



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis Total de la (-)-Boschnialactona

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Alberto Basante Avendaño

Asesor

Dr. Alejandro Cordero Vargas

Instituto de Química, UNAM

Ciudad de México, noviembre de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis Total de la (-)-Boschnialactona

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Alberto Basante Avendaño



Ciudad de México, noviembre de 2018

Honorable Jurado

Presidente UNAM	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química,
Vocal UNAM	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química,
Vocal UNAM	Dr. Héctor García Ortega	Facultad de Química,
Vocal	Dr. Omar Cortezano Arellano	UAM-Azcapotzalco
Secretario UNAM	Dr. Marcos Hernández Rodríguez	Instituto de Química,

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-2, perteneciente al departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, y con el apoyo económico otorgado por la DGAPA al proyecto PAPIIT (IN205318) y CONACyT (Proyecto No. 219925 y No. Becario /CVU **767928/613515**).

A mis padres, Raúl y Rosario.

A mi hermano Raúl y a mi cuñada Pilar.

A mi sobrino Julián Alberto.

Agradecimientos

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** (CONACyT), por el apoyo económico con la beca a mis estudios de maestría No. Becario /CVU 767928/613515).

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

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

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

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

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

A mis compañeros del laboratorio: **William, Víctor, Peco, Mónica Mateo y Dieguito** que hicieron de mi estancia en laboratorio una experiencia memorable en todo sentido, y a quienes voy a echar de menos trabajar a su lado.

A mi amiga y mentora en el trabajo experimental, la **Dra. Alma Sánchez Eleuterio**, a quien le intenté aprender lo más posible en el corto tiempo que trabajamos juntos, y a quien admiró como mujer, química e investigadora.

A mis amigos de toda la vida: **Adri, Julio, Max, Jano, José, Héctor y Belén**, que, aunque estemos separados por distancias o tiempos, siempre buscamos la manera de estar juntos y seguir riendo como en los viejos tiempos.

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

A mi *Alma Mater*, la **Universidad Nacional Autónoma de México**, que aún resguarda entre sus paredes a mis amigos, profesores y familia.

ÍNDICE.

1. Introducción.....	2
2. Antecedentes.....	3
2.1. Iridoides.....	3
2.1.1. Síntesis previas de iridoides.....	5
2.1.2. Síntesis de la (-)-boschnialactona vía una oxidación Baeyer-Villiger.....	5
2.1.3. Síntesis de Ohba (1995).....	6
2.1.4. Síntesis enantioselectiva de Helmchen (2002).....	6
2.1.5. Síntesis enantioselectiva de la (-)-boschnialactona vía una reacción asimétrica Diels-Alder.....	7
3. Reacciones radicalarias de transferencia de átomo.....	9
4. Trabajo previo realizado en el grupo de investigación.....	13
4.1. Secuencia radicalaria <i>one-pot</i> para la preparación de epóxidos.....	13
4.2. Síntesis de alcaloides vía reacciones tipo Kharasch.....	14
4.3. Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonilos vía radicales libres.....	14
4.4. Yodolactonización intramolecular basada en una secuencia radicalaria iónica.....	15
5. Objetivos general y particulares.....	18
6. Resultados y discusión.....	19
6.1. Primera aproximación: Síntesis del alcohol alílico a partir del 2,5-dimetoxitetrahydrofurano.....	19
6.2. Segunda aproximación: Síntesis del alcohol alílico a partir de la ciclopent-2-enona.....	25
6.3. Tercera aproximación: Síntesis del alcohol alílico a partir del (<i>R</i>)-citronelal....	26
6.4. Yodolactonización para la obtención de la (-)-boschnialactona.....	29
6.4.1. Yodolactonización vía fotocatalisis.....	33
6.4.2. Comparación de los espectros de ¹ H-RMN obtenidos de las reacciones de fotocatalisis.....	36
7. Conclusiones y perspectiva a futuro.....	41
Anexo I. Consideraciones experimentales generales.....	43
Anexo II. Procedimiento experimental.....	44
Bibliografía.....	51

Acrónimos

AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrilo
ATRA	Reacción Radicalaria de Transferencia de Átomo
CCF	Cromatografía en capa fina
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DLP	Peróxido de dilauroilo
Et	Etilo
h	Horas
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HRMS	Espectroscopia de Masas de Alta Resolución
Hz	Hercios
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propilo
IR	Infrarrojo
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
min	Minutos
Me	Metilo
mmol	Milimoles
O.R.	Rotación Óptica
pf	Punto de fusión
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
RCM	Metátesis de cierre de ciclo
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SOMO	Single Occupied Molecular Orbital
TBSCI	Cloruro de <i>ter</i> -butildimetilsilicio
TMSCI	Cloruro de tetrametilsilano
°C	Grados Celsius

1. Introducción.

En este trabajo de tesis se presenta la síntesis total de la (-)-boschnialactona (**1**), un producto natural y principal iridoide aislado de *Boschniakia rossica* Hult, que se caracteriza principalmente por sus propiedades como biopesticida.¹ Otros miembros representativos de esta familia son la iridomirmecina (**2**) y la tecriumlactona (**3**), que muestran también propiedades biológicas interesantes que se mencionan más adelante (Figura 1).

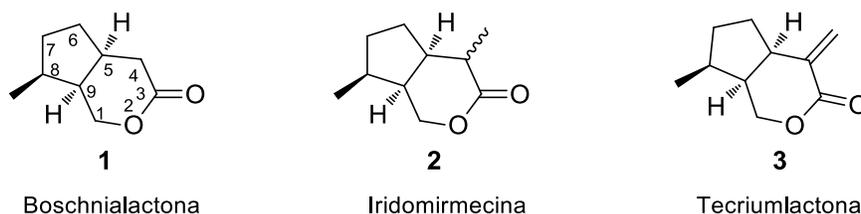


Figura 1. Principales productos naturales de la familia *Iridomyrmex*.

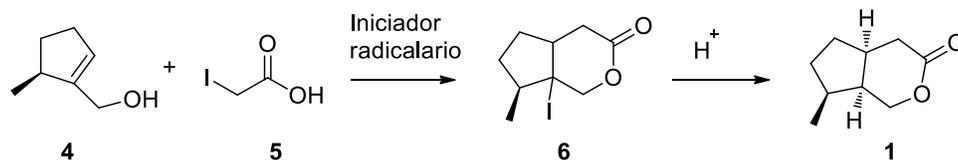
Es por estas propiedades y por su interesante estructura que la (-)-boschnialactona ha sido un objetivo de síntesis en varios grupos de investigación de química orgánica.^{2,3,4} No obstante, a la fecha se encuentran pocos reportes dedicados a su síntesis total y de los cuales sólo 8 muestran un camino enantioselectivo.³

A pesar de contar con una estructura aparentemente simple, la (-)-boschnialactona (**1**) ha representado un reto para la síntesis orgánica desde hace ya más de 5 décadas, pues el ensamblaje de una lactona bicíclica con 3 centros asimétricos contiguos en una ruta corta y eficiente no es una tarea evidente.⁴

Por otra parte, las reacciones de radicales son reconocidas desde hace muchos años como una poderosa herramienta para la construcción de moléculas complejas, especialmente estructuras policíclicas, gracias a la habilidad de dichos intermediarios reactivos a llevar a cabo reacciones en cascada y a acoplarse con procesos iónicos. Esta última característica es una consecuencia de la tolerancia de muchos grupos funcionales a los procesos radicalarios, permitiendo que grupos funcionales libres sean simples espectadores

durante la etapa radicalaria, interviniendo únicamente en las etapas finales o después de la conclusión de la misma. En este aspecto, en nuestro grupo se han desarrollado varias secuencias radicalarias-iónicas que permiten la construcción de grupos funcionales útiles en síntesis orgánica (Tabla 1). Uno de estos procesos permite preparar δ -lactonas **6** a partir de alcoholes alílicos y de α -yodoácidos en un proceso *one-pot*, átomo-económico y sin el uso de grupos protectores. Mediante la correcta elección de los componentes de esta reacción, se planteó que se podría acceder rápidamente a la estructura principal de la (-)-boschnialactona (**1**).

Es por esto que, en este trabajo se planteó llevar a cabo una síntesis total enantioselectiva, corta y sin el uso de grupos protectores de esta lactona monoterpénica, empleando la secuencia radicalaria-iónica desarrollada en nuestro grupo de trabajo para la obtención de δ -lactonas (Esquema 1).



Esquema 1. Propuesta de la etapa clave para obtener la (-)-boschnialactona (**1**) mediante una secuencia radicalaria-iónica.

2. Antecedentes.

2.1. Iridoides.

Los iridoides son un grupo de más de 300 compuestos naturales monoterpénicos cíclicos que se encuentran en varias plantas y especies animales^{5,6} (Figura 2). El nombre se deriva específicamente de aquellos compuestos aislados por primera vez en una especie de hormigas del género *Iridomyrmex* (**1**, **2**, **2a**). Los primeros iridoides que se lograron aislar datan del siglo XIX, pero fue hasta 1958 que se logró elucidar su estructura molecular.⁷ En 1969, se reportaron algunas de sus propiedades fisicoquímicas y la primera aproximación sintética;⁸ en 1971 los primeros estudios en relación a su abundancia en la naturaleza y

biosíntesis, mientras que en 1974 se comenzó a estudiar y entender su importancia farmacéutica.⁹ Esta importancia radica en que los iridoides son el principal agente activo en una gran variedad de plantas medicinales utilizadas en medicina tradicional comúnmente para el tratamiento de ansiedad, procesos inflamatorios, hipertensión y desordenes en la piel.¹⁰

Estructuralmente, los iridoides presentan una alta oxigenación¹⁰ en el esqueleto monoterpénico, el cual se caracteriza por tener entre nueve o diez carbonos y una relación *cis* en la fusión de ciclos (C_5 y C_9)^{7,11} del esqueleto del ciclopenta[*c*]pirano, aunque se han encontrado casos inusuales en donde el esqueleto llega a presentar 8, 13, 14 o 19 carbonos y en donde la estereoquímica en la fusión de ciclos puede ser *trans*.^{11,3}

Otra característica estructural general de los iridoides y en particular de la boschnialactona (**1**), es la estereoquímica que presentan sus centros asimétricos contiguos, que hacen de su síntesis diastereo- y enantioselectivas un reto a pesar de ser moléculas pequeñas.

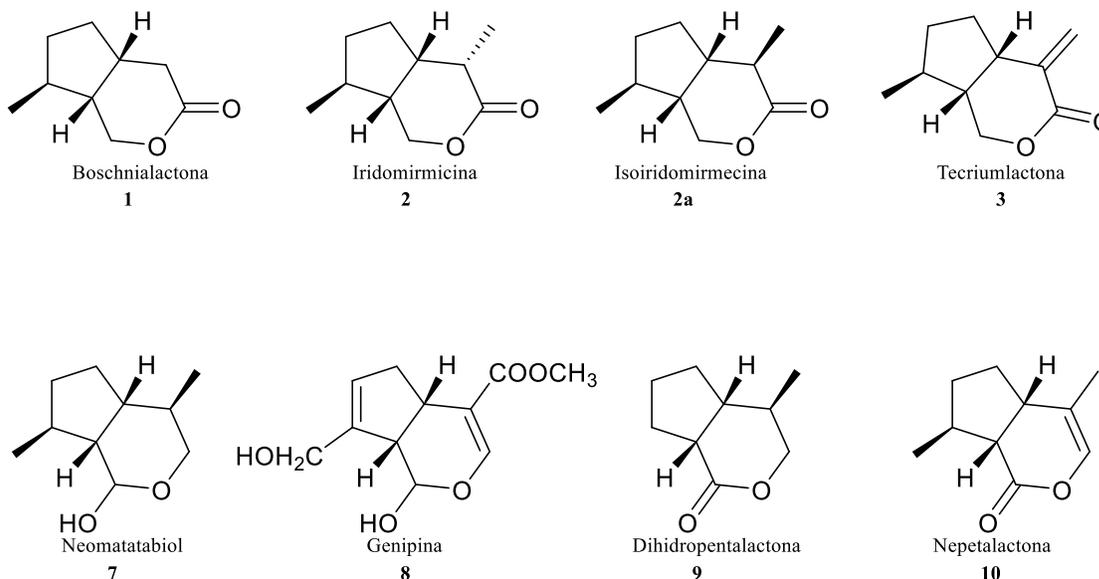


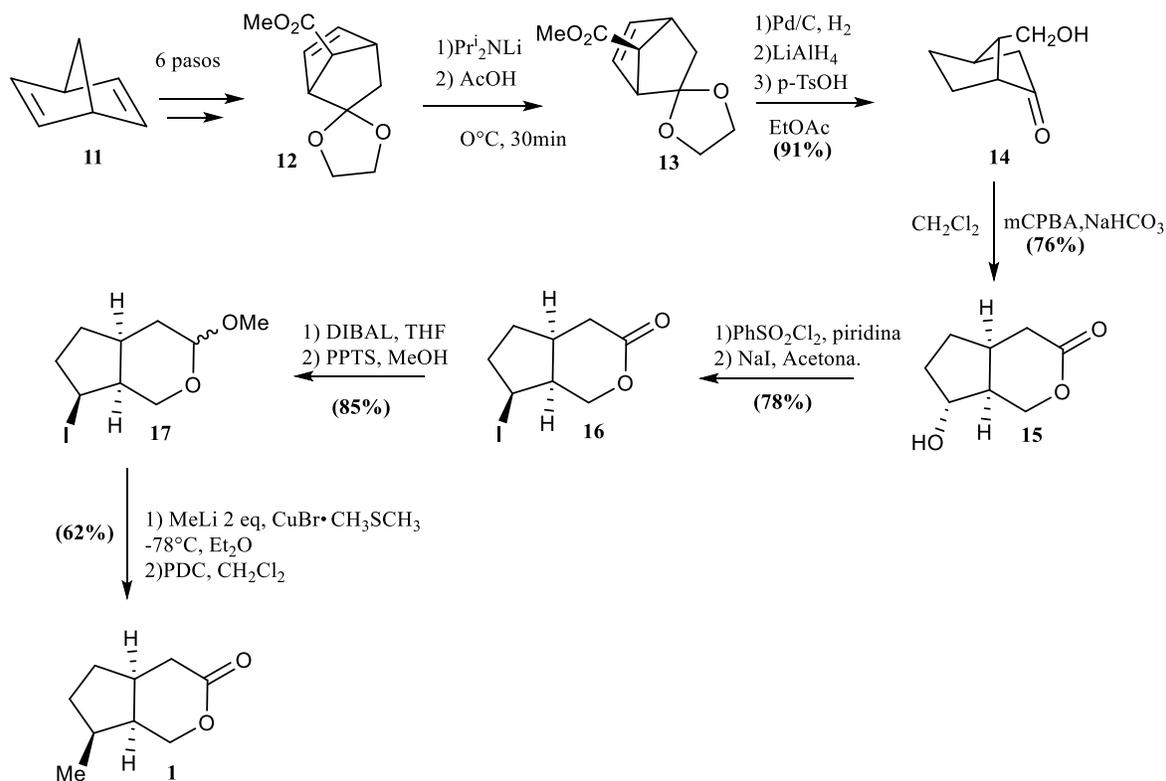
Figura 2. Iridoides encontrados en productos naturales.

2.1.1. Síntesis previas de iridoides.

En esta sección, se hará un breve repaso de los trabajos previos más relevantes realizados por otros grupos de investigación en la síntesis de iridoides, con el propósito de dar una visión más completa acerca del trabajo realizado en esta tesis y del reto que representó la síntesis total y enantioselectiva de la (-)-boschnialactona (**1**).

2.1.2. Síntesis de la (-)-boschnialactona vía una oxidación Baeyer-Villiger.⁴

En 1989 el grupo de Tein-Fu Wang propuso una ruta de síntesis total de (**1**) que consta de 13 etapas, y en donde el paso clave es una oxidación de Baeyer-Villiger y la subsecuente transesterificación de la bicicloheptanona **14** a la ciclopentapiranona **15**. Posteriormente, se realiza un intercambio del grupo hidroxilo por un yodo, para obtener la yodolactona **16**, que permite la metilación estereoselectiva de la lactona en C₈.

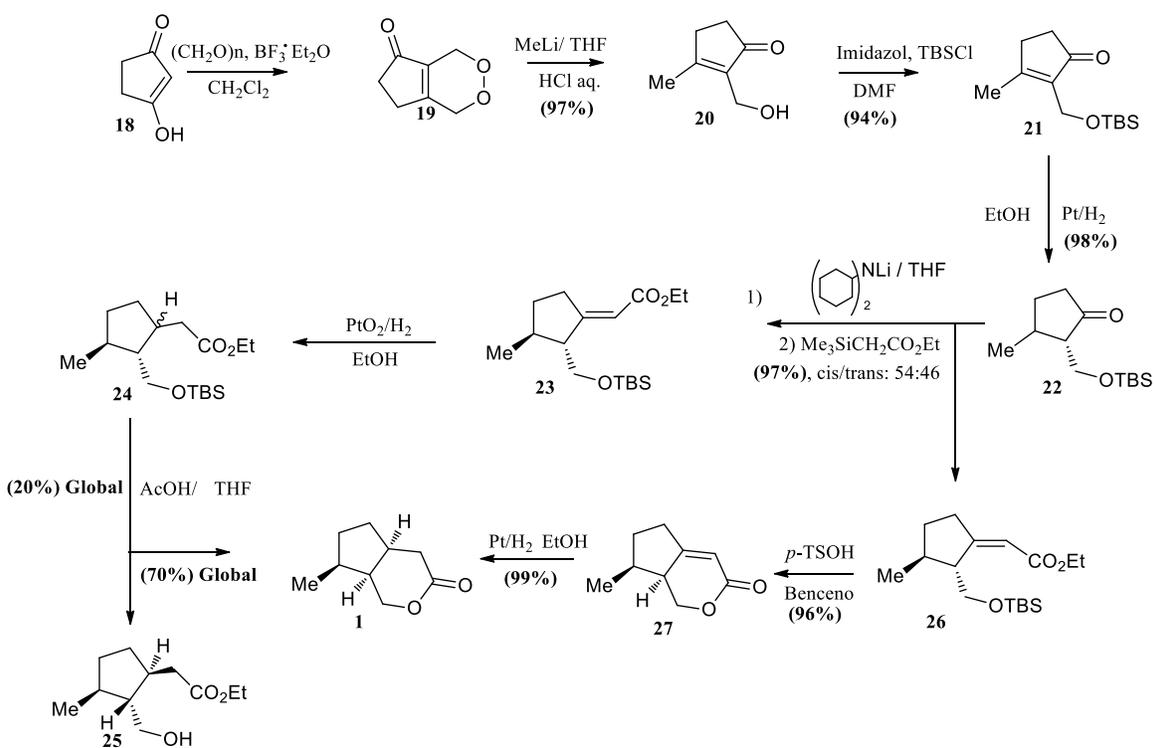


Esquema 2. Síntesis de Wang para la (-)-boschnialactona vía oxidación de Baeyer-Villiger.

2.1.3. Síntesis de Ohba (1995).³

Esta ruta, reportada por el grupo de Masashi Ohba en 1995, describe una síntesis racémica para la (\pm)-boschnialactona, en donde el paso clave es una carboxiolefinación de **22** para generar (*E*)-**23** y (*Z*)-**26**. Este último es posteriormente lactonizado en medio ácido e hidrogenado para dar lugar a la (\pm)-boschnialactona (**1**) en una ruta de 7 pasos.

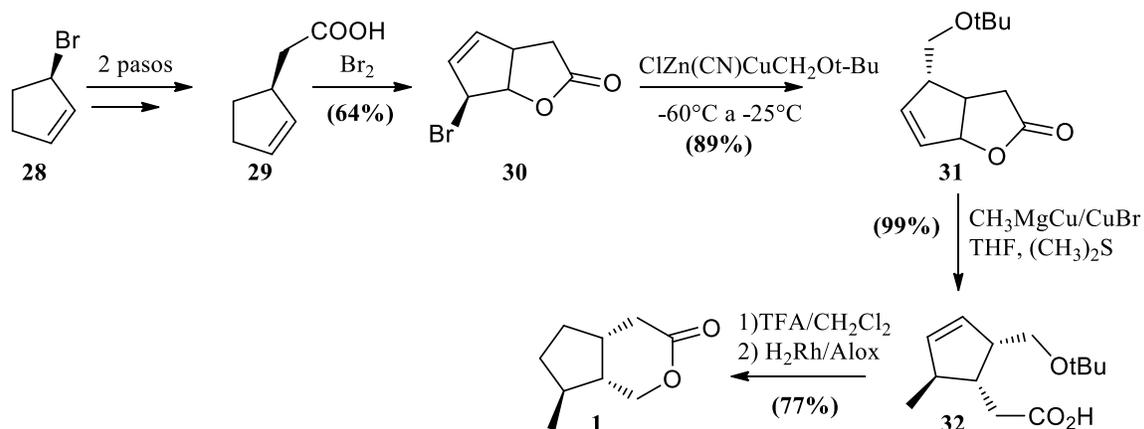
Por otra parte, el isómero **23** es reducido con el catalizador de Adams para dar una mezcla 1:1 de diastereoisómeros de **24**, que al ser tratados para su desprotección con ácido acético en THF, el 70% de esta mezcla lactoniza para formar **1**, mientras que un 20% permanece como el alcohol *trans* **25**.



Esquema 3. Síntesis de Ohba la (\pm)-boschnialactona (**1**).

2.1.4. Síntesis enantioselectiva de Helmchen (2002).^{12,13}

Como se observa en el esquema 4, la ruta de síntesis propuesta por el grupo de Günter Helmchen, cuenta con 2 pasos clave de los 8 propuestos para llegar a la (-)-boschnialactona de manera enantioselectiva. A partir de **28** enantioméricamente puro, previamente sintetizado, obtienen el intermediario clave **29**, el cual, al contar con una insaturación y mediante una bromolactonización permite formar **30**.

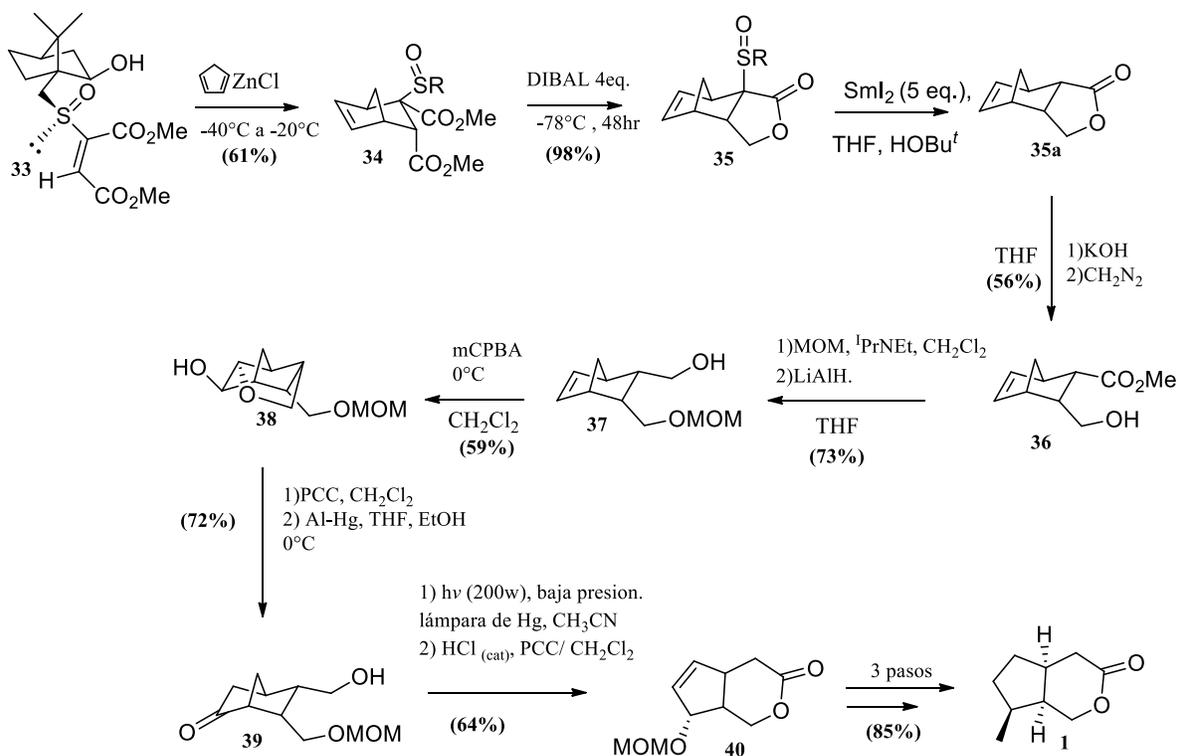


Esquema 4. Síntesis enantioselectiva de Helmchen.

Otro paso clave en esta propuesta de síntesis es la reacción de Grignard que se lleva a cabo entre la lactona **31** y el bromuro de metilmagnesio, que da como producto el ácido carboxílico **32** con una alta regio- y estereoselectividad,¹⁴ que al ser tratado con TFA propicia la lactonización y formación de **1**.

2.1.5. Síntesis enantioselectiva de la (-)-boschnialactona vía una reacción asimétrica Diels-Alder.¹⁴

La síntesis total y enantioselectiva de la (-)-boschnialactona que reportó el grupo de Toru Koizumi en 1990, es una ruta que presenta tres pasos clave para su obtención (Esquema 5). La primera etapa clave consta de una reacción asimétrica de tipo Diels-Alder a partir de **33** con ciclopentadieno para obtener **34**, que al ser reducido con DIBAL permite obtener un primer intermediario clave **35**.



Esquema 5. Síntesis de la (-)-Boschnialactona *vía* una reacción de Diels-Alder.

A partir de este intermediario y su posterior saponificación y esterificación, se logra obtener el siguiente intermediario clave **36**, que al ser protegido con MOM y tratado con *mCPBA* genera el éster tricíclico **38**, que es reducido con una amalgama de mercurio-aluminio para dar lugar al alcohol **39**. Finalmente, mediante una reacción de fotocatalisis se logra obtener la deshidroboschnialactona **40** y posteriormente la (-)-boschnialactona (**1**), mediante una hidrogenación con platino en un 85% de rendimiento para los tres pasos a partir de **40**.

Vale la pena mencionar que en ninguna de las propuestas hasta la fecha publicadas para la síntesis de iridoides, en particular de la (-)-boschnialactona, se aborda una aproximación *vía* radicales y sin el uso de grupos protectores, razón por lo que éste proyecto de investigación tiene como etapa clave una reacción radicalaria de transferencia de átomo (ATRA), por sus siglas en inglés, a continuación se abordarán brevemente algunos de los aspectos más relevantes de este tipo de reacciones.

3. Reacciones radicalarias de transferencia de átomo.

Como su nombre lo indica, en las reacciones radicalarias está presente una especie química cuya característica principal es la de tener una suma total de sus espines electrónicos diferentes de cero; es decir, una especie que cuenta con electrones desapareados. Estas especies altamente reactivas se forman a partir de la ruptura homolítica de un enlace químico al suministrar la energía requerida, generalmente térmica o fotoquímica.

Al ser especies altamente reactivas, los radicales generalmente pueden ser comparables en términos de estabilidad*¹ con los carbocationes, en donde por efectos termodinámicos y cinéticos, un radical terciario presenta mayor estabilidad que uno secundario y éste a su vez es más estable que uno primario (Figura 3).

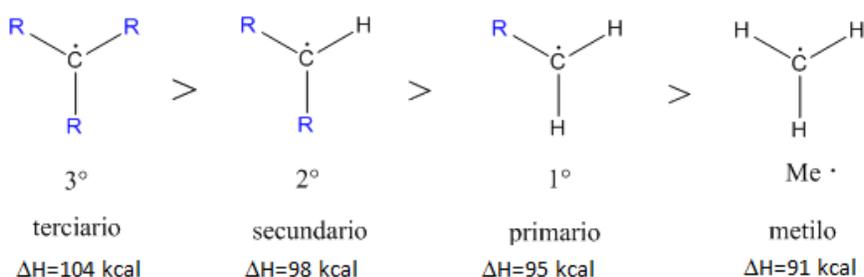


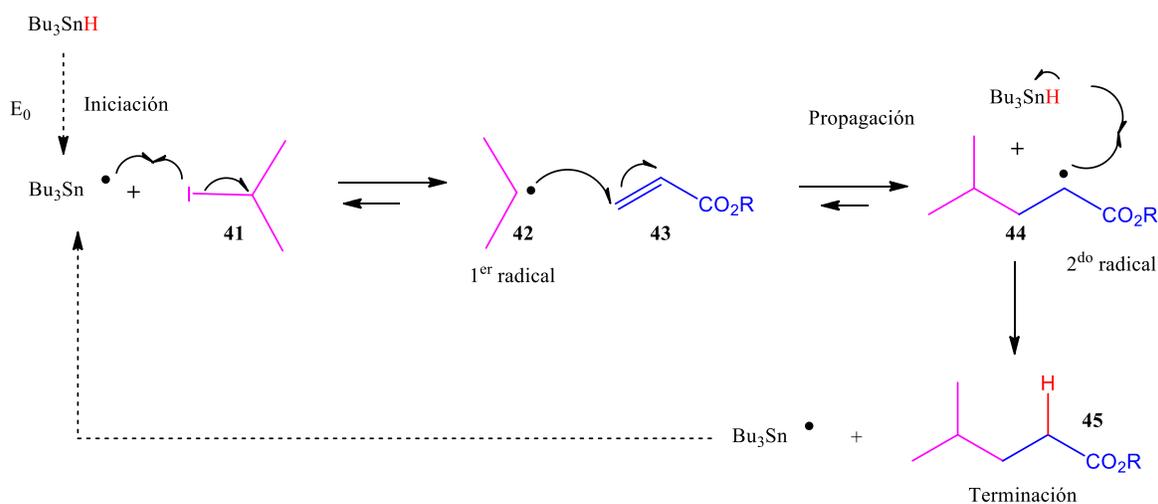
Figura 3. Estabilidad del radical metilo.¹⁶

Cuando se genera un radical, éste tiene la posibilidad, tomando en cuenta las condiciones termodinámicas y cinéticas, de transformarse en una especie más estable mediante una etapa de propagación. En las reacciones en cadena, una segunda etapa de propagación permite que la especie radicalaria se transforme en el producto deseado y que se regenere la radical inicial (Esquema 6).

* Los radicales también se clasifican en términos de estabilidad como: radicales fugaces ($t_{1/2} < 10^{-3}$ s), radicales estables ($t_{1/2} < 10^{-3}$ s, estables termodinámicamente) y radicales persistentes ($t_{1/2} < 10^{-3}$ s, estabilizados cinéticamente).⁹

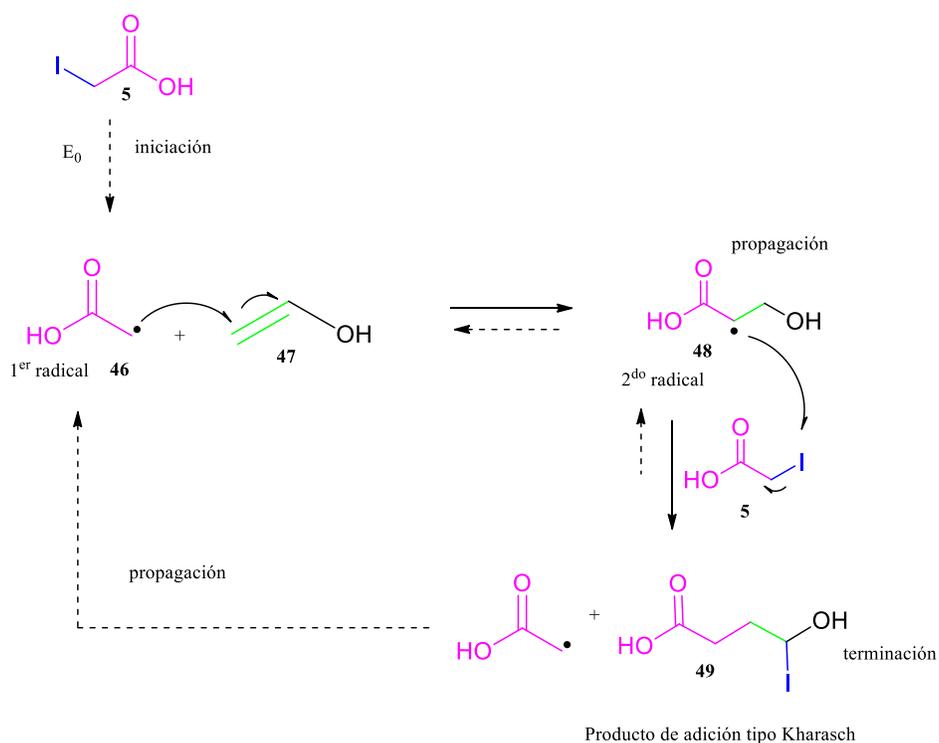
Debido al proyecto de investigación de esta tesis, es necesario hacer una breve comparación entre las reacciones radicalarias mediadas por estaño (reacciones tipo Giese) y las reacciones de transferencia de átomo o adiciones tipo Kharasch.

En las reacciones mediadas por Bu_3SnH , inicialmente se forma el radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ por acción del iniciador (usualmente AIBN), el cual realiza una reacción de abstracción con el precursor **41** para generar el radical **42**. Éste lleva a cabo una adición sobre el alqueno **43** para dar lugar a **44** (primera etapa de propagación), que es más estable que el radical inicial, pues como se observa, **44** presenta una deslocalización eficiente con el carbonilo adyacente. Finalmente, **44** realiza una nueva reacción de sustitución homolítica con el Bu_3SnH (segunda etapa de propagación) para dar lugar al producto final (**45**) y regenerar el radical $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$, que propaga la cadena (Esquema 6).



Esquema 6. Mecanismo general de las reacciones mediadas por Bu_3SnH .

En contraste, en las reacciones de adición tipo Kharasch, el primer radical formado (**46**) presenta una mayor estabilidad que el generado por la adición sobre la olefina (**48**), al estar deslocalizado por resonancia con el carbonilo adyacente. No obstante, la reacción puede avanzar debido a la regeneración del primer radical (más estable), que promueve el desplazamiento del equilibrio químico a la formación del producto de transferencia (Esquema 7).

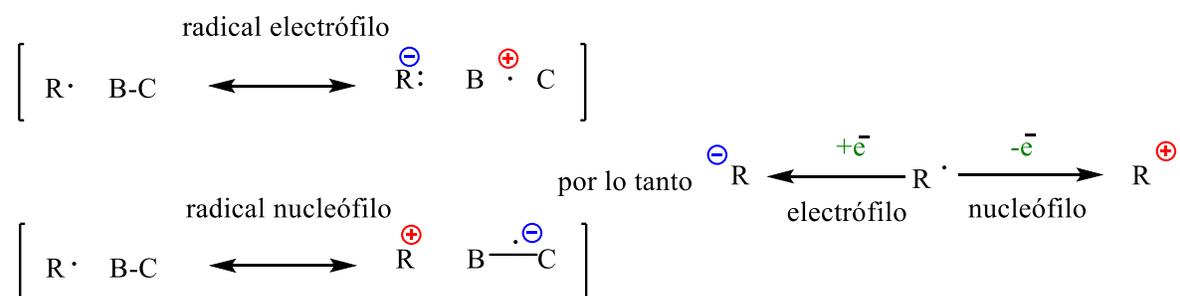


Esquema 7. Mecanismo general de ATRA.

Vale la pena resaltar que los radicales formados por reacciones de adición tipo Kharasch, al igual que las mediadas por Bu_3SnH deben estar favorecidas entálpicamente y estructuralmente por los efectos polares. No obstante, la principal diferencia entre ambas se hace evidente al observar la estructura y estabilidad que presenta el primero y segundo radical formado en la etapa de iniciación y propagación de ambas reacciones.

Aunque los radicales son neutros, siempre presentan ciertas características polares que se reflejan en su reactividad. A esto se le conoce como “efectos polares”, y para comprenderlos es necesario ahondar un poco en la diferencia entre un radical nucleófilo y un radical electrófilo. Un radical nucleófilo (rico en electrones) se caracteriza por tener sustituyentes electrodonadores unidos al centro radicalario y conducir más fácilmente a un catión. Algunos ejemplos son: $\text{R}_3\text{C}^\bullet$, $\text{R}_3\text{Sn}^\bullet$, ROC^\bullet , $\text{R}_2\text{NC}^\bullet$, donde R es un grupo alquilo.

Por el contrario, un radical electrófilo cuenta con grupos electroattractores unidos al centro radicalario. Estos radicales conducen con más facilidad a un anión mediante un proceso de transferencia monoeléctrica; las especies $\text{NC}\cdot$, $\text{F}_3\text{C}\cdot$, $\text{R}\cdot\text{O}$, $\text{R}^1\text{R}_2\cdot\text{N}$ son ejemplos de radicales electrófilos (Esquema 8).



Esquema 8. Radicales nucleófilos y electrófilos.

En las reacciones de adición sobre olefinas, los radicales electrófilos presentan una adición favorable a olefinas ricas en electrones, pues los grupos electroattractores en su estructura disminuyen la energía de su orbital SOMO (Single Occupied Molecular Orbital), lo cual decrece la diferencia de energía con el orbital HOMO de la olefina (Highest Occupied Molecular Orbital). Aunado a esto, si la olefina contiene grupos electrodonadores, la brecha energética se reduce aún más y la interacción SOMO-HOMO se vuelve predominante.¹⁷

De manera análoga, los radicales nucleófilos presentarán un aumento en la energía de su orbital SOMO debido a los grupos electrodonadores, mientras que, si la olefina presenta grupos electroattractores en su estructura, se acortará favorablemente la brecha energética con su orbital LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) y la interacción SOMO-LUMO se favorece.

Tomando en cuenta lo anterior sobre las reacciones ATRA, se pueden remarcar las siguientes ventajas con respecto a las reacciones mediadas por estaño:

- La formación intermolecular de nuevos enlaces carbono-carbono con alquenos no activados.
- La presencia, en el producto final, del grupo o átomo que se empleó para generar el primer radical (usualmente un halógeno), lo cual abre una ventana de posibilidades sintéticas, contrariamente a cuando se utilizan reacciones promovidas por estaño.
- Son reacciones átomo-económicas, donde todos los átomos de las materias primas se encuentran en el producto final.

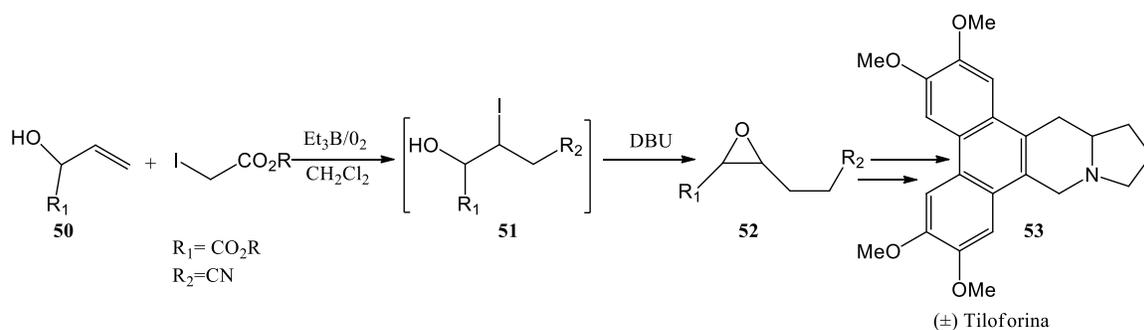
Con base en lo anterior, en nuestro grupo de investigación y en particular este proyecto se ha enfocado en estos procesos de transferencia radicalaria de halógeno, en especial en el desarrollo de secuencias que involucran reacciones radicalarias seguidas de procesos iónicos, permitiendo la construcción de grupos funcionales útiles en síntesis orgánica. Estas secuencias se han aplicado exitosamente a la síntesis total de productos naturales, como se expondrá en la siguiente sección.

4. Trabajo previo realizado en el grupo de investigación.

Desde el 2011, nuestro grupo de investigación ha logrado obtener intermediarios sintéticos importantes mediante secuencias simples y versátiles en donde se utilizan procesos radicalarios de transferencia de átomo. A continuación, se resaltarán algunos de los trabajos más representativos.

4.1. Secuencia radicalaria *one-pot* para la preparación de epóxidos.¹⁸

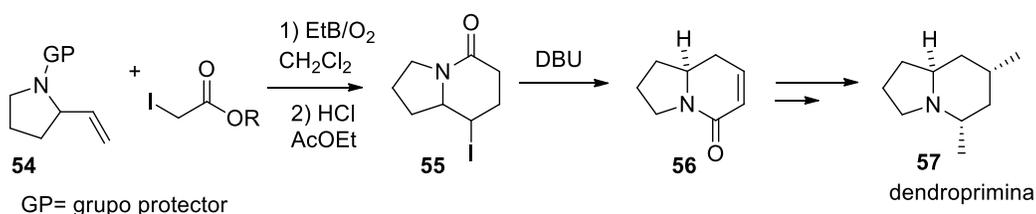
En 2011 se reportó la síntesis de epóxidos (**52**) por medio de una secuencia radicalaria-iónica a partir de alcoholes alílicos (**50**) y α -yodoésteres. Mediante el uso de Et₃B como iniciador radicalario, se obtuvieron aductos de tipo **51**, que al ser tratados con una base como la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, *one-pot*) se obtuvieron los epóxidos correspondientes (**52**). Esta estrategia se aplicó posteriormente a la obtención de la (\pm)-tiloforina (**53**) (Esquema 9).¹⁹



Esquema 9. Síntesis de la (±)-Tiloforina.

4.2. Síntesis de alcaloides vía reacciones tipo Kharasch.²⁰

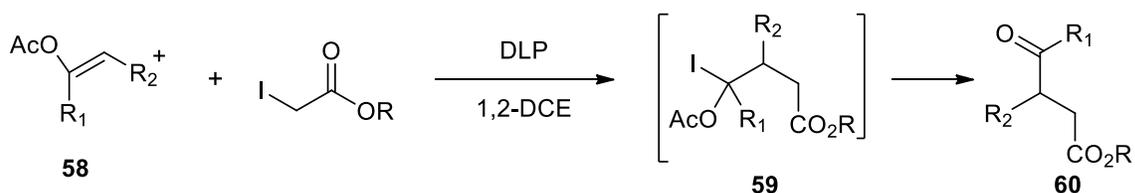
De igual forma, mediante un proceso ATRA, se logró acceder a la síntesis de alcaloides indolizídínicos, en particular de la dendroprimina (**57**). Como se puede observar, en esta ruta se llevó a cabo la transferencia radicalaria utilizando una amina alílica quiral (**54**, derivada de la L-prolina) como aceptor radicalario y α -yodoésteres, logrando obtener la lactama funcionalizada **55**, que permitió obtener la dendroprimina (**57**) después de la introducción estereoselectiva de los dos grupos metilo (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de la Dendroprimina.

4.3. Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonilos vía radicales libres.²¹

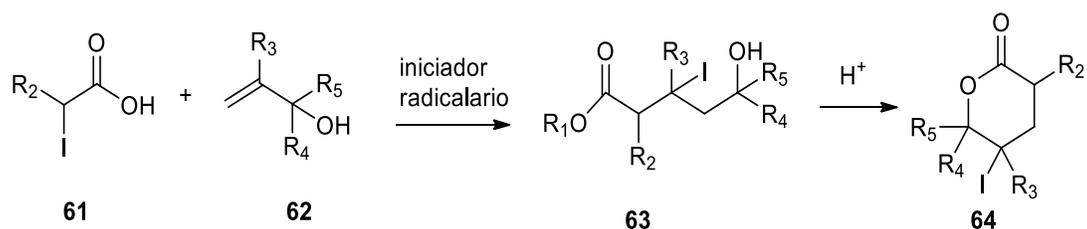
Esta ruta de síntesis tuvo como objetivo la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos utilizando como materia prima acetatos de enol (**58**) y α -yodoésteres, α -yodonitrilos o α -yodoamidas. El aducto que se propone es una halohidrina geminal (**59**), la cual se transforma espontáneamente o durante el proceso de purificación en el dicarbonilo **60** (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de compuestos 1,4-dicarbonilos vía radicales libres.

4.4. Yodolactonización intramolecular basada en una secuencia radicalaria iónica.²²

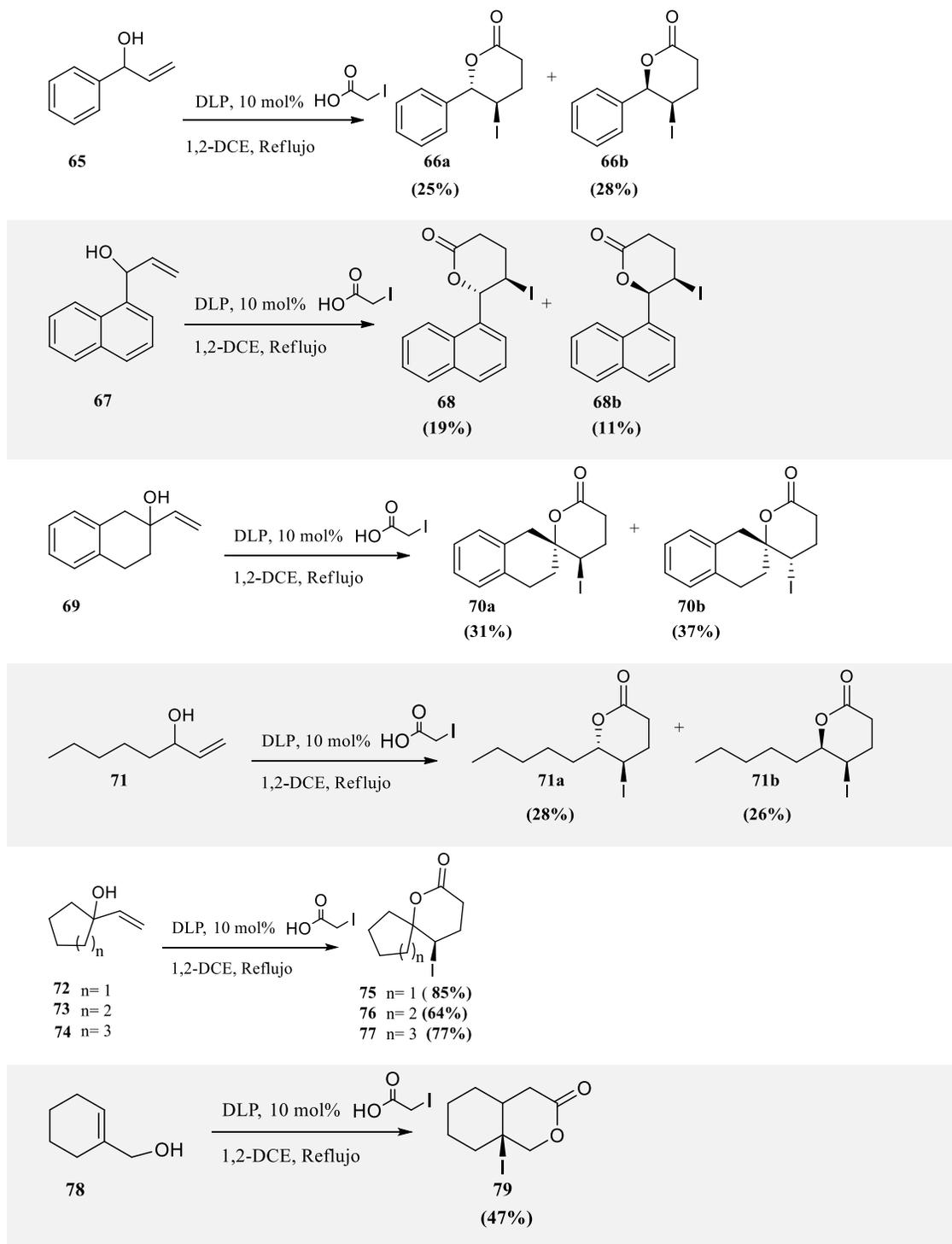
Más recientemente, en 2016, se desarrolló una nueva secuencia para sintetizar γ -yodo- δ -lactonas, que consiste en una secuencia ATRA-lactonización llevada a cabo *in situ*, partiendo de alcoholes alílicos como **62** y α -yodoácidos (**61**) en presencia de DLP como iniciador radicalario, para así obtener aductos tipo **63** que, en medio ácido (generado por el exceso del α -yodoácido utilizado o agregando un 20%mol de TFA), lactoniza para formar una yodolactona como **64** (Esquema 12).



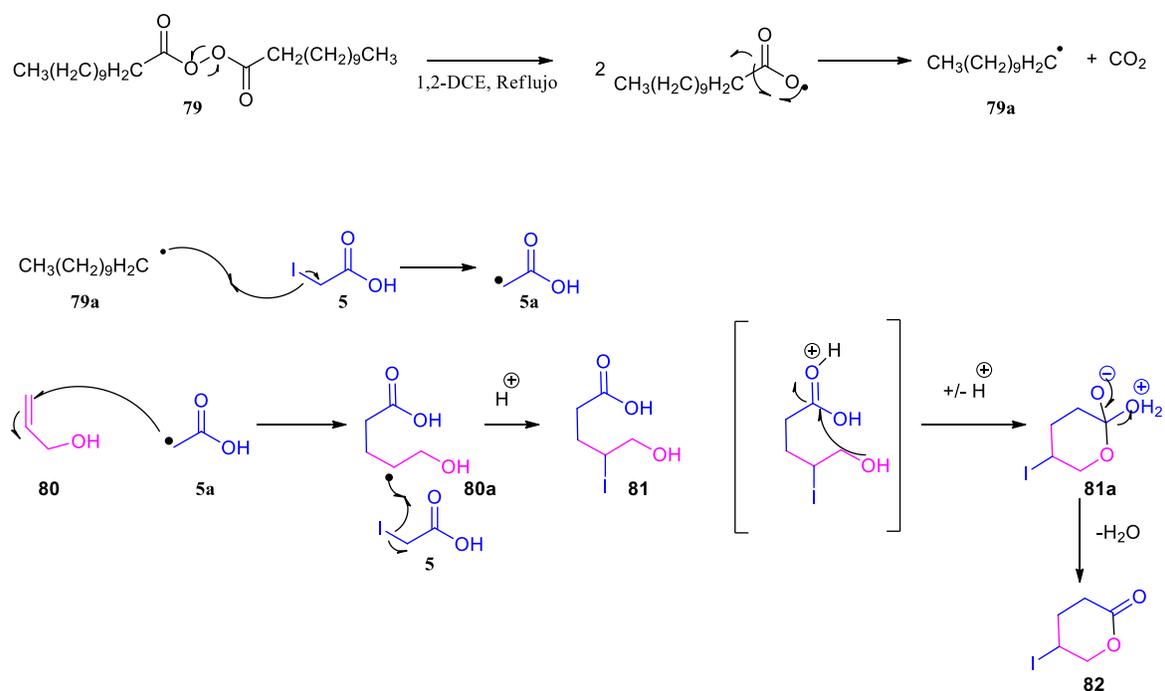
Esquema 12. Secuencia de la yodolactonización vía radicales.

Este método resultó ser muy conveniente para la preparación de una amplia variedad de yodolactonas, mostrando que se pueden preparar estructuras con diversos grupos funcionales, lactonas bicíclicas fusionadas y espirocíclicas. Algunos ejemplos relevantes se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Algunos de los compuestos obtenidos empleando la yodolactonización radicalaria intermolecular.²²



En el Esquema 13 se presenta la propuesta mecanística para la yodolactonización intermolecular desarrollada en nuestro grupo de investigación, utilizando como ejemplo al alcohol alílico **80** y DLP como iniciador. Este mecanismo se basa en la propuesta mecanística sobre las adiciones tipo Kharasch, donde el radical derivado del ácido yodoacético **5a** reacciona con el alcohol alílico (**80**) para formar un segundo radical **80a**, el cual, después de realizar una transferencia del átomo de yodo para propagar la cadena, genera el compuesto **81**. Finalmente, una lactonización iónica de tipo Fischer, promovida por el medio ácido permite acceder a la yodolactona (**82**).



Esquema 13. Mecanismo de la yodolactonización intramolecular.

Con base en esta última secuencia, se consideró que la (-)-boschnialactona (**1**) podría ser ensamblada de una manera directa aplicando nuestro método, necesitando la preparación del alcohol alílico adecuado y enantioméricamente puro, que serviría como aceptor radicalario en dicha metodología.

5. Objetivos.

General

5.1. Realizar la síntesis total de la (-)-boschnialactona (**1**) mediante la reacción de yodolactonización radicalaria.

Particulares

5.2. Desarrollar una ruta enantioselectiva eficaz y corta para obtener el alcohol alílico clave (**4**).

5.3. Mejorar los rendimientos de reacción para la metátesis cruzada de cierre de ciclo utilizando el catalizador de Grubbs de segunda generación.

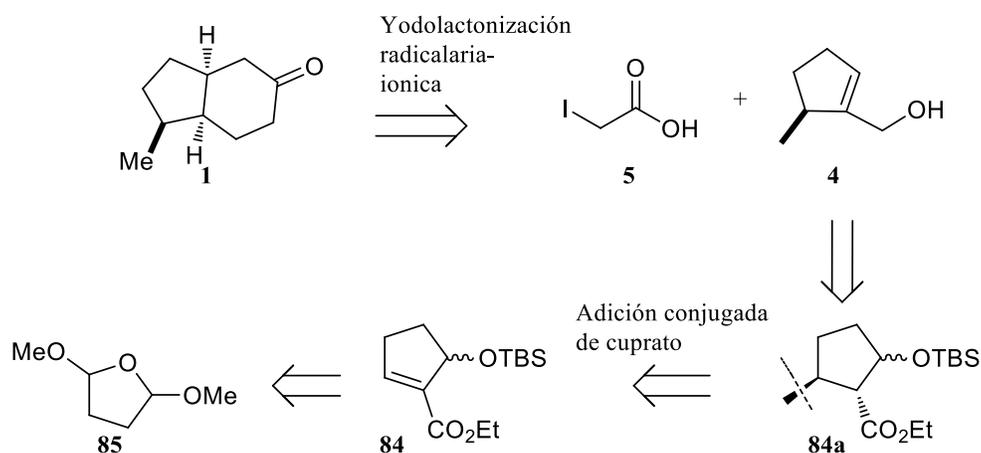
5.4. Realizar las primeras aproximaciones para la síntesis de la (-)-boschnialactona (**1**) mediadas por luz LED.

6. Resultados y discusión.

Como se mencionó anteriormente, el principal reto para lograr la síntesis enantioselectiva de **1**, fue la obtención del alcohol alílico (**4**) enantioméricamente puro como intermediario clave para esta síntesis, pues se esperaba que éste jugara un papel importante en el control estereoquímico para la obtención del enantiómero deseado de **1**. Así, se exploraron varias rutas para la preparación de **4**, las cuales se discutirán a continuación.

6.1. Primera aproximación: Síntesis del alcohol alílico a partir del 2,5-dimetoxitetrahidrofurano.

La primera ruta explorada para obtener **4** de forma enantioméricamente pura, consistiría en hacer una adición enantioselectiva de un cuprato de metilo sobre **84**, lo cual nos permitiría acceder al alcohol protegido **84a**, el cual mediante una desprotección y eliminación del alcohol y una reducción del grupo éster nos permitiría acceder a **4**, el cual, a su vez, se ensamblaría con el ácido yodoacético **5** mediante el proceso de yodolactonización radicalaria iónica²³, desarrollado en nuestro laboratorio para la obtención del producto final (**1**) (Esquema 14).



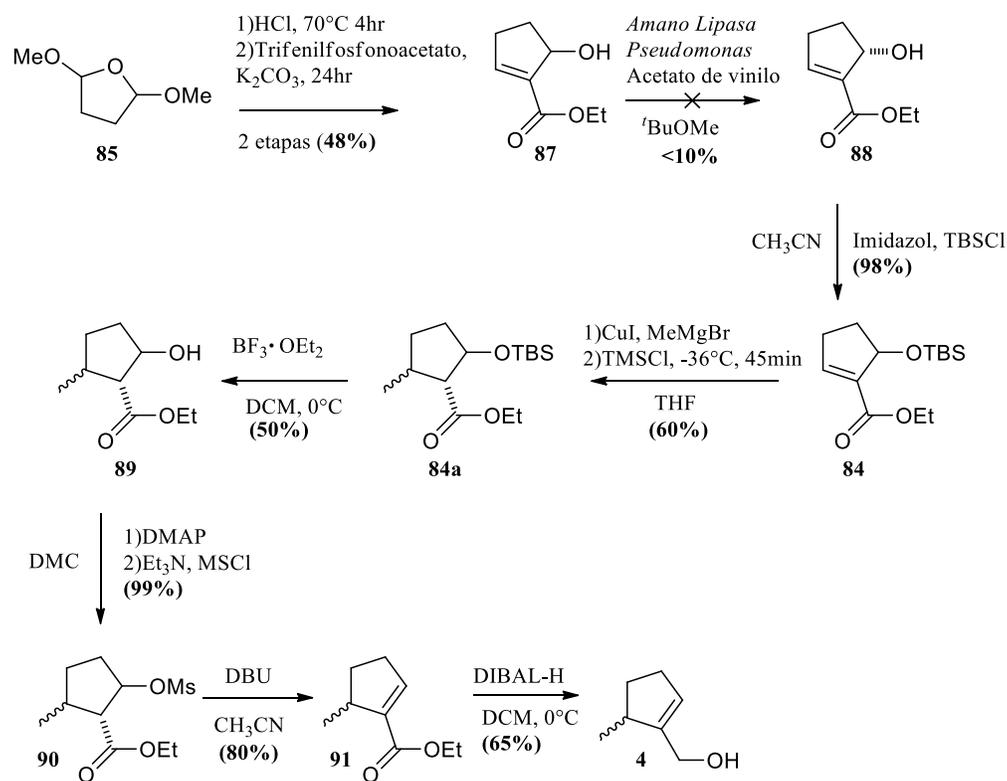
Esquema 14. Primera propuesta de síntesis total para **1**.

En esta ruta, basada en el reporte de Lupton¹¹ se partió del 2,5-dimetoxitetrahidrofurano **85** para formar, mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, el hidroxiéster **87**

en 48% de rendimiento (2 etapas), cuyo grupo hidroxilo puede servir para llevar a cabo una resolución cinética enzimática empleando *Amano Lipasa*; sin embargo, en este punto, se decidió continuar con la mezcla racémica y experimentar con la resolución cuando la viabilidad de la ruta fuera comprobada.

De esta manera, la protección del alcohol con cloruro de *ter*-butildimetilsilano (TBSCl) generó el compuesto **84** en rendimiento casi cuantitativo (98%). Una reacción de adición conjugada del metilcuprato con MeMgBr y CuI permitió la introducción diastereoselectiva del grupo metilo en 60% de rendimiento (**84a**).

Posteriormente, se realizó la remoción del grupo TBS con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y la transformación del grupo OH en el correspondiente mesilato (**90**), que fue tratado con DBU para promover una eliminación de tipo E₂ y generar así el éster insaturado **91**. Finalmente, la reducción de este último con DIBAL permitió la obtención del alcohol alílico deseado (**4**) (Esquema 15).



Esquema 15. Obtención del alcohol alílico **4** racémico.

Aunque la mayoría de las reacciones de esta ruta fueron descritas por Lupton,¹¹ varias de las etapas no pudieron ser reproducidas en los rendimientos reportados, por lo que tuvieron que ser optimizadas o modificadas, caracterizando los intermediarios y productos obtenidos mediante ¹H-RMN, y ¹³C-RMN, corroborando los datos obtenidos con los reportados en la literatura.¹¹ Cabe destacar que dentro de la secuencia que se describe en el Esquema 15 no se realizó la resolución enzimática de **87** a **88**.

A continuación, se discuten las optimizaciones realizadas.

*Obtención del producto **84a**.*

Contrario a lo que se reporta, la reacción de alquilación de **84** se realizó por partes. Inicialmente, la materia prima (**84**) se trató con TMSCl en THF a temperatura ambiente por 30 minutos, para posteriormente llevarla a -36 °C. De manera paralela, a una solución de CuI en THF y en baño de hielo se agregó el reactivo organometálico rápidamente para evitar la formación de precipitado, el cual si se llegaba a formar impedía el avance de la reacción. Por último, esta disolución se transfirió vía cánula al matraz con la materia prima a -36°C y se dejó en agitación por 1 hora. Además del modo de adición mencionado, también se tuvo que modificar la velocidad de adición y los equivalentes de los reactivos (Tabla 2).

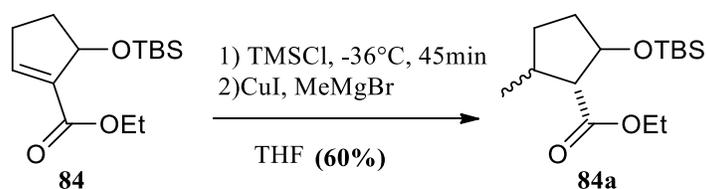


Tabla 2. Cantidad de reactivos para obtener el producto **84a**.

<i>Experimento</i>	<i>TMSCl</i> <i>(equiv.)</i>	<i>CuI</i> <i>(equiv.)</i>	<i>MeMgBr</i> <i>(equiv.)</i>	<i>Velocidad de</i> <i>adición a -36°C</i>	<i>Rendimiento</i>
1	2.5	0.1	2	15-20 min	15%
2	3	0.2	2	15-20 min	20%
3	3.5	0.4	2	15-20 min	16%
4	4	0.1	2.5	15-20 min	28%
5	4.5	0.05	2.5	10-15 min	30%
6	8	0.1	3.5	10-15 min	40%
7	10	0.1	4	5-10 min	55%
8	10	0.1	4.5	5-10 min	60%

Las condiciones originales (Exp. 1) sólo arrojaron el producto con un 15% de rendimiento. Se incrementó la cantidad de TMSCl y de CuI, observándose que la cantidad de CuI no influye sustancialmente en el rendimiento e incluso, lo disminuye cuando se usan 0.4 equivalentes (Exp. 3). Por otra parte, el uso de 4.5 y 8 equivalentes de TMSCl (Experimentos 5 y 6, respectivamente), ocasionaron un aumento importante del rendimiento (30 y 40%, respectivamente). Finalmente, se encontró que las condiciones que presentaron el mejor rendimiento (60%), fue cuando se hizo uso de un gran exceso de TMSCl (10 equiv.) y la adición de la disolución de CuI (0.1 equiv.) con MeMgBr (4.5 equiv.) a la materia prima en un lapso de 5 a 10 a -36°C (Exp. 8).

Estos resultados parecen indicar que el TMSCl en exceso estabiliza al intermediario de reacción que se forma justo después de la metilación, impidiendo que la reacción sea reversible, como indican los rendimientos obtenidos.

Obtención del producto **89**.

Inicialmente, la desprotección se intentó como lo reporta Lupton¹¹ haciendo uso de TBAF (2 equiv.) en THF y realizado la adición durante 30 minutos a 0°C. No obstante, se encontró que bajo estas condiciones la reacción únicamente presentaba productos de descomposición o bien, la materia prima **84a** sin cambios aparentes.

Por esta razón, se utilizó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a 0°C para lograr la desprotección y obtener el producto **89** (Tabla 3). Se probaron diferentes cantidades de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, observando que, con 1 equivalente del reactivo, el rendimiento era de 15% (Exp. 4). Al incrementar la cantidad hasta 2 equivalentes (Exp. 6), el rendimiento se duplicó (30%). Finalmente, se observó que una adición más rápida (5-10 minutos) y 2.5 equivalentes permitieron obtener el alcohol deseado en un aceptable 50% de rendimiento (Exp. 9).

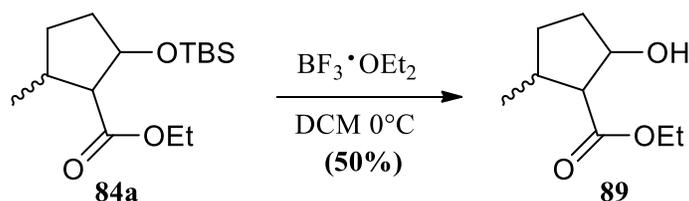
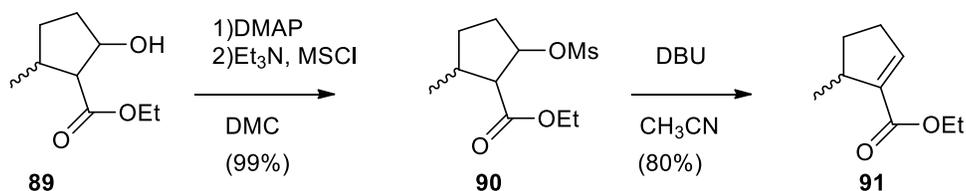


Tabla 3. Cantidades de reactivos para obtener el producto **89**.

Reacción	TBAF (equiv.)	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (equiv.)	Velocidad de adición a 0°C	Rendimiento
1	2		30 min	MP
2	2.5		30 min	MP + Descomposición
3	3		15 min	MP + Descomposición
4		1	30 min	15%
5		1.5	10-20 min	25%
6		2.0	10-20 min	30%
7		2.0	5-10 min	45%
8		3	5-10 min	35%
9		2.5	5-10 min	50%

Obtención de los productos **90** y **91**.

Para la obtención del producto **90**, la optimización de su rendimiento consistió únicamente en el aumento de la cantidad de NEt_3 , pasando de 2 a 4 equivalentes, y utilizando DMAP en exceso (1 equiv.), pues en cantidades catalíticas el rendimiento era menor, lo que permitió obtener el mesilato (**90**) en rendimiento casi cuantitativo. Por otra parte, para la obtención de (**91**) fue necesario hacer un cambio de disolvente, de DCM a acetonitrilo, y realizar este paso en condiciones totalmente anhidras, pues se observó que el producto mesilado (**90**) en presencia de agua reacciona para formar de nueva cuenta el alcohol **89** (Esquema 16).



Esquema 16. Obtención del alqueno **91**.

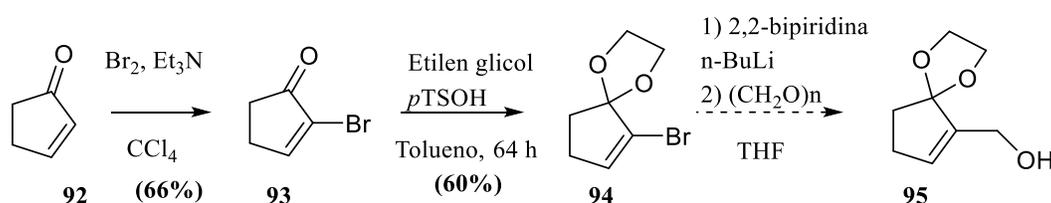
Con las condiciones optimizadas y controladas para cada uno de los pasos de esta ruta de síntesis, se buscó obtener el producto **88** enantioméricamente puro, pues hasta el momento se había estado trabajando con la mezcla racémica de cada uno de los productos.

No obstante, los primeros intentos utilizando la *Amano Lipasa Pseudomonas* resultaron ser poco alentadores, pues las mediciones de rotación óptica de los productos obtenidos después de 96 horas de reacción no mostraron un incremento útil en ninguno de los dos posibles enantiómeros.

Por otra parte, la obtención del intermediario clave (**4**) para formar (**1**) mediante esta ruta presentó ciertas complicaciones experimentales por ser una ruta larga (11 pasos), obteniéndose poca cantidad del producto y con bajo rendimiento global.

6.2. Segunda aproximación: Síntesis del alcohol alílico a partir de la ciclopent-2-enona.

Por las razones anteriores, se pensó en una ruta alterna para la síntesis, utilizando el acetal **95** como aceptor radicalario. Aunque es evidente la ausencia del grupo metilo requerido, se pensó que la cetona originada por la desprotección del acetal podría ser el punto de entrada para la introducción de dicho grupo funcional (Esquema 17).



Esquema 17. Segunda ruta para obtener el alcohol alílico.

La obtención del producto bromado (**93**) no presentó ninguna complicación extraordinaria, aunque si fue necesario realizar ajustes en las cantidades reportadas²⁴ y en los tiempos de reacción, obteniendo el compuesto deseado en un rendimiento del 66%. La obtención del producto **94** se realizó llevando a reflujo la materia prima (**93**) con etilenglicol y *p*TsOH por 64 horas, capturando el agua generada con una trampa Dean-Stark. Esta reacción, al igual que la anterior, no presentó ningún problema mayor, salvo que el producto obtenido resultó ser inestable, dificultando su purificación; no obstante, se obtuvieron rendimientos similares a los reportados.²⁴

Con el compuesto **94** en mano, se procedió a realizar la introducción del grupo hidroximetileno. Para esto, se previó llevar a cabo un intercambio bromo-litio y posteriormente hacer reaccionar el litiado formado con formaldehído. Sin embargo, el

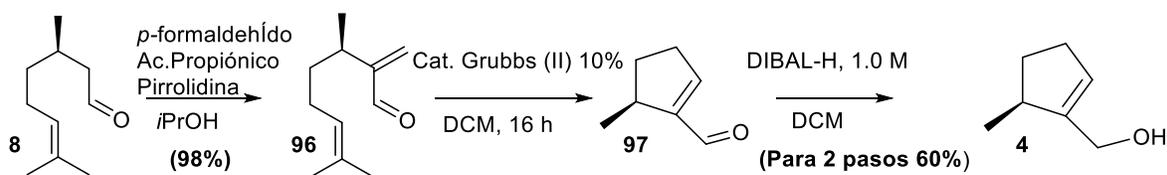
producto esperado (**95**) no se logró obtener bajo ninguna de las condiciones de reacción ensayadas. Se variaron los equivalentes de *n*-BuLi, de 2,2'-bipiridina y el tiempo de reacción, pero el producto deseado nunca fue observado, recuperando la materia prima junto con productos de descomposición.

Dados estos primeros resultados, se propuso abordar la síntesis de (**4**) a partir de una metodología mucho más corta, eficiente, y sin la necesidad de utilizar grupos protectores. Esta nueva ruta de síntesis se describe a continuación.

6.3. Tercera aproximación: Síntesis del alcohol alílico a partir del (*R*)-citronelal.

En base a los reportes de Lupton²³ y Pihko,²⁵ se planteó partir del *R*-(+)-citronelal, una fuente natural de quiralidad para obtener el alcohol alílico (**4**) mediante tres sencillos pasos y sin la necesidad de utilizar grupos protectores. Para esta propuesta de síntesis cabe destacar que el paso clave consistió en la metátesis de cierre de ciclo (RCM por sus siglas en inglés) de **96** en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación (**98**).

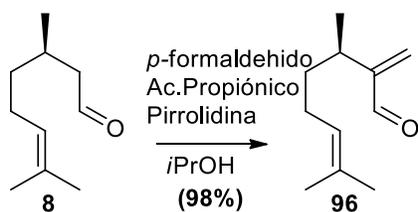
Esta ruta permitió llegar al intermediario clave (**4**), para la lactonización, de manera enantioméricamente pura, con muy buenos rendimientos y sin la necesidad de emplear grupos protectores (Esquema 18).



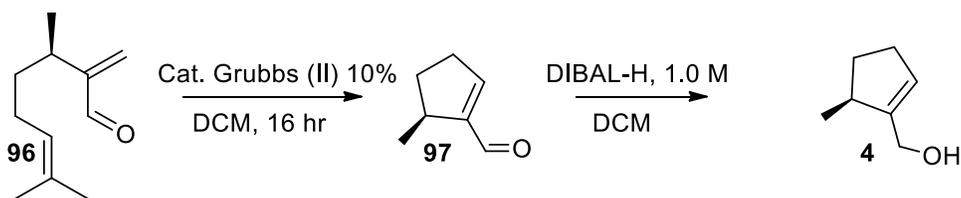
Esquema 18. Obtención del alcohol alílico enantioméricamente puro.

Obtención del producto **96**.

El producto de metilación del (*R*)-(+)-citronelal (**96**) se logró obtener con muy buenos rendimientos; (98%) no obstante, fue necesario realizar algunos ajustes en las cantidades de reactivos y tiempos de reacción para adecuarla a nuestras necesidades de síntesis, obteniendo los mejores rendimientos al aumentar de 1 a 2.5 los equivalentes de formaldehído, y de 0.1 a 0.25 los equivalentes de pirrolidina y ácido propiónico.²⁵



Esquema 19. Formación del producto de metilación **96**.



Esquema 20. Metátesis utilizando G-II para formar el alcohol alílico clave.

El producto clave (**4**) se obtuvo mediante una secuencia de dos pasos (Esquema 20), en la que inicialmente se realizó una RCM de **96** y el crudo de reacción se sometió directamente a una reducción con DIBAL-H en DCM, generando el producto deseado en 60% de rendimiento para las dos etapas. El alcohol **4** se caracterizó mediante H^1 -RMN, C^{13} -RMN, HRMS (DART) y un estudio de su rotación óptica, datos que fueron comparados con lo de la literatura.

Para la reacción de metátesis, se probaron 3 diferentes catalizadores: el catalizador de Grubbs de primera generación (**98**, **G-I**) el catalizador de Grubbs²⁶ de segunda generación (**99**, **G-II**) y el catalizador Hoveyda-Grubbs de segunda generación (**100**, **HG-II**).

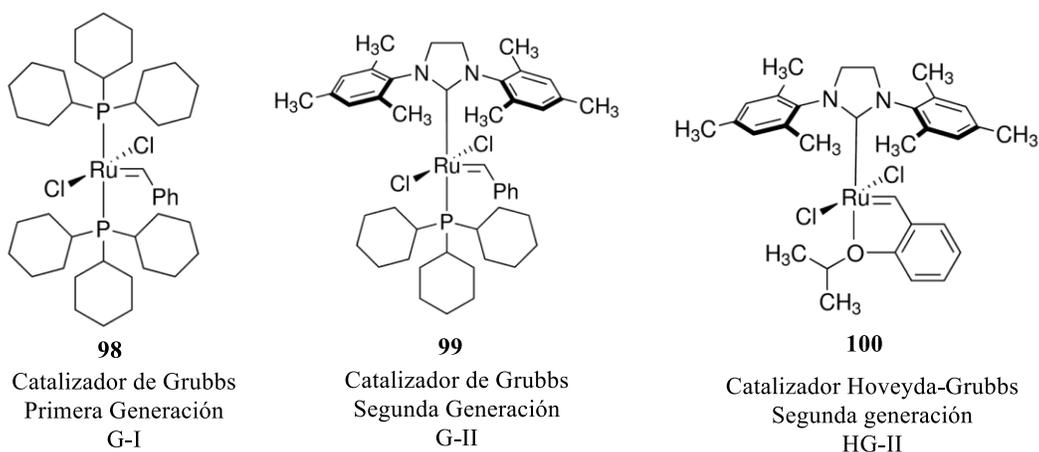


Figura 4. Distintos tipos de catalizadores de Grubbs.

Los datos que se muestran a continuación hacen referencia a los rendimientos globales obtenidos hasta la reducción, pues el aldehído (**97**) presentó una muy alta volatilidad, lo que significaba una pérdida de compuesto al buscar aislarlo por distintos métodos, situación que llevó a realizar la reducción de **97** sin previa purificación. A continuación, sólo se mencionan los resultados obtenidos para el catalizador G-II (**99**), pues el catalizador G-I (**98**) y el catalizador HG-II (**100**) no presentaron buenos resultados para la metátesis de cierre de ciclo (RCM), observando mediante CCF varios productos de posibles derivados de una metátesis de polimerización o bien, productos de descomposición del producto **96**, y recuperando en ambos casos la materia prima. Para todos los experimentos, la temperatura se mantuvo constante, modificando únicamente el tiempo de reacción y la cantidad de **100**, corroborando que la temperatura y el tiempo no influyen en el rendimiento de reacción, pero sí la cantidad de catalizador utilizado.

De tal forma, para el caso del catalizador G-II (**99**), fue necesario ir aumentando su cantidad desde un 5% mol hasta un 10% mol para obtener los rendimientos óptimos (Experimento 8), donde el tiempo de reacción fue igualmente un factor determinante, siendo las 24 horas de reacción las mejores condiciones para lograr la metátesis.

Tabla 4. Optimización para la obtención de **4**.

Experimento	Cat. Grubbs 99 % mol	Tiempo de reacción metátesis (h)	Rendimiento global
1	5	12	25%
2	5	24	30%
3	5	48	32%
4	6	24	35%
5	7	24	40%
6	7.5	24	48%
7	8	24	52%
8	10	24	60%
9	10.5	24	58%
10	10	48	58%

Con el alcohol alílico (**4**) caracterizado mediante las técnicas espectroscópicas antes descritas, se corroboró su presencia, y se comenzó con los estudios referentes a la yodolactonización.

6.4. Yodolactonización para la obtención de la (-)-boschnialactona.

El primer experimento para obtener este compuesto consistió en hacer uso de las condiciones estudiadas con anterioridad en nuestro grupo de investigación, haciendo uso de DLP como iniciador radicalario a reflujo de 1,2-dicloroetano.²²

La segunda aproximación consistió en estudios de catálisis fotoredox^{27, 28, 29}, haciendo uso de focos led azules con una longitud de onda de entre 400-450 nm y fotocatalizadores de Iridio (III) (**101**) y Rutenio (II) (**102**)³⁰ (Figura 5).

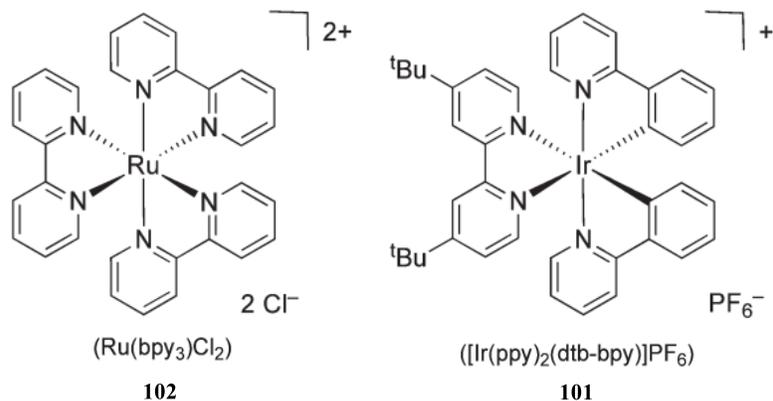
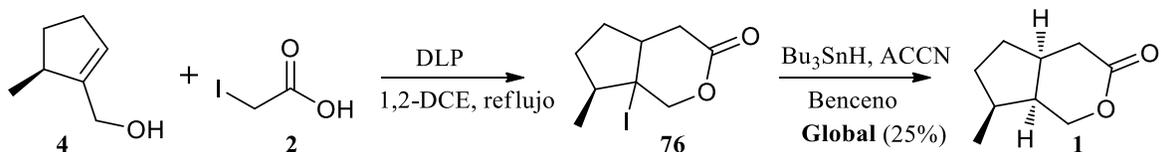


Figura 5. Fotocatalizadores utilizados en este proyecto de investigación.

La primera ruta se hizo en dos etapas: la primera consistió en tratar con DLP una solución del alcohol alílico (**4**) y del ácido yodoacético (**2**) a reflujo de 1,2-DCE, para obtener el aducto yodado **76**, al que posteriormente se le hizo un cambio de disolvente (benceno) y se trató con Bu_3SnH para así obtener el producto objetivo (**1**) (Esquema 21).



Esquema 21. Obtención de la (-)-boschnialactona vía una reacción de yodolactonización.

Para esta primera ruta radicalaria vale la pena mencionar que la reducción con Bu_3SnH se realizó *one-pot* sobre el aducto yodado (**76**), debido a que éste mostró ser considerablemente inestable, mostrando signos de descomposición en CCF a los pocos minutos de ser aislado del medio de reacción.

Por esta razón los rendimientos que se muestran son los globales para todo el proceso de obtención de **1**. Con el objetivo de mejorar el rendimiento de este proceso, se hicieron varios experimentos, cambiando la cantidad de iniciador radicalario (ACCN) y el tiempo entre adiciones. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Más adelante en esta sección se mostrarán los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN obtenidos para la (-)-boschnialactona sintetizada por esta ruta, y se dará una explicación más amplia acerca de cómo se determinó su pureza óptica y una hipótesis acerca de la fusión en posición *cis* de los anillos correspondientes.

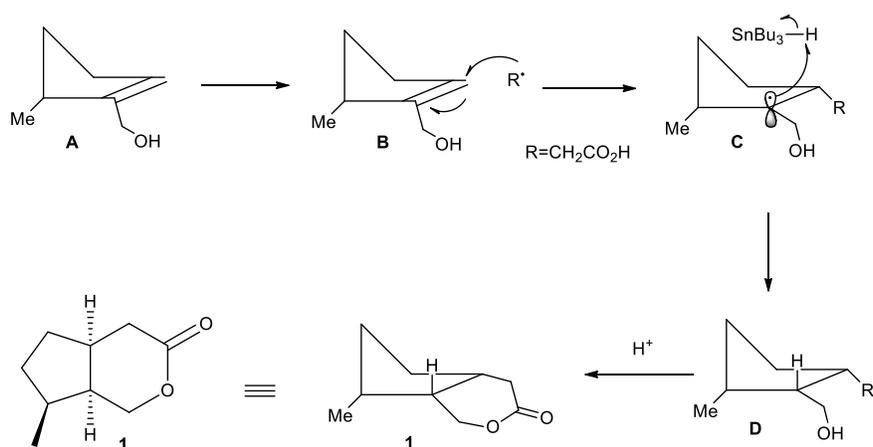
Tabla 5. Optimización de la obtención de **1**.

Experimento	Ác. yodoacético (equiv.)	DLP % mol	Número de adiciones (DLP)	Tiempo entre adiciones (min)	Bu_3SnH (equiv.)	ACCN (equiv.)	Rendimiento Global
1	2	10	8	45	2.0	0.5	10%
2	2	10	8	60	2.0	0.5	12%
3	2	10	8	90	2.0	0.5	15%
4	2	10	8	120	2.0	0.5	18%
5	2	20	4	45	2.5	0.3	15%
6	2	20	4	60	2.5	0.3	19%
7	2	20	4	90	2.5	0.3	22%
8	2	20	4	90	2.5	0.3	25%
9	2	30	4	90	2.5	0.3	25%

Como puede observarse en la Tabla 5, se encontró que el mejor rendimiento global ocurre cuando se realizan 4 adiciones de DLP (20% mol) en intervalos de 90 minutos entre cada una (experimentos 7 y 8). El rendimiento indicado corresponde a tres etapas: adición, lactonización y reducción del átomo de yodo.

Aunque el rendimiento de la reacción es moderado (22-25%) y por tanto no se puede excluir la formación de otros isómeros, el producto (**1**) fue el mayoritario y el único que

pudo ser aislado y caracterizado. La selectividad obtenida podría atribuirse a las conocidas conformaciones **A** y **B** de los ciclopentenos (Esquema 22), de las cuales, el conformero **B**, que posiciona el grupo metilo en orientación pseudo-ecuatorial, es el favorecido. De esta manera, el ataque del radical derivado del ácido yodoacético se realiza de manera alternada al grupo metilo para disminuir el eclipsamiento de los sustituyentes del anillo en el estado de transición y en el producto, generando el radical **C**. La posterior reacción S_H2 con el Bu_3SnH por la cara cóncava permite que los tres sustituyentes adopten orientaciones pseudo-ecuatoriales (**D**). Finalmente, la etapa de lactonización iónica, genera el producto final (**1**).



Esquema 22. Posible explicación a la estereoselectividad de la reacción.

Finalmente se hicieron pruebas del proceso de yodolactonización vía fotocatalisis, arrojando resultados que alientan a continuar trabajando en la optimización de esta metodología.

Aunque la ruta mostrada nos permitió acceder a la (-)-boschnialactona (**1**) enantioméricamente pura, nos dimos a la tarea de ensayar la etapa radicalaria mediante el uso de catálisis fotoredox, una metodología que en los últimos años ha generado un gran interés debido a la innovación que presenta en la síntesis orgánica. En particular esta

técnica ha sido de gran interés en nuestro grupo de investigación debido a la posibilidad de generar radicales de una manera más limpia y amigable con el medio ambiente.

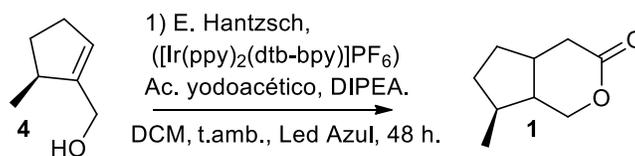
6.4.1. Yodolactonización vía fotocatalisis.

A continuación, se detallarán los principales obstáculos encontrados y las distintas aproximaciones sintéticas enfocadas en fotocatalisis para la síntesis de **1**. Para esto se buscó principalmente obtener en un solo paso la lactonización y reducción del yodo utilizando el éster de Hantzsch como fuente de hidrógeno para la última etapa.^{28, 29, 30}

Vale la pena resaltar que, a pesar de la investigación realizada en este rubro, aun no estamos seguros de que el producto obtenido corresponda a la (-)-boschnialactona, no obstante, los resultados obtenidos sugieren su viabilidad una vez estandarizadas las condiciones óptimas de la fotocatalisis.

Para esta ruta de síntesis inicialmente se utilizaron las condiciones descritas por el grupo de Speckmeier^{31,32}, donde se buscaba hacer en un solo paso, la lactonización y la reducción del yodo en **76** siendo el éster de Hantzsch la fuente de hidrógeno. Los ensayos realizados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Ensayos para la obtención de **1** mediante catálisis fotoredox².



Reacción*	DIPEA	Cat. Ru(II)	Cat. Ir(III)	Disolvente	Tiempo h	Rendimiento
1	3		1%	DMC	24	20%**
2	3		1%	DCM	24	18%**
3	3		2%	DCM	24	P. Desconocido
4	3	1%		DCM	24	10%***
5	3	1.1 %		CH ₃ CN	48	P. Desconocido
6	3	1.1 %		DMF	48	P. Desconocido
7	2.5	1 %		DCM	48	25 %***
8	2	1 %		DCM	24	26%***
9	3	2 %		DCM	64	20 %***
10	3	1 %		DCM	64	P. Desconocido
11	3		1 %	DCM	64	P. Desconocido
12	3		2 %	DCM	64	P. Desconocido
13	3		1 %	DCM	90	20%***
14	3		1.1%	DCM	24	P. Desconocido

²*La cantidad de ácido yodoacético y de éster de Hantzsch se mantuvieron constantes, siendo siempre de 2 y 2.2 equivalentes respectivamente en relación con la materia prima.

** Corresponden a un producto aislado en donde se lograron observar señales características **1**, aunque en la mayoría de los casos, éste no fuera el producto mayoritario, Exp. 1 y 2.

*** Corresponden a un producto mayoritario que se logró aislar, no obstante, no se logró caracterizar.

La tabla anterior muestra los rendimientos para el producto mayoritario obtenido para los primeros ensayos de fotocatalisis. No obstante, debe de aclararse que mediante los análisis espectroscópicos realizados $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$, se determinó que el producto mayoritario que se logró aislar no correspondió al compuesto esperado (**1**).

No obstante, se observó que el producto mayoritario que se logró aislar presentaba algunas de las señales características que bien podrán pertenecer tanto a **76**, a **1** y a la mezcla de ambos, pero al estar en cantidades muy pequeñas no se lograron caracterizar (experimentos 1, 2, 4, 7, 8, 9, 13). Esto se observó en la gran mayoría de los ensayos realizados salvo en el experimento 1, donde la mayoría de las señales características de **1** sí se lograron identificar.

Debido a estos resultados, a la falta de materia prima y de tiempo, se decidió que, por ahora, la ruta más eficiente para la síntesis del producto natural es la que emplea las condiciones originales de la metodología, es decir, utilizando DLP como iniciador radicalario.

6.4.2. Comparación de los espectros de ^1H -RMN obtenidos de las reacciones de fotocatalisis.

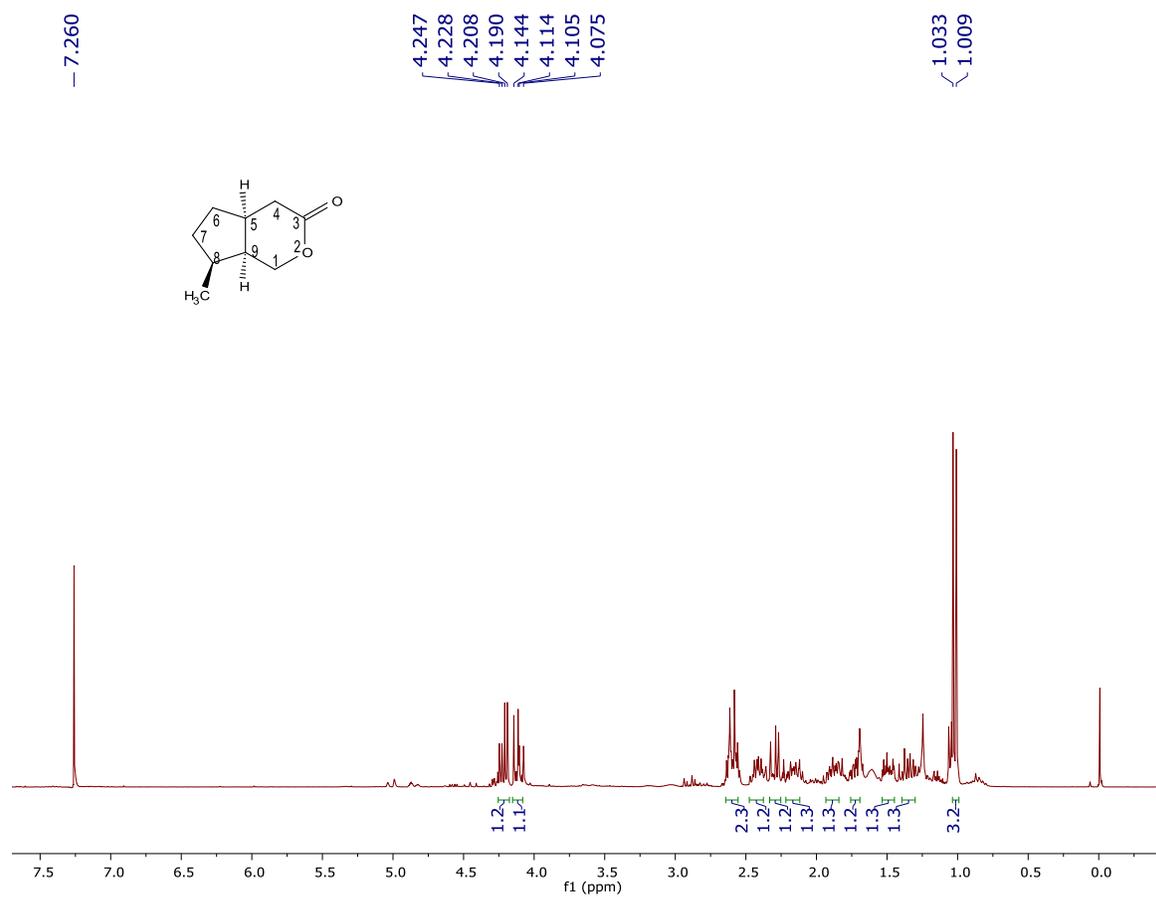


Figura 6. Espectro de ^1H -RMN obtenido para la síntesis de la (-)-boschnialactona vía DLP.

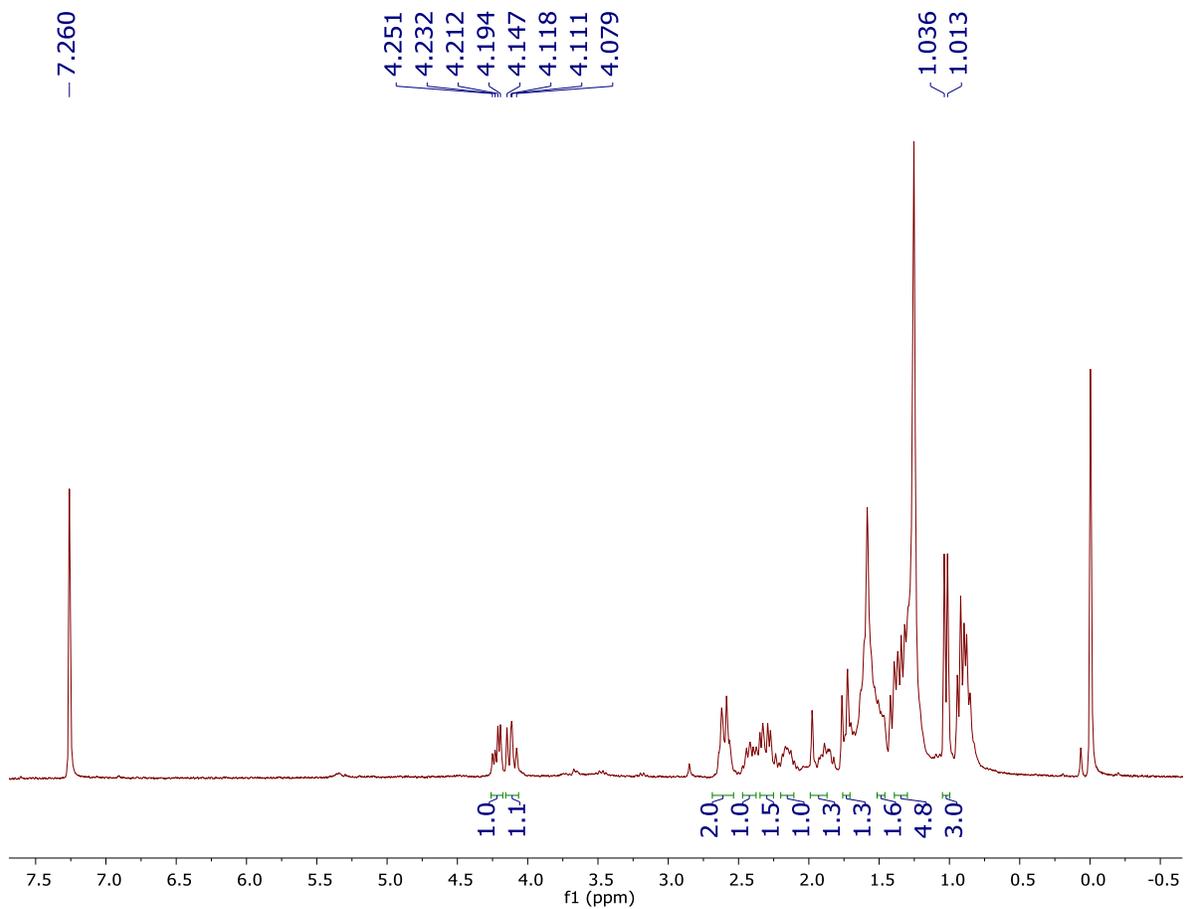


Figura 7. Espectro de ^1H -RMN obtenido para la síntesis de la (-)-Boschnialactona vía Fotocatálisis, Experimento 1.

Tabla 7. Datos espectroscópicos de ^1H -RMN reportados vs datos experimentales obtenidos para la (-)-Boschnialactona.

Datos de la Literatura para ^1H -RMN ²⁷ (400 MHz, CDCl ₃)	Datos de la Literatura para ^{13}C -RMN ²⁷ (100 MHz, CDCl ₃)	Datos Experimentales ^1H -RMN vía DLP. (400 MHz, CDCl ₃)	Datos Experimentales ^{13}C -RMN vía DLP (75 MHz, CDCl ₃)	Datos Experimentales ^1H -RMN vía Fotocatálisis. (400 MHz, CDCl ₃)
4.21 (dd, $J = 5.5, 11.4$ Hz, 1H)	173.7	4.21 (dd, $J = 5.5, 11.4$ Hz, 1H)	173.7	4.21 (dd, $J = 5.2, 11.9$ Hz, 1H)
4.11 (dd, $J = 11.7, 9.2$ Hz, 1H)	67.4	4.11 (dd, $J = 11.7, 9.2$ Hz, 1H)	67.4	4.11 (dd, $J = 11.8, 9.5$ Hz, 1H)
2.66-2.55 (m, 2H)	39.6	2.66-2.54 (m, 2H)	39.6	2.61-2.58 (m, 2H)
2.45-2.37 (m, 1H)	37.3	2.46-2.37 (m, 1H)	37.3	2.44-2.37 (m, 1H)
2.35-2.25 (m, 1H)	35.0	2.35-2.25 (m, 1H)	35.0	2.34-2.27 (m, 1H)
2.22-2.10 (m, 1H)	34.8	2.22-2.10 (m, 1H)	34.8	2.19-2.10 (m, 1H)
1.94-1.84 (m, 1H)	32.8	1.94-1.79 (m, 2H)	32.8	1.97-1.87 (m, 2H)
1.76-1.69 (m, 1H)	32.7	1.76-1.69 (m, 1H)	32.7	1.76-1.70 (m, 1H)
1.52-1.45 (m, 1H)	14.6	1.53-1.45 (m, 1H)	14.6	No se observan debido a una impureza.
1.39-1.29 (m, 1H)		1.39-1.29 (m, 1H)		No se observan debido a una impureza.
1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)		1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)		1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)
R.O. = $[\alpha]_D^{25} - 18.0$		R.O. = $[\alpha]_D^{25} - 17.8$		

Vale la pena mencionar que de manera simultánea se realizó la ruta con el (*S*)-citronelal comercial y enantioméricamente puro, llegando a un compuesto con idénticas propiedades espectroscópicas, pero con un valor de $[\alpha]_D^{25} + 17.4$ es decir la (+)-boschnialactona, corroborando que el centro quiral proveniente del citronelal se mantiene a lo largo de la ruta y que dirige la estereoquímica en la fusión del ciclo.

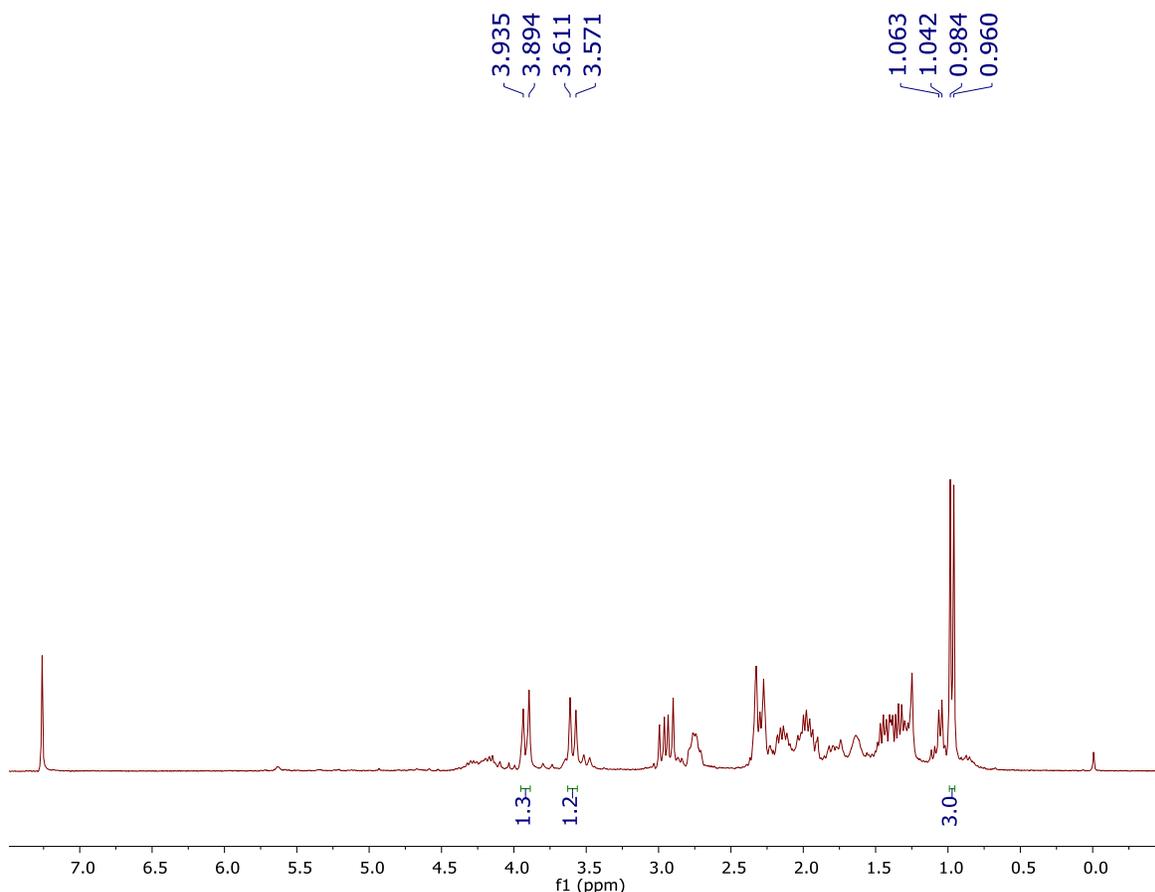


Figura 8. Espectro de ^1H -RMN obtenido para la síntesis de la (-)-Boschnialactona vía Fotocatálisis, Experimento 3.

Como se puede observar en la comparación del espectro obtenido vía yodolactonización utilizando DLP como agente iniciador (Espectro 1), contra los espectros obtenidos vía fotocatalisis (Espectros 2 y 3), de entre las señales más características para identificar a la boschnialactona son aquellas que corresponden al hidrógeno en C1, cuyas señales aparecen como dos dobles de dobles a 4.21 ppm ($J = 5.5$ Hz, 11.4 Hz) y 4.11 ppm ($J = 11.7$ Hz, 9.2 Hz) y un doblete correspondiente al grupo metilo, en 1.02 ppm ($J = 6.9$ Hz).

De tal forma, al observar el espectro obtenido vía fotocatalisis (Espectro 2), que corresponde al experimento 1 de la Tabla 6, se pueden observar señales entre los 4.21 ppm y 4.07 ppm, que bien podrían describir la presencia del protón H9, ya que cumplen

con el desplazamiento químico y la multiplicidad esperada al formar parte de la boschnialactona. De igual forma se logra identificar el doblete perteneciente al grupo metilo en 1.03 ppm. No obstante, como se ha mencionado anteriormente, estos experimentos no fueron reproducibles, obteniendo en algunas ocasiones, el compuesto correspondiente al espectro de la figura 8 (espectro 3).

Como se muestra, el producto de la figura 8 no corresponde a 1, ya que en lugar de las señales dobles de dobles a 4.21 Hz y 4.11 Hz, se observaron dos dobletes a 3.9 y 3.5 ppm, que indican la ausencia del acoplamiento con H9. Esto nos llevó a suponer que el producto obtenido por esta vía correspondía al compuesto **76**, proveniente de la transferencia del átomo de yodo. Para corroborarlo, se sometió al tratamiento con Bu_3SnH y ACCN, esperando obtener 1, sin embargo, la reacción no mostró avance después de varias horas, por lo que se descartó la presencia del yodo, y por el momento, no se ha podido elucidar la estructura del producto obtenido en estas condiciones.

7. Conclusiones y perspectiva a futuro.

Se completó la síntesis total del producto natural (-)-boschnialactona (**1**) en una ruta corta, sin el uso de grupos protectores y aplicando la metodología de yodolactonización desarrollada en nuestro laboratorio.

Se logró diseñar y optimizar una ruta eficaz de tres pasos para la síntesis enantioselectiva del alcohol alílico (**4**) a partir del (*R*)-citronelal comercial y enantioméricamente puro, y utilizando el catalizador de Grubbs de segunda generación (**99**) como catalizador para la reacción de RCM, logrando obtener un rendimiento global del 60% para dos etapas, lo que permitió acceder más rápidamente al intermediario clave **4**, el cual fue caracterizado mediante técnicas de $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$, **HRMS** (DART) y rotación óptica.

La etapa clave de la reacción consistió en una secuencia radicalaria/iónica (yodolactonización), acoplada a la reducción *one-pot* del átomo de yodo, logrando acceder al producto objetivo de este proyecto de síntesis, la (-)-boschnialactona, con un rendimiento del 25%, para dos etapas. La estructura del producto final fue corroborada mediante técnicas de $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$, **HRMS** (DART) y rotación óptica, que correspondieron a los reportados en la literatura.

Se demostró la utilidad de la secuencia radicalaria-iónica para la formación de yodolactonas en la síntesis total de productos naturales.

Perspectiva a Futuro.

Dados los resultados alentadores obtenidos durante la ruta fotocatalítica de la (-)-boschnialactona, y debido a que los procesos fotoredox han despertado la atención de la química orgánica actual, se continuará con los experimentos en fotocatalisis planteados en este trabajo para buscar estandarizar una metodología que nos permita aplicar este proceso en futuras síntesis de productos naturales, ya que así se procedería en

condiciones más suaves de reacción y sin utilizar peróxidos, facilitando los procesos de purificación.

ANEXO I

Consideraciones experimentales generales

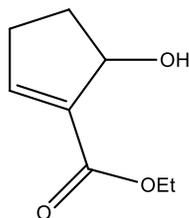
Todos los procedimientos mencionados en este trabajo se realizaron en material de vidrio, bajo atmósfera de nitrógeno y utilizando disolventes secos y recién destilados, a menos de que se indique lo contrario. Los reactivos adquiridos comercialmente se utilizaron directamente sin ningún tratamiento. Todas las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas recubiertas de gel 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 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 como disolvente con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los experimentos fueron realizados en espectrómetros Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 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 el espectrómetro Jeol JMS-SX-102A. Los espectros de IR se corrieron en el espectrofotómetro IR Bruker Tensor 27, utilizando los métodos de pastilla KBr o película de NaCl. Los valores reportados en frecuencia de absorción (cm^{-1}) y las señales descritas como débiles (w), medias (m), fuertes (s) y ancha (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.

ANEXO II

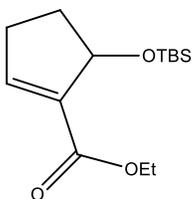
Procedimiento experimental

5-Hidroxiciclopent-1-encarboxilato de etilo (**77**).



Una solución de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (7.92 g, 60 mmol) en HCl (48 mL de solución acuosa 0.6M) se calentó a 70 °C por 4 h. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se neutralizó con 34 mL de una solución acuosa al 10% de KHCO₃ y se le adicionó trietilfosfonoacetato (17.7 g, 61 mmol) y K₂CO₃ (26 mL de una solución acuosa al 6.4 M). La reacción se mantuvo en agitación por 24 h y se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (SiO₂) con un sistema eluyente 5:1 hexano/AcOEt para obtener el compuesto **77**, que en apariencia es un aceite incoloro, en un rendimiento del 45%. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm):** 6.80 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.12-3.11 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm):** 164.9, 146.2, 138.1, 75.3, 60.4, 31.9, 30.8, 14.2.

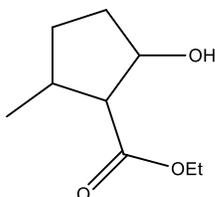
5-((*ter*-Butildimetilsiloxi)ciclopent-1-encarboxilato de etilo (**6**).



A una solución de **77** (1.5 g, 9.6 mmol) e imidazol (1.6 g, 19.22 mmol) en 15 mL de acetonitrilo a 0 °C se le adicionó cloruro de *ter*-butildimetilsilano (2.9 g, 19.22 mmol). Posteriormente, la reacción se dejó en agitación por 20 min a temperatura ambiente y se le adicionaron 15 mL de agua para posteriormente extraer con salmuera y acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se purificó en columna flash (SiO₂) con un sistema eluyente 15:1 hexano/ AcOEt para obtener el compuesto **6**, que en apariencia es un acetite incoloro, en un rendimiento del 90%. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm):** 6.88 (dd, *J* = 2.9 Hz,

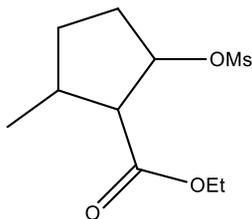
1H), 5.05 (dt, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.28-4.10 (m, 2H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). **^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm):** 164.7, 146.3, 139.3, 75.8, 60.2, 34.4, 31.0, 25.9, 18.3, 14.5, -4.6, -4.7.

2-Hidroxi-5-metilciclopentancarboxilato de etilo (80).



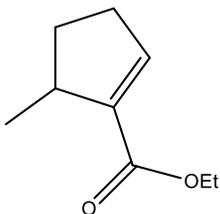
A una solución de **6** (3.0 g, 11 mmol) en THF (25 mL) a temperatura ambiente, se le adicionó TMSCl (12.6 mL, 115 mmol) y se dejó en agitación por 20 min antes de llevarlo a -36 °C. En otro matraz con CuI (0.22 g, 1.15 mmol) en 25 mL de THF, se adicionó rápidamente el MeMgBr (17 mL, 3M, solución de dietil éter). Esta última solución se adicionó al matraz con la materia prima a -36 °C en un lapso de 10 minutos y la solución resultante se dejó en agitación a -36 °C por 2 h. Finalmente la reacción se finalizó adicionando 25 mL de NH_4Cl y Na_2CO_3 . La fase orgánica se extrajo con salmuera y AcOEt (3 x 50 ml) y se secó con Na_2SO_4 . El crudo de la reacción se disolvió en DCM (20 mL) a 0 °C y se le adicionó lentamente $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.0 mL, 8.4 mmol), dejando en agitación por 20 min. Al término de la reacción, se neutralizó con Na_2CO_3 , se extrajo con salmuera y DCM (3 x 20 mL), y se secó con Na_2SO_4 . El crudo se purificó por cromatografía flash (SiO_2) con un sistema eluyente 20:1 hexano /AcOEt para obtener el producto **80**, que en apariencia es un aceite de color amarillo pálido, con un rendimiento del 60%. **^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm):** 4.42 (sa, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.25 (sa, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.22 (dd, $J = 10.4, 4.5$ Hz, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.25-1.20 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). **^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm):** 174.9, 74.6, 60.7, 57.1, 35.7, 33.7, 31.6, 20.0, 14.3. Los datos espectroscópicos coinciden con lo reportado en la literatura¹¹

2-Metil-5-((metiltio)oxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (81).



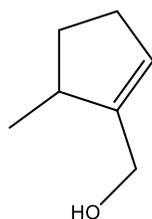
A una solución de **80** (1 g, 5.8 mmol) y DMAP (0.6 g, 4.8 mmol) en DCM (25 mL) a 0°C, se le adicionó Et₃N (0.5 mL, 35 mmol), seguido de cloruro de metansulfonilo (0.9 mL, 11.6 mmol). La solución se dejó en agitación por 45 min y se neutralizó con HCl 10% m/v. La fase orgánica se extrajo con salmuera y DCM (3 X 25 mL) y se secó con Na₂SO₄. El residuo se purificó por cromatografía flash (SiO₂) con un sistema eluyente 25:1 hexano /AcOEt para obtener el compuesto **81**, que en apariencia es un aceite de color rojizo, en un rendimiento del 95%. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm):** 5.22-5.19 (m, 1H), 4.16-4.00 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.54-2.38 (m, 2H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm):** 170.1, 85.0, 60.8, 57.0, 38.2, 33.7, 32.4, 30.8, 19.6, 14.1.

5-Metilciclopent-1-encarboxilato de etilo (82).



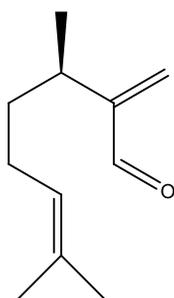
A una solución del producto **81** (1 g, 5.8 mmol) en CH₃CN (25 mL) se agregó 1,8-diazobicyclo(5.4.0) undec-7-eno (DBU) (1.6 mL, 11.6 mmol) y se dejó en agitación por 45 min. Posteriormente, se neutralizó con HCl 10% m/v y se extrajo con salmuera y AcOEt (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía flash (SiO₂) con un sistema eluyente 10:1 hexano /AcOEt, para aislar el compuesto **82**, que en apariencia es un aceite de color amarillo pálido, en un rendimiento del 80%. **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm):** 6.73-6.72 (m, 1H), 4.26-4.11 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.56-2.32 (m, 2H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm):** 165.4, 143.2, 141.4, 60.0, 38.9, 32.4, 31.5, 20.1, 14.4.

(5-Metilciclopent-1-en-1-il)-metanol (4).



A una solución de **82** (0.5 g, 3.5 mmol) en DCM (18 mL) a 0°C, se le adicionó una disolución de DIBAL-H en DCM (3.5 mL, 1 M) y se dejó en agitación por 40 min. Cuando la materia prima se consumió por completo (CCF), se le adicionó una solución saturada de sal de Rochelle (2 mL) y la mezcla resultante se dejó en agitación por 2 horas. La fase orgánica se extrajo con salmuera y DCM (3 x 15 mL) y el crudo se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó con una corriente de aire a temperatura ambiente y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna flash (SiO₂) con DCM como eluyente para dar el compuesto **4**, que en apariencia es un aceite transparente, en un rendimiento del 60%. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 5.59-5.57 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 148.5, 125.3, 60.9, 39.6, 33.1, 30.7, 19.4. HRMS (DART) *m/z* calculado para C₇H₁₂O [M-H₂O]⁺: 95.0855; observado: 95.0859.

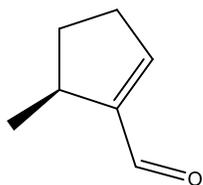
(R)-3,7-Dimetil-2-metilenoct-6-enal (95).



A una solución de (*R*)-citronelal (1 g, 6.48 mmol) y formaldehído acuoso al 37% en agua (0.4 mL, 14.2 mmol) en *i*-PrOH (1.5 mL), se le adicionó ácido propiónico (0.12 mL, 1.62 mmol) y pirrolidina (0.14 mL, 1.62 mmol). La mezcla de reacción se llevó a 45°C y se dejó en agitación por 3 h. Al finalizar, se hizo una extracción con DCM (3 x 15 mL) y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, y se purificó por cromatografía flash (SiO₂), utilizando hexano como eluyente para obtener el producto **95**, que en apariencia es un aceite transparente, en un rendimiento del 98%. $[\alpha]_D^{25} = +5.30^\circ$ (*c* = 1, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 9.49 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.04 (tt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 2.67 (ddd, *J* = 13.8, 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 194.6, 155.5, 133.1, 131.7, 124.2,

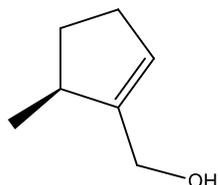
35.6, 31.0, 25.8, 25.7, 19.6, 17.7. Los datos espectroscópicos coinciden con lo reportado en la literatura²⁶

(S)-5-Metilciclopent-1-encarbaldehído (**96**).



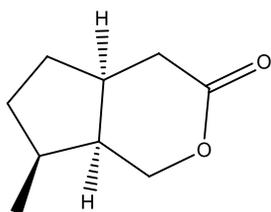
En un matraz se adicionó el catalizador de Grubbs de segunda generación (0.1 g, 0.12 mmol) y se puso bajo atmósfera de nitrógeno. En otro matraz, se preparó una solución del aldehído **95** (0.3 g, 1.8 mmol) en DCM (7 mL) y se transfirió vía cánula al matraz con el catalizador de Grubbs, seguido de una adición extra de DCM (7 mL). La reacción se dejó en agitación por 24 h y fue monitoreada por CCF. Debido a la alta volatilidad del aldehído, únicamente se realizó una filtración con la menor cantidad de DCM posible sobre un poco de sílica gel para remover los sólidos remanentes del catalizador. El crudo resultante (en solución en el DCM de la misma reacción) se utilizó para la siguiente reacción.

(S)-(5-Metilciclopent-1-en-1-il)-metanol (**4**).



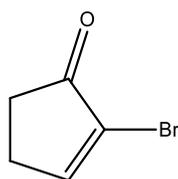
Al crudo de reacción de **96** se le adicionó, bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C, una disolución 1M de DIBAL-H (3.6 mL, 7 mmol). La mezcla se dejó en agitación por 40 min y posteriormente se le adicionó una disolución saturada de sal de Rochelle (2 mL) para dejarla en agitación por 2 horas. La fase orgánica se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó con una corriente de aire y a temperatura ambiente. El residuo se purificó en una columna flash (SiO₂) con DCM para obtener el compuesto **4** en un rendimiento del 60% para dos pasos. Los datos espectroscópicos corresponden a los obtenidos para el compuesto racémico obtenido previamente, con la excepción de la rotación óptica. $[\alpha]_D^{25} = +7.14$ (c = 1, CH₂Cl₂).

(-)-Boschnialactona (1).



Una solución del alcohol alílico **4** (0.3 g, 2.6 mmol) y ácido yodoacético (1.15 g, 6.2 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) se llevó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se le adicionó peróxido de lauroilo (DLP, 20% mol) cada 1.5 horas hasta que toda la materia prima se consumiera por completo (se monitoreó por CCF). Posteriormente, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en benceno (15 mL). A esta solución, bajo atmósfera de nitrógeno, se le adicionó Bu₃SnH (0.8 mL, 2.17 mmol) y ACCN (0.87 g, 1 mmol) y la reacción se llevó a reflujo por 2 h. Al terminar la reacción, el disolvente se removió bajo presión reducida y la mezcla de reacción se purificó mediante una columna flash, con un sistema de eluyentes 30:1 hexano/AcOEt, para obtener el producto **1**, que en apariencia es un sólido de color blanco, en un rendimiento global del 25% para dos pasos. $[\alpha]_D^{25} = -17.8$ (c = 1, CH₂Cl₂). **pf:** 50-51°C. **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm):** 4.21 (dd, *J* = 5.5, 11.4 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 11.7, 9.2 Hz, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm):** 173.7, 67.4, 39.6, 37.3, 35.0, 34.8, 32.8, 32.7, 14.6. **HRMS (DART):** *m/z* calculado para C₉H₁₄O₂ [M+H]⁺: 155.1072; observado: 155.1079.

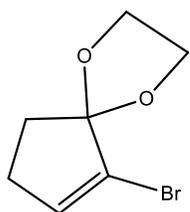
2-Bromociclopent-2-enona (93).



Una solución de 1 g (12 mmol) de 2-ciclopentenona en tetracloruro de carbono (10 mL) se llevó a 0°C y en agitación constante se adicionó una disolución de Br₂ (0.68 mL, 13 mmol) en 10 mL de tetracloruro de carbono en un lapso de 10 minutos. Posteriormente, se adicionó una disolución de Et₃N (2.55 mL, 18 mmol) en 5 mL de tetracloruro de carbono durante un lapso de 5 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 2 horas a temperatura ambiente hasta la formación de

un precipitado negro, el cual se filtró al vacío y se lavó 3 veces con 5 mL de tetracloruro de carbono. La fase orgánica se recuperó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto **93**, que en apariencia es sólido amarillento, se recristalizó mediante par de disolventes (hexano/ éter etílico) para obtener un sólido blanco en un rendimiento del 69%. **pf:** 36 -37 °C. **¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ, ppm):** 7.26 (t, 1H, *J* =2.9 Hz), 2.19–2.15 (m, 2 H), 2.00-1.98 (m, 2H). **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ, ppm):** 201.8, 161.9, 126.2, 32.4, 28.1. Los datos espectroscópicos coinciden con lo reportado en la literatura.²⁴

6-Bromo-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-eno (94).



A un matraz con **93** (0.5 g, 2.6 mmol) en 25 mL de tolueno, se le adicionó etilenglicol (0.5 mL, 10 mmol) y *p*TsOH (200 mg, 1.16 mmol). Esta mezcla se llevó a reflujo de tolueno por 64 horas haciendo uso de una trampa Dean-Stark. Al terminar la reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró con un poco de celita, el sólido resultante se lavó 3 veces con 10 mL de tolueno, recuperando la fase orgánica y evaporando el disolvente a presión reducida para así obtener el producto **94**, que en apariencia es un aceite amarillo, con un rendimiento del 65%. Debido a la alta inestabilidad del compuesto al ambiente no se lograron obtener datos espectroscópicos de ¹³C-RMN. **¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz, δ, ppm):** 6.18 (t, 1H, *J* = 2.7 Hz), 4.22–4.17 (m, 2 H), 4.01–3.97 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.19- 2.15 (m, 2H). Los datos espectroscópicos coinciden con lo reportado en la literatura.²⁴

Bibliografía.

1. Chang, Meng-Yang.; Hsu, Ru-Ting. *Heterocycles*. **2006**, 68 (2), 271.
2. El-Naggar, J, Leticia.; Beal, L, Jack. *J. Nat. Prod.* **1980**,43 (6), 649-707.
3. Ohba, Masashi.; Haneishi, Tsuyoshi. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43 (1), 26.
4. Wang, Tein-Fu.; Yang, Chi-Fu. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 24, 1876.
5. Nangia, A.; Prasuna, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35 (22), 3755.
6. Dinda, Biswanath.; Debnath, Sudan. *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, 55 (159), 689.
7. Sakan, T.; Hayashi, Y. *Tetrahedron*. **1967**, 23 (12), 4635.
8. Bellesia, Franco.; Pagnoni, M, Ugo. *J. Chem. Soc., Perkin Trans II* **1979**, 1341.
9. Sim, Jaehoon.; Yoon, Inah-Suh. *Org. Biomol. Chem* **2016**, 14, 1244.
10. Lupton, David.; Candish, Lisa. *Org. Lett.* **2010**, 12 (21), 4836.
11. Helmchen, Gunter.; Ernst, Martin. *Synthesis*. **2002**, 14, 1953.
12. Helmchen, Gunter.; Sennhann, Peter. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 46, 8598.
13. Curran, D., P.; Chen, M.; Leszczweski, D. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1612.
14. Koizumi, Toru.; Kawanami, Saburo. *Chem. Lett.* **1990**, 1585.
15. Hagishita, S.; Seno, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 327.
16. Wade, L.G. Jr. *Química Orgánica*, 2ª. Edición, México, Ed. P. Hall Hispanoamericana, S.A. de C.V., **1993**.
17. Giese, Bernd. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 753.
18. Cordero-Vargas, A.; Peralta-Hernández, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6899.
19. Cordero-Vargas, A.; Blé-Gonzalez, E.A.; Porcel, S. *Synlett*. **2013**, 24, 2073.
20. Peralta-Hernández, E.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron*. **2015b**, 71, 2234
21. Morales-Chamorro, M.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2015a**, 56, 4892.
22. León-Rayó D. F.; Cordero-Vargas, A.; Morales-Chamorro, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016a**, 1739.
23. Lupton, D. Candish, L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 8182.
24. Wovkulich, P.; Korn, A. *Org. Synth.* **1983**, 61, 65.
25. Pihko, M.; Erkkilä, Anniia. *J. Org. Chem.* **2005**, 71, 2538.
26. Yang, Q.; Xiao, W. *Org. Lett.* **2005**, 7 (5), 871.
27. Kohls, P.; Jadhav, D. *Org. Lett.* **2012**, 14 (3), 672.

28. Stéphane, G., Ouellet, J.; Tuttle, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
29. Wenhao, H.; Wenxin, C.; Guigen, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7471.
30. Jacobsen., E; Chavez., D. *Org. Lett.* **2003**, *5* (14), 2563.
31. Speckmeier E.; Padié, C.; Zeitler, K. *Org. Lett.* **2005**, *17*, 4818.
32. Kokotos, G.; Ierasia, T. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 36.