica gel and a short pad of basic alumina on the top).

5-Iodo-6-phenyltetrahydro-2H-pyran-2-one (10a and 10b): Iodoacetic acid (**6b**) and alcohol **7a**^[8] were used in the general procedure for Method A to give a separable mixture of diastereomers *trans*-**10a** and *cis*-**10b** (53 % yield).

(5R*,6S*)-5-Iodo-6-phenyltetrahydro-2H-pyran-2-one (10a): White solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.46–7.29 (m, 5 H), 5.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 4.42 (td, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1 H), 2.85 (dt, *J* = 18.1, 7.0 Hz, 1 H), 2.71 (ddd, *J* = 18.1, 7.3, 6.4 Hz, 1 H), 2.51–2.32 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.3, 137.8, 129.3, 128.9 (2 C), 127.0 (2 C), 87.3, 30.8, 30.7, 24.5 ppm. The analytical data are in full agreement with those reported by Gao.^[10]

(5R*,6R*)-5-Iodo-6-phenyltetrahydro-2H-pyran-2-one (10b): White needles; m.p. 110 °C. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431 (w), 2961 (w), 2930 (w), 1718 (s), 1454 (m), 1310 (m), 1234 (m), 1058 (m), 699 (m) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42–7.31 (m, 5 H), 4.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 4.66 (dd, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 1 H), 3.04 (ddd, *J* = 18.8, 10.6, 8.1 Hz, 1 H), 2.82 (dddd, *J* = 18.7, 6.8, 2.4, 0.7 Hz, 1 H), 2.60–2.43 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.7, 138.8, 128.7, 128.5 (2 C), 125.4 (2 C), 82.4, 32.8, 31.0, 28.5 ppm. HRMS (FAB+): calcd. for C₁₁H₁₂O₂ [M + H]⁺ 302.9882; found 302.9889.

5-Iodo-6-phenethyltetrahydro-2H-pyran-2-one (11a and 11b): Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7b**^[11] were used in the general procedure for Method A to give a separable mixture of diastereomers *trans*-**11a** and *cis*-**11b** (61 % yield).

(5R*,6S*)-5-Iodo-6-phenethyltetrahydro-2H-pyran-2-one (11a): White solid; m.p. 82–83 °C. IR (KCl): $\tilde{\nu}$ = 3025 (w), 2927 (w), 2855 (w), 1769 (s), 1450 (m), 1193 (m), 986 (m), 749 (m), 699 (m) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34–7.16 (m, 5 H), 4.39 (td, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1 H), 4.02 (ddd, *J* = 10.2, 7.9, 3.3 Hz, 1 H), 2.97 (ddd, *J* = 13.7, 8.8, 4.7 Hz, 1 H), 2.72 (ddd, *J* = 13.8, 8.9, 7.5 Hz, 1 H), 2.62–2.43 (m, 3 H), 2.29–2.17 (m, 1 H), 2.16–2.06 (m, 1 H), 2.06–1.94 (m, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.3, 140.1, 128.73 (2 C), 128.69 (2 C), 126.5, 82.3, 38.7, 37.6, 35.1, 29.1, 28.8 ppm. HRMS (DART): calcd. for C₁₃H₁₆O₂ [M + H]⁺ 331.01950; found 331.02086.

(5R*,6R*)-5-Iodo-6-phenethyltetrahydro-2H-pyran-2-one (11b): Orange needles; m.p. 104–105 °C. IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3027 (w), 2942 (m), 2854 (w), 1725 (s), 1497 (m), 1238 (m), 1057 (m), 737 (m) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32–7.18 (m, 5 H), 4.44 (qd, *J* = 3.4, 1.4 Hz, 1 H), 3.42 (ddd, *J* = 8.1, 4.7, 2.0 Hz, 1 H), 2.90 (ddd, *J* = 18.7, 10.7, 8.0 Hz, 1 H), 2.82–2.72 (m, 2 H), 2.66 (dddd, *J* = 18.7, 6.5, 2.7, 0.9 Hz, 1 H), 2.37–2.23 (m, 2 H), 2.17 (dtd, *J* = 14.2, 8.2, 6.1 Hz, 1 H), 1.82 (dddd, *J* = 14.1, 8.7, 7.6, 4.7 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.9, 140.5, 128.8 (2 C), 128.6 (2 C), 126.5, 80.5, 39.6, 31.0, 30.6, 30.3, 28.4 ppm. HRMS (FAB+): calcd. for C₁₃H₁₆O₂ [M + H]⁺ 331.0195; found 331.0195.

5-Iodo-6-(naphthalen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (12a and 12b): Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7c**^[12] were used in the

general procedure for Method A to give a separable mixture of diastereomers *trans*-**12a** and *cis*-**12b** (30 % yield).

(5R*,6S*)-5-Iodo-6-(naphthalen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (12a): White solid; m.p. 123–125 °C, decomposes. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2952 (s), 2918 (s), 2850 (s), 1702 (s), 1598 (w), 1513 (w), 1466 (m), 1410 (m), 1350 (w), 1331 (w), 1298 (m), 1244 (m), 1195 (m), 1133 (w), 1065 (w), 1011 (m), 962 (m), 939 (m), 911 (m), 777 (m), 731 (m) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.94–7.85 (m, 3 H), 7.61 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.54 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.49 (dd, *J* = 8.1, 7.2 Hz, 1 H), 7.43 (dt, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 1 H), 6.45 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 4.79 (q, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 3.02 (dt, *J* = 18.5, 8.2 Hz, 1 H), 2.83 (dtd, *J* = 18.4, 5.1, 0.5 Hz, 1 H), 2.19 (ddd, *J* = 8.6, 5.4, 4.5 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.1, 134.0, 133.8, 129.9 (2 C), 129.5, 127.3, 126.3, 125.3, 124.4, 122.5, 85.6, 29.8, 28.3, 24.0 ppm. HRMS (DART) *m/z* calcd. for C₁₅H₁₄O₂ [M + H]⁺: 353.00385, found 353.00431.

(5R*,6R*)-5-Iodo-6-(naphthalen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (12b): Yellow solid; m.p. 109–111 °C (decomposes). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2919 (m), 2850 (m), 1740 (s), 1598 (w), 1511 (w), 1445 (w), 1410 (w), 1334 (m), 1304 (m), 1242 (m), 1228 (m), 1193 (m), 1164 (m), 1133 (w), 1095 (m), 1059 (m), 1015 (w), 953 (w), 915 (m), 901 (w), 798 (m), 786 (m), 774 (m), 732 (w) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.74 (dd, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.58–7.47 (m, 3 H), 5.50 (s, 1 H), 4.99 (q, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 3.18–3.05 (m, 1 H), 2.91 (ddd, *J* = 18.9, 7.3, 1.9 Hz, 1 H), 2.73 (dddd, *J* = 14.5, 10.9, 7.4, 3.7 Hz, 1 H), 2.52 (dddd, *J* = 14.9, 8.0, 3.7, 1.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.1, 133.6, 133.3, 129.8, 129.3, 128.9, 126.8, 125.7, 125.4, 125.3, 120.9, 79.6, 32.3, 31.1, 28.7 ppm. HRMS (DART): calcd. for C₁₅H₁₄O₂ [M + H]⁺ 353.00385; found 353.00429.

(E)-3-(4-Methoxyphenyl)allyl 2-iodoacetate (13): Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7d**^[12] were used in the general procedure for Method A to give **13** (25 % yield) as a colorless oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3037 (w), 3003 (w), 2955 (m), 2933 (m), 2836 (w), 1730 (s), 1655 (w), 1607 (s), 1576 (w), 1511 (s), 1461 (m), 1442 (m), 1417 (m), 1374 (w), 1302 (m), 1250 (s), 1175 (s), 1118 (m), 1089 (s), 1032 (s), 965 (s), 917 (w), 839 (m), 802 (w), 757 (w), 659 (w) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.65 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 6.15 (dt, *J* = 15.8, 6.7 Hz, 1 H), 4.77 (dd, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.73 (s, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.7, 159.9, 135.0, 128.9, 128.1 (2 C), 120.0, 114.2 (2 C), 67.1, 55.5, -5.3 ppm. HRMS (DART): calcd. for C₁₂H₁₃O₃ [M]⁺ 331.99094; found 331.99157.

(3,4-Dihydronaphthalen-2-yl)methyl 2-iodoacetate (14): Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7e** were used in the general procedure for Method A to give **14** (63 % yield). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3058 (m), 3015 (m), 2930 (s), 2885 (m), 2830 (m), 1733 (s), 1485 (w), 1452 (w), 1436 (w), 1415 (w), 1264 (s), 1153 (w), 1087 (m), 966 (m), 885 (w), 856 (w), 757 (m) cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.15–7.03 (m, 4 H), 6.51 (s, 1 H), 4.74 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 2.86 (t, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 2.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.7, 135.0, 134.4, 133.5, 127.55, 127.50, 126.7, 126.5, 126.4, 68.9, 27.8, 24.7, -5.5 ppm. HRMS (DART): calcd. for C₁₃H₁₇INO₂ [M + NH₄]⁺ 346.03040; found 346.03052.

6-(4-Hydroxyphenethyl)-5-iodotetrahydro-2H-pyran-2-one (15a and 15b): Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7f** were used in the general procedure for Method A to give a separable mixture of diastereomers *trans*-**15a** and *cis*-**15b** (70 % yield).

(5R*,6S*)-6-(4-Hydroxyphenethyl)-5-iodotetrahydro-2H-pyran-2-one (15a): White solid; m.p. 143–144 °C. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3368 (br. m), 3018 (w), 2923 (s), 2852 (m), 1716 (s), 1613 (m), 1596 (w), 1514

(s), 1450 (m), 1360 (m), 1228 (s), 1173 (m), 1057 (m), 1025 (m), 986 (w), 923 (w), 883 (w), 829 (m), 759 (w), 716 (w) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ acetone): δ = 8.13 (s, 1 H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz), 4.53 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1 H), 4.45 (td, J = 8.5, 4.7 Hz, 1 H), 2.77 (ddd, J = 14.5, 10.1, 4.9 Hz, 1 H), 2.70–2.59 (m, 3 H), 2.57–2.49 (m, 1 H), 2.47–2.36 (m, 1 H), 2.28 (dddd, J = 14.2, 9.9, 6.9, 2.9 Hz, 1 H), 2.03–1.94 (m, 1 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ acetone): δ = 169.5, 156.5, 132.5, 130.2 (2 C), 116.1 (2 C), 84.4, 37.8, 32.5, 31.2, 30.6, 25.3 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 347.01441; found 347.01476.

(5R*,6R*)-6-(4-Hydroxyphenethyl)-5-iodotetrahydro-2H-pyran-2-one (15b): Yellow solid; m.p. 139–140 °C. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3349 (br. m), 3018 (m), 2924 (s), 2853 (m), 1712 (s), 1612 (w), 1595 (w), 1514 (s), 1447 (m), 1357 (m), 1243 (s), 1173 (m), 1116 (w), 1090 (w), 1056 (m), 922 (w), 887 (w), 830 (m), 760 (w) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $[\text{D}_6]$ acetone): δ = 8.14 (s, 1 H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.82 (td, J = 3.4, 2.0 Hz, 1 H), 3.58 (ddd, J = 7.2, 5.2, 1.9 Hz, 1 H), 2.76–2.60 (m, 4 H), 2.57–2.47 (m, 1 H), 2.30 (ddt, J = 14.9, 7.2, 3.1 Hz, 1 H), 1.96 (dddd, J = 13.9, 9.0, 7.8, 6.2 Hz, 1 H), 1.80 (dddd, J = 13.7, 9.2, 7.2, 5.1 Hz, 1 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $[\text{D}_6]$ acetone): δ = 168.8, 156.6, 132.5, 130.2 (2 C), 116.1, 116.0, 80.8, 40.9, 34.1, 31.6, 30.3, 28.9 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 347.01441; found 347.01447.

6-[4-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy]phenethyl)-5-iodotetrahydro-2H-pyran-2-one (16a and 16b): Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7g** were used in the general procedure for Method A to give a separable mixture of diastereomers *trans*-**16a** and *cis*-**16b** (66 % yield).

(5R*,6S*)-6-[4-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy]phenethyl)-5-iodotetrahydro-2H-pyran-2-one (16a): Green oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2955 (m), 2929 (m), 2895 (m), 2857 (m), 1742 (s), 1609 (m), 1510 (s), 1471 (w), 1462 (w), 1387 (w), 1361 (w), 1334 (w), 1254 (s), 1202 (m), 1170 (m), 1053 (w), 1028 (m), 914 (s), 839 (s), 780 (m) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.45 (td, J = 8.9, 2.7 Hz), 4.09 (td, J = 8.9, 5.1 Hz, 1 H), 2.83 (ddd, J = 14.3, 9.9, 4.9 Hz, 1 H), 2.73–2.62 (m, 2 H), 2.57 (dd, J = 8.2, 6.1 Hz, 1 H), 2.54–2.44 (m, 1 H), 2.42–2.27 (m, 2 H), 2.00 (dddd, J = 14.3, 9.3, 8.6, 4.8 Hz, 1 H), 0.98 (s, 9 H), 0.19 (s, 6 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.0, 154.1, 133.2, 129.5 (2 C), 120.2 (2 C), 84.1, 36.7, 32.1, 30.9, 30.0, 25.8 (3 C), 22.7, 18.3, –4.3 (2 C) ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 461.10089; found 461.10163.

(5R*,6R*)-6-[4-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy]phenethyl)-5-iodotetrahydro-2H-pyran-2-one (16b): Green oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2954 (m), 2929 (m), 2895 (m), 2857 (m), 1740 (s), 1608 (w), 1510 (s), 1471 (w), 1462 (w), 1448 (w), 1359 (w), 1254 (s), 1207 (w), 1170 (w), 1092 (w), 1055 (m), 1010 (w), 916 (s), 839 (s), 781 (m) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.43 (dddd, J = 4.0, 3.3, 2.1, 0.8 Hz, 1 H), 3.39 (ddd, J = 8.0, 4.8, 2.0 Hz, 1 H), 2.90 (ddd, J = 18.7, 10.8, 7.9 Hz, 1 H), 2.76–2.60 (m, 3 H), 2.38–2.21 (m, 2 H), 2.18–2.06 (m, 1 H), 1.78 (dddd, J = 14.1, 8.5, 7.7, 4.8 Hz, 1 H), 0.98 (s, 9 H), 0.19 (s, 6 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.8, 154.0, 132.9, 129.3 (2 C), 120.1 (2 C), 80.4, 39.6, 30.8, 30.2, 29.6, 28.3, 25.7 (3 C), 18.1, –4.4 (2 C) ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 461.10089; found 461.10212.

5-Iodo-6-[4-(methoxymethoxy)phenethyl]tetrahydro-2H-pyran-2-one (17a and 17b): Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7h** were used in the general procedure for Method A to give a separable mixture of diastereomers *trans*-**17a** and *cis*-**17b** (64 % combined yield).

(5R*,6S*)-5-Iodo-6-[4-(methoxymethoxy)phenethyl]tetrahydro-2H-pyran-2-one (17a): Colorless oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3445 (m), 2951

(m), 2925 (m), 2852 (w), 1733 (s), 1611 (w), 1510 (s), 1452 (w), 1232 (s), 1199 (m), 1151 (s), 1077 (m), 1004 (s), 921 (w), 831 (s) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.15–7.05 (m, 2 H), 7.02–6.92 (m, 2 H), 5.15 (s, J = 2.4 Hz, 2 H), 4.47 (td, J = 8.9, 2.7 Hz, 1 H), 4.12–4.06 (m, 1 H), 3.48 (s, J = 1.6 Hz, 3 H), 2.88–2.79 (m, 1 H), 2.73–2.30 (m, 5 H), 2.13–1.84 (m, 2 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.9, 155.7, 133.9, 129.6 (2 C), 116.5 (2 C), 94.6, 83.9, 56.1, 36.8, 32.1, 30.9, 30.0, 22.6 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 391.04063; found 391.04137.

(5R*,6R*)-5-Iodo-6-[4-(methoxymethoxy)phenethyl]tetrahydro-2H-pyran-2-one (17b): Colorless oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3446 (m), 2951 (s), 2826 (m), 1736 (w), 1510 (s), 1446 (w), 1353 (w), 1234 (s), 1198 (m), 1151 (s), 1078 (m), 1056 (m), 1003 (s), 920 (m), 829 (m) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 4.43 (dd, J = 5.4, 2.8 Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.41 (ddd, J = 8.0, 4.4, 2.0 Hz, 1 H), 2.90 (ddd, J = 18.7, 10.6, 8.1 Hz, 1 H), 2.78–2.60 (m, 3 H), 2.36–2.23 (m, 2 H), 2.17–2.08 (m, 1 H), 1.82–1.73 (m, 1 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.9, 155.8, 133.8, 129.5 (2 C), 116.6 (2 C), 94.6, 80.4, 56.1, 39.8, 30.9, 30.4, 29.7, 28.4 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ 391.04063 $[\text{M} + \text{H}]^+$; found 391.04027.

4-[2-(3-Iodo-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethyl]phenyl Pivalate (18a and 18b): Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7i** were used in the general procedure for Method A to give the separable mixture of diastereomers *trans*-**18a** and *cis*-**18b** (79 % yield).

4-[2-[(2R*,3S*)-3-Iodo-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]phenyl Pivalate (18a): Pale yellow solid; m.p. 73–74 °C. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3034 (w), 2970 (m), 2929 (m), 2872 (w), 1745 (s), 1605 (w), 1507 (m), 1479 (m), 1456 (m), 1417 (w), 1395 (w), 1366 (w), 1335 (w), 1278 (m), 1244 (m), 1199 (s), 1166 (s), 1100 (s), 1054 (m), 1028 (m), 985 (w), 941 (w), 896 (w), 854 (w), 794 (w), 759 (w) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.46 (td, J = 9.0, 2.6 Hz, 1 H), 4.09 (td, J = 9.1, 4.9 Hz, 1 H), 2.89 (ddd, J = 14.3, 10.0, 4.7 Hz, 1 H), 2.79–2.71 (m, 1 H), 2.71–2.63 (m, 1 H), 2.59–2.46 (m, 2 H), 2.43–2.31 (m, 2 H), 2.01 (dtd, J = 14.1, 9.2, 4.7 Hz, 1 H), 1.35 (s, 9 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 177.3, 169.8, 149.5, 137.8, 129.5 (2 C), 121.6 (2 C), 83.8, 39.1, 36.6, 32.1, 31.0, 30.2, 27.2 (3 C), 22.5 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{IO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 431.07193; found 431.07196.

4-[2-[(2R*,3R*)-3-Iodo-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]phenyl Pivalate (18b): Green oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3033 (w), 2971 (m), 2932 (m), 2871 (w), 1744 (s), 1605 (w), 1507 (m), 1479 (m), 1451 (m), 1415 (w), 1396 (m), 1350 (m), 1278 (m), 1237 (s), 1199 (s), 1166 (s), 1122 (s), 1056 (m), 1029 (m), 1018 (m), 922 (w), 896 (m), 853 (w), 794 (w), 759 (m) cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.43 (q, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.41 (ddd, J = 8.4, 4.3, 1.9 Hz, 1 H), 2.90 (ddd, J = 18.7, 10.6, 8.1 Hz, 1 H), 2.85–2.73 (m, 2 H), 2.67 (ddd, J = 18.9, 6.6, 3.0 Hz, 1 H), 2.38–2.23 (m, 2 H), 2.16 (dtd, J = 14.1, 8.1, 5.9 Hz, 1 H), 1.79 (dtd, J = 14.2, 8.2, 4.2 Hz, 1 H), 1.35 (s, 9 H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 177.4, 168.9, 149.7, 137.8, 129.5 (2 C), 121.7 (2 C), 80.3, 39.7, 39.2, 30.9, 30.3, 30.0, 28.4, 27.3 (3 C) ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{IO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 431.07193; found 431.07199.

Benzyl 4-[2-(3-Iodo-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethyl]phenyl(methyl)carbamate (19a and 19b): Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7j** were used in the general procedure for Method A to give a separable mixture of diastereomers *trans*-**19a** and *cis*-**19b** (64 % yield).

Benzyl 4-[2-[(2R*,3S*)-3-Iodo-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]phenyl(methyl)carbamate (19a): Colorless oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3458 (br. w), 3032 (m), 2952 (s), 2925 (s), 1734 (s), 1696 (s), 1513

(m), 1451 (m), 1385 (m), 1345 (s), 1246 (m), 1149 (s), 1110 (w), 1025 (m), 841 (w), 732 (s), 696 (s), 598 (m), 573 (m), 528 (m) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.35–7.28 (m, 5 H), 7.23–7.16 (m, 4 H), 5.16 (s, 2 H), 4.47 (td, J = 9.0, 2.7 Hz, 1 H), 4.09 (td, J = 8.8, 5.2 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 2.90 (ddd, J = 13.8, 10.1, 4.8 Hz, 1 H), 2.77–2.47 (m, 4 H), 2.43–2.31 (m, 2 H), 2.10–1.95 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.9, 155.5, 141.5, 138.5, 136.7, 129.0 (2 C), 128.5 (2 C), 128.0 (2 C), 127.8, 125.9 (2 C), 83.9, 67.4, 37.9, 36.5, 32.2, 31.0, 30.3, 22.5 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{INO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 494.08283; found 494.08284.

Benzyl (4-{2-[(2*R,3*R**)-3-iodo-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl}phenyl)(methyl)carbamate (19b):** Colorless oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3458 (br. w), 3032 (m), 2949 (s), 2927 (s), 2861 (m), 1735 (s), 1609 (w), 1513 (s), 1445 (m), 1386 (m), 1345 (s), 1237 (m), 1207 (w), 1149 (s), 1111 (w), 1053 (s), 1010 (m), 920 (w), 840 (m), 762 (m), 733 (s), 696 (s), 598 (w), 574 (w), 537 (m) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.35–7.27 (m, 5 H), 7.21–7.16 (m, 4 H), 5.16 (s, 2 H), 4.44 (q, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.42 (ddd, J = 8.3, 4.5, 2.0 Hz), 3.30 (s, 3 H), 2.90 (ddd, J = 18.8, 10.8, 8.0 Hz, 1 H), 2.83–2.59 (m, 3 H), 2.36–2.10 (m, 3 H), 1.84–1.76 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.9, 155.5, 141.6, 138.4, 136.7, 129.0 (2 C), 128.5 (2 C), 128.0 (2 C), 127.8, 126.0 (2 C), 80.4, 67.4, 39.6, 37.9, 30.9, 30.3, 30.0, 28.4 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{INO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 494.08283; found 494.08289.

5-iodo-6-pentyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (20a and 20b): Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7k** were used in the general procedure for Method B to give a separable mixture of iodolactone diastereomers *trans*-**20a** and *cis*-**20b** (54 % yield).

(5*R,6*S**)-5-iodo-6-pentyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (20a):** Volatile colorless oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2954 (s), 2926 (s), 2857 (m), 1738 (s), 1457 (m), 1415 (w), 1381 (m), 1335 (m), 1246 (m), 1198 (m), 1172 (m), 1142 (m), 1114 (m), 1053 (m), 1020 (m), 942 (w), 912 (w), 884 (w), 732 (m) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.51 (td, J = 8.4, 3.1 Hz, 1 H), 4.12 (td, J = 8.7, 5.1 Hz, 1 H), 2.76–2.64 (m, 1 H), 2.61–2.45 (m, 2 H), 2.43–2.29 (m, 1 H), 2.01 (dddd, J = 13.9, 10.6, 5.6, 3.0 Hz, 1 H), 1.75 (dddd, J = 14.3, 10.3, 8.1, 4.8 Hz, 1 H), 1.59–1.50 (m, 1 H), 1.48–1.24 (m, 5 H), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.0, 85.0, 34.8, 31.9, 31.4, 30.8, 24.2, 22.9, 22.5, 14.0 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 297.03515; found 297.03546.

(5*R,6*R**)-5-iodo-6-pentyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one (20b):** Volatile yellow oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2955 (s), 2926 (s), 2857 (m), 1736 (s), 1447 (m), 1411 (m), 1378 (m), 1352 (m), 1240 (s), 1200 (m), 1113 (m), 1045 (s), 921 (w), 762 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.49 (q, J = 2.9 Hz, 1 H), 3.45 (ddd, J = 7.5, 5.7, 1.9 Hz, 1 H), 2.90 (ddd, J = 18.7, 10.1, 8.6 Hz, 1 H), 2.68 (ddd, J = 18.8, 5.7, 3.7 Hz, 1 H), 2.41–2.28 (m, 2 H), 1.86–1.71 (m, 1 H), 1.64–1.48 (m, 1 H), 1.47–1.24 (m, 6 H), 0.90 (t, J = 6.5 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.2, 81.9, 37.7, 31.5, 30.9, 30.6, 28.4, 24.2, 22.5, 14.0 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 297.03515; found 297.03596.

5-iodo-6-[(*S*)-1-tosylpyrrolidin-2-yl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-one (21a and 21b): Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7l** were used in the general procedure for Method B to give a separable mixture of diastereomers *trans*-**21a** and *cis*-**21b** (71 % yield).

(–)-(5*S*,6*R*)-5-iodo-6-[(*S*)-1-tosylpyrrolidin-2-yl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-one (21a): Yellow solid; m.p. 127–129 °C. [α] 25 = –42.0 (c = 0.59, CHCl_3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421 (w), 2956 (w), 2924 (m), 2885 (w), 1744 (s), 1597 (w), 1451 (w), 1343 (m), 1195 (m), 1159 (s), 1091 (m), 1051 (m), 988 (w), 817 (w), 666 (s) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.11 (dt, J = 3.2, 1.6 Hz, 1 H), 3.77–3.71 (m, 1 H), 3.57 (dd, J = 6.5, 1.6 Hz, 1 H),

3.50–3.42 (m, 1 H), 3.27–3.18 (m, 1 H), 2.93 (ddd, J = 18.7, 10.0, 8.5 Hz, 1 H), 2.70 (ddd, J = 18.4, 7.5, 2.7 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.44–2.31 (m, 2 H), 2.29–2.14 (m, 1 H), 1.86–1.69 (m, 1 H), 1.57 (dtt, J = 12.8, 7.4, 3.9 Hz, 1 H), 1.48–1.29 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.8, 144.3, 133.8, 130.1 (2 C), 127.9 (2 C), 82.2, 64.4, 50.0, 31.3, 30.0, 28.8, 26.7, 24.4, 21.7 ppm. HRMS (FAB+): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NSO}_4$ 450.02360; found 450.02480.

(–)-(5*R*,6*R*)-5-iodo-6-[(*S*)-1-tosylpyrrolidin-2-yl]tetrahydro-2*H*-pyran-2-one (21b): White-yellow solid; m.p. 168–169 °C. [α] 25 = –58.4 (c = 0.68, CHCl_3). IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421 (w), 2956 (m), 2924 (m), 1740 (s), 1455 (w), 1341 (s), 1203 (m), 1158 (s), 1090 (s), 1022 (m), 817 (w), 665 (s) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.88 (dd, J = 8.1, 4.4 Hz, 1 H), 4.34–4.27 (m, 1 H), 4.12–4.05 (m, 1 H), 3.53–3.42 (m, 1 H), 3.27 (dt, J = 10.9, 6.8 Hz, 1 H), 2.85–2.74 (m, 1 H), 2.65–2.57 (m, 1 H), 2.57–2.49 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.44–2.36 (m, 1 H), 1.92–1.81 (m, 2 H), 1.59–1.39 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.3, 144.1, 134.1, 130.0 (2 C), 127.8 (2 C), 85.9, 61.8, 49.7, 30.9, 30.5, 26.2, 24.4, 21.7, 19.1 ppm. HRMS (FAB+): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NSO}_4$ 450.0236; found 450.0237.

10-iodo-6-oxaspiro[4.5]decan-7-one (22): Highly photosensitive oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2955 (m), 2923 (m), 2870 (m), 1730 (s), 1626 (m), 1434 (m), 1344 (m), 1251 (m), 1205 (m), 1163 (s), 1062 (m), 1028 (s), 991 (m), 913 (w), 884 (w), 765 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.49 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 2.90 (ddd, J = 18.8, 9.3, 8.1 Hz, 1 H), 2.65 (dddd, J = 18.8, 7.3, 3.2, 0.7 Hz, 1 H), 2.45–2.35 (m, 1 H), 2.34–2.26 (m, 1 H), 2.13–1.99 (m, 3 H), 1.97–1.77 (m, 4 H), 1.75–1.61 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.2, 94.6, 42.1, 38.4, 32.4, 29.9, 28.4, 25.6, 23.4 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 281.00385; found 281.00322.

5-iodo-1-oxaspiro[5.5]undecan-2-one (23): Highly photosensitive oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2927 (s), 2859 (m), 1716 (s), 1447 (m), 1332 (m), 1274 (m), 1209 (s), 1142 (s), 1097 (m), 1039 (m), 1009 (m), 987 (s), 913 (m), 892 (w), 867 (w), 760 (m), 658 (w), 589 (m), 520 (m), 486 (m) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.48 (dd, J = 6.0, 3.9 Hz, 1 H), 2.85 (dt, J = 18.1, 7.9 Hz, 1 H), 2.69–2.50 (m, 2 H), 2.42–2.30 (m, 1 H), 2.03–1.87 (m, 2 H), 1.83–1.65 (m, 4 H), 1.64–1.45 (m, 3 H), 1.37–1.19 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.3, 83.3, 38.6, 35.5, 34.6, 28.81, 28.76, 25.0, 21.9, 21.5 ppm. HRMS (FAB+): calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 295.0195; found 295.0193.

5-iodo-1-oxaspiro[5.6]dodecan-2-one (24): Highly photosensitive oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2925 (s), 2856 (m), 1732 (s), 1455 (m), 1346 (w), 1331 (w), 1247 (m), 1200 (w), 1165 (m), 1023 (m), 918 (w), 881 (w), 834 (w), 768 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.48 (dd, J = 6.5, 4.0 Hz, 1 H), 2.83 (dt, J = 18.4, 8.4 Hz, 1 H), 2.66–2.58 (m, 1 H), 2.51 (dtd, J = 15.2, 7.6, 4.0 Hz, 1 H), 2.38 (dddd, J = 14.9, 8.2, 6.5, 4.5 Hz, 1 H), 2.13–1.94 (m, 4 H), 1.83–1.59 (m, 4 H), 1.60–1.42 (m, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.4, 87.6, 41.7, 38.9, 34.4, 29.3, 29.2, 28.9 (2 C), 22.6, 22.4 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{IO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 309.03515; found 309.03595.

10-iodo-8-methyl-6-oxaspiro[4.5]decan-7-one (25a and 25b): 2-Iodopropionic acid (**6c**) and allylic alcohol **7m** were used in the general procedure for Method B to give a separable mixture of diastereomers *trans*-**25a** and *cis*-**25b** (79 % combined yield).

(8*R,10*R**)-10-iodo-8-methyl-6-oxaspiro[4.5]decan-7-one (25a):** White solid; m.p. 47–48 °C. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2958 (m), 2926 (m), 2874 (m), 2853 (m), 1731 (s), 1453 (m), 1378 (m), 1344 (m), 1303 (w), 1237 (m), 1208 (m), 1157 (m), 1053 (m), 1010 (m), 982 (w), 925 (w), 747 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.51 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 3.05 (dq, J = 10.8, 7.2 Hz, 1 H), 2.42–2.33 (m, 1 H), 2.14–1.99 (m, 4 H), 1.97–1.78 (m, 4 H), 1.72–1.61 (m, 1 H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3

H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.0, 94.8, 43.7, 39.0, 38.3, 34.0, 33.3, 25.8, 23.4, 17.0 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 295.01950; found 295.01933.

(8R*,10S*)-10-Iodo-8-methyl-6-oxaspiro[4.5]decan-7-one (25b):

Yellow solid; m.p. 48–49 °C. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2962 (m), 2934 (m), 2873 (m), 1731 (s), 1452 (m), 1434 (m), 1376 (w), 1340 (m), 1238 (m), 1160 (m), 1088 (w), 1047 (w), 1008 (m), 975 (m), 919 (w), 775 (w), 748 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.54 (dd, J = 10.8, 3.9 Hz, 1 H), 2.75–2.59 (m, 2 H), 2.31–2.16 (m, 2 H), 2.15–2.06 (m, 1 H), 2.04–1.88 (m, 4 H), 1.77–1.68 (m, 2 H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.1, 95.0, 40.0, 39.4, 38.2, 37.2, 29.5, 25.0, 24.5, 17.6 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 295.01950; found 295.01996.

5-Iodo-3-methyl-1-oxaspiro[5.5]undecan-2-one (26a and 26b):

2-Iodopropionic acid (**6c**) and allylic alcohol **7n** were used in the general procedure for Method B to give a separable mixture of diastereomers *trans*-**26a** and *cis*-**26b** (81 % combined yield).

(3R*,5R*)-5-Iodo-3-methyl-1-oxaspiro[5.5]undecan-2-one (26a):

White solid; m.p. 58–59 °C. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2935 (s), 2862 (m), 1733 (s), 1450 (m), 1376 (w), 1354 (w), 1327 (w), 1277 (w), 1224 (m), 1207 (m), 1144 (m), 1096 (w), 1064 (m), 1022 (w), 1064 (m), 983 (w), 936 (w), 748 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.56 (t, J = 4.2 Hz, 1 H), 3.08–2.97 (m, 1 H), 2.41 (ddd, J = 15.2, 7.2, 4.4 Hz, 1 H), 2.26 (ddd, J = 15.1, 10.2, 3.8 Hz, 1 H), 2.06–1.98 (m, 1 H), 1.95–1.89 (m, 1 H), 1.78–1.68 (m, 3 H), 1.63–1.44 (m, 4 H), 1.36 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.32–1.25 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.1, 83.4, 40.4, 37.0, 35.9, 35.8, 34.0, 25.0, 22.2, 21.7, 17.1 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 309.03515; found 309.03621.

(3R*,5S*)-5-Iodo-3-methyl-1-oxaspiro[5.5]undecan-2-one (26b):

Yellow solid; m.p. 75–76 °C. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2934 (s), 2863 (m), 1732 (s), 1447 (m), 1374 (w), 1333 (w), 1207 (s), 1150 (m), 1118 (s), 1085 (m), 1032 (m), 970 (m), 926 (w), 871 (w), 695 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.32 (dd, J = 12.1, 3.8 Hz, 1 H), 2.67–2.54 (m, 2 H), 2.43–2.32 (m, 1 H), 2.05–1.96 (m, 2 H), 1.84–1.67 (m, 5 H), 1.65–1.51 (m, 2 H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.24–1.16 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.1, 84.4, 38.5, 38.0, 37.0, 33.2, 31.5, 25.2, 21.2 (2 C), 17.2 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 309.03515; found 309.03647.

5-Iodo-3-methyl-1-oxaspiro[5.6]dodecan-2-one (27a and 27b):

2-Iodopropionic acid (**6c**) and allylic alcohol **7o** were used in the general procedure for Method B to give a separable mixture of diastereomers *trans*-**27a** and *cis*-**27b** (80 % combined yield).

(3R*,5R*)-5-Iodo-3-methyl-1-oxaspiro[5.6]dodecan-2-one (27a):

White oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2925 (s), 2854 (m), 1732 (s), 1458 (m), 1378 (w), 1329 (w), 1232 (m), 1148 (m), 1061 (m), 1012 (m), 930 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.58 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.06–2.96 (m, 1 H), 2.45 (ddd, J = 15.1, 7.5, 5.0 Hz, 1 H), 2.21 (ddd, J = 15.1, 9.9, 4.0 Hz, 1 H), 2.08–1.93 (m, 4 H), 1.79–1.40 (m, 8 H), 1.35 (d, J = 7.1 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.3, 87.9, 43.3, 39.1, 37.6, 35.3, 34.1, 29.5, 29.1, 22.8, 22.4, 17.1 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 323.05080; found 323.05152.

(3R*,5S*)-5-Iodo-3-methyl-1-oxaspiro[5.6]dodecan-2-one (27b):

Yellow oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2927 (s), 2857 (m), 1733 (s), 1458 (m), 1377 (w), 1337 (w), 1224 (m), 1160 (m), 1106 (w), 1065 (w), 1020 (m), 1006 (m), 952 (w), 936 (w), 905 (w), 756 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.32 (dd, J = 12.3, 3.8 Hz, 1 H), 2.65–2.53 (m, 2 H), 2.39–2.29 (m, 1 H), 2.23 (ddd, J = 15.1, 9.9, 1.9 Hz, 1 H), 2.16 (ddd, J =

14.7, 10.2, 1.6 Hz, 1 H), 1.94–1.85 (m, 2 H), 1.83–1.70 (m, 2 H), 1.69–1.48 (m, 6 H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.2, 87.9, 41.8, 39.2, 38.0, 37.1, 32.4, 29.0, 29.0, 23.2, 22.8, 17.1 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 323.05080; found 323.05166.

3'-Iodo-3,4,4',5'-tetrahydro-1H-spiro[naphthalene-2,2'-pyran]-6'(3'H)-one (28a and 28b):

Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7p** were used in the general procedure for Method B to give a separable mixture of diastereomers *trans*-**28a** and *cis*-**28b** (68 % combined yield).

(2R*,3'S*)-3'-Iodo-3,4,4',5'-tetrahydro-1H-spiro[naphthalene-2,2'-pyran]-6'(3'H)-one (28a):

Yellow oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 3019 (w), 2924 (s), 2852 (m), 1733 (s), 1583 (w), 1496 (m), 1453 (s), 1412 (m), 1371 (m), 1331 (m), 1281 (s), 1258 (s), 1230 (s), 1201 (s), 1180 (s), 1142 (m), 1113 (m), 1098 (m), 1098 (m), 1053 (s), 1020 (m), 975 (m), 956 (w), 927 (w), 882 (w), 838 (w), 811 (w), 751 (m), 678 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.18–7.04 (m, 4 H), 4.51 (dd, J = 6.0, 4.0 Hz, 1 H), 3.25 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 3.16 (d, J = 17.4 Hz, 1 H), 3.12–3.05 (m, 1 H), 2.94 (dt, J = 18.7, 8.2 Hz, 1 H), 2.80 (dt, J = 17.0, 5.8 Hz, 1 H), 2.71 (ddd, J = 18.7, 7.5, 3.8 Hz, 1 H), 2.60 (dtd, J = 15.8, 8.1, 3.9 Hz, 1 H), 2.43 (dddd, J = 15.0, 8.3, 5.8, 3.8 Hz, 1 H), 2.28–2.21 (m, 1 H), 2.17–2.09 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.1, 134.4, 132.5, 129.6, 128.5, 126.6, 126.5, 82.9, 43.3, 32.7, 32.4, 28.85, 28.81, 26.2 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{INO}_2$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 360.04605; found 360.04514.

(2R*,3'R*)-3'-Iodo-3,4,4',5'-tetrahydro-1H-spiro[naphthalene-2,2'-pyran]-6'(3'H)-one (28b):

White solid; m.p. 86–88 °C (decomposes). IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3060 (w), 3020 (w), 2923 (m), 2850 (m), 1735 (s), 1538 (w), 1495 (m), 1453 (m), 1372 (w), 1348 (m), 1331 (m), 1279 (m), 1243 (m), 1203 (s), 1136 (m), 1099 (m), 1044 (s), 1017 (m), 974 (m), 942 (w), 919 (w), 900 (w), 881 (w), 750 (s) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.19–7.11 (m, 3 H), 7.05–6.99 (m, 1 H), 4.53 (dd, J = 5.2, 3.8 Hz, 1 H), 3.25 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 3.14 (d, J = 16.6 Hz, 1 H), 3.08–2.85 (m, 3 H), 2.72 (dddd, J = 18.7, 7.2, 3.5, 0.7 Hz, 1 H), 2.57 (dddd, J = 15.2, 9.2, 7.2, 3.8 Hz, 1 H), 2.36 (dddd, J = 15.2, 8.0, 5.2, 3.4 Hz, 1 H), 2.31–2.17 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.0, 134.7, 132.1, 129.1, 128.9, 126.9, 126.4, 83.2, 39.0, 36.6, 31.7, 28.8 (2 C), 25.8 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{INO}_2$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 360.04605; found 360.04657.

5-Iodo-6-methyl-6-phenyltetrahydro-2H-pyran-2-one (29a and 29b):

Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7q**^[25] were used in the general procedure for Method C to give a separable mixture of *trans*-**29a** and *cis*-**29b** diastereomers (57 % combined yield).

(5R*,6S*)-5-Iodo-6-methyl-6-phenyltetrahydro-2H-pyran-2-one (29a):

Photosensitive colorless oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3446 (br. w), 2983 (m), 2922 (m), 1733 (s), 1612 (m), 1495 (w), 1442 (m), 1377 (w), 1347 (w), 1329 (w), 1237 (s), 1146 (s), 1076 (m), 1043 (s), 930 (w), 905 (w), 884 (w), 762 (s), 699 (s) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42–7.28 (m, 5 H), 4.94 (ddt, J = 3.4, 0.6 Hz, 1 H), 2.94 (dddd, J = 19.0, 10.4, 8.2, 0.4 Hz, 1 H), 2.53 (dddd, J = 19.1, 7.2, 2.1, 0.8 Hz, 1 H), 2.07 (dddd, J = 15.0, 8.2, 3.8, 2.0 Hz, 1 H), 1.95 (dddd, J = 15.0, 10.4, 7.2, 3.4 Hz, 1 H), 1.82 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.7, 141.3, 129.3 (2 C), 128.2, 124.5 (2 C), 86.7, 35.3, 34.2, 28.5, 27.9 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{IO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 317.00385; found 317.00470.

(5R*,6R*)-5-Iodo-6-methyl-6-phenyltetrahydro-2H-pyran-2-one (29b):

Photosensitive clear oil. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3059 (w), 2989 (m), 2926 (m), 2854 (m), 1741 (s), 1600 (w), 1494 (m), 1445 (s), 1409 (w), 2377 (m), 1345 (m), 1328 (m), 1252 (s), 1202 (s), 1162 (s), 1142 (m), 1097 (m), 1060 (s), 1029 (w), 992 (m), 921 (m), 885 (w), 803 (w), 766 (m), 701 (m), 681 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.42–7.28 (m,

5 H), 4.75 (t, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 3.02 (dddd, $J = 18.9, 9.6, 8.3, 0.4$ Hz, 1 H), 2.77 (dddd, $J = 18.9, 7.4, 2.6, 0.7$ Hz, 1 H), 2.60 (dddd, $J = 15.1, 9.6, 7.4, 3.7$ Hz, 1 H), 2.38 (dddd, $J = 15.0, 8.3, 4.6, 2.6$ Hz, 1 H), 1.86 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.9, 144.9, 128.4$ (2 C), 128.0 (2 C), 124.3, 86.1, 34.5, 28.6, 28.5, 27.7 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 317.00385; found 317.00447.

4a-Iodooctahydrocyclohepta[b]pyran-2(3H)-one (30): Iodoacetic acid (**6b**) and allylic alcohol **7s** were used in the general procedure for Method A to give compound **30** (30 % yield, single diastereomer) as a yellow solid; m.p. 68 °C. IR (film): $\tilde{\nu} = 3439$ (w), 3324 (w), 2925 (s), 2859 (m), 1720 (s), 1447 (m), 1352 (m), 1342 (m), 1250 (m), 1204 (s), 1148 (w), 1090 (w), 1044 (s), 1010 (s), 918 (m), 873 (m), 829 (s), 770 (m), 683 (m), 591 (s), 476 (s), 456 (m) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.03$ – 2.93 (m, 2 H), 2.71 (ddd, $J = 18.9, 7.6, 1.7$ Hz, 1 H), 2.41– 2.28 (m, 2 H), 2.10– 1.43 (m, 10 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.4, 88.1, 60.2, 42.5, 40.9, 35.5, 30.2, 25.8, 25.4, 21.8$ ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 295.01950; found 295.01956.

6-Hydroxy-1-oxaspiro[4.6]undecan-2-one (31a and 31b): Yellow solid (27 % yield, mixture of diastereomers); m.p. 65 °C. IR (film): $\tilde{\nu} = 3398$ (s), 3936 (s), 2856 (m), 1724 (s), 1457 (w), 1407 (w), 1314 (s), 1271 (m), 1251 (m), 1176 (m), 1160 (m), 1035 (m), 1001 (m), 975 (m), 932 (w), 874 (m), 805 (w), 680 (w), 566 (m), 534 (m), 468 (w), 439 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.87$ (dd, $J = 9.9, 2.8$ Hz, 1 H, 6-H), 3.55 (dd, $J = 9.5, 2.4$ Hz, 1 H, 6*-H), 2.78– 2.32 (m, 6 H, 3ab-H, 3ab*-H, 4a-H, 4a*-H), 2.10 (br. s, 2 H, OH, OH*), 1.99– 1.36 (m, 22 H, 4b-H, 4b*-H, 7-H, 7*-H, 8-H, 8*-H, 9-H, 9*-H, 10-H, 10*-H, 11-H, 11*-H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.7$ (C-2), 177.5 (C-2*), 92.3 (C-5), 90.5 (C-5*), 77.7 (C-6), 77.2 (C-6*), 37.2 (C-11), 36.1 (C-11*), 31.5 (C9), 31.4 (C-8), 31.3 (C-4), 30.0 (C-3), 29.1 (C-3*), 26.9 (C-9*), 26.8 (C-8*), 26.3 (C-4*), 23.3 (C-10), 22.8 (C-7), 20.9 (C-10*), 20.5 (C-7*) ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 185.11777; found 185.11770.

8a-Iodooctahydro-3H-isochromen-3-one (32): Iodoacetic acid **6b** and allylic alcohol **7t** were used in the general procedure for Method A to give **32** (47 % yield, single diastereomer) as a yellow oil. IR (film): $\tilde{\nu} = 3439$ (w), 3033 (s), 2987 (w), 2940 (m), 2861 (w), 1733 (s), 1461 (w), 1445 (w), 1374 (m), 1342 (m), 1248 (s), 1236 (s), 1211 (w), 1192 (w), 1046 (m), 919 (w), 850 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.62$ (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 4.26 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 2.65 (dd, $J = 18.8, 6.0$ Hz, 1 H), 2.29 (dd, $J = 18.4, 12.0$ Hz, 1 H), 2.24– 2.19 (m, 1 H), 2.02– 1.93 (m, 1 H), 1.86– 1.76 (m, 2 H), 1.61– 1.53 (m, 1 H), 1.42– 1.13 (m, 3 H), 0.36 (dddd, $J = 12.0, 10.8, 5.8, 3.4$ Hz, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.5, 82.0, 58.9, 42.7, 38.1, 37.6, 30.1, 24.5, 22.8$ ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 281.00385; found 281.00411.

(-)-{(2S,3S)-3-[4-(Benzyloxy)phenethyl]oxiran-2-yl}methyl Methanesulfonate (37): To a solution of **36**^[23] (0.42 g, 1.492 mmol) in dry CH_2Cl_2 (15 mL) at 0 °C were added triethylamine (0.416 mL, 2.984 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.172 mL, 2.238 mmol), and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction was quenched with water, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried with Na_2SO_4 , concentrated, and purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 4:1) to give **37** (0.525 g, 97 % yield) as a white solid; m.p. 77–78 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.6$ ($c = 0.53$, CHCl_3). IR (film): $\tilde{\nu} = 3028$ (w), 2982 (w), 2983 (w), 2855 (w), 1610 (m), 1582 (w), 1511 (s), 1476 (w), 1452 (m), 1385 (w), 1344 (s), 1296 (w), 1253 (s), 1238 (s), 1165 (s), 1115 (w), 1088 (w), 1040 (m), 1011 (m), 980 (s), 965 (s), 925 (m), 884 (m), 830 (s), 806 (s), 781 (m), 736 (s), 695 (m) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44$ – 7.29

(m, 5 H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 4.39 (dd, $J = 11.9, 2.9$ Hz, 1 H), 4.05 (dd, $J = 11.9, 6.4$ Hz, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 2.97 (dt, $J = 6.4, 2.2$ Hz, 1 H), 2.91 (td, $J = 6.0, 2.1$ Hz, 1 H), 2.77 (ddd, $J = 14.2, 8.3, 6.0$ Hz, 1 H), 2.67 (dt, $J = 14.0, 8.0$ Hz, 1 H), 1.96– 1.77 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.4, 137.2, 133.1, 129.4$ (2 C), 128.7 (2 C), 128.1, 127.6 (2 C), 115.1 (2 C), 70.2, 69.9, 56.1, 55.3, 38.0, 33.4, 31.2 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 380.15317; found 380.15308.

(-)-(S)-5-[4-(Benzyloxy)phenyl]pent-1-en-3-ol (38): To a solution of **37** (0.137 g, 0.378 mmol) in THF (1.5 mL) was added NaI (0.113 g, 0.756 mmol), and the mixture was heated at reflux for 2 h. The reaction was cooled to room temp., and the THF was removed by evaporation. The crude residue was partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase was dried with Na_2SO_4 , and the solvents were evaporated. The residue was dissolved in MeOH (1.5 mL), and then zinc dust (0.124 g, 1.890 mmol) and iodine (0.010 g, 0.038 mmol) were added. The resulting mixture was heated at reflux for 1 h and then cooled to room temperature. The mixture was filtered through Celite, and the filter cake was washed with ethyl acetate. The solvent was removed by evaporation, and the crude product was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 9:1) to give **38** (0.063 g, 62 % yield) as a white solid; m.p. 53–54 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3.8$ ($c = 0.54$, CHCl_3). IR (film): $\tilde{\nu} = 3298$ (br. m), 3062 (w), 3031 (w), 2925 (w), 2892 (w), 2858 (w), 1611 (m), 1580 (w), 1511 (s), 1451 (m), 1383 (m), 1312 (w), 1296 (w), 1255 (s), 1241 (s), 1174 (m), 1118 (w), 1098 (w), 1043 (s), 1014 (s), 984 (s), 916 (s), 857 (w), 821 (m), 785 (w), 734 (s), 694 (s), 636 (w), 611 (m), 560 (m), 512 (m) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46$ – 7.28 (m, 5 H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.90 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 6.1$ Hz, 1 H), 5.24 (dt, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1 H), 5.13 (dt, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 4.11 (qt, $J = 6.2, 1.1$ Hz, 1 H), 2.75– 2.57 (m, 2 H), 1.89– 1.74 (m, 2 H, 4-H), 1.56 (br. s, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.2, 141.2, 137.3, 134.3, 129.5$ (2 C), 128.7 (2 C), 128.0, 127.6 (2 C), 115.0, 114.9 (2 C), 72.6, 70.2, 38.8, 30.9 ppm. HRMS (DART): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 286.18070; found 286.18077.

(-)-(R)-6-[4-(Benzyloxy)phenethyl]tetrahydro-2H-pyran-2-one [(S)-33a]: By following the general procedure for Method A of the iodolactonization sequence, **38** (0.062 g, 0.231 mmol) and iodoacetic acid (**6b**, 86 mg, 0.462 mmol) in 1,2-DCE (1.5 mL) were treated with DLP (four additions of 0.018 g, 0.046 mmol). When the iodolactonization step was complete (monitored by TLC analysis), the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in benzene (3 mL). Then, azobis(isobutyronitrile) (AIBN, 0.005 g, 0.057 mmol) and tributyltin hydride (0.155 mL, 0.577 mmol) were added. The mixture was degassed with argon for 5 min and then heated at reflux for 1 h. Then, the reaction was cooled to room temperature, and the solvent removed by evaporation. The crude residue was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate/acetic acid, 94.5:5:0.5 to 84.5:15:0.5) to give of (S)-**33a** (49 mg, 70 % yield) as a white solid; m.p. 79–80 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41.8$ ($c = 0.39$, CHCl_3). IR (film): $\tilde{\nu} = 3026$ (w), 2953 (w), 2926 (w), 2857 (w), 1724 (s), 1608 (w), 1579 (w), 1510 (m), 1453 (m), 1416 (w), 1382 (m), 1363 (w), 1329 (w), 1298 (w), 1230 (s), 1194 (m), 1173 (m), 1152 (m), 1104 (w), 1052 (s), 1016 (s), 983 (m), 929 (m), 858 (w), 831 (m), 814 (m), 783 (w), 745 (s), 698 (m), 640 (w), 613 (w), 546 (w), 528 (w), 514 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48$ – 7.29 (m, 5 H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 4.25 (dddd, $J = 11.1, 8.3, 4.3, 2.8$ Hz, 1 H), 2.80 (ddd, $J = 14.5, 9.4, 5.5$ Hz, 1 H), 2.69 (ddd, $J = 13.9, 9.1, 7.2$ Hz, 1 H), 2.63– 2.53 (m, 1 H), 2.51– 2.39 (m, 1 H), 2.06– 1.95 (m, 1 H), 1.94– 1.78 (m, 4 H), 1.63– 1.51 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.0, 157.3, 137.3, 133.5,$

129.6 (2 C), 128.7 (2 C), 128.0, 127.6 (2 C), 115.0 (2 C), 79.5, 70.2, 37.8, 30.3, 29.6, 28.0, 18.6 ppm. HRMS (DART): calcd. for $C_{20}H_{23}O_3$ $[M + H]^+$ 311.16472; found 311.16483.

(–)-(2R,6S)-2-[4-(Benzyloxy)phenethyl]-6-[4-(benzyloxy)phenyl]tetrahydro-2H-pyran (39): To a solution of *p*-bromobenzyloxybenzene (**34a**),^[24] 0.083 g, 0.315 mmol) in dry THF (1 mL) at -78°C under argon was added *n*-butyllithium (2.5 M solution in THF, 0.118 mL, 0.295 mmol). After the resulting mixture was stirring at -78°C for 1 h, a solution of lactone (*S*)-**33a** (0.061 g, 0.197 mmol) in of dry THF (1 mL) was transferred by cannula into the reaction flask, and the reaction mixture was stirred at -78°C until there was complete consumption of the starting material (monitored by TLC analysis). The reaction was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The crude lactol was used directly in the reduction step without further purification. To a solution of the crude lactol in dry CH_2Cl_2 (2 mL) at -78°C was added triethylsilane (0.126 mL, 0.788 mmol) followed by the dropwise addition of $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.097 mL, 0.788 mmol). The temperature was increased to -40°C , and the reaction was stirred for 1.5 h and then quenched with water. The mixture was neutralized with triethylamine and then extracted with CH_2Cl_2 . The organic extract was dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to give the crude residue. Purification by flash chromatography (hexane/ethyl acetate, 99:1 to 95:5) gave **39** (0.041 g, 44 % yield) as a white solid along with the recovered starting material (5.4 mg, 48 % yield based on recovered starting material), m.p. 68–69 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{25} = -44.7$ ($c = 1.02$, CHCl_3). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3061$ (w), 3031 (w), 2927 (m), 2857 (m), 1736 (w), 1610 (m), 1583 (m), 1510 (s), 1452 (m), 1381 (m), 1349 (w), 1312 (m), 1296 (m), 1243 (s), 1207 (m), 1173 (m), 1140 (w), 1113 (w), 1080 (m), 1039 (s), 1025 (s), 994 (m), 945 (w), 919 (w), 904 (w), 834 (m), 809 (m), 783 (m), 729 (s), 693 (s), 673 (w), 614 (w), 574 (w), 539 (m), 461 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46$ – 7.28 (m, 12 H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 4.29 (dd, $J = 11.1$, 2.4 Hz, 1 H), 3.44 (dddd, $J = 11.1$, 7.9, 4.7, 2.0 Hz, 1 H), 2.77–2.63 (m, 2 H), 1.96–1.86 (m, 2 H), 1.82 (dd, $J = 14.8$, 2.7 Hz, 1 H), 1.72 (dddd, $J = 18.1$, 8.8, 4.4, 2.5 Hz, 1 H), 1.66–1.57 (m, 2 H), 1.49 (tdd, $J = 12.9$, 11.0, 3.7 Hz, 1 H), 1.37–1.29 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.1$, 157.0, 137.4, 137.3, 136.3, 135.0, 129.5 (2 C), 128.7 (4 C), 128.0 (2 C), 127.62 (2 C), 127.58 (2 C), 127.2 (2 C), 114.8 (2 C), 114.7 (2 C), 79.1, 77.3, 70.19, 70.16, 38.4, 33.5, 31.4, 30.9, 24.2 ppm. HRMS (DART): calcd. for $C_{33}H_{35}O_3$ $[M + H]^+$ 479.25862; found 479.25884.

(–)-De-O-methylcentrolobine (35): To a solution of **39** (0.041 g, 0.085 mmol) in MeOH (5 mL) were added $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 wt-% over charcoal, 0.008 g). The reaction flask was charged with H_2 and then stirred vigorously for 24 h. The reaction was filtered through Celite, and the filter cake was washed with MeOH and acetone. The solvent was removed by evaporation, and the crude product was purified by flash chromatography (hexanes/ethyl acetate, 7:3) to give **35** (0.018 g, 70 % yield) as a white solid; m.p. 170 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{25} = -67.6$ ($c = 1.07$, MeOH). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3360$ (br. s), 3065 (w), 3024 (w), 2974 (m), 2919 (m), 2842 (m), 1887 (w), 1701 (w), 1653 (w), 1613 (m), 1600 (m), 1512 (s), 1441 (m), 1367 (m), 1311 (w), 1292 (w), 1267 (m), 1228 (s), 1173 (m), 1152 (w), 1121 (w), 1087 (m), 1022 (m), 982 (w), 956 (w), 940 (w), 919 (w), 900 (w), 863 (w), 825 (s), 785 (w), 752 (w), 617 (w), 574 (w), 548 (w), 536 (w), 523 (w), 508 (w), 444 (w) cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]$ acetone): $\delta = 8.19$ (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.23–7.18 (m, 2 H), 7.05–6.98 (m, 2 H), 6.81–6.77 (m, 2 H), 6.75–6.71 (m, 2 H), 4.26 (dd, $J = 11.2$, 2.1 Hz, 1 H), 3.42 (dddd, $J = 9.8$, 7.9, 4.5, 1.8 Hz, 1 H), 2.71–2.56 (m, 2 H), 1.92–1.85 (m, 1 H), 1.82–1.59 (m, 5 H), 1.47–1.36 (m, 1 H), 1.32–1.25 (m, 1 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl_3): $\delta = 157.2$, 156.2, 136.0, 134.0, 130.1 (2 C), 127.8 (2 C), 115.9 (2 C), 115.6 (2 C), 79.9, 77.7, 39.5, 34.6, 32.1, 31.5, 24.8 ppm. HRMS (EI): calcd. for $C_{19}H_{22}O_3$ $[M]^+$ 298.1569; found 298.1553.

Acknowledgments

We wish to thank Dirección General de Apoyo al Personal Académico - Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-UNAM) (project number IN202915) and Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) (project number 219925) for the financial support. D. F. L.-R. and M. M.-C. thank the CONACyT for the graduate scholarship (grant numbers 255245 and 240054, respectively). We also thank Angeles Peña-González, Elizabeth Huerta-Salazar, Beatriz Quiroz, Luis Velasco, and Francisco J. Flores for the technical support (NMR and MS) as well as Dr. Fernando Sartillo-Piscil (BUAP) for the helpful, friendly discussions and corrections.

Keywords: Synthetic methods · Lactones · Radical reactions · Carboxylic acids · Allylic compounds

- [1] M. J. Bougault, C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1904**, *139*, 864–867.
- [2] E. E. van Tamelen, M. Shamma, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2315–2317.
- [3] For reviews on halo- and selenolactonizations, see: a) M. D. Dowle, D. I. Davies, *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 171–197; b) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321–3408; c) S. Ranganathan, K. M. Muraleedharan, N. K. Vaish, N. Jayaraman, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273–5308.
- [4] a) Y. A. Cheng, W. Z. Yu, Y. Y. Yeung, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2333–2343; b) C. K. Tan, L. Zhou, Y. Y. Yeung, *Synlett* **2011**, 1335–1339; c) S. Zheng, C. M. Schienebeck, W. Zhang, H. Y. Wang, W. Tang, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 366–376.
- [5] a) M. S. Kharasch, P. S. Skell, P. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055–1059; b) J. Byers, in: *Radicals in Organic Synthesis* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2001**, p. 72–89; c) Atom transfer reactions can also be catalyzed by Cu^I . For a review, see: W. T. Eckenhoff, T. Pintauer, *Catal. Rev.* **2010**, *52*, 1–59.
- [6] E. Peralta-Hernández, O. Cortezano-Arellano, A. Cordero-Vargas, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6899–6902.
- [7] E. Peralta-Hernández, E. A. Blé-González, V. A. Gracia-Medrano-Bravo, A. Cordero-Vargas, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2234–2240.
- [8] N. Marion, R. Gealageas, S. P. Nolan, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2653–2656.
- [9] H. Yorimitsu, K. Wakabayashi, H. Shinokubo, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1963–1970.
- [10] M. Wang, L. X. Gao, W. P. Mai, A. X. Xia, F. Wang, S. B. Zhang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2874–2876.
- [11] B. J. Schmidt, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7672–7687.
- [12] A. Bouziane, B. Carboni, C. Bruneau, F. Carreaux, J. L. Renaud, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11745–11750.
- [13] F. Felluga, C. Forzato, F. Ghelfu, P. Nitti, G. Pitacco, U. M. Pagnoni, F. Roncaglia, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 527–536.
- [14] D. Kostas, C. G. Screttas, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5575–5577.
- [15] J. L. Belletire, D. F. Fry, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2549–2555.
- [16] M. Sada, S. Matsubara, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2612–2616.
- [17] E. Roversi, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 761–771.
- [18] R. J. Fox, G. Lalic, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14144–14145.
- [19] B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6762–6765.
- [20] a) A. A. Craveiro, A. C. Prado, O. R. Gottlieb, P. C. W. De Albuquerque, *Phytochemistry* **1970**, *9*, 1869–1875; b) L. Jurd, R. Y. Wong, *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1127–1133; c) C. A. C. Araujo, L. V. Alegrio, L. L. Leon, *Phytochemistry* **1998**, *49*, 751–754.
- [21] a) B. Schmidt, R. Berger, F. Hölter, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1406–1414; b) T. Washio, R. Yamaguchi, T. Abe, H. Nambu, M. Anada, S. Hashimoto, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12037–12046.

- [22] For a similar strategy leading to related diarylheptanoids, see: M. P. Jennings, R. T. Clemens, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2021–2024.
- [23] B. Daas, K. Suneel, G. Satyalakshimi, D. N. Kumar, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1536–1540.
- [24] J. Kim, Y. K. Kim, N. Park, J. H. Hahn, K. H. Ahn, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7087–7092.
- [25] S. Zhu, X. Lu, Y. Luo, W. Zhang, H. Jiang, M. Yana, W. Zeng, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1440–1443.

Received: January 14, 2016

Published Online: March 2, 2016