



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PREPARACIÓN DE LACTONAS  $\alpha,\beta$ -INSATURADAS MEDIANTE REACCIONES  
RADICALARIAS; APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. FRANCISCO JAVIER FUENTES PANTOJA

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Alejandro Cordero Vargas, Instituto de Química, UNAM.

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO, 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**PREPARACIÓN DE LACTONAS  $\alpha,\beta$ -INSATURADAS MEDIANTE  
REACCIONES RADICALARIAS; APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE  
PRODUCTOS NATURALES**

**TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**M. en C. FRANCISCO JAVIER FUENTES PANTOJA**

**TUTOR PRINCIPAL:  
Dr. Alejandro Cordero Vargas, Instituto de Química, UNAM.**



Ciudad de México, junio 2022.

## HONORABLE JURADO

|            |                                    |                            |
|------------|------------------------------------|----------------------------|
| Presidente | Dr. Francisco Yuste López          | Instituto de Química, UNAM |
| Vocal      | Dr. José Alfredo Vázquez Martínez  | Facultad de Química, UNAM  |
| Vocal      | Dr. Eduardo González Zamora        | UAM-Iztapalapa             |
| Vocal      | Dr. Marcos Hernández Rodríguez     | Instituto de Química, UNAM |
| Secretario | Dr. Jesús Armando Luján Montelongo | CINVESTAV, IPN             |

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio 2-2 del Instituto de Química de la UNAM y se realizó bajo la asesoría del **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, con el apoyo económico otorgado por el CONACYT para el proyecto A1-S-7825 y la beca otorgada por el mismo (No. de becario: 576554 / No. de CVU: 623535).

Los resultados de este trabajo fueron publicados en:

- **Fuentes-Pantoja, Francisco J.**; Cordero-Vargas, Alejandro. Total Synthesis of (*R*)-Argentilactone and (*R*)-Goniothalamine Using a Free-Radical Photoredox Approach to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\delta$ -Lactones. *Synthesis* **2021**, 53, 4433-4439.
- **Fuentes-Pantoja, Francisco J.**; Cordero-Vargas, Alejandro. A Unified Strategy for the Synthesis of Natural Products Containing  $\delta$ -Hydroxy- $\gamma$ -Lactones Through a Photoredox ATRA Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, DOI: 10.1002/ejoc.202200464

Ambos artículos se pueden consultar al final de esta tesis.

**Para ti Karen,  
por ser amor, paz y consuelo,  
sin ti no habría llegado.**

## AGRADECIMIENTOS

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)**, por la beca otorgada durante mis estudios de doctorado (No. de becario: 576554 / No. de CVU: 623535).

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por la formación académica.

Al programa y personal del el **Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas**, por su apoyo constante.

Al **Instituto de Química de la UNAM**, por la formación académica.

A los técnicos académicos del Instituto de Química, la **Q. María de los Ángeles Peña González**, la **M en C. Elizabeth Huerta Salazar**, la **Dra. Beatriz Quiroz García**, y la **QFB. María del Rocío Patiño Maya** (q.e.p.d).

Al Honorable Jurado, cuyas observaciones ayudaron enormemente a mejorar este trabajo.

A mi asesor, el **Dr. Alejandro Cordero Vargas**. Su visión de la química y su calidez como ser humano, se quedarán conmigo para siempre. Un poblano que no teme a las ciclovías.

A los integrantes de mi Comité Tutor, el **Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez** y el **Dr. Eduardo González Zamora**, por su constante ayuda durante la realización de mis estudios.

A toda la gente del **Laboratorio 2-2**, mis amigos y colegas, por hacer que mi estancia fuera más que solo química.

## CONTENIDO

|   |           |
|---|-----------|
| ABREVIATURAS .....  | 1         |
| RESUMEN GENERAL .....   | 4         |
| ABSTRACT .....  | 6         |
| <b>1 ANTECEDENTES .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>1.1 Lactonas <math>\alpha,\beta</math>-insaturadas en productos naturales .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>1.2 Métodos de preparación de <math>\delta</math>-lactonas <math>\alpha,\beta</math>-insaturadas .....</b>                     | <b>10</b> |
| 1.2.1 Lactonización de $\delta$ -hidroxiester $\alpha,\beta$ -insaturado de configuración Z .....                                 | 10        |
| 1.2.2 Oxidación selectiva de 1,5-dioles .....   | 10        |
| 1.2.3 Adición viníloga de Mukaiyama .....   | 11        |
| 1.2.4 Lactonización de Ghosez .....   | 12        |
| 1.2.5 A partir de furanos .....   | 13        |
| 1.2.6 Anillación de Keck .....  | 13        |
| 1.2.7 Metátesis de cierre de ciclo .....  | 14        |
| <b>1.3 Reacciones de transferencia de átomo .....</b>   | <b>15</b> |
| <b>1.4 Catálisis fotoredox en reacciones de transferencia de átomo .....</b>  | <b>17</b> |
| <b>1.5 Yodolactonización radicalaria intermolecular .....</b>   | <b>19</b> |
| 1.5.1 Iniciación térmica .....  | 19        |
| 1.5.2 Versión fotoredox .....   | 19        |
| 1.5.3 Trabajo previo realizado: síntesis de la aspergilida A .....  | 20        |
| <b>2 SÍNTESIS DE LA (R)-GONIOTHALAMINA Y (R)-ARGENTILACTONA .....</b>   | <b>22</b> |
| <b>2.1 Actividad biológica de la (R)-goniothalamina y la (R)-argentilactona .....</b>   | <b>23</b> |
| <b>2.2 Síntesis previas de la (R)-goniothalamina y la (R)-argentilactona .....</b>  | <b>23</b> |
| 2.2.1 Síntesis previas de la (R)-goniothalamina .....   | 23        |
| 2.2.2 Síntesis previas de la (R)-argentilactona .....   | 25        |
| <b>2.3 Objetivo .....</b>   | <b>27</b> |
| <b>2.4 Estudio retrosintético .....</b>   | <b>27</b> |
| <b>2.5 Resultados y discusión .....</b>   | <b>28</b> |
| 2.5.1 Síntesis del alcohol alílico <b>8</b> .....   | 28        |
| 2.5.2 Síntesis de la yodolactona <b>11</b> : metodología de iniciación térmica .....  | 28        |
| 2.5.3 Síntesis de la yodolactona <b>11</b> : metodología fotoredox .....  | 29        |
| 2.5.4 Síntesis de la lactona <b>109</b> : reducción radicalaria de la yodolactona <b>4</b> con hidruro de tributilestaño .....    | 29        |
| 2.5.5 Síntesis de la lactona <b>109</b> : reducción radicalaria de la yodolactona <b>4</b> con 4- <i>tert</i> -butilcatecol ..... | 30        |
| 2.5.6 Intentos de olefinación del aldehído <b>110</b> .....   | 30        |



## CONTENIDO

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 2.5.7      | Primer intento de obtención de la ( <i>R</i> )-goniothalamina y la ( <i>R</i> )-argentilactona: olefinación del aldehído <b>120</b> ..... | 31        |
| 2.5.8      | Modificación a la ruta sintética .....  | 32        |
| 2.5.9      | Síntesis del aldehído <b>123</b> .....  | 32        |
| 2.5.10     | Síntesis de la olefina <b>125</b> : reacción de Julia-Kocienski .....   | 33        |
| 2.5.11     | Síntesis de la olefina <b>128</b> : reacción de Wittig .....  | 35        |
| 2.5.12     | Síntesis de la ( <i>R</i> )-goniothalamina y la ( <i>R</i> )-argentilactona: oxidación de los acetales <b>125</b> y <b>128</b> .....      | 36        |
| <b>2.6</b> | <b>Conclusión</b> .....   | <b>37</b> |
| <b>2.7</b> | <b>Parte experimental</b> .....   | <b>37</b> |
| 2.7.1      | Consideraciones generales .....   | 37        |
| 2.7.2      | Procedimientos y caracterización .....  | 38        |
| <b>3</b>   | <b>SÍNTESIS DE LA (-)-OSMUNDALACTONA Y NIGROSPORALACTONA B</b> .....  | <b>45</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Actividad biológica de la (-)-osmundalactona y la nigrosporalactona B</b> .....  | <b>46</b> |
| <b>3.2</b> | <b>Síntesis previas de la (-)-osmundalactona y la nigrosporalactona B</b> .....   | <b>46</b> |
| 3.2.1      | Síntesis previas de la (-)-osmundalactona .....   | 46        |
| 3.2.2      | Síntesis previa de la nigrosporalactona B .....   | 47        |
| <b>3.3</b> | <b>Objetivo</b> .....   | <b>48</b> |
| <b>3.4</b> | <b>Estudio retrosintético</b> .....   | <b>48</b> |
| <b>3.5</b> | <b>Resultados y discusión</b> .....   | <b>49</b> |
| 3.5.1      | Primer intento de obtención del alcohol alílico <b>149</b> : apertura del ( <i>S</i> )-óxido de propeno <b>150</b> .....                  | 49        |
| 3.5.2      | Segundo intento de obtención del alcohol alílico <b>149</b> : hidrogenación del ( <i>S</i> )-butinol <b>153</b> .....                     | 50        |
| 3.5.3      | Nueva ruta de síntesis: uso del alcohol alílico <b>8</b> .....  | 51        |
| 3.5.4      | Síntesis del alcohol <b>155</b> .....   | 52        |
| 3.5.5      | Síntesis de las lactonas <b>147</b> y <b>158</b> .....  | 53        |
| 3.5.6      | Síntesis de la (-)-osmundalactona .....   | 54        |
| 3.5.7      | Síntesis de la nigrosporalactona B .....  | 55        |
| <b>3.6</b> | <b>Conclusión</b> .....   | <b>56</b> |
| <b>3.7</b> | <b>Parte experimental</b> .....   | <b>56</b> |
| 3.7.1      | Consideraciones generales .....   | 56        |
| 3.7.2      | Procedimientos y caracterización .....  | 57        |
| <b>4</b>   | <b>SÍNTESIS DE LA NIGROSPORALACTONA, MUSACINA E, y (+)-MURICATACINA</b> .....   | <b>62</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Actividad biológica de la nigrosporalactona, musacina E, y (+)-muricatacina</b> .....  | <b>63</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Síntesis previas de la musacina E, la nigrosporalactona y la muricatacina</b> .....  | <b>63</b> |

## CONTENIDO

|            |   |    |
|------------|---|----|
| 4.2.1      | Síntesis previas de la nigrosporalactona y musacina E .....                                       | 64 |
| 4.2.2      | Síntesis previas de la (+)-muricatacina .....   | 65 |
| <b>4.3</b> | <b>Objetivo</b> .....   | 69 |
| <b>4.4</b> | <b>Análisis retrosintético</b> .....  | 69 |
| <b>4.5</b> | <b>Resultados y discusión</b> .....   | 70 |
| 4.5.1      | Síntesis de los diastereoisómeros de la lactona <b>223</b> .....                                  | 70 |
| 4.5.2      | Síntesis de los diastereoisómeros del aldehído <b>222</b> .....                                   | 71 |
| 4.5.3      | Síntesis de la nigrosporalactona y la musacina E .....  | 71 |
| 4.5.4      | Comparación de espectros: la nigrosporalactona y la musacina E son<br>compuestos diferentes ..... | 72 |
| 4.5.5      | Síntesis de la olefina <b>229</b> .....   | 73 |
| 4.5.6      | Síntesis de la (+)-muricatacina .....   | 74 |
| <b>4.6</b> | <b>Conclusión</b> .....   | 75 |
| <b>4.7</b> | <b>Parte experimental</b> .....   | 75 |
| 4.7.1      | Consideraciones generales .....   | 75 |
| 4.7.2      | Procedimientos y caracterización .....  | 76 |
| <b>5</b>   | <b>REFERENCIAS</b> .....  | 81 |
| <b>6</b>   | <b>ANEXOS</b> .....   | 87 |

## ABREVIATURAS

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>ACCN</b>              | 1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrilo)                                     |
| <b>AcOEt</b>             | Acetato de etilo   |
| <b>AcOH</b>              | Ácido acético  |
| <b>AD-mix</b>            | Mezcla para reacciones de dihidroxilación asimétrica.                    |
| <b>ATRA</b>              | Reacción de transferencia de átomo (atom transfer radical addition).     |
| <b>(R)-BINOL</b>         | (R)-(+)-1,1'-Bi(2-naftol)  |
| <b>bmpr</b>              | Con base en la materia prima recuperada.                                 |
| <b><i>n</i>-BuLi</b>     | <i>n</i> -Butil-litio  |
| <b><i>t</i>-BuOH</b>     | <i>tert</i> -Butanol   |
| <b><i>t</i>-BuOK</b>     | <i>tert</i> -Butóxido de potasio   |
| <b><i>t</i>-BuOOH</b>    | Hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo                                     |
| <b>Bu<sub>3</sub>SnH</b> | Hidruro de <i>n</i> -tributylestaño                                      |
| <b>CAN</b>               | Nitrato cérico amónico   |
| <b>CCF</b>               | Cromatografía en capa fina.  |
| <b>(R)-CIMEOBIPHEP</b>   | (R)-(+)-5,5'-Dicloro-2,2'-bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil |
| <b><i>m</i>-CPBA</b>     | Ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico   |
| <b>CuF·F(S)-tolBinap</b> | Catalizador de Carreira.   |
| <b>DAIB</b>              | (Diacetoxiyodo)benzeno   |
| <b>DBU</b>               | 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno                                       |
| <b>DIBAL-H</b>           | Hidruro de diisobutilaluminio  |
| <b>1,2-DCE</b>           | 1,2-Dicloroetano   |
| <b>DDQ</b>               | 2,3-Dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona                                   |
| <b>DEAD</b>              | Azodicarboxilato de dietilo  |
| <b>DIAD</b>              | Azodicarboxilato de diisopropilo   |
| <b>DIPA</b>              | Diisopropilamina   |
| <b>DIPEA</b>             | Diisopropiletilamina   |
| <b>D-DIPT</b>            | D-Tartrato de diisopropilo   |
| <b>L-(+)-DIPT</b>        | (+)-L-Tartrato de diisopropilo   |
| <b>DLP</b>               | Peróxido de dilauroilo   |
| <b>DMAP</b>              | Dimetilaminopiridina   |
| <b>DMDO</b>              | Dimetildioxirano   |
| <b>DMSO</b>              | Dimetilsulfóxido   |
| <b>Et<sub>2</sub>O</b>   | Éter dietílico   |
| <b>EDCI·HCl</b>          | Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3etilcarbodiimida                |
| <b>FC</b>                | Fotocatalizador  |
| <b>FC<sup>n</sup></b>    | Fotocatalizador en su estado basal.                                      |
| <b>*(FC<sup>n</sup>)</b> | Fotocatalizador en su estado excitado.                                   |
| <b>FC<sup>n+1</sup></b>  | Fotocatalizador oxidado.   |
| <b>FC<sup>n-1</sup></b>  | Fotocatalizador reducido.  |
| <b>HMDS</b>              | Hexametildisilazano  |
| <b>HMPA</b>              | Hexametilfosforamida   |
| <b>HOMO</b>              | Orbital molecular ocupado más alto (Highest Occupied Molecular Orbital). |
| <b>HWE</b>               | Olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons.                                  |

## ABREVIATURAS

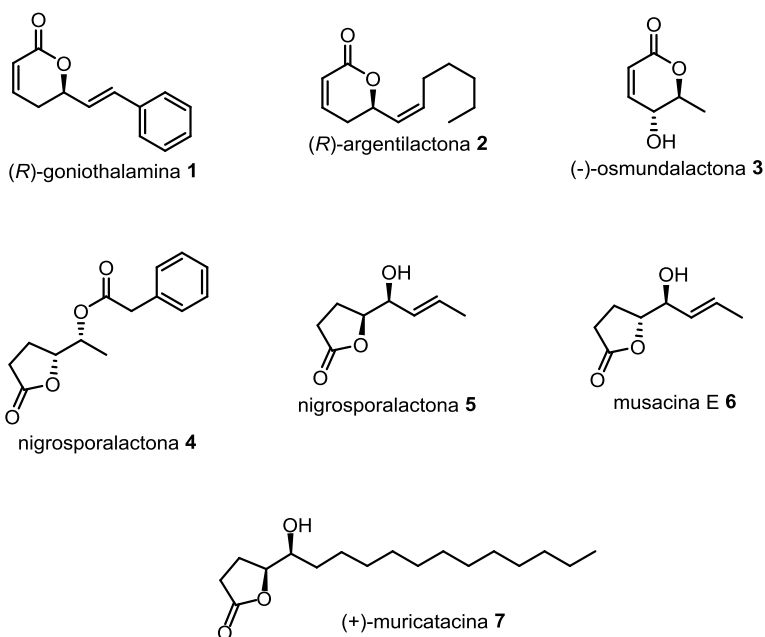
|  |  |
|--|--|
| <b>KHMDS</b>                               | Hexametildisilasuro de potasio   |
| <b>IBX</b>                                 | Ácido 2-yodoxibenzóico   |
| <b>[Ir(cod)Cl]<sub>2</sub></b>             | Dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I)   |
| <b>L-(+)-DIPT</b>                          | (+)-L-Tartrato de diisopropilo   |
| <b>LDA</b>                                 | Diisopropilamiduro de litio  |
| <b>LiHMDS</b>                              | Hexametildisilasuro de litio   |
| <b>LUMO</b>                                | Orbital molecular desocupado más bajo (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).               |
| <b>MeOH</b>                                | Metanol  |
| <b>MeONa</b>                               | Metóxido de sodio  |
| <b>MeCN</b>                                | Acetonitrilo   |
| <b>MeI</b>                                 | yoduro de metilo   |
| <b>Me<sub>2</sub>S</b>                     | Sulfuro de dimetilo  |
| <b>MsCl</b>                                | Cloruro de mesilo  |
| <b>NaHMDS</b>                              | Hexametildisilazuro de sodio   |
| <b>NBS</b>                                 | <i>N</i> -Bromosuccinimida   |
| <b>NIS</b>                                 | <i>N</i> -Yodosuccinimida  |
| <b>NMP</b>                                 | <i>N</i> -Metil-2-pirrolidona  |
| <b><i>m</i>-NO<sub>2</sub>BzOH</b>         | Ácido <i>m</i> -nitrobenzoico  |
| <b>PBS</b>                                 | Búffer de sal de fostatos (Phosphate Buffered Saline).                                     |
| <b>PCC</b>                                 | Clorocromato de piridinio  |
| <b>PDC</b>                                 | Dicromato de piridinio   |
| <b>PhSeBr</b>                              | Bromuro de fenilselenio  |
| <b>PMBBr</b>                               | Bromuro de <i>p</i> -metoxibencilo   |
| <b>PPh<sub>3</sub></b>                     | Trifenilfosfina  |
| <b>PPTS</b>                                | <i>p</i> -Toluensulfonato de piridinio   |
| <b><i>i</i>-PrOH</b>                       | Isopropanol  |
| <b>PTSA</b>                                | Ácido <i>p</i> -toluensulfónico  |
| <b>RCM</b>                                 | Metátesis de cierre de ciclo (Ring Close Metathesis).                                      |
| <b>Red-Al</b>                              | Hidruro de Sodio bis(2-metoxietoxi)aluminio  |
| <b>[Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub></b> | tris(Bipiridin)rutenio(II)   |
| <b>SOMO</b>                                | Orbital molecular ocupado por un electrón desapareado (Singly Occupied Molecular Orbital). |
| <b>TA</b>                                  | Temperatura ambiente.  |
| <b>TBAA</b>                                | Acetato de tetra- <i>n</i> -butilamonio  |
| <b>TBAF</b>                                | Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio   |
| <b>TBAI</b>                                | Yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio   |
| <b>TBC</b>                                 | 4- <i>tert</i> -Butilcatecol   |
| <b>TBDPS-Cl</b>                            | Cloruro de <i>tert</i> -butildifenilsilicio  |
| <b>TBDPS</b>                               | <i>tert</i> -Butildifenilsililo  |
| <b>TBS-Cl</b>                              | Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsilicio  |
| <b>TBHP</b>                                | Hidroperóxido de <i>tert</i> butilo  |
| <b>TEMPO</b>                               | Radical libre de 2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-oxil.                                       |
| <b>Ti(<i>i</i>-PrO)<sub>4</sub></b>        | Isopropóxido de titanio(IV)  |

## ABREVIATURAS

|                      |                                 |
|----------------------|---------------------------------|
| <b>TFA</b>           | Ácido trifluoroacético          |
| <b>THF</b>           | Tetrahidrofurano                |
| <b><i>p</i>-TsOH</b> | Ácido <i>p</i> -toluensulfónico |
| <b>TsCl</b>          | Cloruro de tosilo               |

## RESUMEN GENERAL

En el presente trabajo, se muestra la utilidad en síntesis orgánica de las reacciones de transferencia de átomo, conocidas como ATRA por sus siglas en inglés (Atom Transfer Radical Addition), mediante la síntesis de los núcleos de  $\delta$ -lactona o  $\gamma$ -lactona de la (*R*)-goniothalamina (**1**), (*R*)-argenilactona (**2**), (-)-osmundalactona (**3**), nigrosporilactona B (**4**), nigrosporilactona (**5**), musacina E (**6**) y (+)-muricatocina (**7**) (Figura I).

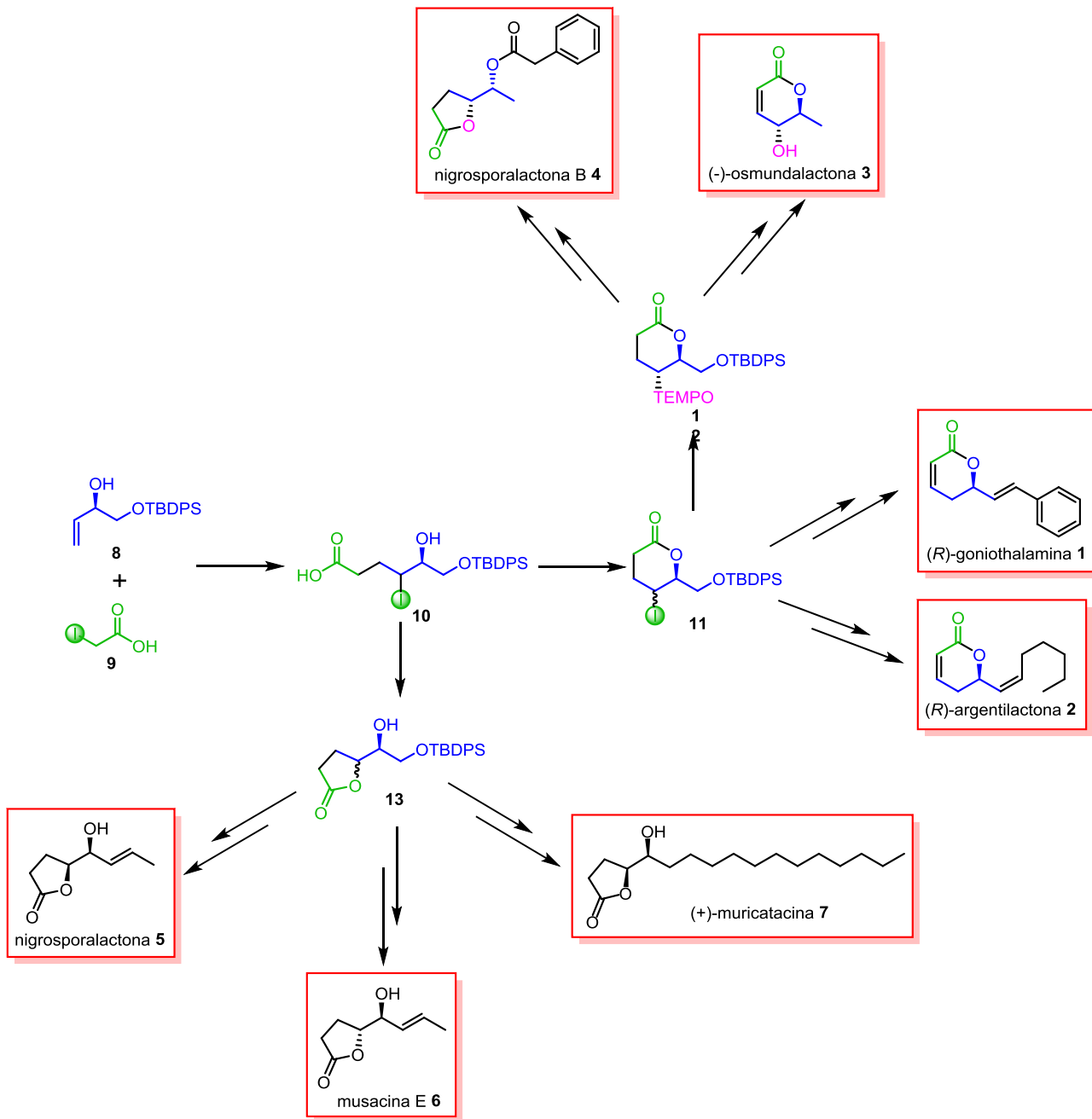


**Figura I.** Productos naturales sintetizados durante este trabajo.

Como se observa en el Esquema I, se usó el alcohol alílico **8** y la yodolactona **9** para, mediante nuestro protocolo de yodolactonización radicalaria, preparar el aducto de transferencia de átomo **10**, cuya lactonización nos permitió obtener la  $\gamma$ -yodo  $\delta$ -lactona **11**, a partir de la cual se sintetizó la (*R*)-goniothalamina (**1**) y la (*R*)-argenilactona (**2**).

La  $\gamma$ -yodo  $\delta$ -lactona **11** se sometió a nuestra metodología estereoselectiva de intercambio radicalario de yoduro por TEMPO, preparándose así la lactona **12** que se usó para la preparación de la (-)-osmundalactona (**3**) y la nigrosporilactona B (**4**).

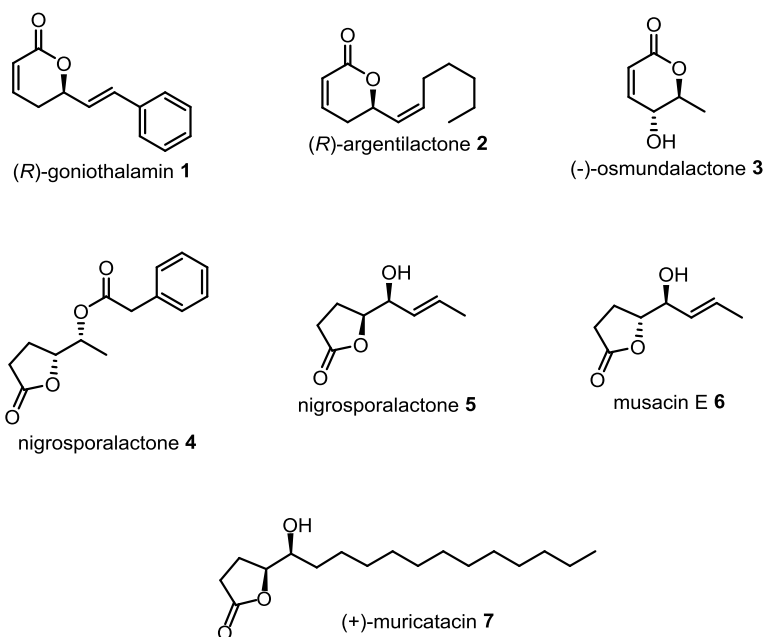
Por último, el intermediario **10**, producto de la reacción ATRA, fue usado para obtener la mezcla de diastereoisómeros de la  $\gamma$ -lactona **13**, a partir de la cual se consiguió la síntesis estereodivergente de la nigrosporilactona (**5**), la musacina E (**6**) y la (+)-muricatocina (**7**).



**Esquema I.** Preparación de los productos naturales a partir de la reacción ATRA entre el alcohol alílico **8** y el ácido yodoacético **9**.

## ABSTRACT

In this dissertation, we show the synthetic usefulness of Atom Transfer Radical Addition reactions (ATRA), by the preparation of  $\delta$ -lactone or  $\gamma$ -lactone nuclei of (*R*)-goniothalamin (**1**), (*R*)-argentilactone (**2**), (-)-osmundalactone (**3**), nigrosporalactone B (**4**), nigrosporalactone, (**5**) musacin E (**6**) and (+)-muricatacin (**7**) (Figure I).



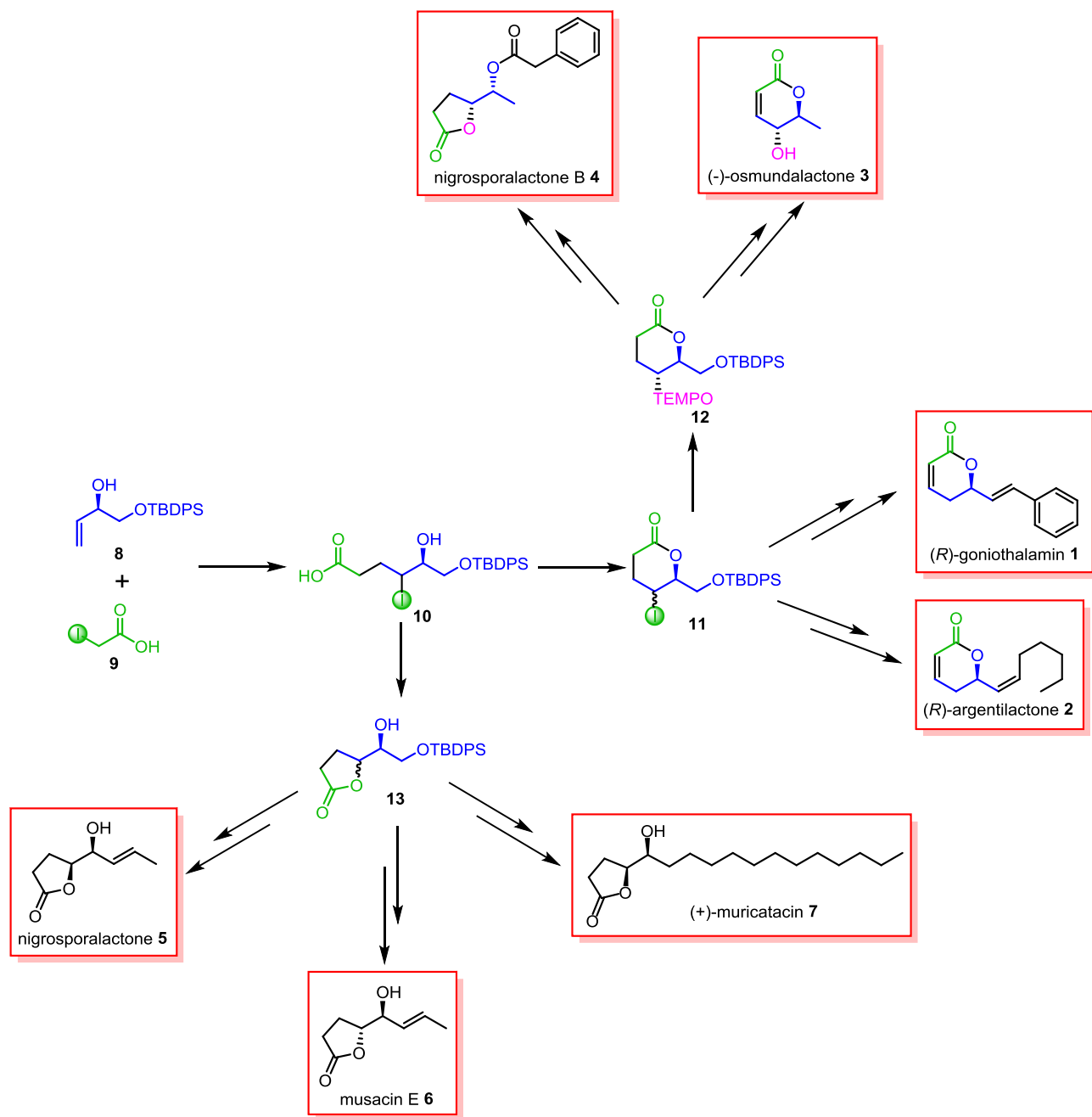
**Figure I.** Natural products synthesized in this work.

As show in Scheme I, allylic alcohol **8** and iodoacetic acid **9** were employed to prepare atom transfer adduct **10** through our radical iodolactonization protocol. *In situ* lactonization of **10** allowed us to obtain  $\gamma$ -iodo  $\delta$ -lactone **11**, from which we were able to synthesize (*R*)-goniothalamin (**1**) and (*R*)-argentilactone (**2**).

Next,  $\gamma$ -iodo  $\delta$ -lactone **11** was treated with our conditions of stereoselective radical exchange of iodide by TEMPO, thus preparing lactone **12**. The later was used to prepare (-)-osmundalactone (**3**) and nigrosporalactone B (**4**).

Finally, ATRA adduct **10** was used to obtain the diastereomeric mixture of  $\gamma$ -lactone **13**, from which we achieved the stereodivergent syntheses of nigrosporalactone (**5**), musacin E (**6**) and (+)-muricatacin (**7**).



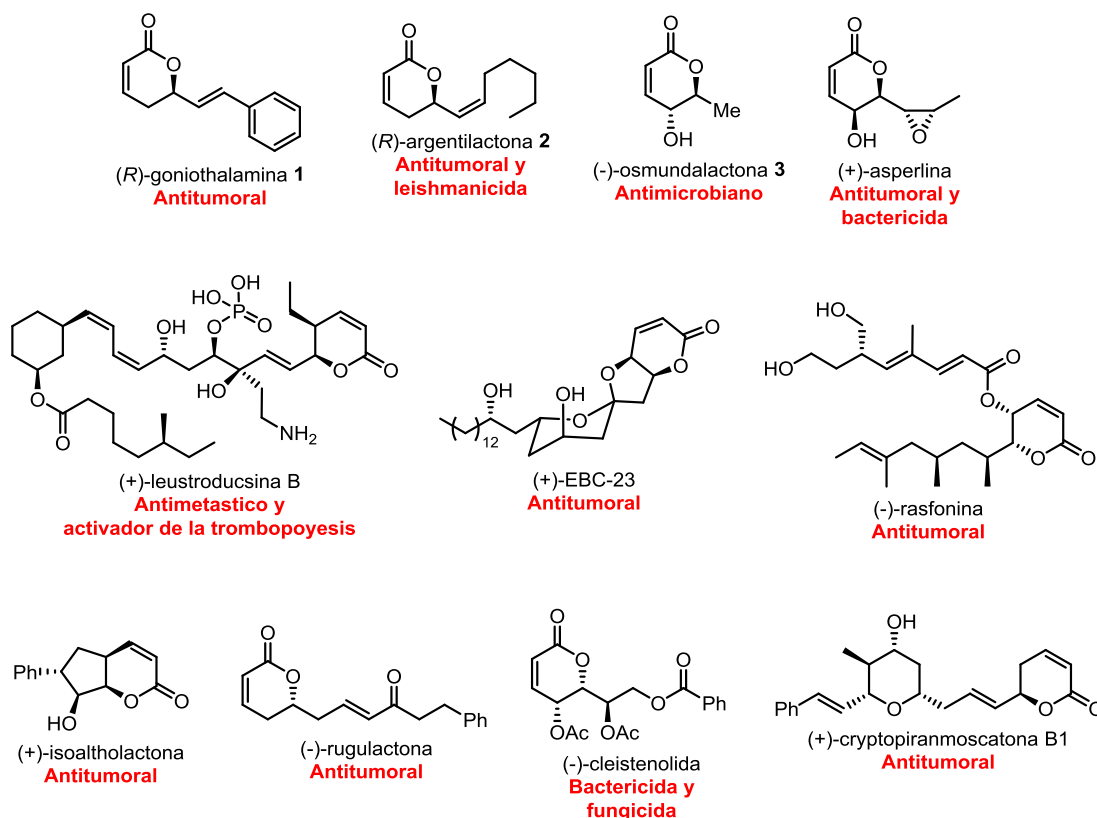


**Scheme I.** Preparation of natural products from ATRA reaction between allylic alcohol **8** and iodoacetic acid **9**.

# **1. ANTECEDENTES**

## 1.1 $\delta$ -LACTONAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS EN PRODUCTOS NATURALES

Las  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas son estructuras presentes en una amplia cantidad de productos naturales con una muy diversa e importante variedad de actividades farmacológicas, extensamente descritas en la literatura. En la Figura 1 se muestran algunos de estos compuestos con su respectiva actividad biológica.<sup>1</sup> Se han descrito actividades antiparasitarias,<sup>1-3</sup> antimicrobianas<sup>4</sup> e inmunosupresoras.<sup>5</sup> También se han encontrado interesantes efectos inhibidores de la proteasa de VIH<sup>6,7</sup> y de la polimerasa del virus de la hepatitis C.<sup>8</sup> Sin embargo, la más asombrosa actividad observada para algunos de estos productos naturales es su capacidad como agentes anticancerígenos.<sup>9,10</sup>



**Figura 1.** Algunos compuestos que contienen  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas con su actividad farmacológica más importante.

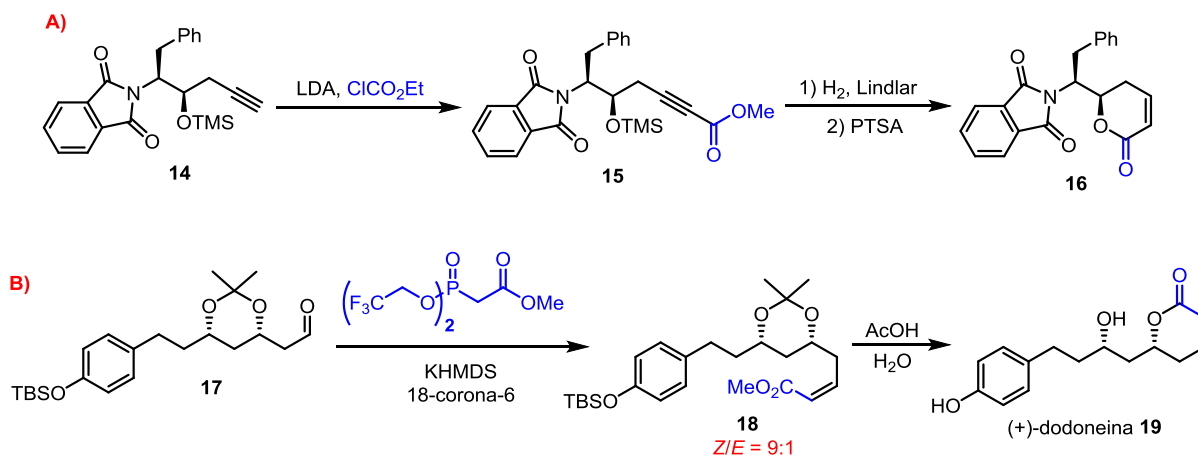
Diversos estudios afirman que, si bien muchos de estos productos son tan estructuralmente diversos y no es sencillo encontrar una relación absoluta entre la estructura y el mecanismo asociado a su actividad biológica, la electrofilia de la insaturación  $\alpha,\beta$  de la lactona juega un papel muy importante, funcionando como un aceptor de Michael con diversos grupos funcionales de proteínas.<sup>11-13</sup> La dependencia de la insaturación es tan dramática que en ausencia de ella se pierde la actividad farmacológica.<sup>13,14</sup>

## 1.2 MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE $\delta$ -LACTONAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS

Debido a la diversa gama de interesantes actividades biológicas exhibidas por los productos naturales que poseen  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, se han desarrollado diferentes metodologías para preparar estas estructuras.<sup>1,15,16</sup> A continuación, se describirán brevemente los métodos más utilizadas en la preparación de productos naturales.

### 1.2.1 LACTONIZACIÓN DE $\delta$ -HIDROXIÉSTER $\alpha,\beta$ -INSATURADO DE CONFIGURACIÓN Z

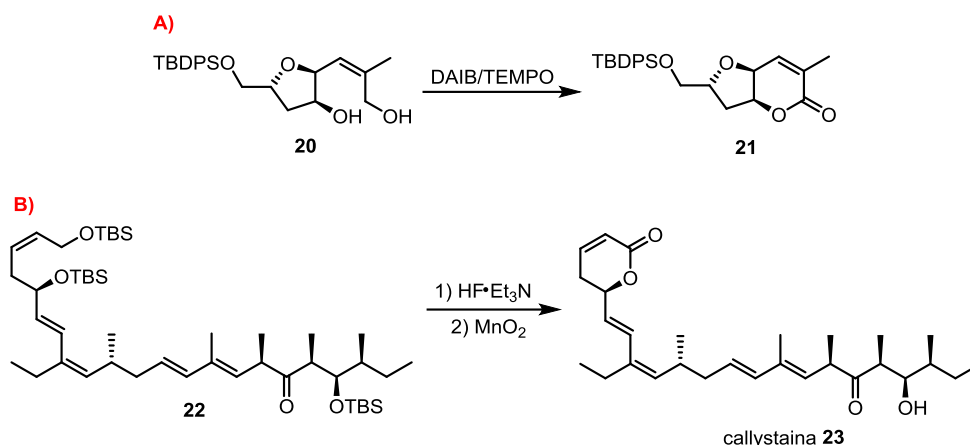
La forma clásica para obtener  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas consiste en la lactonización de un  $\delta$ -hidroxiéster- $\alpha,\beta$ -insaturado de configuración Z. Este último puede ser resultado de la hidrogenación de un éster propiólico sustituido, como se muestra en el Esquema 1A, en el que el grupo de Redshaw<sup>17</sup> preparó la lactona insaturada **16** mediante la adición del acetiluro formado por **14** sobre cloroformiato de etilo, para formar el intermediario **15**, a partir del cual mediante hidrogenación se prepara una olefina (Z) que en medio ácido lactoniza para obtener **16**. También es posible obtener estos núcleos mediante olefinación selectiva (Z), como lo hizo Ducrot<sup>18</sup> en los pasos finales de su síntesis de la (+)-dodoneina (**19**), mostrada en el Esquema 1B, en la que se hace una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) sobre el aldehído **17** usando el fosfonoacetato fluorado de Still-Gennari, para obtener el (Z)-alqueno **18** que es sometido a condiciones ácidas acuosas para desproteger el acetal y lactonizar, preparándose así **19**.



**Esquema 1.** Lactonización de  $\delta$ -hidroxiésteres- $\alpha,\beta$ -insaturados de configuración Z para obtener  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. A) Síntesis del intermediario **16** de Redshaw y B) síntesis de la (+)-dodoneina (**19**) de Ducrot.

### 1.2.2 OXIDACIÓN SELECTIVA DE 1,5-DIOLES

Varias síntesis de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas han sido realizadas mediante la oxidación de 1,5-dioles que contengan un alcohol alílico primario, que es selectivamente oxidado para posteriormente ser atacado por el otro hidroxilo del diol. En el Esquema 2A se muestra la formación de la lactona **21** mediante la oxidación de 1,5-diol **20** con DAIB/TEMPO realizada por el grupo de Forsyth.<sup>19</sup> Otro oxidante ampliamente usado es el  $\text{MnO}_2$  que Bourbeau empleó como último paso en la obtención de la callystaina (**23**) (Esquema 2B).<sup>20</sup>

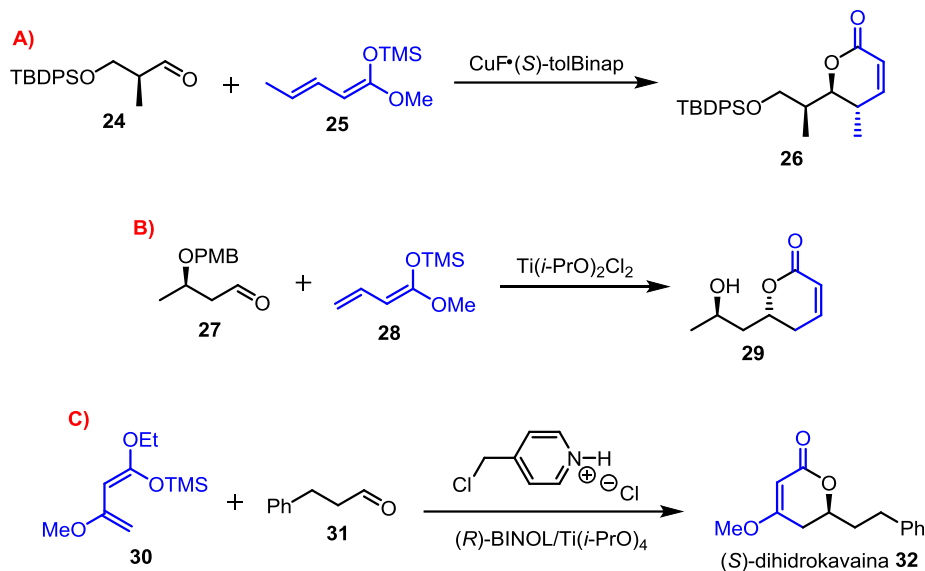


**Esquema 2.** Oxidación de 1,2-dioles para obtener  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. A) Síntesis del intermediario **21** de Forsyth y B) síntesis de la callystaina (**23**) de Bourbeau.

### 1.2.3 ADICIÓN VINÍLOGA DE MUKAIYAMA

La adición aldólica viníloga entre un silil dienol de éster y un aldehído, empleando un ácido de Lewis, permite la formación de  $\gamma$ -aldoles que posteriormente lactonizan para obtener  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Esta metodología suele sufrir, en ausencia de inducción del sustrato, de baja estereoselectividad que suele ser superada usando inductores asimétricos que funciona en conjunto con los ácidos de Lewis. El grupo de Campagne, que ha estudiado extensamente esta metodología,<sup>21</sup> en su síntesis de la lactona de Prelog-Djerassi (Esquema 3A),<sup>22</sup> preparó el intermediario avanzado **26** mediante la adición del silil dienol **25** sobre el aldehído **24** en presencia del catalizador de Carreira (CuF•(*S*)-tolBinap). Otro ejemplo reciente lo encontramos en la síntesis de Wang de la tarchonantuslactona (Esquema 3B),<sup>23</sup> en la que se obtiene la lactona intermediaria **29** usando Ti(*i*-PrO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como ácido de Lewis.

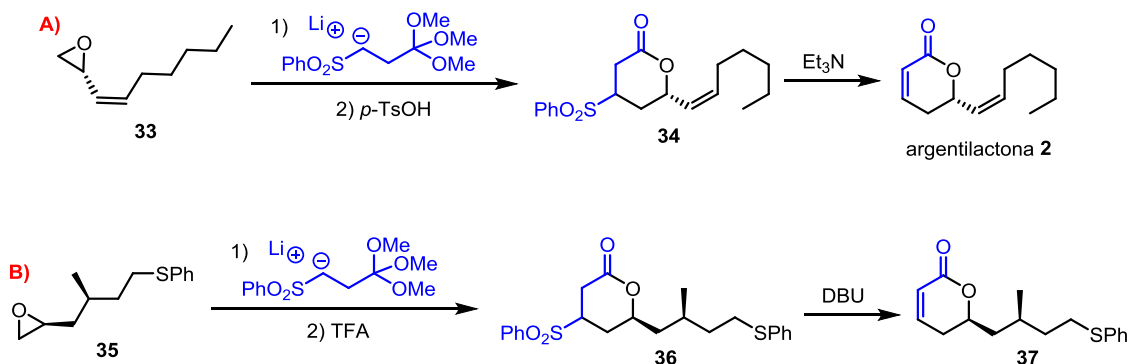
En el Esquema 3C se muestra el paso final de la síntesis de la (*S*)-dihidroxicavaina (**32**) de Feng<sup>24</sup> a partir del dieno de Brassard **30** y el aldehído **31**. Si bien esta reacción puede ocurrir mediante un mecanismo de adición viníloga de Mukaiyama, también lo puede hacer mediante un mecanismo de hetero Diels-Alder. Se ha demostrado que cuando se usan silil dienoles de éster  $\beta$ -alcoxilados como sustratos, es posible que ocurran ambos mecanismos de reacción, a  $-78$  °C se favorecerá la adición viníloga, mientras que a temperaturas mayores a  $0$ °C se favorecerá la hetero Diels-Alder.<sup>25</sup>



**Esquema 3.** Adición vinílica de Mukaiyama para obtener  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. A) Síntesis del intermediario **26** de Campagne, B) síntesis del intermediario **29** de Wang y C) síntesis de la (*S*)-dihidroxicavaina (**32**) de Feng.

#### 1.2.4 LACTONIZACIÓN DE GHOSEZ

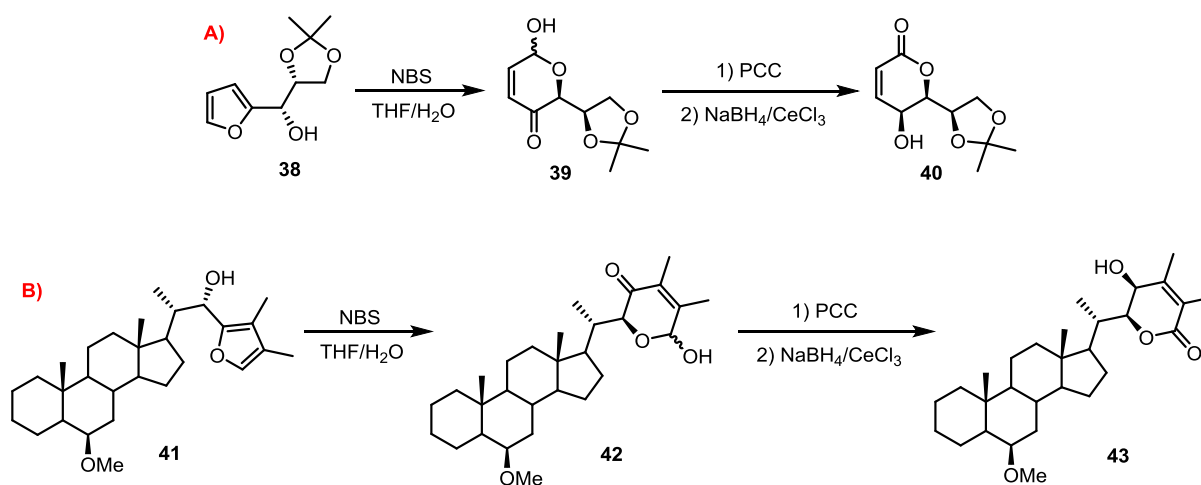
La lactonización de Ghosez involucra la adición del anión 3-fenilsulfonilortopropionato de metilo sobre un epóxido para construir un aducto de ortoéster, que posteriormente es desprotegido en medio ácido, permitiendo la lactonización y formando una  $\delta$ -lactona  $\beta$ -sulfonilada. Ésta es tratada en medio básico para eliminar bencensulfinato y así formar la  $\alpha,\beta$ -insaturación. Este método, que fue originalmente empleado para la preparación de la argenticlactona (**2**) (Esquema 4A),<sup>26</sup> también ha sido empleado para la obtención de otros productos naturales.<sup>27</sup> Entre estos la laulimalida sintetizada por el grupo de Mulzer (Esquema 4B),<sup>28</sup> en la que se preparó el intermediario avanzado **37** a partir de la adición del anión del 3-fenilsulfonilortopropionato de metilo sobre el epóxido **35**.



**Esquema 4.** Lactonización de Ghosez seguida del tratamiento básico para obtener  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. A) Síntesis de la argenticlactona (**2**) de Ghosez y B) síntesis del intermediario **37** de Mulzer.

### 1.2.5 A PARTIR DE FURANOS

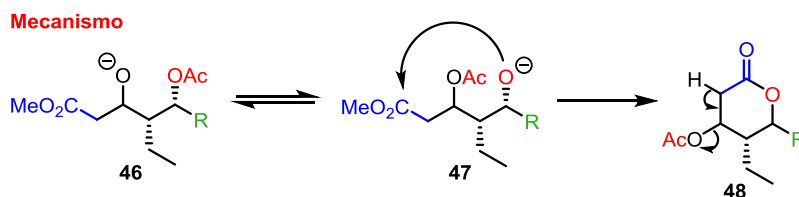
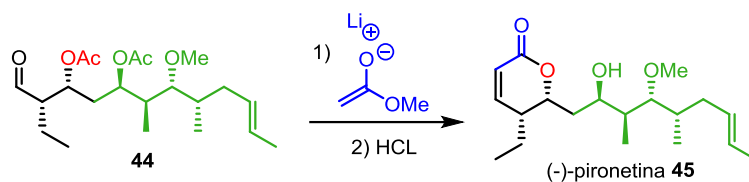
La oxidación de furanos 2-hidroximetilados a sus correspondientes 6-hidroxi-2*H*-piran-3(6*H*)-onas<sup>29</sup> y su posterior transformación a  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, es una metodología ampliamente usada para obtener diversos productos naturales. Mediante esta secuencia de tres pasos, que incluye la oxidación del furano 2-hidroximetilado **38** con NBS en medio acuoso para obtener la 6-hidroxi-2*H*-piran-3(6*H*)-ona **39**, su posterior oxidación con PCC y reducción en condiciones de Luche para obtener el intermediario **40** (Esquema 5A), Honda logró preparar diversos productos naturales.<sup>30,31</sup> Otro ejemplo interesante aportado por Honda, es encontrado en la síntesis de la minabeolida-3 (Esquema 5B),<sup>32</sup> en la que la  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada del intermediario esteroideal avanzado **43**, es obtenida a partir del furano **41**.



**Esquema 5.** Síntesis de  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a partir de furanos. A) Síntesis del intermediario **40** de Honda y B) síntesis del intermediario **43** de Honda.

### 1.2.6 ANILLACIÓN DE KECK

En el último paso de la síntesis de la (-)-pironetina **45** de Keck,<sup>33</sup> se reportó una anillación que condujo a la formación de la lactona insaturada del producto natural. Esta reacción, mostrada en el Esquema 6, consiste en la adición del enolato de litio del acetato de metilo sobre el  $\beta$ -hidroxialdehído **44**, posteriormente sucede una migración del grupo acetilo en  $\beta$  que permite la lactonización. Finalmente ocurre la eliminación del acetato de la lactona para formar la insaturación de **45**.



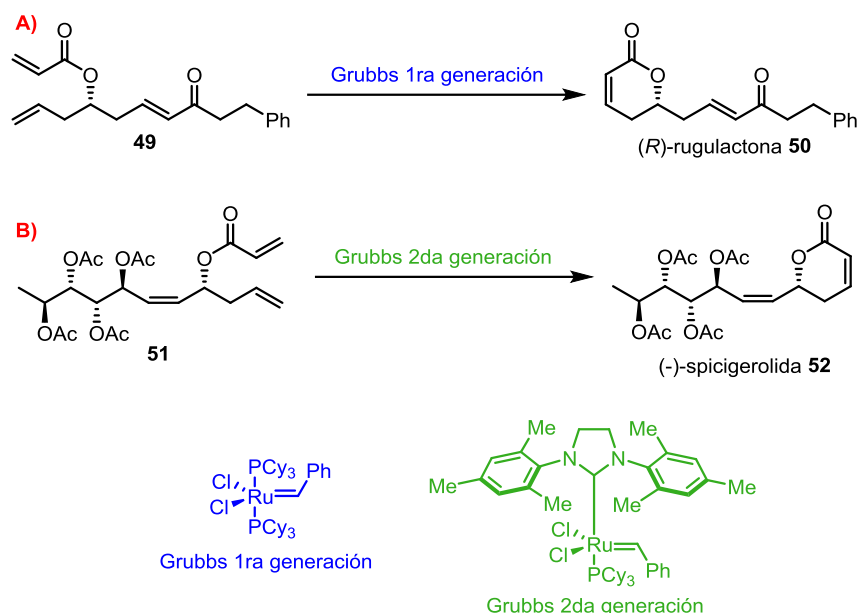
**Esquema 6.** Síntesis de la (-)-pironetina mediante anillación de Keck.

### 1.2.7 METÁTESIS DE CIERRE DE CICLO

El desarrollo de nuevas metodologías prácticas de alilaciones y crotilaciones con alta estereoselectividad, ha contribuido a la proliferación de síntesis de productos naturales mediante la metátesis de cierre de ciclo (RCM por sus siglas en inglés), convirtiéndose ésta en la metodología más ampliamente utilizada. Los ésteres de acrilóilo de alcoholes homoalílicos son tratados con diversos catalizadores para metátesis de olefinas, preparando así las  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

En el Esquema 7 se muestran algunos ejemplos de la gran vastedad de síntesis reportadas de productos con actividad farmacológica preparados mediante este método. El último paso en las síntesis de la (*R*)-rugolactona (**50**) de Yadav<sup>34</sup> y la (-)-spicigerolida (**52**) de Garcia,<sup>35</sup> muestran el uso de los catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación respectivamente para la RCM (Esquema 7).





**Esquema 7.** Metátesis de cierre de ciclo para obtener  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. A) Síntesis de la (*R*)-rugulactona (**50**) de Yadav y B) síntesis de la la (-)-spicigerolida (**52**) de Garcia.

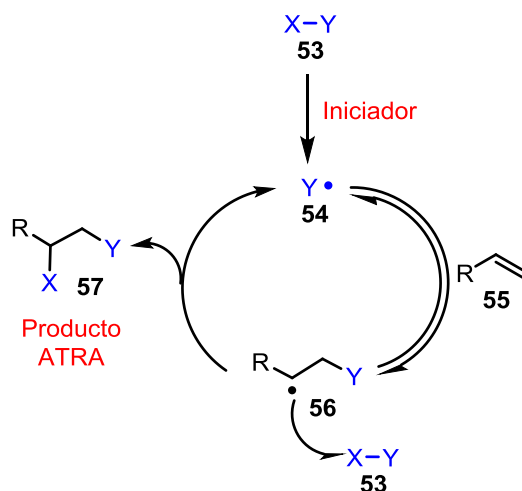
Como hemos visto, existe una gran variedad de métodos para acceder a las  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, desafortunadamente todas ellas requieren sustratos altamente funcionalizados previo al paso de lactonización, es por ello que a continuación proponemos una metodología nueva basada en la química de radicales libres que nos permitirá acceder a estas estructuras a partir de sustratos sencillos.

### 1.3 REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE ÁTOMO

La adición anti-Markovnikov de HBr sobre olefinas asimétricas en presencia de oxígeno o peróxidos, descubierta por Kharasch y colaboradores, llamada originalmente *el efecto peróxido*,<sup>36,37</sup> sentó las bases para el desarrollo y proliferación de las reacciones radicalarias de transferencia de átomo, conocidas como reacciones ATRA por sus siglas en inglés (Atom Transfer Radical Addition).

Estos procesos ofrecen la posibilidad de difuncionalizar olefinas con una alta economía atómica, pues se forman dos enlaces en la misma reacción y todos los átomos de los sustratos se encuentran en el producto. Además, los productos difuncionalizados obtenidos son sustratos valiosos en síntesis, pues pueden ser usados en reacciones posteriores, tanto radicalarias como iónicas. Se ha reportado el uso de reacciones ATRA para la formación de enlaces C-C, C-Si, C-Ge, C-Se, C-S, C-P y C-halógeno razones por las cuales se han convertido en herramientas poderosas y recurrentes en síntesis orgánica.<sup>38,39</sup>

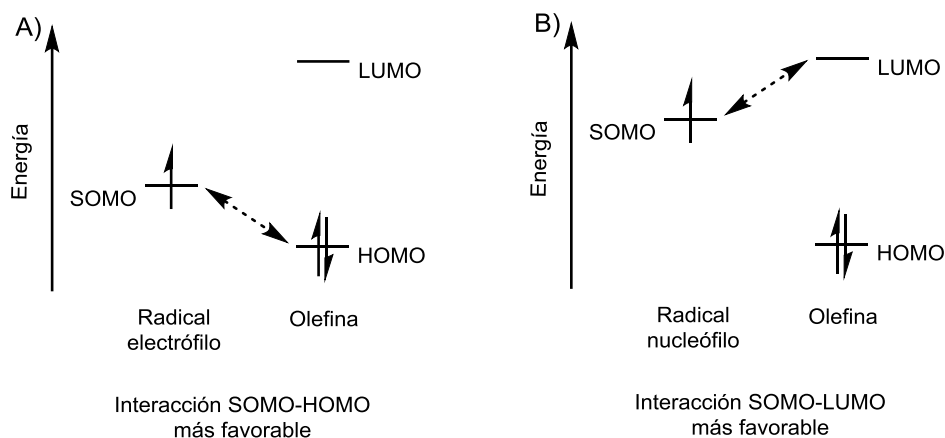
Como se puede observar en el Esquema 8, el mecanismo general de estas reacciones comienza con la formación de un radical inicial **54** a partir de un precursor radicalario **53** por medio de un proceso de iniciación (generalmente térmico o fotoquímico) que permite su ruptura homolítica. El radical **54** se adiciona sobre el enlace doble de **55** para generar el radical final **56** (reacción reversible), que, a través de una sustitución homolítica sobre el precursor radicalario **53**, da lugar al producto de transferencia de átomo **57** y a la regeneración del radical inicial **54** (reacción irreversible), lo que permite la continuación del proceso en cadena.<sup>40,41</sup>



**Esquema 8.** Mecanismo general de reacciones de transferencia de átomo.

Es importante recalcar que una reacción ATRA exitosa habrá de cumplir que el radical inicial **54** sea más estable que el radical final **56**, de forma tal que este último reaccione rápidamente con el precursor radicalario **53** (proceso irreversible) y se reinicie el ciclo de reacción, permitiendo la propagación de la reacción en cadena.<sup>40,41</sup>

Además, cabe destacar el papel que juega la afinidad electrónica entre el radical inicial **54** y el sistema insaturado **55** que captura dicho radical, conocida como *efectos polares*, dicha afinidad depende del entorno químico de estas especies. En general, se puede predecir con bastante certeza que los radicales electrófilos (con orbitales SOMO de baja energía) se adicionan más rápidamente sobre olefinas ricas en electrones (interacción SOMO-HOMO más favorable, Esquema 9A), mientras que los radicales nucleófilos (con orbitales SOMO de alta energía) lo hacen sobre olefinas pobres en electrones (interacción SOMO-LUMO más favorable, Esquema 9B).<sup>41</sup>



**Esquema 9.** Interacciones de orbitales frontera entre radical y olefina. A) Radical electrófilo con SOMO de baja energía y B) Radical nucleófilo de alta energía.

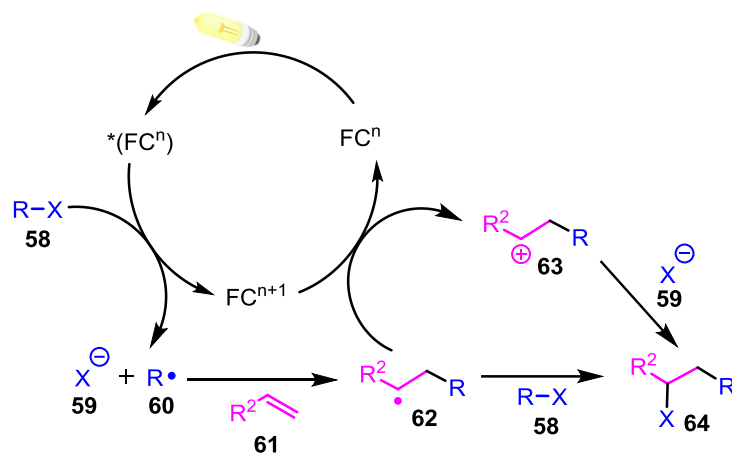
#### 1.4 CATÁLISIS FOTOREDOX EN REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE ÁTOMO

La forma clásica de iniciación de un proceso ATRA entre un haluro de alquilo y una olefina, involucra el uso de iniciadores térmicos como azo-compuestos o peróxidos.<sup>42</sup> Sin embargo, durante la década pasada fuimos testigos del auge de las metodologías de iniciación ATRA por medio de catálisis fotoredox, que requieren el uso de fotocatalizadores (FC) que permitan la transformación de la energía lumínica en energía química.<sup>43</sup> Usualmente, los fotocatalizadores son complejos metálicos de Cu(I), Ru(II) e Ir(III), aunque también se ha reportado el uso de colorantes orgánicos libres de metales para este fin.<sup>39,44</sup>

El uso cada vez más difundido de estos procesos nos permite agregarle a las ya varias virtudes de las reacciones ATRA, la posibilidad de no usar reactivos como peróxidos o hidruro de tributil estaño, que son difíciles de eliminar, y en su lugar, emplear cantidades subestequiométricas de catalizador y condiciones suaves de reacción que evitan la descomposición o formación de subproductos.<sup>44,45</sup>

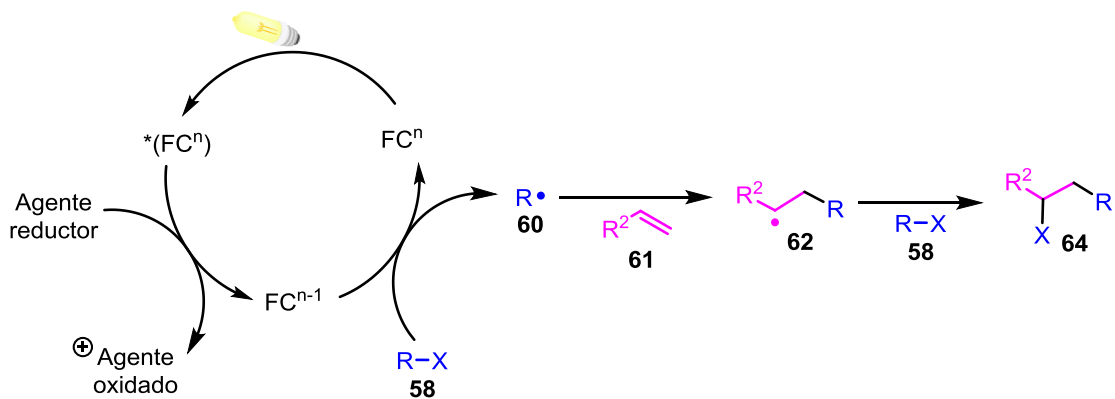
Existen dos metodologías a través de las cuales se lleva a cabo una reacción ATRA mediante catálisis fotoredox. La primera es vía *desactivación oxidativa del estado excitado del fotocatalizador* (Esquema 10), en la cual la reacción comienza con la activación de fotocatalizador en su estado basal  $FC^n$  por medio de la irradiación de luz para pasar a un estado excitado  $^*(FC^n)$ . Este último, mediante un proceso de transferencia monoeléctronica se oxida para formar  $FC^{n+1}$  y reduce al halogenuro de alquilo **58**, obteniéndose el radical anión correspondiente que posteriormente se fragmenta para obtener el anión **59** y el radical **60** que es atrapado por la olefina **61**, originándose el radical **62**.<sup>39,43-46</sup>

Finalmente, como se muestra en el Esquema 10, para la terminación de la reacción se presentan dos posibilidades: 1) la oxidación del radical **62** por la forma oxidada del fotocatalizador  $FC^{n+1}$  mediante otro proceso de transferencia monoeléctronica, lo cual permite la reincorporación de  $FC^n$  al ciclo catalítico y la formación del catión **63** que posteriormente atrapa al anión **59** para formar el producto ATRA **64**, y 2) la transferencia del átomo de halógeno entre **62** y **58** para obtener **64**.<sup>39,43-46</sup>



**Esquema 10.** Mecanismo de catálisis fotoredox en procesos ATRA mediante *desactivación oxidativa del fotocatalizador*.

El segundo mecanismo posible se denomina *desactivación reductiva del estado excitado del fotocatalizador* (Esquema 11). En ésta, el fotocatalizador en su estado excitado  $*(FC^n)$  es reducido por un agente reductor de sacrificio usado en cantidades estequiométricas (usualmente aminas o ascorbato de sodio) para obtener la forma reducida del fotocatalizador  $FC^{n-1}$ . Este último reduce al halogenuro de alquilo **58** vía transferencia monoeléctrica, lográndose la reincorporación de fotocatalizador en su estado basal  $FC^n$  al ciclo catalítico y la generación del radical **60**, que se adiciona a la olefina **61** para dar lugar al radical **62**. Finalmente, esta última especie reacciona con **58** para generar el producto ATRA **64**.<sup>39,43-46</sup>

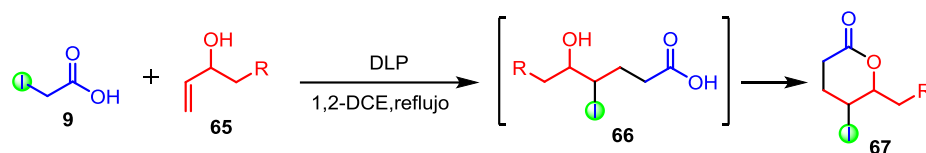


**Esquema 11.** Mecanismo de catálisis fotoredox en procesos ATRA mediante *desactivación reductiva del fotocatalizador*.

## 1.5 YODOLACTONIZACIÓN RADICALARIA INTERMOLECULAR

### 1.5.1 INICIACIÓN TÉRMICA

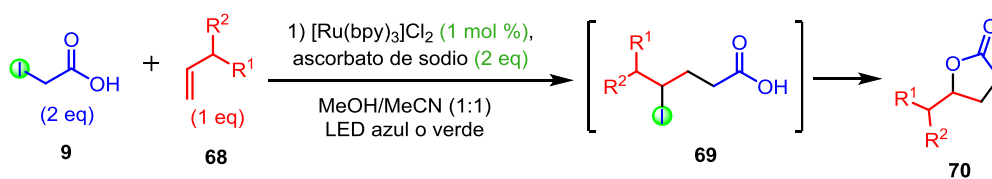
Recientemente, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una yodolactonización intermolecular formal que permite la preparación de  $\gamma$ -yodo  $\delta$ -lactonas a través de una adición radicalaria de transferencia de átomo (ATRA).<sup>47</sup> El tratamiento de alcoholes alílicos **65** y ácido yodoacético **9** con peróxido de dilauroilo (DLP) como iniciador, en reflujo de 1,2-dicloroetano (1,2-DCE), permite la formación de hidroxiacidos  $\gamma$ -yodados **66** que, mediante una lactonización *in situ* catalizada por ácido, ciclan para obtener  $\gamma$ -yodo  $\delta$ -lactonas **67** (Esquema 12). La lactonización está favorecida debido al uso de exceso de ácido yodo acético con respecto al alcohol alílico (relación 2:1).



**Esquema 12.** Formación de  $\gamma$ -yodo  $\delta$ -lactonas mediante nuestra aproximación térmica.

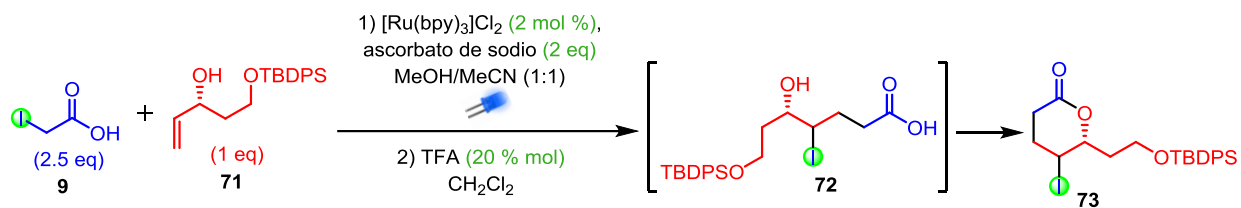
### 1.5.2 VERSIÓN FOTOREDOX

Recientemente, el grupo de Kokotos reportó la síntesis de  $\gamma$ -lactonas **70** mediante una aproximación ATRA fotoredox,<sup>48</sup> usando  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  como catalizador fotoredox, ascorbato de sodio como reductor estequiométrico y luz LED azul o verde (Esquema 13). Esta metodología involucra la formación del  $\alpha$ -radical del ácido yodoacético **9** mediante un proceso fotoredox y su adición sobre olefinas **68**, obteniéndose ácidos  $\gamma$ -yodados **69** que lactonizan mediante la sustitución de yodo por el carboxilo. En este caso, la ciclación está favorecida por el medio básico generado por el ascorbato de sodio, empleado en exceso.



**Esquema 13.** Síntesis de Kokotos de  $\gamma$ -lactonas.

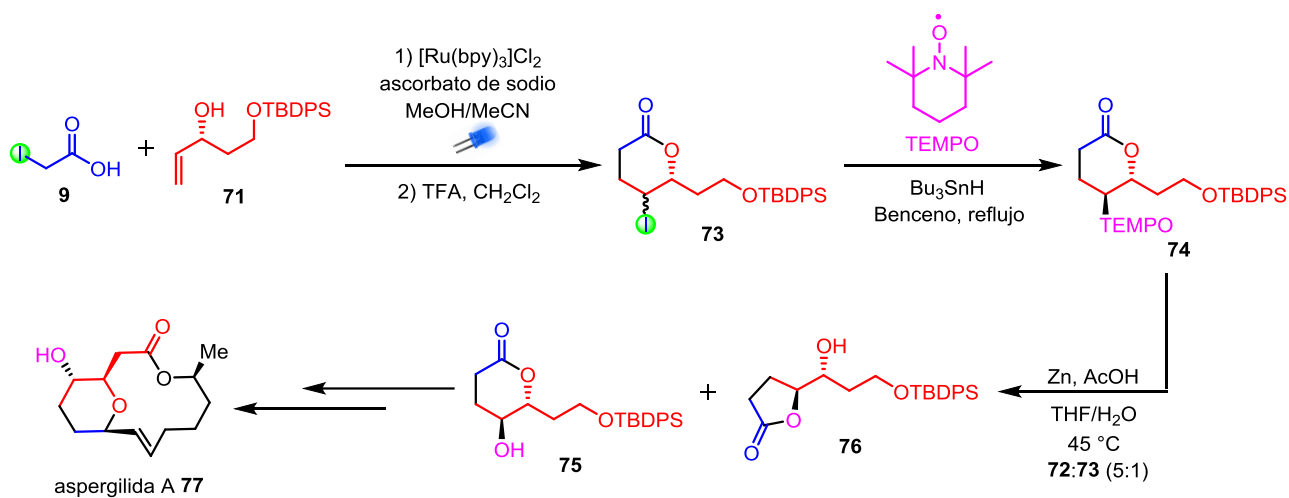
Con base en la investigación de Kokotos, nuestro grupo de investigación recientemente reportó, dentro de la síntesis de la aspergillida A, la preparación de una  $\gamma$ -yodo  $\delta$ -lactona siguiendo una metodología similar con ligeras modificaciones.<sup>49</sup> Al igual que Kokotos, se usó  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ , ascorbato de sodio y luz LED azul (Esquema 14). Esta reacción es mecanísticamente similar a la aproximación de Kokotos, obteniéndose también un aducto  $\gamma$ -yodado **72** que podría ciclar para también obtener  $\gamma$ -lactonas. Para evitar la  $\gamma$ -ciclación se usó un exceso de ácido yodoacético **9**, de modo que, al igual que en nuestra aproximación térmica, el medio ácido favoreciera la  $\delta$ -ciclación, obteniéndose la  $\delta$ -lactona **73**.



**Esquema 14.** Síntesis  $\gamma$ -yodo  $\delta$ -lactonas mediante nuestra aproximación fotoredox.

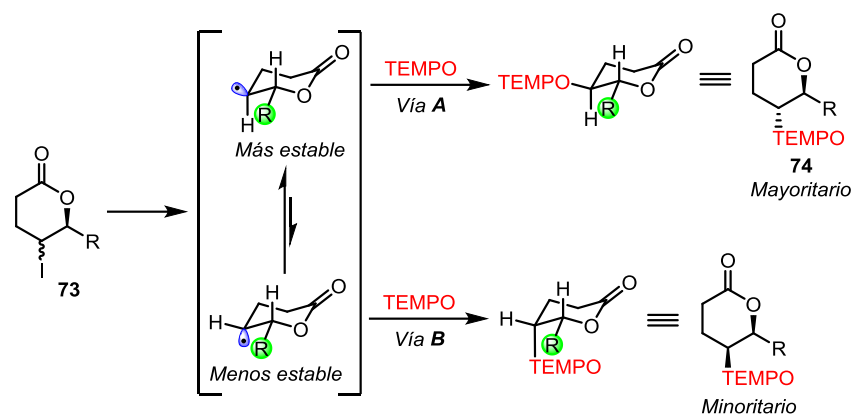
### 1.5.3 TRABAJO PREVIO REALIZADO: SÍNTESIS DE LA ASPERGILIDA A

Como se mencionó anteriormente y se observa en el Esquema 15, nuestro grupo de investigación recientemente reportó la preparación de la aspergillida A **77**,<sup>49</sup> en la que durante los primeros pasos de síntesis se empleó la versión fotoredox de nuestra yodolactonización intermolecular para obtener la  $\gamma$ -yodo  $\delta$ -lactona **73**. A partir de esta última, haciendo uso de otra metodología desarrollada por nuestro laboratorio, en la cual se intercambió el átomo de yodo de **72** por el radical persistente TEMPO, se preparó el intermediario **74**. El grupo TEMPO de **74** fue subsecuentemente reducido con zinc en ácido acético, obteniéndose el alcohol **75** (mayoritario) y **76** (minoritario), con una relación 2:1, siendo **76** producto de la translactonización intramolecular de **75**. El alcohol **75**, tras varios pasos de reacción, fue convertida en la aspergillida A **77**, consiguiéndose su síntesis total.



**Esquema 15.** Síntesis total de la aspergillida A **77**.

Cabe destacar que la  $\gamma$ -yodo  $\delta$ -lactona **73** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros 1:1 y a partir de ésta, una vez que se ha intercambiado el yoduro por TEMPO, se observó mayoritariamente el diastereomero **74** (relación de diastereomeros 5:1). Esto es debido a que, como se muestra en el Esquema 16, el radical formado a partir de **73**, cuyo conformero más estable tiene al electrón desapareado en orientación ecuatorial, conduce mayoritariamente al diastereoisómero **74**.



**Esquema 16.** Diastereoselectividad observada en el intercambio por TEMPO.

Como se ha mostrado, las reacciones ATRA sumadas a la catálisis fotoredox, son herramientas poderosas para la síntesis orgánica, razón por la cual nuestro grupo de investigación ha centrado su atención en ellas. En los siguientes capítulos de este trabajo mostraremos el uso y practicidad de las metodologías basadas en estas herramientas y desarrolladas en nuestro laboratorio, mediante la síntesis de diversos productos naturales.

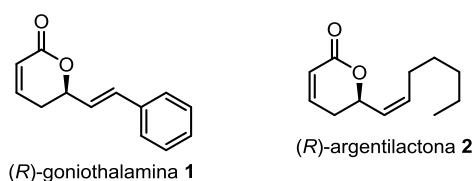
## **2. SÍNTESIS DE LA (*R*)-GONIOTHALAMINA Y (*R*)-ARGENTILACTONA**



## 2.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LA (R)-GONIOTHALAMINA Y LA (R)-ARGENTILACTONA

La (R)-goniothalamina (**1**) (Figura 2) fue aislada por primera vez de la corteza seca de la *Cryptocarya caloneura*,<sup>50</sup> aunque también se ha aislado de la *Cryptocarya moschata*,<sup>51</sup> *Bryonopsis laciniosa*,<sup>52</sup> *Alyxia schlechteri*<sup>53</sup> y varias otras especies de *Goniothalamus*.<sup>54</sup> Se han encontrado diversas actividades farmacológicas para este compuesto, como antimicrobiana,<sup>55</sup> antiinflamatoria,<sup>56</sup> antinociceptiva<sup>57</sup> y anticancerígena, observándose actividad citotóxica *in vitro* contra varias líneas celulares cancerígenas como: MCF-7, T47D y MDA-MB-231 (cáncer de mama), células HeLa (cáncer cervical), HGC-27 (cáncer gástrico), HL-60 (leucemia) y Caov-3 (cáncer de ovario); dicha actividad biológica se debe a la inducción selectiva de la apoptosis en estas líneas celulares.<sup>58-64</sup>

La (R)-argentilactona (**2**) (Figura 2) se aisló por primera vez de los rizomas de la *Aristolochia argentea*,<sup>65</sup> posteriormente también se halló en *Chorisia crispiflora*<sup>66</sup> y *Annona haematanth*.<sup>67</sup> Se ha demostrado que posee actividad como leishmanicida contra *Leishmania amazonensis* similar al del medicamento antimonato de N-metilglucamina.<sup>67</sup> Además, presenta citotoxicidad contra las líneas celulares P-388 (leucemia en ratones),<sup>66</sup> y Jurkat: E6-1 (leucemia).<sup>68</sup>



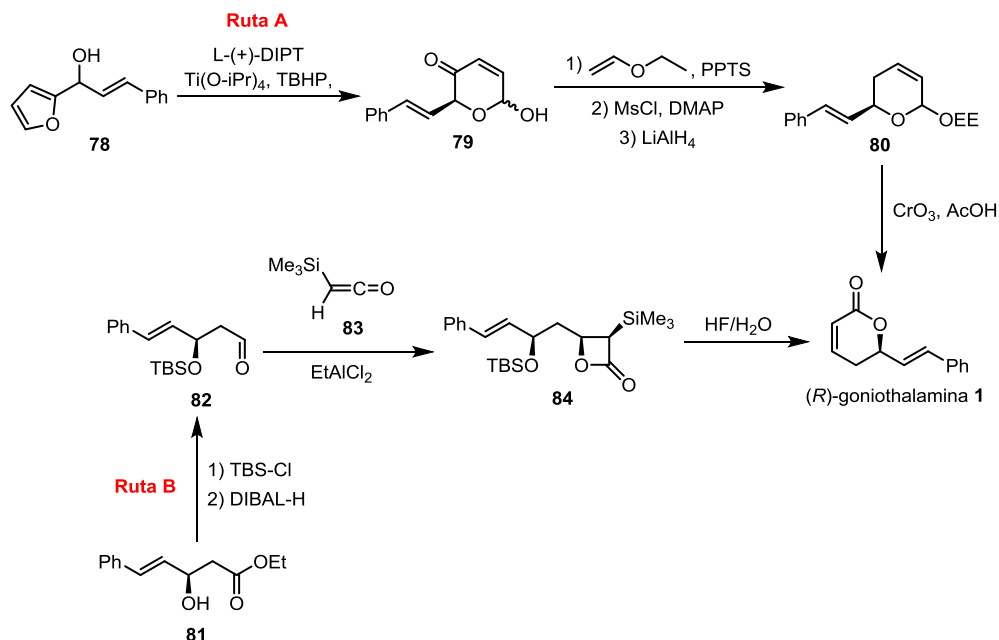
**Figura 2.** Estructuras de la (R)-goniothalamina (**1**) y la (R)-argentilactona (**2**).

## 2.2 SÍNTESIS PREVIAS DE LA (R)-GONIOTHALAMINA Y LA (R)-ARGENTILACTONA

Gracias a la amplia variedad de actividades biológicas mostradas por la (R)-argentilactona (**2**) y especialmente por la (R)-goniothalamina (**1**), debido a su extraordinaria actividad anticancerígena que actualmente sigue siendo extensamente estudiada,<sup>69-71</sup> se han desarrollado una gran cantidad de síntesis efectuadas a través de diversas metodologías. A continuación, se mostrarán las que a nuestra consideración, son las más relevantes.

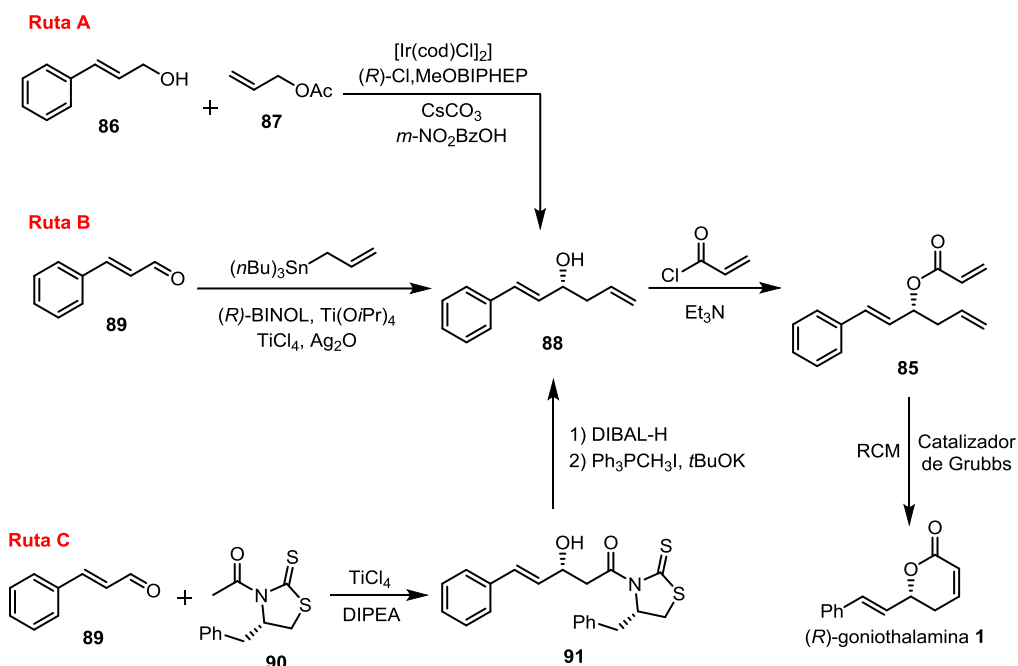
### 2.2.1 SÍNTESIS PREVIAS DE LA (R)-GONIOTHALAMINA

El grupo de Pan<sup>72</sup> consiguió preparar la (R)-goniothalamina (**1**) partiendo del alcohol conocido **78** (Esquema 17, ruta A), que por medio de un ordenamiento de Achmatowicz con resolución cinética permitió la preparación de la enona **79**, que fue transformada al acetal **80**. Finalmente, el compuesto **80** fue oxidado para obtener **1**. Pons<sup>73</sup> reportó el uso del alcohol conocido **81** como punto de partida (Esquema 17, ruta B), la protección del hidroxilo y reducción del éster permitió la preparación del aldehído **82**, que fue tratado con la cetena **83**, obteniéndose la  $\beta$ -lactona **84**, cuyo tratamiento con una solución acuosa de ácido fluorhídrico permitió la expansión del anillo para obtener la (R)-goniothalamina (**1**).



**Esquema 17.** Obtención de la (*R*)-goniothalamina (**1**) reportada por Pan (Ruta A) y Pons (Ruta B).

Como se mencionó en el capítulo anterior, el método más usado para la construcción de lactonas insaturadas es la metátesis de cierre de ciclo (RCM). En consecuencia, esta estrategia ha sido utilizada en varias síntesis de la (*R*)-goniothalamina (**1**), utilizando el dieno **85**<sup>74, 75-78</sup> como intermediario sintético clave. Para obtener **85**, O'Doherty<sup>75</sup> usó alil acetato **87** para efectuar una alilación de Krishe sobre el alcohol **86**, obteniendo el alcohol homoalílico **88** (Esquema 18, ruta A). Este mismo compuesto fue preparado por el grupo de Pilli<sup>74</sup> mediante una alilación de Maruoka sobre el cinamaldehído **89** con alil tributilestaño (Esquema 18, Ruta B). Otra aproximación para la obtención de **88** fue realizada por Yadav (Esquema 18, ruta C),<sup>76</sup> que obtuvo este intermediario mediante una reacción aldólica entre el cinamaldehído **89** y la tioazolidintiona **90** para preparar el intermediario **91**, que posteriormente fue transformado en el alcohol homoalílico **88** a través de la reducción con DIBAL-H y subsecuente olefinación de Wittig del aldehído resultante. Finalmente, en todos los casos **88** fue tratado con cloruro de acrililo para conseguir el intermediario **85**, cuyo tratamiento con catalizador de Grubbs permitió la conversión a la (*R*)-goniothalamina (**1**).

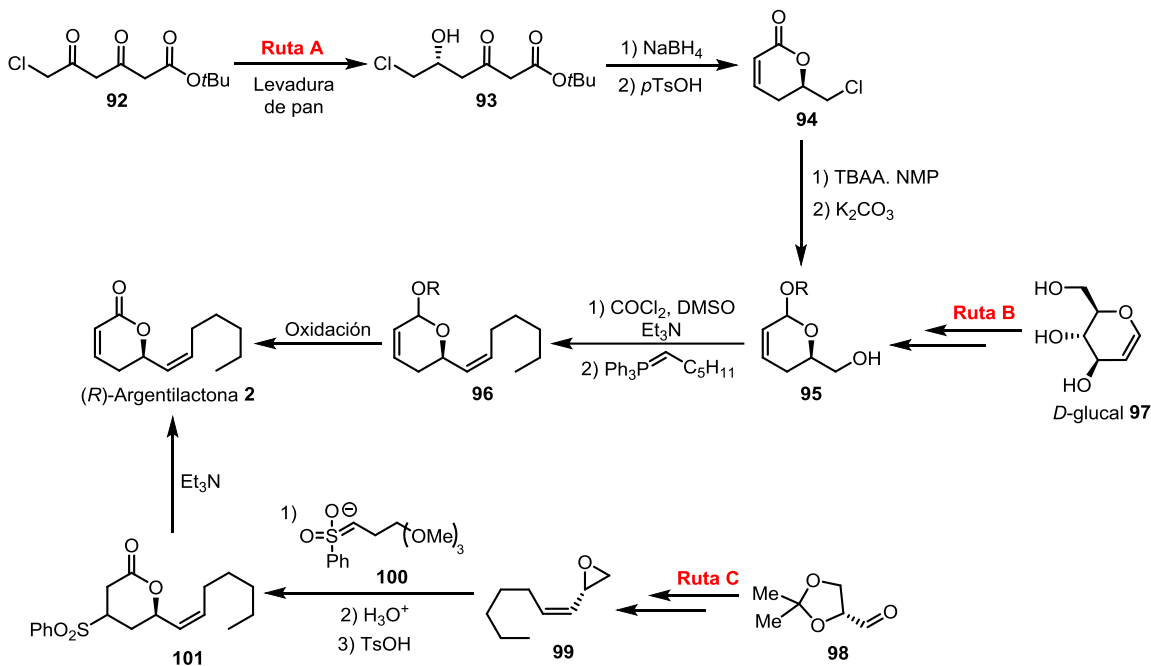


**Esquema 18.** Obtención de la (*R*)-goniothalamina (**1**) reportada por O’Doherty (Ruta A), Pilli (Ruta B) y Yadav (Ruta C).

### 2.2.2 SÍNTESIS PREVIAS DE LA (*R*)-ARGENTILACTONA

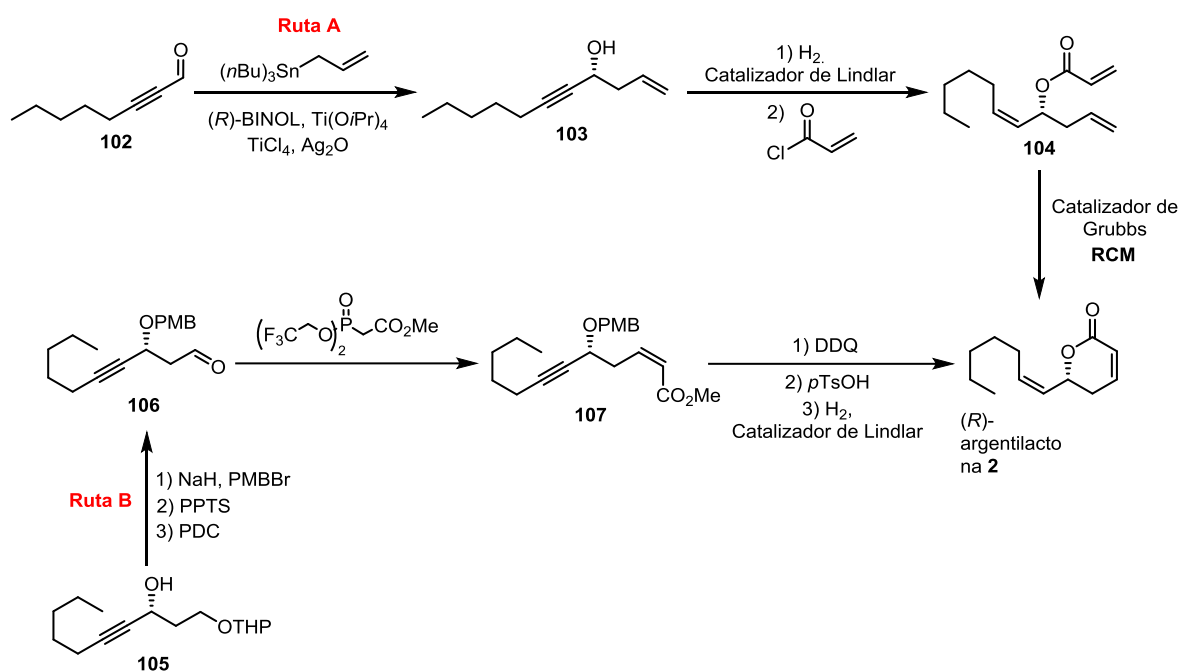
En la síntesis reportada por Enders,<sup>79</sup> el centro asimétrico de la (*R*)-argentilactona (**2**) fue instalado mediante la reducción enantioselectiva de la  $\alpha$ -clorocetona **92** al alcohol **93** con levadura de pan (Esquema 19, ruta A). Después, por medio de la reducción de grupo ceto de **93**, lactonización y posterior deshidratación, se formó la lactona **94**. Posteriormente, **94** fue transformada en el acetal **95**, a través de la reducción y subsecuente protección del lactol generado, además del reemplazo del cloruro por un hidroxilo mediante el tratamiento con acetato de tetrabutilamonio (TBAA) y *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), seguido de la hidrólisis del éster recién formado. El alcohol **95** fue oxidado al aldehído correspondiente, sobre el cual se realizó una reacción de Wittig para obtener la olefina **96** que posteriormente fue transformada en **2** vía la hidrólisis del acetal protegido y su posterior oxidación.

También se ha conseguido generar el centro asimétrico mediante el uso del acervo quiral, como lo hizo Voelter (Esquema 19, ruta B),<sup>80</sup> que usó el *D*-glucal **97** como materia prima. Mediante una serie de reacciones, **97** fue transformado en el acetal **95**, concluyendo su síntesis de una manera similar a la ya mencionada. Ghosez<sup>26</sup> consiguió la síntesis de este producto natural a partir del aldehído conocido **98** (Esquema 19, ruta C), que tras varias reacciones fue convertido en el epóxido **99** y se hizo reaccionar con el anión **100** para preparar, tras algunos tratamientos ácidos, la lactona **101**, cuya reacción con trietilamina condujo a la (*R*)-argentilactona (**2**).



**Esquema 19.** Obtención de la (*R*)-argentilactona (**2**) reportada por Enders (ruta A), Voelter (ruta B) y Ghosez (ruta C).

Pilli y colaboradores,<sup>74</sup> obtuvieron este producto natural a partir de la alilación enantioselectiva de Maruoka del 2-butinal **102** (Esquema 20, ruta A), para obtener el alcohol propargílico **103** que fue hidrogenado y tratado con cloruro de acilo para obtener el éster **104**. Finalmente, este último fue sometido a una metátesis de cierre de ciclo para obtener **2**. Otra estrategia similar en la que se usó un alquino como punto de partida es la empleada por Sabitha (Esquema 20, ruta B),<sup>81</sup> en la que se usó el alcohol propargílico conocido **105** para preparar el aldehído **106**. Posteriormente, mediante una reacción de Horner–Wadsworth–Emmons, se obtuvo la olefina **107** que, tras la hidrogenación del alquino, la remoción del grupo protector *p*-metoxibencilo y la lactonización, fue convertido en la (*R*)-argentilactona (**2**).



**Esquema 20.** Obtención de la (*R*)-argenilactona (**2**) reportada por Pilli (Ruta A) y Sabitha (Ruta B).

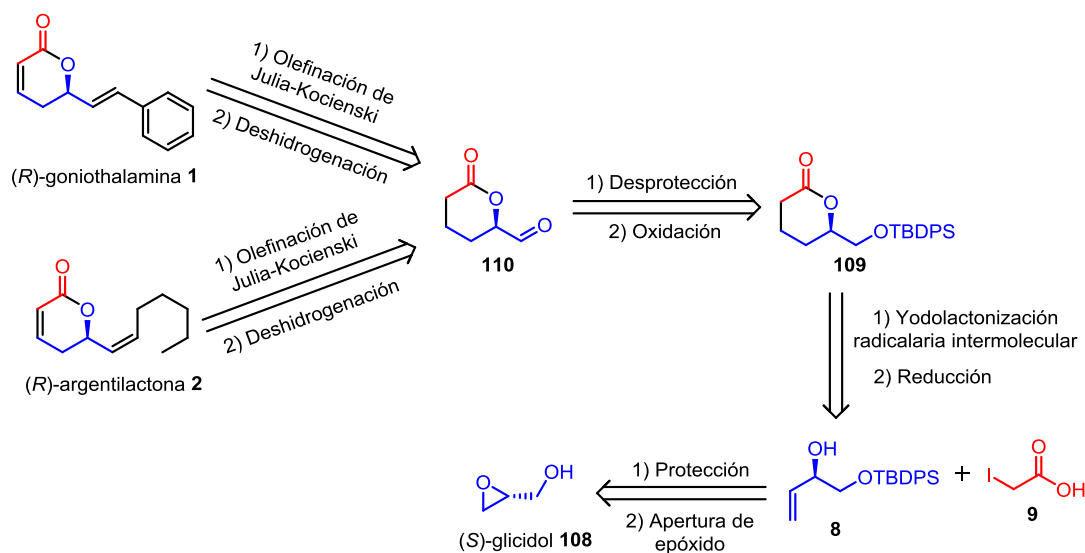
Como hemos mostrado, la (*R*)-goniothalamina (**1**) y la (*R*)-argenilactona (**2**) son productos ampliamente estudiados que han despertado el interés de muchos grupos de investigación a causa de su actividad farmacológica. Es por ello que decidimos proponer una nueva ruta de síntesis en la cual podamos preparar **1** y **2** a partir de un intermediario común.

### 2.3 OBJETIVO

Sintetizar la (*R*)-goniothalamina (**1**) y la (*R*)-argenilactona (**2**) a partir de un intermediario común, usando como paso clave nuestra reacción de yodolactonización radicalaria y haciendo uso de una estrategia de acervo quiral para incorporar el centro asimétrico de ambos compuestos.

### 2.4 ESTUDIO RETROSINTÉTICO

Como se muestra en el Esquema 21, las síntesis de la (*R*)-goniothalamina (**1**) y la (*R*)-argenilactona (**2**) se llevarán a cabo de manera divergente mediante las olefinaciones pertinentes sobre el aldehído **110** (una reacción de Julia-Kocienski para **1** y una reacción de Wittig para **2**, seguido de una deshidrogenación para formar la insaturación en  $\alpha,\beta$ ). El aldehído **110** se obtendrá a partir de la desprotección y posterior oxidación del alcohol protegido **109** que será producto de la yodolactonización radicalaria intermolecular entre el ácido yodoacético **9** y el alcohol alílico **8**. Este último se conseguirá como resultado de la protección y subsecuente apertura del anillo del (*S*)-glicidol **108**.

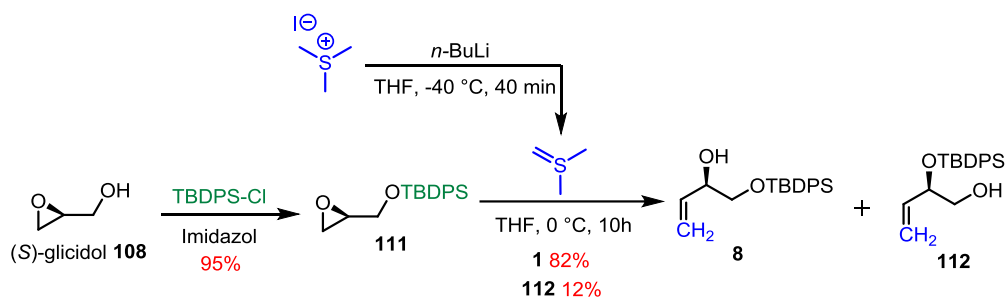


**Esquema 21.** Análisis retrosintético de la (*R*)-goniothalamina (**1**) y la (*R*)-argentic lactona (**2**).

## 2.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 2.5.1 SÍNTESIS DEL ALCOHOL ALÍLICO **8**

La síntesis comenzó siguiendo la metodología descrita en la literatura.<sup>82</sup> Se protegió el grupo hidroxilo del (*S*)-glicidol **108** como el éter de silicio **111** en 95%, al que le fue adicionado el iluro proveniente del tratamiento del yoduro de trimetilsulfonio con *n*-BuLi, preparándose así el alcohol alílico **8** en 82%, acompañado del producto de transposición del grupo protector *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) **112** en 12% (Esquema 22).

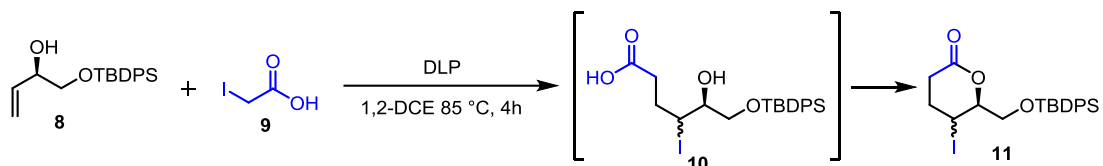


**Esquema 22.** Síntesis del alcohol alílico **8**.

### 2.5.2 SÍNTESIS DE LA YODOLACTONA **11**: METODOLOGÍA DE INICIACIÓN TÉRMICA

El alcohol alílico **8** fue usado para la obtención de la  $\gamma$ -yodo- $\delta$ -lactona **11** mediante nuestra reacción de yodolactonización radicalaria con iniciación térmica (Esquema 23).<sup>47</sup> Para ello, **8** y el ácido yodoacético **9** fueron tratados con peróxido de dilaurilo (DLP), que actúa como iniciador radicalario térmico a 85 °C, haciéndose una primera adición de 30 mol% y subsecuentes adiciones de 10 mol% cada hora hasta

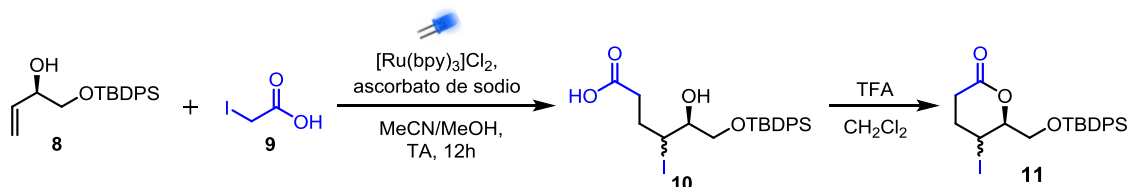
observarse el consumo total de **8**. Se usó una relación estequiométrica **8:9** (1:2), de modo que el exceso de ácido yodoacético **9** favorezca la lactonización del aducto de transferencia de átomo **10** *in situ*, formándose así la lactona **11**, cuyo crudo se empleó en la reacción posterior.



**Esquema 23.** Síntesis de la  $\gamma$ -yodo- $\delta$ -lactona **11** mediante la yodolactonización con iniciación térmica.

### 2.5.3 SÍNTESIS DE LA YODOLACTONA **11**: METODOLOGÍA FOTOREDOX

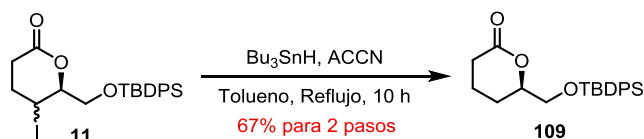
La yodolactona **11** también fue obtenida mediante nuestra metodología fotoredox,<sup>49</sup> como se muestra en el Esquema 24. El alcohol alílico **8** y el ácido yodoacético **9** fueron tratados con el fotocatalizador  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  (usado en 2 mol%) y ascorbato de sodio, que funge como reductor de sacrificio y se usa en cantidades estequiométricas, en presencia de luz LED azul. Mediante esta aproximación no se consiguió la ciclación *in situ* del aducto **10**, probablemente debido a la presencia del ascorbato de sodio, por lo que en un paso posterior (sin necesidad de purificación de **10** y solo reemplazando el disolvente) se usó ácido trifluoroacético (TFA) para obtener **11**. El crudo de reacción de **11** empleó en la reacción posterior.



**Esquema 24.** Síntesis de la yodolactona **11** mediante la metodología fotoredox.

### 2.5.4 SÍNTESIS DE LA LACTONA **109**: REDUCCIÓN RADICALARIA DE LA YODOLACTONA **11** CON HIDRURO DE TRIBUTILESTAÑO

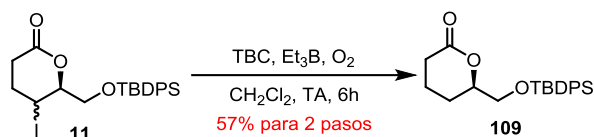
El crudo de reacción de la yodolactona **11**, proveniente de la metodología de iniciación térmica, fue tratado con hidruro de tributilestaño ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) en presencia del iniciador radicalario térmico 1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (ACCN), consiguiéndose así la reducción de **11** para obtener la lactona **109** en 67% (Esquema 25).



**Esquema 25.** Reducción de la yodolactona **11** con  $\text{SnBu}_3\text{H}$  para obtener la lactona **109**.

## 2.5.5 SÍNTESIS DE LA LACTONA **109**: REDUCCIÓN RADICALARIA DE LA YODOLACTONA **11** CON 4-*TERT*-BUTILCATECOL

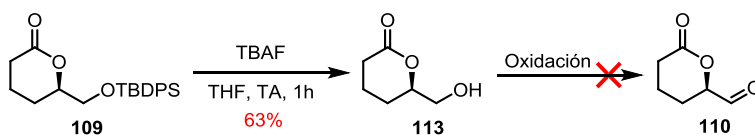
La  $\gamma$ -yodo- $\delta$ -lactona **11** también puede ser reducida radicalariamente sin el uso de reactivos de estaño a través de las condiciones de Renaud (Esquema 26).<sup>83</sup> Para este fin, el crudo de reacción de **11** proveniente de nuestra metodología fotoredox fue tratado con 4-*tert*-butilcatecol (TBC) en presencia de trietilborano (Et<sub>3</sub>B) y oxígeno, obteniéndose **109** en 57%. Cabe destacar que, aunque el rendimiento es menor al obtenido mediante la metodología de iniciación radicalaria seguida de la reducción con SnBu<sub>3</sub>H, la purificación fue mucho más sencilla debido a la ausencia de subproductos derivados del estaño.



**Esquema 26.** Reducción de la yodolactona **11** con 4-*tert*-butilcatecol para obtener la lactona **109**.

## 2.5.6 INTENTOS DE OLEFINACIÓN DEL ALDEHÍDO **110**

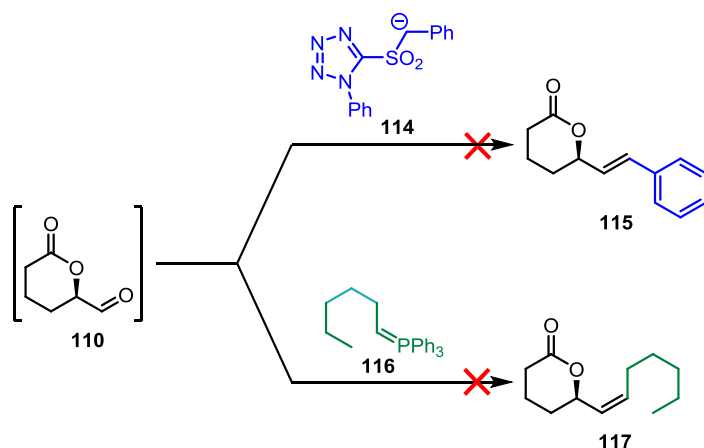
Una vez obtenida la lactona **109**, se obtuvo el alcohol **113** en 63% mediante la remoción del grupo protector TBDPS usando TBAF (Esquema 27). El alcohol **113** se sometió a diversas condiciones oxidantes para intentar obtener el aldehído **110**. Se probó la oxidación de Swern, ácido 2-yodooxibenzóico (IBX), (Diacetoxiyodo)benceno/TEMPO (DAIB/TEMPO), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivo de Dess-Martin y la oxidación de Parikh–Doering. Aunque las primeras tres condiciones mostraron evidencia espectroscópica de la posible formación de **110** (RMN-<sup>1</sup>H con señales entre 10 y 9 ppm), en ningún caso fue posible aislarlo debido a la inestabilidad del aldehído.<sup>84-86</sup>



**Esquema 27.** Intentos de obtención del aldehído **110**.

Debido a la imposibilidad de aislar **110**, se intentó realizar las olefinaciones pertinentes para la obtención de las olefinas **115** y **117** (Julia-Kocienski y Wittig respectivamente) con el crudo de reacción de los procedimientos cuyos espectros de RMN-<sup>1</sup>H mostraran la posible obtención de **110** (oxidación de Swern, IBX y DAIB/TEMPO). Desafortunadamente, en ningún caso fue posible la obtención de **115** y **117**, observándose como resultado solo mezclas complejas (Esquema 28).

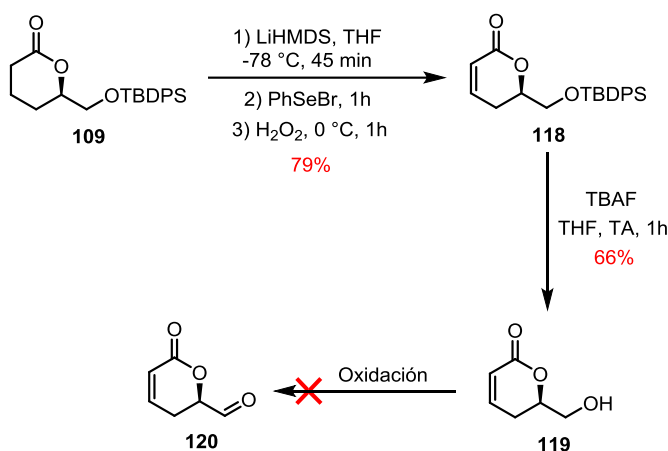




**Esquema 28.** Intentos de obtención de las olefinas **115** y **117**.

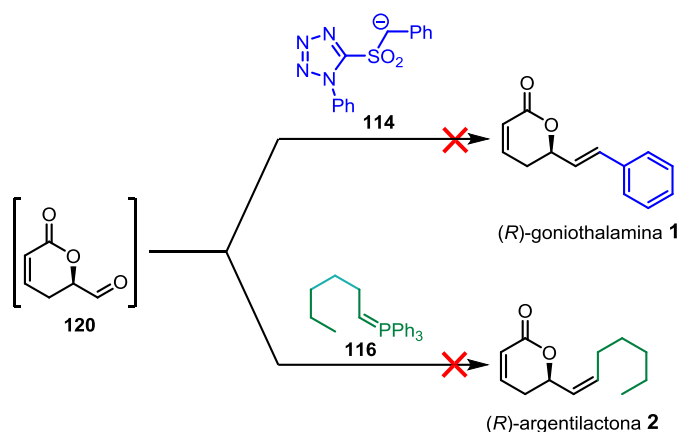
### 2.5.7 PRIMER INTENTO DE OBTENCIÓN DE LA (R)-GONIOTHALAMINA LA (R)-ARGENTILACTONA: OLEFINACIÓN DEL ALDEHÍDO **120**

Para resolver los problemas antes mencionados, y con base en que la obtención de la argentilactona (**2**) a partir del aldehído **120** ya ha sido reportada,<sup>87</sup> se decidió realizar la incorporación temprana de la  $\alpha,\beta$ -insaturación en la lactona **109** mediante la oxidación de su derivado  $\alpha$ -fenilselenilado para la preparación de la lactona insaturada **118** en 79% (Esquema 29). El grupo TBDPS de **118** fue removido por medio del tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), obteniéndose el alcohol **119** en 66%. La oxidación de **119** se intentó con las condiciones que previamente habían mostrado los mejores resultados en la oxidación de **113** (Swern, IBX y DAIB/TEMPO). Desafortunadamente, tampoco se consiguió aislar el aldehído **120**.



**Esquema 29.** Intento de obtención del aldehído **120**.

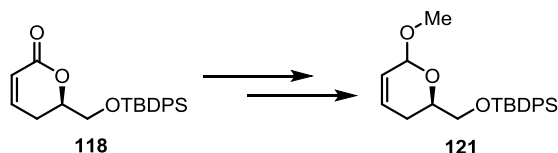
Como se muestra en el Esquema 30, nuestros intentos de olefinación para preparar la (R)-goniothalamina (**1**) y la (R)-argentilactona (**2**) usando el crudo de reacción de **120** también resultaron infructuosos. La posible razón de esto es que, al igual que el aldehído **110**, el aldehído **120** es inestable, por la que no fue posible su aislamiento.



**Esquema 30.** Intentos de obtención de la (*R*)-goniothalamina (**1**) y la (*R*)-argentilactona (**2**) mediante las olefinaciones de **120**.

### 2.5.8 MODIFICACIÓN A LA RUTA SINTÉTICA

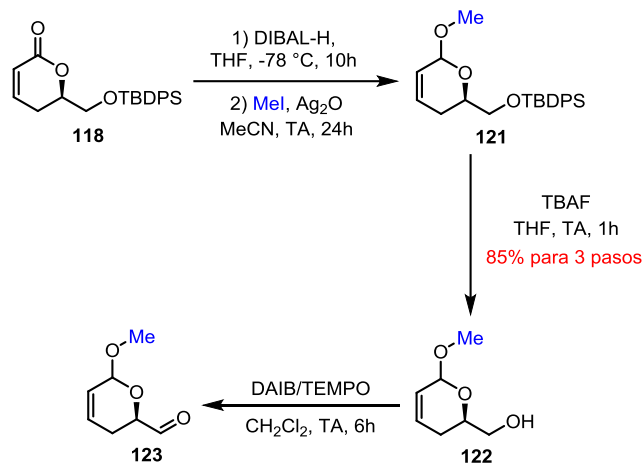
A causa de nuestro fracaso para preparar la (*R*)-goniothalamina (**1**) y la (*R*)-argentilactona (**2**) a partir de las olefinaciones sobre los aldehídos **110** y **120**, debido a la inestabilidad de estos precursores, se pensó que una mejor ruta de síntesis para la obtención de **1** y **2** debía involucrar la olefinación de un precursor estable, por ello decidimos usar el acetal **121** derivado de la lactona **118** (Esquema 31). La elección de **121** se hizo debido a que atribuimos la inestabilidad de **110** y **120** a la electrofilia de la lactona, por los que el acetal **121**, al carecer de ella, resultó un buen candidato.



**Esquema 31.** Acetal **121** derivado de la lactona **118**.

### 2.5.9 SÍNTESIS DEL ALDEHÍDO **123**

Como se puede observar en el Esquema 32, la lactona **118** fue reducida con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) y el lactol resultante fue metilado usando yoduro de metilo y  $\text{Ag}_2\text{O}$  para obtener el acetal **121** como una mezcla diastereoisomérica.<sup>88,89</sup> El tratamiento de **121** con TBAF permitió retirar el grupo protector TBDPS, preparándose así el alcohol **122** en 85% para los tres pasos. El compuesto **122** se oxidó con DAIB/TEMPO para preparar el aldehído **123** que fue usado en las reacciones posteriores sin purificación previa.

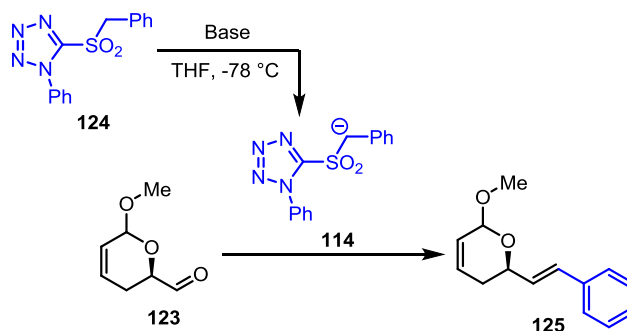


**Esquema 32.** Síntesis del aldehído **123**.

#### 2.5.10 SÍNTESIS DE LA OLEFINA **125**: REACCIÓN DE JULIA-KOCIENSKI

Con el aldehído **123** en nuestras manos, fue posible la preparación de la olefina **125** mediante una olefinación de Julia-Kocienski usando el anión **114**, proveniente de la sulfona **124** (Esquema 33). Para esto se realizaron diversos experimentos mostrados en la Tabla 1. Los experimentos 1 a 5, en los que se probaron distintas bases y tiempos de reacción, se realizaron con la metodología utilizada por Pilli,<sup>61</sup> encontrándose rendimientos moderados, con excepción del experimento 4, cuyo tiempo de reacción fue insuficiente para obtener un buen rendimiento (26%), y del experimento 1 en el que el uso de diisopropilamido de litio (LDA) no permitió la formación del anión **114** y por lo tanto no hubo reacción. Desafortunadamente, en todos estos experimentos la relación *E:Z* fue pobre, observándose 2:1 con el uso de hexametildisilazuro de litio (LiHMDS) y 3.5:1 cuando hexametildisilazuro de sodio (NaHMDS) fue empleado.

El experimento 6 se realizó con las condiciones de Pospíšil,<sup>90</sup> cuya principal diferencia con el método anterior es el uso de éter 16-corona-8. Además, se usó hexametildisilazuro de potasio (KHMDS) y un tiempo corto de formación del anión **114** (30 segundos). Fue con estas condiciones que se observó el mejor resultado, consiguiéndose la preparación de la olefina **125** en 65% y con una relación *E:Z* de 10:1.



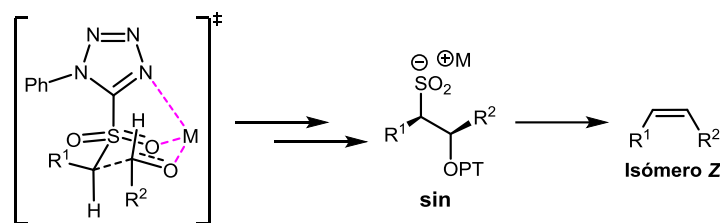
**Esquema 33.** Síntesis de la olefina **125** mediante una reacción de Julia-Kocienski.

**Tabla 1.** Experimentos realizados para la obtención de la olefina **125**. Todas las reacciones se realizaron en THF a -78 °C con una relación estequiométrica **123:124** de 1:1.

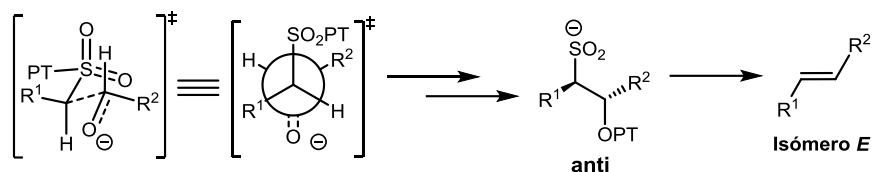
| Experimento | Tiempo de formación del anión | Tiempo de reacción | Base (1.5 eq) | Aditivo            | Rendimiento | Relación E:Z |
|-------------|-------------------------------|--------------------|---------------|--------------------|-------------|--------------|
| 1           | 20 min                        | 3 h                | LDA           | No                 | 0%          | No           |
| 2           | 20 min                        | 3 h                | LiHMDS        | No                 | 38%         | 2:1          |
| 3           | 20 min                        | 1 h                | LiHMDS        | No                 | 36%         | 2:1          |
| 4           | 20 min                        | 1 h                | NaHMDS        | No                 | 26%         | 3.5:1        |
| 5           | 20 min                        | 3 h                | NaHMDS        | No                 | 41%         | 3.5:1        |
| 6           | 30 s                          | 30 min             | KHMDS         | 16-corona-8 (2 eq) | 65%         | 10:1         |

La razón por la que siguiendo el protocolo de Pospíšil se consiguió una mejor relación E:Z es, como el mismo autor lo indica, la introducción del agente quelatante (éter 18-corona-6) que secuestra al catión potasio, evitando la constitución de un arreglo cíclico (arreglo 1). Lo anterior conduce, mediante un reordenamiento de Smiles, a la obtención de un aducto *syn* y a la subsecuente preparación de la olefina Z. El agente quelatante favorece la presencia del anión **114** desnudo, permitiendo la formación de un arreglo acíclico (arreglo 2) que permite la obtención de un aducto *anti* y la eliminación posterior conduce a la preparación de la olefina E (Esquema 34).

### Arreglo 1

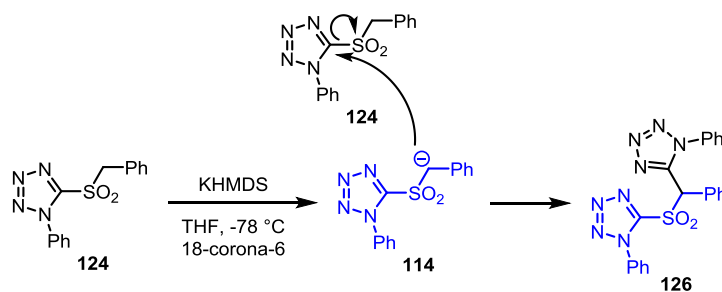


### Arreglo 2



**Esquema 34.** Posibles arreglos durante la reacción de Julia-Kocienski.

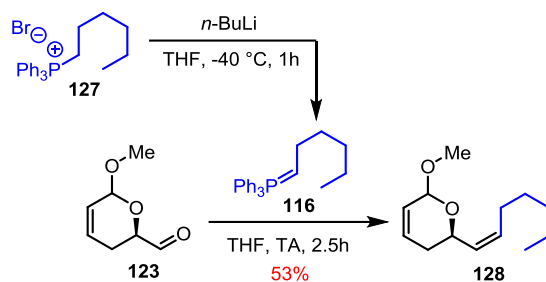
Es importante mencionar que otro factor determinante para el éxito de esta reacción, es el poco tiempo que se permite para la formación del anión de la sulfona en presencia del éter 18-corona-6 (30 segundos), tras el cual se agrega el aldehído. El tiempo debe ser corto para evitar la auto condensación de la sulfona (formación del producto **126**), que se favorece al desnudar el anión de la sulfona por la quelatación del contraión con el éter corona (Esquema 35).



**Esquema 35.** Auto condensación de la sulfona **123**.

#### 2.5.11 SÍNTESIS DE LA OLEFINA **128**: REACCIÓN DE WITTIG

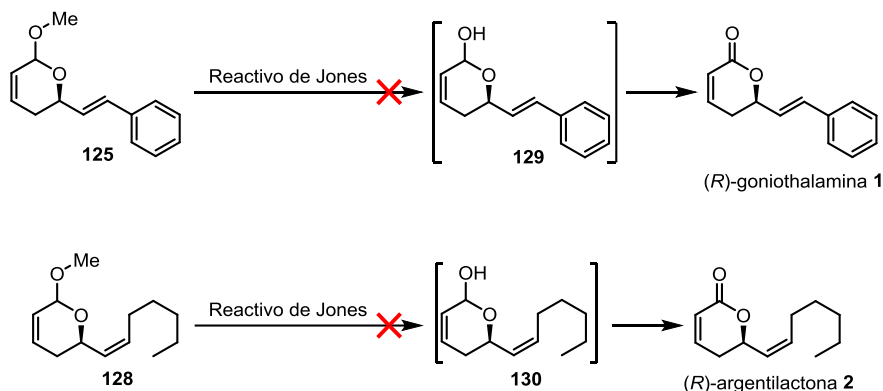
El aldehído **123** también fue usado para la obtención de la olefina **128**. Para ello **123** fue tratado con el iluro **116** proveniente de la desprotonación con *n*-BuLi de la sal de fosfonio **127**, obteniéndose únicamente el isómero *Z* de **128** en 53% (Esquema 36). La isomería fue asignada gracias a las constantes de acoplamiento de las señales olefinicas en el espectro de <sup>1</sup>H RMN (5.75, *J* = 10.1 Hz y 5.67, *J* = 10.2 Hz), cuyos valores son los esperados para esta isomería.



**Esquema 36.** Síntesis de la olefina **128** mediante una reacción de Wittig.

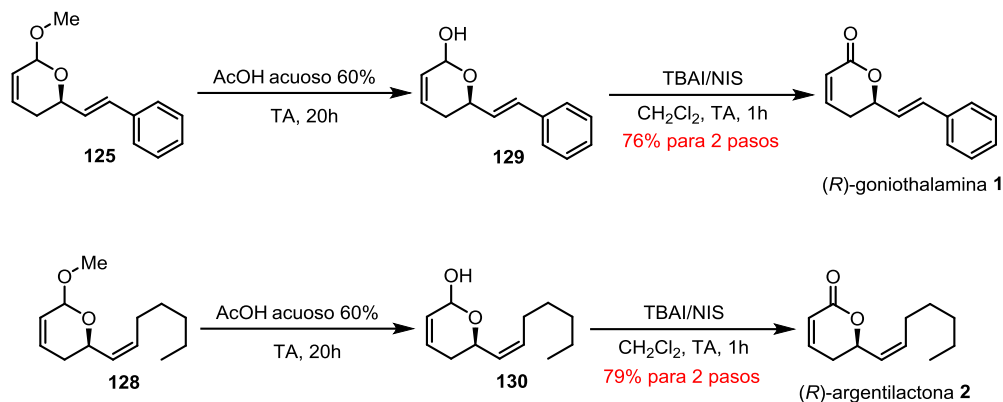
## 2.5.12 SÍNTESIS DE LA (*R*)-GONIOTHALAMINA Y LA (*R*)-ARGENTILACTONA: OXIDACIÓN DE LOS ACETALES **125** Y **128**

Nuestro primer intento para obtener las lactonas (*R*)-goniothalamina (**1**) y la (*R*)-argentilactona (**2**), con base en procedimientos reportados,<sup>91</sup> consistió en el tratamiento de los acetales **125** y **128** con el reactivo de Jones para conseguir su hidrólisis y la posterior oxidación de los lactoles resultantes (**129** y **130**, respectivamente) en un solo paso. Sin embargo, con esta metodología no se consiguió preparar **1** y **2**, obteniéndose solo mezclas complejas de productos (Esquema 37).



**Esquema 37.** Intentos de obtención de la (*R*)-goniothalamina (**1**) y la (*R*)-argentilactona (**2**) mediante el tratamiento con el reactivo de Jones.

Ante la imposibilidad de obtener **1** y **2** usando el reactivo de Jones, se decidió hacer esta transformación en dos pasos, como se muestra en el Esquema 38. Los compuestos **125** y **128** fueron hidrolizados en una solución acuosa de ácido acético al 60%, obteniéndose los lactoles **129** y **130**, respectivamente. Los primeros intentos para la oxidación de **129** y **130** se realizaron usando PCC y el reactivo de Dess-Martin, consiguiéndose mezclas complejas de productos. Afortunadamente, el tratamiento con yoduro de tetra-*n*-butilamonio/*N*-yodosuccinimida (TBAI/NIS)<sup>92,93</sup> nos permitió la obtención de la (*R*)-goniothalamina (**1**) y la (*R*)-argentilactona (**2**) con buenos rendimientos (76 y 79%, respectivamente).



**Esquema 38.** Síntesis la (*R*)-goniothalamina (**1**) y la (*R*)-argentilactona (**2**).

El espectro <sup>1</sup>H RMN de la (*R*)-goniothalamina (**1**) presenta un multiplete que integra para 5H en 7.44-7.26 ppm y pertenece al anillo aromático. Hay un ddd en 6.93 ppm y un dt en 6.10 ppm, ambos con una *J* = 9.7 Hz, que pertenecen al sistema α,β-insaturado de la lactona. Se observa un doblete en 6.73 ppm y un dd en 6.28 ppm, ambos con una *J* = 16.0 Hz, que pertenecen a la olefina de configuración *E*. El espectro de <sup>13</sup>C RMN muestra señales en 164.0 ppm y 78.1 ppm, que corresponden al carbono carbonílico y a la base de oxígeno respectivamente. La identidad de **1** se confirmó mediante la comparación de la información espectroscópica obtenida, con la reportada en la literatura.<sup>72-78</sup>

El espectro <sup>1</sup>H RMN de la (*R*)-argentilactona (**2**) muestra un ddd en 6.89 ppm y un ddd en 6.05 ppm, ambos con una *J* = 9.8 Hz, que pertenecen al sistema α,β-insaturado de la lactona. Se observa un dtd en 5.66 ppm y un ddt en 5.56 ppm, ambos con una *J* = 11.1 Hz, que pertenecen a la olefina de configuración *Z*. El espectro de <sup>13</sup>C RMN presenta señales en 164.3 ppm y 74.0 ppm, que corresponden al carbono carbonílico y a la base de oxígeno respectivamente. La identidad de **2** se confirmó mediante la comparación de la información espectroscópica obtenida, con la reportada en la literatura.<sup>79-81</sup>

## 2.6 CONCLUSIÓN

Después de una serie de dificultades que nos obligó a hacer las modificaciones ya comentadas a nuestro plan de síntesis original, observándose como mejor alternativa la olefinaciones de acetales y no de lactonas, conseguimos sintetizar la (*R*)-goniothalamina (**1**) y la (*R*)-argentilactona (**2**) por medio de nuestra reacción de yodolactonización radicalaria, logrando así cumplir nuestro objetivo.

## 2.7 PARTE EXPERIMENTAL

### 2.7.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Las reacciones en atmósfera inerte se realizaron usando nitrógeno y técnicas estándar. El THF anhidro fue obtenido por destilación bajo atmósfera de nitrógeno, usando sodio metálico y benzofenona como indicador. El CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se obtuvo por medio de destilación bajo atmósfera de nitrógeno, usando hidruro de calcio. Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas de aluminio recubiertas de sílice E. Merck 60 F 254 (0.25mm) visualizándose por fluorescencia UV y utilizando reveladores como *p*-anisaldehído, vainillina, molibdato de amonio y permanganato de potasio. La cromatografía flash en columna se realizó usando silica gel con tamaño de partícula 70–230 ATSM.

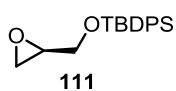
Los puntos de fusión se obtuvieron en un equipo Mel-Temp II y no están corregidos. La espectroscopia IR se realizó en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR Frontier, mediante la técnica ATR, y todos los datos se expresan en número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ). La espectroscopia RMN se obtuvo con un espectrómetro JEOL Eclipse (300 MHz) y Bruker Avance III (400 MHz), usando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente; el desplazamiento químico se expresa en ppm ( $\delta$ ), en relación al TMS. La espectrometría MS- DART fue realizada con un espectrómetro de masas JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC; los valores de las señales se expresan en unidades masa/carga ( $m/z$ ).

Para las reacciones promovidas por luz, se usó una tira de 24 LEDs azules (marca Wahrgenomen) con tamaño de LED 5050. La tira de LEDs contaba con un adhesivo que le permitió unirse a un contenedor plástico redondo (130 × 90 mm). Se usó una longitud de la tira de LEDs tal que permitió ser enrollada 7–8 veces dentro del contenedor. Las reacciones se colocaron al centro del contenedor, a 4 cm de distancia de las luces. Las reacciones se realizaron en matraces redondos de vidrio borosilicato Pyrex, con agitación magnética y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ .

La sal de fosfonio **127** y la sulfona **124** fueron preparados siguiendo los reportes previos de Hansen<sup>87</sup> y Pilli<sup>61</sup>, respectivamente.

## 2.7.2 PROCEDIMIENTOS Y CARACTERIZACIÓN

### (*R*)-*tert*-Butil(oxiran-2-ilmetoxi)difenilsilano (**111**)

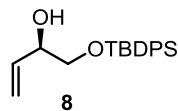


A una solución de (*S*)-glicidol **108** comercialmente disponible (2 mL, 30.16 mmol) e imidazol (4 g, 58.76 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (70 mL) y a 0 °C, le fue adicionado lentamente TBDPS-Cl (12 mL, 45.15 mmol). A la suspensión resultante se le permitió llegar a temperatura ambiente y fue agitada por 24 h. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla fue extraída con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 80 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y fueron concentradas al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/ $\text{AcOEt}$ , 9:1) para obtener 8.95 g (95%) de **111** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{21} +2.5$  (c 2.0,  $\text{CHCl}_3$ ) [Lit.<sup>94</sup>  $[\alpha]_D^{29} +2.5$  (c 2.1,  $\text{CHCl}_3$ )]. IR (ATR): 3071, 2931, 2858, 1590, 1472, 1428, 1391, 1360, 1254, 1111, 981 917, 823, 730, 701  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.72–7.68 (m, 4 H), 7.47–7.37 (m, 6 H), 3.87 (dd,  $J$  = 11.8, 3.2 Hz, 1 H), 3.72 (dd,  $J$  = 11.8, 4.7 Hz, 1 H), 3.15–3.12 (m, 1 H), 2.75 (dd,  $J$  = 5.2, 4.1 Hz, 1 H), 2.62 (dd,  $J$  = 5.2, 2.7 Hz, 1 H), 1.07 (s, 9 H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 135.8, 135.7, 133.4, 129.9, 127.9, 64.4, 52.4, 44.6, 26.9, 19.4. MS (DART):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ] calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}$ : 330.1889; encontrada: 330.1898.



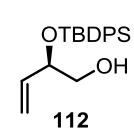
### (R)-1-(tert-Butildifenilsililo)but-3-en-2-ol (**8**)



A una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio (11.41 g, 55.91 mmol) en THF anhidro (190 mL), a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , le fue adicionado lentamente  $n\text{BuLi}$  (20 mL, 2.5 M solución en hexanos). Después de agitar por 30 min, una solución de **111** (6.52 g, 20.87 mmol) en THF anhidro (80 mL) fue transferida vía cánula al matraz de reacción. A la mezcla resultante le fue permitido llegar a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó toda la noche. La reacción se terminó adicionando solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (60 mL) y la mezcla se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 100\text{ mL}$ ). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y concentró a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/ $\text{AcOEt}$ , 99:1) para obtener 7.73 g (82%) del alcohol alílico **8** como un aceite amarillo claro.

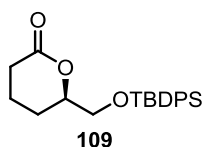
$[\alpha]_D^{21} +5.1$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) [Lit.<sup>95</sup>  $[\alpha]_D^{25} +5.2$  (c 0.9,  $\text{CHCl}_3$ )]. IR (ATR): 3450, 3079, 2935, 2861, 1471, 1427, 1112, 1086, 998, 929, 824, 700  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.70\text{--}7.64$  (m, 4 H), 7.48–7.35 (m, 6 H), 5.80 (ddd,  $J = 17.3, 10.6, 5.6\text{ Hz}$ , 1 H), 5.33 (dt,  $J = 17.3, 1.6\text{ Hz}$ , 1 H), 5.17 (dt,  $J = 10.6, 1.5\text{ Hz}$ , 1 H), 4.25 (brs, 1 H), 3.71 (dd,  $J = 10.1, 3.8\text{ Hz}$ , 1 H), 3.55 (dd,  $J = 10.1, 7.5\text{ Hz}$ , 1 H), 2.64 (d,  $J = 3.7\text{ Hz}$ , 1 H), 1.08 (s, 9 H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 136.7, 135.7, 135.6, 133.2, 133.2, 130.0, 127.9, 116.7, 73.2, 67.8, 26.9, 19.4$ . MS (DART):  $m/z$  [ $M + \text{NH}_4^+$ ] calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Si}$ : 344.2045; encontrada: 344.2039.

### (R)-2-(tert-Butildifenilsililo)but-3-en-1-ol (**112**)



$[\alpha]_D^{19} -3.2$  (c 0.6,  $\text{CHCl}_3$ ) [Lit.<sup>96</sup>  $[\alpha]_D^{26} -7.0$  (c 3.1,  $\text{CHCl}_3$ )].  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.70\text{--}7.65$  (m, 4 H), 7.44–7.34 (m, 6 H), 5.81 (ddd,  $J = 17.0, 10.5, 6.2\text{ Hz}$ , 1 H), 5.15–5.07 (m, 2 H), 4.27 (dtt,  $J = 6.2, 5.0, 1.3\text{ Hz}$ , 1 H), 3.48 (d,  $J = 4.9\text{ Hz}$ , 2 H), 1.09 (s, 9 H).  $^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 137.4, 135.9, 135.8, 133.8, 133.4, 129.9, 129.8, 127.7, 127.6, 116.7, 75.2, 66.6, 27.0, 19.4$ . MS (DART):  $m/z$  [ $M + \text{NH}_4^+$ ] calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Si}$ : 344.2045; encontrada 344.2039.

### (R)-6-(tert-Butildifenilsililoximetil)tetrahydro-2H-piran-2-ona (**109**)



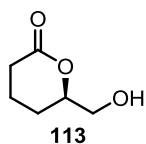
*Procedimiento A (yodolactonización térmica seguida por la reducción con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ).* Una solución del alcohol alílico **8** (0.5 g, 1.53 mmol) y ácido yodoacético **9** (0.55 g, 2.96 mmol) en 1,2-DCE (8 mL) y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , fue llevada a reflujo. Después se agregó DLP (0.18 g, 0.46 mmol, 30 mol%) a la solución en reflujo, seguido de porciones adicionales de este mismo (0.06 g, 0.15 mmol, 10 mol% cada 60 min) hasta que se consumió toda materia prima **8** (monitoreado por CCF). El disolvente fue removido al vacío y el crudo de reacción fue disuelto en tolueno (8 mL). La solución se burbujeó con  $\text{N}_2$  y se llevó a reflujo bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Posteriormente se agregó  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.8 mL, 2.97 mmol) y ACCN (10 mol%), y la reacción se mantuvo en reflujo por 3 h. El disolvente fue removido a presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/ $\text{AcOEt}$ , 100:0 a 7:3) para obtener 0.38 g (67%) de la lactona **109** como un sólido blanco.

*Procedimiento B (yodolactonización fotoredox seguida por la reducción de Renaud).* Siguiendo las condiciones generales para las reacciones fotoredox. El alcohol alílico **8** (0.5 g, 1.53 mmol), ácido yodoacético **9** (0.71 g, 3.83 mmol) y ascorbato de sodio (0.60 g, 3.05 mmol) se colocaron en un matraz redondo. Se agregó MeCN (8.7 mL) y MeOH (8.7 mL), seguido de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (23 mg, 2 mol%). La mezcla de reacción fue agitada toda la noche bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. Cuando la

materia prima **8** se consumió por completo (CCF), el disolvente fue removido al vacío, el residuo fue filtrado por una capa delgada de celita y ésta fue lavada con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El disolvente se removió a presión reducida y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mL), y se agregó ácido trifluoroacético (20 mol%). Después de agitar a temperatura ambiente por 7 h, la reacción se terminó adicionando solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta llegar a pH 7. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL). A esta solución, se agregó TBC (0.6378 g, 3.84 mmol) y Et<sub>3</sub>B (5.0 mL, 1.0 M solución en hexanos), la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente en presencia de aire (O<sub>2</sub>) y usando una trampa de CaCl<sub>2</sub> por 6 h. La mezcla de reacción se filtró por alúmina básica usando AcOEt (50 mL). La solución obtenida se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 × 25 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 97:3) para obtener 0.30 g (52%) de la lactona **109** como un sólido blanco.

**Pf** 94–95 °C (Lit.<sup>97,98</sup> 94.0–94.7 °C).  $[\alpha]_D^{21}$  –12.6 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>97,98</sup>  $[\alpha]_D^{22}$  –12.5 (c 1.6, CHCl<sub>3</sub>)]. **IR (ATR):** 3082, 2964, 2940, 2863, 1738, 1246, 1113, 1085, 999, 824, 741, 701 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.70–7.63 (m, 4 H), 7.48–7.35 (m, 6 H), 4.44–4.34 (m, 1 H), 3.77 (dd, *J* = 4.8, 2.6 Hz, 2 H), 2.66–2.33 (m, 2 H), 2.03–1.70 (m, 4 H), 1.06 (s, 9 H). **<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 171.4, 135.8, 135.7, 133.2, 133.0, 130.0, 127.9, 80.3, 65.7, 30.0, 26.9, 24.5, 19.4, 18.4. **MS (DART):** *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calculada para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>Si: 386.2151; encontrada: 386.2155.

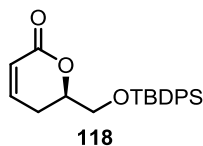
#### (*R*)-6-(Hidroximetil)tetrahydro-2*H*-piran-2-ona (**113**)



A una solución de lactona **109** (0.5 g, 1.36 mmol) en THF anhidro (9.5 mL), le fue adicionada TBAF (1.5 mL, 1.0 M solución en THF) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se terminó agregando H<sub>2</sub>O (0.1 mL). El disolvente fue removido a presión reducida, y el residuo se disolvió con AcOEt, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 2:1 a 1:3) para obtener 0.11 g (63%) del alcohol **113** como un aceite ámbar. La espectroscopia concuerda con la reportada en la literatura.<sup>99</sup>

$[\alpha]_D^{19}$  –41.1 (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>99</sup>  $[\alpha]_D^{25}$  –32.0 (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>)]. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 4.42 (ddt, *J* = 11.2, 5.5, 3.3 Hz, 1 H), 3.80 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1 H), 3.67 (dd, *J* = 12.3, 5.6 Hz, 1 H), 2.62 (dddd, *J* = 17.8, 6.4, 4.9, 1.3 Hz, 1 H), 2.47 (ddd, *J* = 17.6, 9.2, 7.2 Hz, 1 H), 2.13 (brs, 1 H), 2.02–1.82 (m, 3 H), 1.79–1.68 (m, 1 H). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 171.4, 81.2, 65.1, 29.7, 23.8, 18.5.

#### (*R*)-6-(*tert*-Butildifenilsililoximetil)-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**118**)

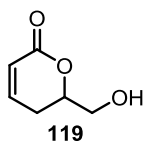


A una solución de HMDS (1.3 mL, 6.15 mmol) en THF anhidro (20 mL), a 0 °C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se le adicionó *n*BuLi (1.97 mL, 2.5 M solución en hexanos) y se agitó por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a –78 °C, después se agregó al matraz de reacción, vía cánula, una solución de lactona **109** (1.51 g, 4.10 mmol) en THF anhidro (25 mL) y se agitó por 45 min. Subsecuentemente se agregó, vía cánula, una solución de PhSeBr (4.35 g, 18.45 mmol) en THF anhidro (25 mL) y la mezcla de reacción resultante fue agitada por 1 h. El disolvente fue removido a presión reducida y el residuo se filtró por una capa delgada de silica gel, usando hexano

para eliminar el exceso de PhSeBr y después se usó AcOEt para recuperar el resto del crudo. El disolvente fue removido al vacío, el residuo resultante fue disuelto en THF (40 mL) y enfriado a 0 °C; después, se adicionó H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.26 mL, 30 peso% in H<sub>2</sub>O) y la mezcla se agitó por 10 min. La reacción se terminó agregando solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 × 70 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (silica gel; hexano/ AcOEt, 8:2) para obtener 1.19 g (79%) de la lactona insaturada **118** como un aceite amarillo claro.

$[\alpha]_D^{22} +35.1$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>100</sup>  $[\alpha]_D^{25} +33.5$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)]. IR (ATR): 3078, 2935, 2861, 1732, 1426, 1389, 1248, 1110, 1049, 955, 822, 743, 702 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70–7.62 (m, 4 H), 7.47–7.36 (m, 6 H), 6.89 (ddd, *J* = 9.8, 5.8, 2.7 Hz, 1 H), 6.01 (ddd, *J* = 9.7, 2.6, 1.1 Hz, 1 H), 4.52 (dq, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1 H), 3.84 (d, *J* = 4.9 Hz, 2 H), 2.58 (ddt, *J* = 18.6, 11.0, 2.7 Hz, 1 H), 2.43 (dddd, *J* = 18.5, 5.7, 4.4, 1.2 Hz, 1 H), 1.07 (s, 9 H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.9, 145.0, 135.8, 135.7, 133.1, 132.9, 130.0, 127.9, 121.4, 77.7, 64.9, 26.9, 26.1, 19.4. MS (DART): *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calculada para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>Si: 384.1994; encontrado: 384.1991.

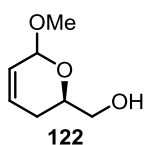
#### (R)-6-(Hidroximetil)-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (119)



A una solución de la lactona insaturada **118** (0.5 g, 1.36 mmol) en THF anhidro (9.5 mL), le fue agregado TBAF (1.5 mL, 1.0 M solución en THF) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se terminó agregando H<sub>2</sub>O (0.1 mL). El disolvente fue removido a presión reducida, y el residuo se diluyó con AcOEt, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 2:1 to 1:3) para obtener 0.12 g (66%) del alcohol **119** como un aceite ámbar. La espectroscopia concuerda con la reportada en la literatura.<sup>97</sup>

$[\alpha]_D^{19} +154.0$  (c 0.78, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>97</sup>  $[\alpha]_D^{20} +160.0$  (c 0.85, CHCl<sub>3</sub>)]. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.94 (ddd, *J* = 9.7, 6.2, 2.3 Hz, 1 H), 6.03 (ddd, *J* = 9.8, 2.8, 1.0 Hz, 1 H), 4.55 (ddt, *J* = 12.2, 4.8, 3.5 Hz, 1 H), 3.89 (ddd, *J* = 12.4, 6.2, 3.2 Hz, 1 H), 3.74 (ddd, *J* = 12.1, 6.6, 4.9 Hz, 1 H), 2.61 (ddt, *J* = 18.5, 12.3, 2.6 Hz, 1 H), 2.38–2.24 (m, 2 H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 163.9, 145.4, 121.1, 78.5, 64.0, 25.4.

#### ((2R)-6-Metoxi-3,6-dihidro-2H-piran-2-il)metanol (122)

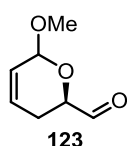


A una solución de la lactona insaturada **118** (0.5 g, 1.36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (16 mL), a –78 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, le fue adicionado lentamente DIBAL-H (2.05 mL, 1.0 M solución en hexanos) y se agitó por 1 h. La reacción se terminó adicionando solución saturada de sal de Rochelle (8 mL) a –78 °C, después a la mezcla se le permitió llegar a temperatura ambiente y la agitación se mantuvo hasta que la fase orgánica y acuosa se distinguían claramente. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 × 50 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se removió al vacío. El residuo se disolvió en MeCN (13 mL), se agregó MeI (1.27 mL, 20.4 mmol) y Ag<sub>2</sub>O (0.95 g, 4.08 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 día. La mezcla de reacción se filtró por una capa delgada de silica gel usando AcOEt. El disolvente fue removido a presión reducida, el residuo se disolvió en THF anhidro (5.5 mL), se agregó TBAF (1.5 mL, 1.0 M solution in THF) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se terminó

adicionando H<sub>2</sub>O (0.1 mL). El disolvente se removió presión reducida, y el residuo se diluyó con AcOEt, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 3:1) para obtener 0.17 g (85%) de una mezcla inseparable de diasterómeros (1:1) del metil acetal **122** como un aceite incoloro.

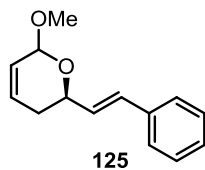
**IR (ATR):** 3420, 2934, 1399, 1186, 1110, 1043, 959 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 6.05–5.96 (m, 2 H), 5.74 (dtd, *J* = 10.1, 2.9, 1.4 Hz, 1 H), 5.66 (dq, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1 H), 5.06 (tq, *J* = 3.0, 1.6 Hz, 1 H), 4.89 (brs, 1 H), 4.04–3.96 (m, 1 H), 3.96–3.91 (m, 1 H), 3.76–3.59 (m, 4 H), 3.49 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 2.18–2.01 (m, 4 H), 1.92–1.74 (m, 2 H). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 127.1, 127.0, 124.9, 123.8, 95.9, 94.2, 70.8, 65.4, 64.1, 63.8, 53.9, 53.8, 24.5, 24.3. **MS (DART):** *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calculada para C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>: 162.1130; encontrada: 162.1133.

### (2R)-6-Metoxi-3,6-dihidro-2H-piran-2-carbaldehido (**123**)



Una solución del metil acetal **122** (55 mg, 0.38 mmol), DAIB (180 mg, 0.57 mmol) y TEMPO (11 mg, 0.07 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.8 mL), fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se terminó agregando solución saturada de tiosulfato de sodio (3 mL) y agitando hasta que se observó una suspensión. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 × 15 mL), la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente fue removido a presión reducida. Este crudo de reacción fue usado sin purificar en las siguientes reacciones.

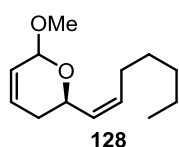
### (2R)-6-Metoxi-2-((E)-estiril)-3,6-dihidro-2H-pirano (**125**)



En un matraz redondo, KH (0.11 g, 30% en peso, dispersión en aceite mineral) fue lavado con hexano (3 × 5 mL). Después, bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se adicionó THF (1.5 mL). A la dispersión resultante se le agregó HMDS (0.22 mL, 1.05 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. La solución resultante fue transferida vía cánula a una solución de la sulfona **124** (0.13 g, 0.43 mmol) y éter 18-corona-6 (0.22 g, 0.83 mmol) en THF anhidro (2 mL) y a -78 °C. Después, una solución del crudo del aldehído **123** (0.38 mmol) en THF anhidro (1.5 mL) fue adicionada y la agitación se mantuvo a -78 °C por otros 30 min. La reacción se terminó a -78 °C agregando solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 mL). La mezcla se mantuvo a -78 °C por 10 min y después se permitió llegar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 × 15 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se removió a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 95:5) para obtener 53 mg (65%) de la olefina **125** como un aceite ámbar (mezcla inseparable de diasterómeros 2:1).

**IR (ATR):** 3042, 2926, 2854, 1449, 1398, 1111, 1041, 963, 746, 693 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.44–7.21 (m, 5 HA, 2.5 HB), 6.69–6.59 (m, 2 HA), 6.37 (dd, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1 HA), 6.28 (ddd, *J* = 16.0, 6.0, 4.0 Hz, 1 HA), 6.06–6.01 (m, 0.5 HB), 5.80 (dtd, *J* = 10.1, 2.8, 1.4 Hz, 0.5 HB), 5.72 (ddt, *J* = 10.3, 2.5, 1.6 Hz, 1 HB), 5.16 (tt, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 1 HA), 4.96–4.94 (m, 0.5 HB), 4.58–4.51 (m, 0.5 HB), 4.48–4.40 (m, 1 HA), 3.51 (s, 3 HA), 3.47 (s, 1.5 HB), 2.28–2.13 (m, 2 HA, 1 HB). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 136.9, 136.8, 130.9, 130.6, 130.1, 129.9, 129.6, 129.5, 128.8, 128.7, 127.8, 127.6, 127.3, 126.6, 126.6, 125.6, 103.4, 98.2, 96.1, 72.6, 67.1, 56.3, 55.3, 30.9, 30.8. **MS (DART):** *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calculada para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>: 234.1494; encontrada: 234.1504.

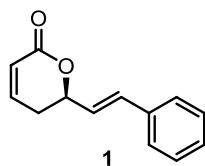
### (2R)-2-((Z)-Hept-1-en-1-il)-6-metoxi-3,6-dihidro-2H-pirano (128)



A una suspensión de bromuro de hexiltrifenilfosfonio **127** (0.33 g, 0.76 mmol) en THF anhidro (2.5 mL), a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , le fue adicionado lentamente  $n\text{BuLi}$  (0.23 mL, 2.5 M solución en hexanos). A la mezcla resultante se le permitió llegar a  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  y fue agitada por 1 h. Después, la reacción fue enfriada a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  y una solución del crudo del aldehído **123** (0.38 mmol) en THF anhidro (2.5 mL) fue transferida vía cánula. A la reacción se le permitió llegar a temperatura ambiente y fue agitada por 3 h, tras lo cual se terminó agregando solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 mL). La mezcla se extrajo con  $\text{AcOEt}$  ( $3 \times 15\text{ mL}$ ), los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (silica gel; hexano/ $\text{AcOEt}$ , 50:1) para obtener 42 mg (53%) de la olefina **128** como un aceite amarillo (mezcla de diastereómeros 1:0.4).

**IR (ATR):** 2925, 2855, 1461, 1288, 1066  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 6.05–6.02 (m, 0.4 HB), 6.01–5.96 (m, 1 HA), 5.75 (dtd,  $J$  = 10.1, 2.9, 1.4 Hz, 0.4 HB), 5.67 (dtd,  $J$  = 10.2, 2.6, 1.5 Hz, 1 HA), 5.59–5.40 (m, 2 HA, 0.8 HB), 5.10 (tt,  $J$  = 2.8, 1.4 Hz, 1 HA), 4.88–4.86 (m, 0.4 HB), 4.68 (ddd,  $J$  = 11.4, 8.1, 3.6 Hz, 0.4 HB), 4.56 (ddd,  $J$  = 9.0, 7.3, 4.1 Hz, 1 HA), 3.47 (s, 3 HA), 3.44 (s, 1.2 HB), 2.17–2.03 (m, 4 HA, 1.6 HB), 1.42–1.28 (m, 6 HA, 2.4 HB), 0.89–0.86 (m, 3 HA, 1.2 HB).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 133.9, 132.7, 129.8, 129.6, 129.1, 127.4, 125.5, 98.1, 96.0, 68.4, 62.7, 55.4, 55.3, 31.6, 31.5, 31.0, 30.9, 29.5, 29.4, 28.0, 27.9, 22.7, 22.2, 14.2. **MS (DART):**  $m/z$  [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ] calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ : 228.1963; encontrada: 228.1954.

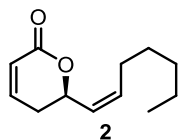
### (R)-Goniothalamina (1)



Una solución de la olefina **125** (20 mg, 0.09 mmol) en  $\text{AcOH}$  acuoso al 60% (1.1 mL), fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. La reacción fue terminada adicionando solución de  $\text{NaHCO}_3$  hasta alcanzar pH 7. La mezcla fue extraída con  $\text{AcOEt}$  ( $3 \times 15\text{ mL}$ ), los extractos orgánicos combinados fueron secados con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrados a presión reducida. El residuo se disolvió con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.4 mL), y se agregó NIS (101 mg, 0.45 mmol) y TBAI (33 mg, 0.09 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 50 minutos. La reacción se terminó agregando solución saturada de tiosulfato de sodio (3 mL) y agitando hasta que el color café oscuro desapareciera. La mezcla fue extraída con  $\text{AcOEt}$  ( $3 \times 15\text{ mL}$ ), los extractos orgánicos combinados fueron secados con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrados y concentrados al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/ $\text{AcOEt}$ , 97:3) para obtener 14 mg (76%) de la (*R*)-goniothalamina (**1**) como un sólido blanco. La espectroscopia concuerda con la reportada en la literatura.<sup>72-78</sup>

**Pf** 79–81  $^{\circ}\text{C}$  (Lit.<sup>61</sup> 81–82  $^{\circ}\text{C}$ ).  $[\alpha]_D^{22} +167.3$  ( $c$  1.4,  $\text{CHCl}_3$ ) [Lit.<sup>50</sup>  $[\alpha]_D^{25} +169.0$  ( $c$  1.7,  $\text{CHCl}_3$ )]. **IR (ATR):** 3055, 2924, 2854, 1726, 1461, 1380, 1243, 814, 746, 694  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 7.44–7.26 (m, 5 H), 6.93 (ddd,  $J$  = 9.7, 4.7, 3.8 Hz, 1 H), 6.73 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1 H), 6.28 (dd,  $J$  = 16.0, 6.3 Hz, 1 H), 6.10 (dt,  $J$  = 9.7, 1.8 Hz, 1 H), 5.14–5.08 (m, 1 H), 2.59–2.50 (m, 2 H).  **$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 164.0, 144.7, 135.9, 133.3, 128.8, 128.5, 126.8, 125.8, 121.9, 78.1, 30.1. **MS (DART):**  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2$ : 201.0915; encontrada: 201.0908.

### (*R*)-Argentilactona (**2**)



Una solución de la olefina **128** (18 mg, 0.09 mmol) en AcOH acuoso al 60% (1.1 mL) fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. La reacción fue terminada adicionando solución de NaHCO<sub>3</sub> hasta alcanzar pH 7. La mezcla fue extraída con AcOEt (3 × 15 mL), los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentrados a presión reducida. El residuo se disolvió con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.4 mL), y se agregó NIS (101 mg, 0.45 mmol) y TBAI (33 mg, 0.09 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 50 minutos. La reacción se terminó agregando solución saturada de tiosulfato de sodio (3 mL) y agitando hasta que el color café oscuro desapareciera. La mezcla fue extraída con AcOEt (3 × 15 mL), los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados y concentrados al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 97:3) para obtener 13 mg (79%) de la (*R*)-argentilactona (**2**) como un aceite amarillo. La espectroscopia concuerda con la reportada en la literatura.<sup>10, 26,74,79-81</sup>

$[\alpha]_D^{22}$  -20.1 (c 1.3, EtOH) [Lit.<sup>101</sup>  $[\alpha]_D^{25}$  -22.0 (c 2.2, EtOH)]. **IR (ATR):** 2956, 2927, 2856, 1724, 1463, 1428, 1112, 702 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.89 (ddd, *J* = 9.8, 5.6, 2.9 Hz, 1 H), 6.05 (ddd, *J* = 9.8, 2.5, 1.2 Hz, 1 H), 5.66 (dtd, *J* = 11.0, 7.4, 0.9 Hz, 1 H), 5.56 (ddt, *J* = 11.1, 8.5, 1.5 Hz, 1 H), 5.22 (dddd, *J* = 10.7, 8.4, 4.8, 0.9 Hz, 1 H), 2.47–2.29 (m, 2 H), 2.18–2.00 (m, 2 H), 1.45–1.26 (m, 6 H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 164.3, 144.9, 135.8, 126.5, 121.8, 74.0, 31.5, 30.1, 29.2, 27.9, 22.6, 14.1. **MS (DART):** *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calculada para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>: 212.1650; encontrada: 212.1649.

# **3. SÍNTESIS DE LA (-)-OSMUNDALACTONA Y NIGROSPORALACTONA B**

### 3.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LA (-)-OSMUNDALACTONA Y LA NIGROSPORALACTONA B

La (-)-osmundalactona (**3**) (Figura 3) fue aislada por primera vez de los rizomas de *Osmunda japonica*.<sup>102</sup> Se ha observado que presenta actividad biológica como agente antialimentario en larvas de algunas especies de insectos,<sup>103</sup> como antimicrobiano frente a cepas multiresistentes de *Acinetobacter baumannii* y ESBL *Escherichia coli*,<sup>104</sup> y como antioxidante.<sup>105</sup> La nigrosporalactona B (**4**) (Figura 3), llamada así debido a su reciente aislamiento del hongo marino *Nigrospora sphaerica*,<sup>106</sup> aún no cuenta con estudios sobre su actividad biológica.

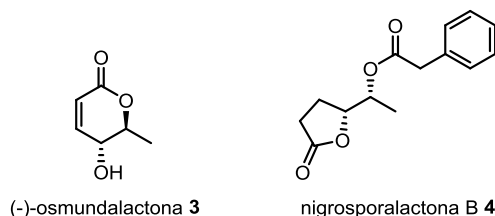
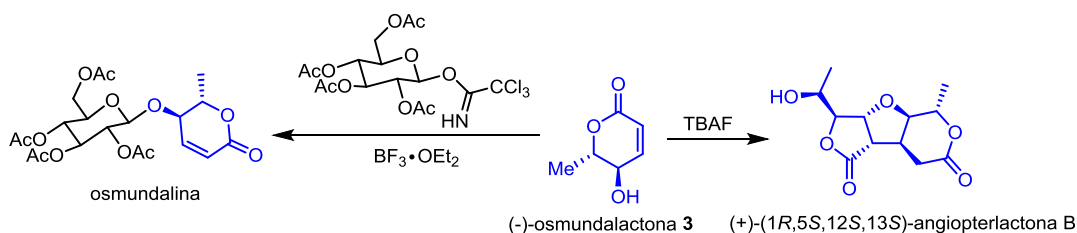


Figura 3. (-)-Osmundalactona (**3**) y nigrosporalactona B (**4**).

### 3.2 SÍNTESIS PREVIAS DE LA (-)-OSMUNDALACTONA Y LA NIGROSPORALACTONA B

Debido a la interesante actividad biológica que presenta la (-)-osmundalactona (**3**) y a su utilidad como intermediario en la síntesis de productos naturales más complejos (Esquema 39), se han desarrollado diversas estrategias para obtenerla. Por el contrario, para la nigrosporalactona B (**4**) solo se ha reportado una síntesis total y no hay informes sobre su actividad biológica.

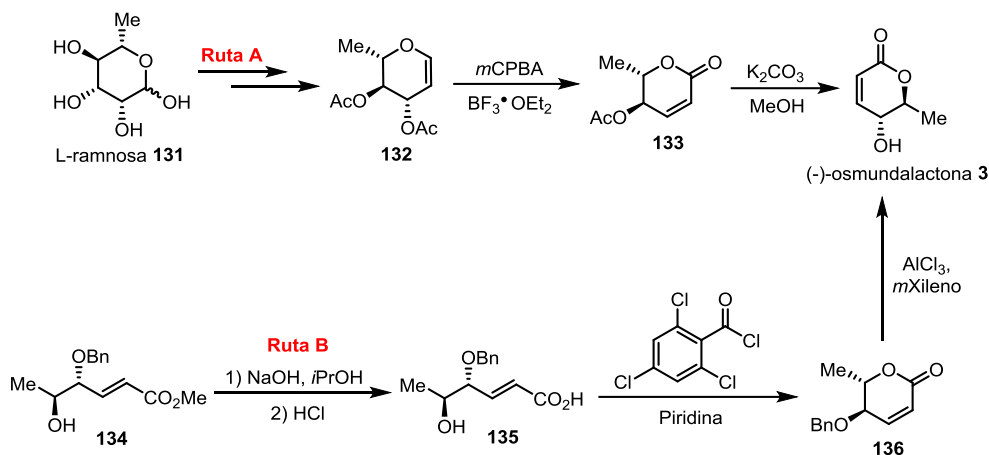


Esquema 39. Obtención de la osmundalina y la (+)-(1R,5S,12S,13S)-angiopterlactona a partir de la (-)-osmundalactona (**3**).

#### 3.2.1 SÍNTESIS PREVIAS DE LA (-)-OSMUNDALACTONA

La preparación de **3** de Zhang usa la L-ramnosa **131**<sup>107,108</sup> como materia prima y fuente de acervo quiral (Esquema 40, ruta A) para obtener el intermediario **132**, que fue tratado con ácido *m*-cloroperbenzónico (*m*CPBA) y BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> para, mediante una transposición de Ferrier seguida de la oxidación de la aldosa correspondiente, formar la lactona **133**. Esta última fue tratada con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en metanol para remover el grupo acetilo y finalmente obtener la (-)-osmundalactona (**3**). El grupo de Akita<sup>109</sup> consiguió la síntesis de **3** usando como punto de partida el éster conocido **134** (Esquema 40, ruta B), que fue hidrolizado para producir el ácido **135**, cuya lactonización mediada por cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo y remoción final del grupo protector bencilo, produjo **3**.

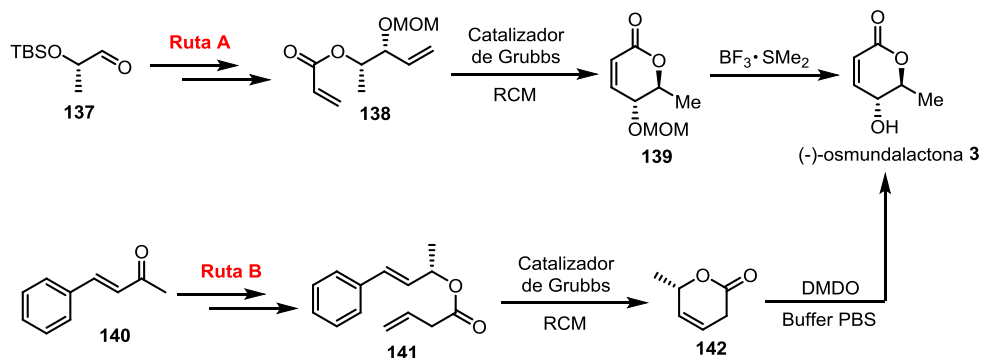




**Esquema 40.** Obtención de la (-)-osmundalactona (**3**) reportada por Zhang (ruta A) y Akita (ruta B).

La preparación de la (-)-osmundalactona (**3**) también se ha conseguido mediante estrategias que involucran metátesis de cierre de ciclo (RCM) como método de lactonización. Haciendo uso de la inducción asimétrica por sustrato, Marco<sup>110</sup> y colaboradores comenzaron su síntesis con el aldehído conocido **137** (Esquema 41, ruta A), que por medio de una serie de transformaciones condujo al éster **138** sobre el cual se realizó la RCM preparándose la lactona **139**, para finalmente tratarla con trifluoruro de boro y conseguir **3**.

El grupo de Wang<sup>111</sup> partió de la bencilidenacetona **140** (Esquema 41, ruta B) que se transformó en el éster **141** por medio de una serie de reacciones estereoselectivas. El compuesto **141** se sometió a la RCM para preparar la lactona  $\beta,\gamma$ -insaturada **142**, que para concluir la síntesis fue tratado con dimetildioxirano (DMDO) consiguiéndose la incorporación del oxígeno restante y así la preparación de **3**, aunque acompañado de su diastéromero.

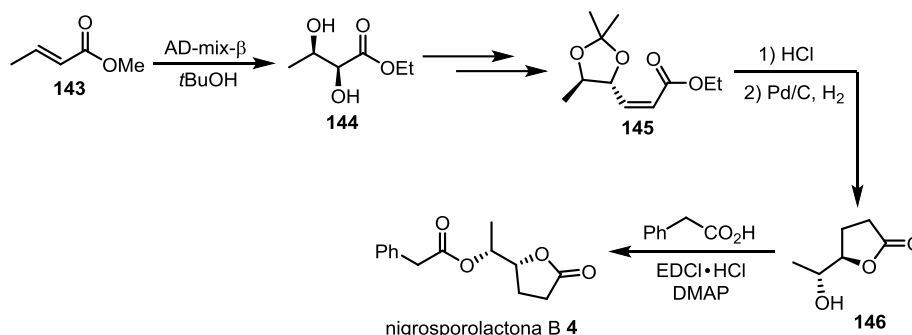


**Esquema 41.** Obtención de la (-)-osmundalactona (**3**) reportada por Marco (ruta A) y Wang (ruta B).

### 3.2.2 SÍNTESIS PREVIA DE LA NIGROSPORALACTONA B

Hasta la fecha, la única síntesis reportada de la nigrosporalactona B (**4**) fue llevada a cabo por Meshram<sup>112</sup> (Esquema 42). En esta se comenzó con el crotonato de metilo **143** que se sometió a una dihidroxilación de Sharpless para preparar el diol **144**. Este último, tras varios pasos, se transformó en el éster **145**, cuyo

tratamiento ácido permitió la obtención de una lactona insaturada que fue hidrogenada en el paso siguiente, consiguiéndose la lactona **146**. Por último, se utilizó ácido fenilacético y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI·HCl) como agente de acoplamiento para obtener **4**.



**Esquema 42.** Síntesis de la nigrosporolactona B (**4**) reportada por Meshram.

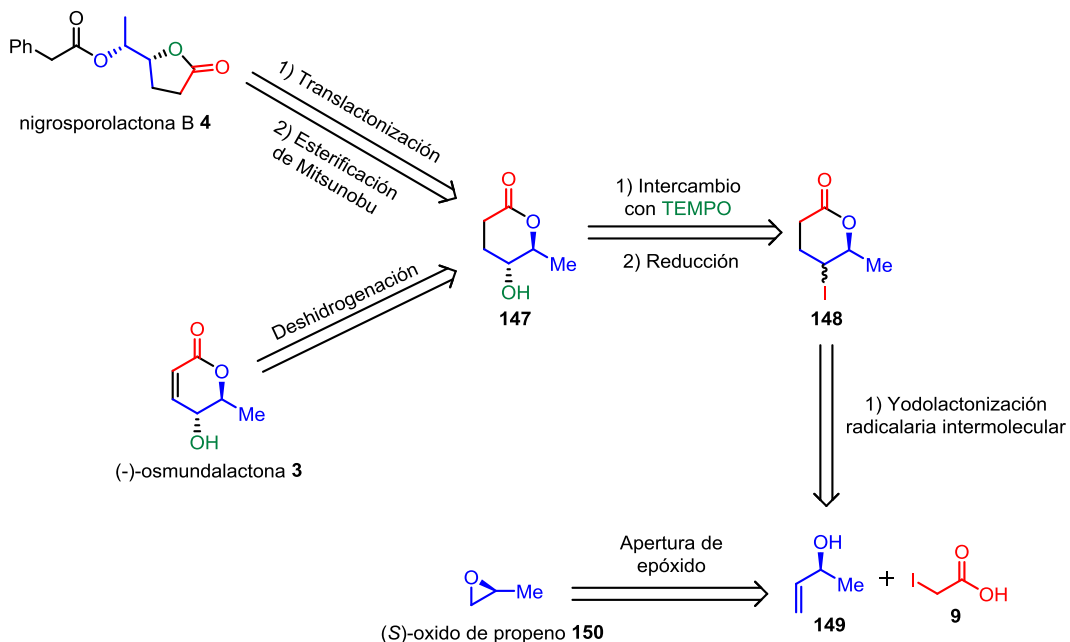
Como hemos visto, la (-)-osmundalactona (**3**) es un compuesto de alto interés biológico. Además, tanto **3** como la nigrosporolactona B (**4**) pueden ser usados para preparar, a partir de ellos, productos naturales más complejos, por lo que también son compuestos de interés sintético. Es por esto que decidimos proponer una nueva ruta de síntesis divergente para la preparación de estos compuestos, a partir de un intermediario en común.

### 3.3 OBJETIVO

Sintetizar la (-)-osmundalactona (**3**) y la nigrosporolactona B (**4**), haciendo uso de nuestra metodología de yodolactonización radicalaria por catálisis fotoredox. Se empleará también nuestra metodología de intercambio radicalario de yoduro por TEMPO, aprovechando su alta estereoselectividad, para la introducción del grupo hidroxilo en la posición  $\gamma$ .

### 3.4 ESTUDIO RETROSINTÉTICO

Tanto la (-)-osmundalactona (**3**) como la nigrosporolactona B (**4**) se obtendrán a partir de la  $\gamma$ -hidroxi- $\delta$ -lactona **147** (Esquema 43), la primera mediante la deshidrogenación de **147** y la segunda vía la translactonización intramolecular y posterior esterificación de Mitsunobu de **147**. Esta última será resultado del intercambio de yoduro con TEMPO a partir de la  $\gamma$ -yodo- $\delta$ -lactona **148**, que a su vez se preparará por medio de nuestra metodología de yodolactonización radicalaria intermolecular por catálisis fotoredox del **149** y el ácido yodoacético **9**.

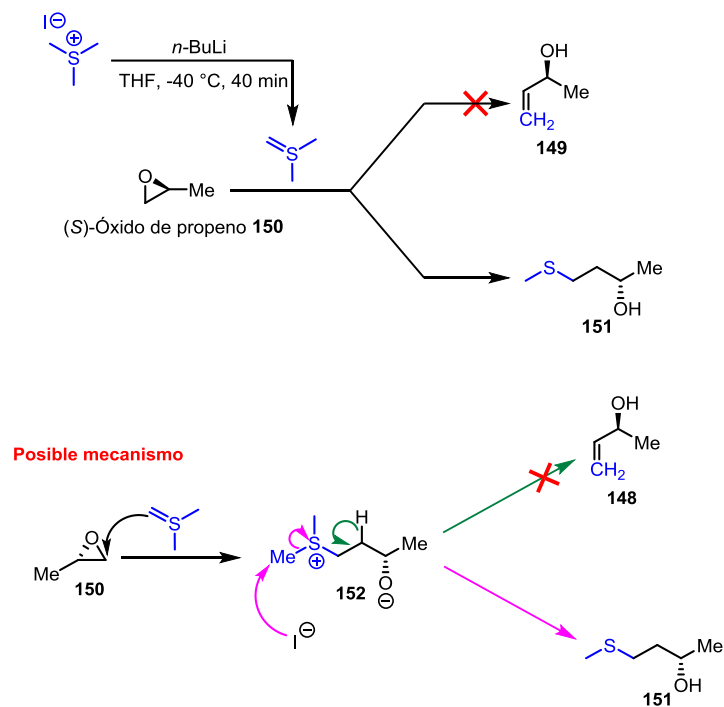


**Esquema 43.** Análisis retrosintético de la (-)-osmundalactona (**3**) y la nigrosporolactona B (**4**).

### 3.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.5.1 PRIMER INTENTO DE OBTENCIÓN DEL ALCOHOL ALÍLICO **149**: APERTURA DEL (S)-ÓXIDO DE PROPENO **150**

De manera análoga a lo previamente hecho (sección 2.5.1), se planteó obtener el alcohol alílico **149** a través de la apertura del (S)-óxido de propeno **150** con el iluro proveniente del tratamiento del yoduro de trimetilsulfonio con *n*-BuLi (Esquema 44). Sin embargo, todos nuestros intentos fracasaron, observándose únicamente la formación del sulfuro **151**. Proponemos que este resultado se debe al ataque del yoduro sobre un metilo del intermediario **152** para obtener **151**, en lugar de la eliminación de sulfuro de dimetilo para obtener **149**.

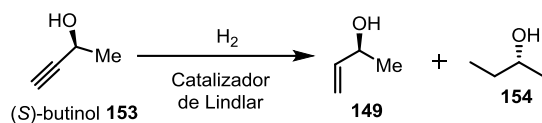


**Esquema 44.** Intento de obtención del alcohol alílico **149**.

### 3.5.2 SEGUNDO INTENTO DE OBTENCIÓN DEL ALCOHOL ALÍLICO **149**: HIDROGENACIÓN DEL (S)-BUTINOL **153**

Debido al contratiempo anteriormente mencionado, se intentó obtener **149** mediante la hidrogenación del (S)-butinol **153** (Esquema 45), efectuándose diversos experimentos mostrados en la Tabla 2. Al usarse las condiciones originalmente descritas por Borschberg<sup>113</sup> (experimento 1) no se consiguió consumir completamente **153**, observando una mezcla de inseparable de **149** y **153** (2.3:1). Al usarse MeOH como disolvente y 1 atmósfera de hidrógeno (experimentos 3 a 5) se encontraron resultados similares, obteniéndose en todos los casos mezclas de **149** y **153**. Se observó solo una ligera mejoría cuando se incrementó la cantidad de catalizador (experimento 5).

Debido a la falta de conversión del alquino **153**, se decidió aumentar la presión de hidrógeno, llevándola hasta 7 atm (experimentos 6 a 9). Al usarse MeOH como disolvente se observó la sobrehidrogenación de **153** para obtener únicamente el alcano **154** (experimento 6). Para intentar controlar la reacción se usó AcOEt en lugar de MeOH y el tiempo de reacción se redujo (experimento 7 y 8); desafortunadamente, también se obtuvo solamente **154**. Para nuestro último intento se prescindió del disolvente y se redujo el tiempo de reacción (experimento 9), consiguiéndose un mejor control de la reacción, pero aun así se observó **154**.



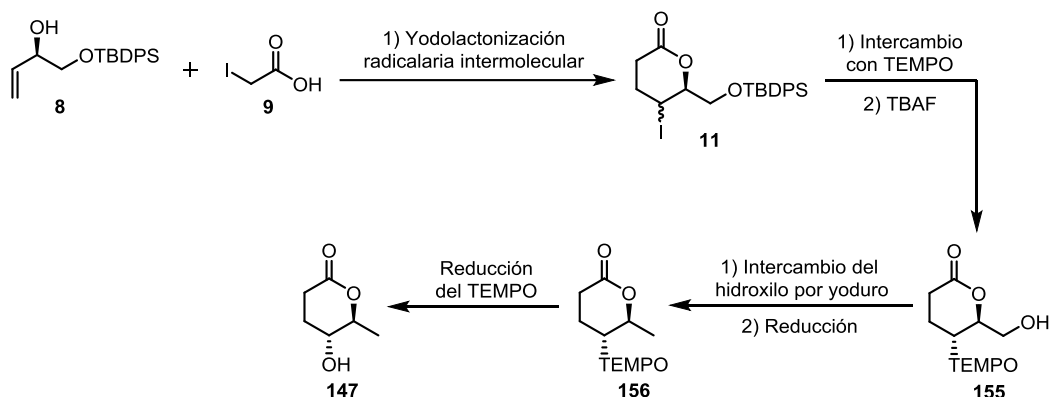
**Esquema 45.** Hidrogenación del (S)-butinol **153**.

**Tabla 2.** Experimentos realizados para la obtención del alcohol alílico **149**. Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente.

| Experimento | Presión de H <sub>2</sub> | Catalizador (m/m) | Disolvente     | Tiempo de reacción | Resultado (153:149:154) |
|-------------|---------------------------|-------------------|----------------|--------------------|-------------------------|
| 1           | 1 atm                     | 10%               | Etilenglicol   | 14 días            | 2.3:1:0                 |
| 3           | 1 atm                     | 10%               | Metanol        | 7 días             | 2.6:1:0                 |
| 4           | 1 atm                     | 10%               | Metanol        | 14 días            | 2.6:1:0                 |
| 5           | 1 atm                     | 20%               | Metanol        | 14 días            | 2:1:0                   |
| 6           | 7 atm                     | 10%               | Metanol        | 1 día              | Sólo <b>154</b>         |
| 7           | 7 atm                     | 10%               | AcOEt          | 6 horas            | Sólo <b>154</b>         |
| 8           | 7 atm                     | 1 %               | AcOEt          | 1 hora             | Sólo <b>154</b>         |
| 9           | 7 atm                     | 10%               | Sin disolvente | 30 minutos         | 2:1:0.1                 |

### 3.5.3 NUEVA DE SÍNTESIS: USO DEL ALCOHOL ALÍLICO **8**

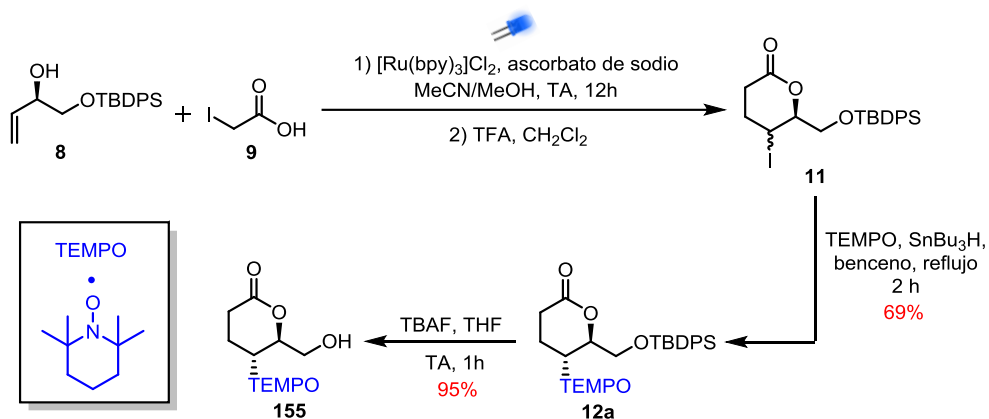
Al no contar con una metodología eficiente para obtener el alcohol alílico **149**, se decidió modificar la ruta de síntesis y comenzar con el alcohol alílico **8**, obtenido previamente (sección 2.5.1). Para este nuevo planteamiento, se propuso obtener la  $\gamma$ -yodo- $\delta$ -lactona **11** a partir de **8**, tal como se hizo anteriormente (sección 2.5.3), seguido del intercambio del átomo de yodo de **11** por el grupo TEMPO, para obtener **155**. Posteriormente, el alcohol **155** podrá desoxigenarse y generar la lactona **156**. Finalmente, la reducción de **156** conducirá a la hidroxilactona **147** que nos permitirá seguir con la síntesis de los productos naturales deseados.



**Esquema 46.** Plan de síntesis de la lactona **147** a partir del alcohol alílico **8**.

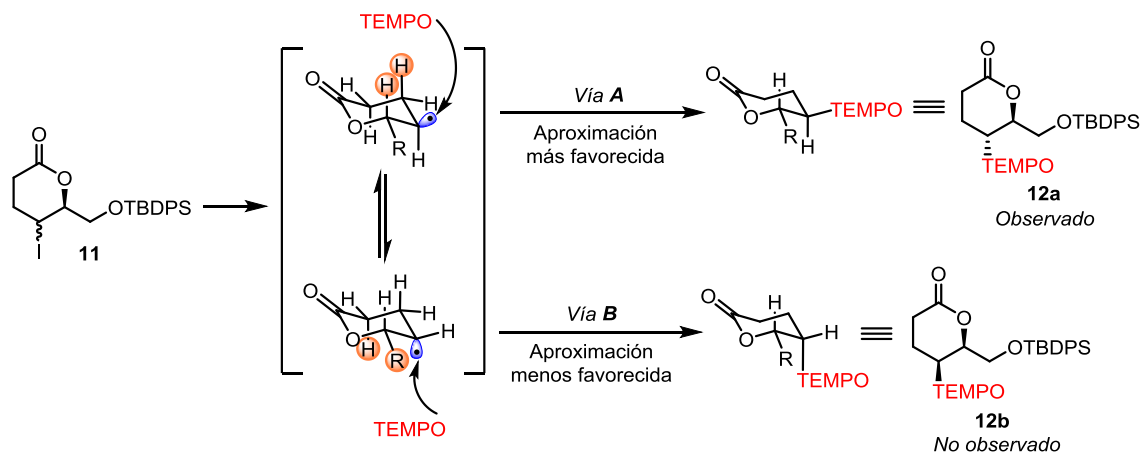
### 3.5.4 SÍNTESIS DEL ALCOHOL 155

Como se dijo anteriormente, la  $\gamma$ -yodolactona **11** se obtuvo a través de la yodolactonización radicalaria intermolecular por catálisis fotoredox entre el ácido yodoacético **9** y el alcohol alílico **8** previamente hecha. El átomo de yodo en **11** fue reemplazado por el radical persistente TEMPO,<sup>49</sup> usando hidruro de tributilestaño como propagador radicalario, obteniéndose el intermediario **12a** en 69%. Posteriormente, **12a** fue tratado con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) para remover el éter de silicio protector y así dar lugar al alcohol **155** en 95% (Esquema 47).



Esquema 47. Síntesis del alcohol 155.

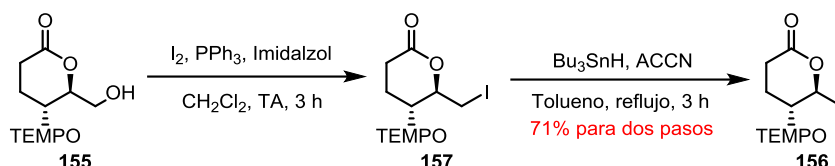
Es importante destacar que **12a** se obtiene siempre con la estereoquímica *trans* (comprobado mediante experimentos NOE diferencial de RMN), sin observarse el compuesto *cis* **12b** (Esquema 48). La aproximación del TEMPO al radical ecuatorial, al encontrarse por arriba y hacia fuera del ciclo, se encuentra con una menor repulsión estérica (*vía A*). Por otro lado, la aproximación al radical axial, al estar debajo y protegido por el anillo, se encuentra con una mayor repulsión estérica (*vía B*). Por lo tanto, la aproximación del TEMPO al radical ecuatorial se encuentra favorecida y, en consecuencia, se observa solo la formación del producto *trans*.



Esquema 48. Diastereoselectividad observada en el intercambio por TEMPO.

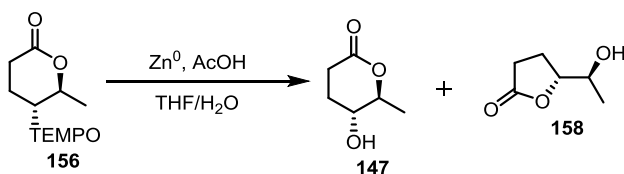
### 3.5.5 SÍNTESIS DE LAS LACTONAS **147** Y **158**

El proceso de desoxigenación del alcohol **155**, como se muestra en el Esquema 49, comenzó con la yodación del alcohol mediante una reacción de Garegg-Sammuelson para obtener el yoduro **157**, cuyo crudo de reacción fue tratado con hidruro de tributilestaño y el iniciador radicalario ACCN, consiguiéndose la lactona **156** en 71%.



**Esquema 49.** Síntesis de la lactona **156**.

Las lactonas **147** y **158** se prepararon por medio de la reducción del grupo TEMPO del intermediario **156** con  $Zn^0$  en ácido acético (Esquema 50). Como se había observado en trabajos previos, esta reacción puede generar una mezcla de la  $\delta$ -lactona y la  $\gamma$ -lactona, y la relación de ambas depende de la temperatura y del tiempo de reacción.<sup>49</sup> Para optimizar las condiciones en las cuales obtener ambas lactonas se hicieron algunos experimentos mostrados en la Tabla 3.



**Esquema 50.** Reducción del grupo TEMPO de la lactona **156**.

Al usar una disolución de 10 mL/mmol y una relación en peso de 3:1 de  $Zn^0$ /**156** a 50 °C, tras 20 horas de reacción apenas fue visible un ligero avance de la reacción (experimento 1). Se decidió aumentar la temperatura a 70 °C, consiguiéndose después de 16 horas la  $\gamma$ -lactona **158** en 59% y ningún rastro de la  $\delta$ -lactona **147** (experimento 2), este resultado nos mostró la dificultad de obtener la  $\delta$ -lactona **147**, ya que rápidamente se convierte en la  $\gamma$ -lactona **158**.

Intentando favorecer la formación de **147**, se bajó la temperatura a 40 °C y se aumentó la relación  $Zn^0$ /**156** a 5:1 (experimento 3), observándose también poco avance de reacción tras 10 horas y únicamente la formación de **158**, probablemente debido al tiempo prolongado de reacción. Buscando acelerar la reacción se volvió a la temperatura de 50 °C y se aumentó más la relación  $Zn^0$ /**156** a 7.5:1 (experimento 4), consiguiéndose esta vez obtener una mezcla 1:1 de **147** y **158** en 51%.

Durante el seguimiento por CCF del experimento 4 se observó que, tras 1 hora de reacción se apreciaba una mayor cantidad de **147** que de **158**, por lo que para el experimento 5 se usaron las mismas condiciones que para el experimento 4, pero se paró la reacción después de 1 hora de calentamiento, obteniéndose una mezcla 2:1 de **147** y **158** en 41% (68% basado en la recuperación de **156** sin reaccionar, tras el paso posterior de protección), siendo estas las mejores condiciones encontradas para favorecer la formación de la  $\gamma$ -hidroxi- $\delta$ -lactona **147**.

Se realizaron algunos intentos por separar la mezcla de **147** y **158**, por cromatografía flash en columna, pero no fue posible debido a la rápida conversión de **147** a **158**, por lo que se utilizó el crudo en la siguiente reacción. Finalmente se montó otro experimento para optimizar la producción de **158** (experimento 6), con las mismas condiciones que para el experimento 5, pero con una temperatura de 70 °C y tras 5 horas, se consiguió preparar **158** en 78%.

**Tabla 3.** Experimentos realizados para la optimización de la obtención de las lactonas **147** y **158**. En todos los casos se empleó una solución de AcOH/THF/H<sub>2</sub>O (3:1:1).

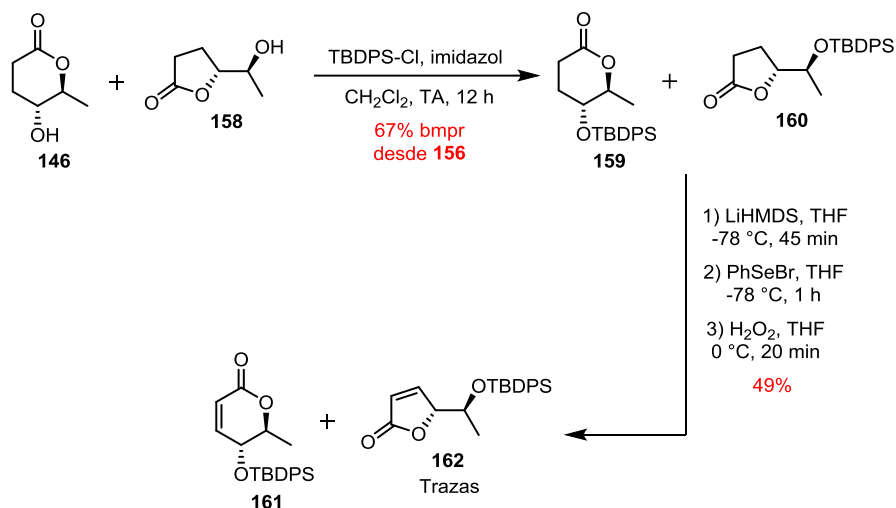
| Experimento | Dilución (mL/mmol de <b>156</b> ) | Relación Zn <sup>0</sup> / <b>156</b> (mg/mg) | Tiempo de reacción | Temperatura de reacción | Resultado Relación ( <b>147:158</b> )          | Rendimiento        |
|-------------|-----------------------------------|---|--------------------|-------------------------|--|--------------------|
| 1           | 10                                | 3:1   | 20 h               | 50 °C                   | Muy poco avance de reacción.                   | -----              |
| 2           | 10                                | 3:1   | 16 h               | 70 °C                   | Sólo <b>158</b>                                | 59%                |
| 3           | 10                                | 5:1   | 10 h               | 40 °C                   | Muy poco avance de reacción, solo <b>158</b> . | 21%                |
| 4           | 5                                 | 7.5:1   | 2 h                | 50 °C                   | 1:1  | 51%                |
| 5           | 5                                 | 7.5:1   | 1 h                | 50 °C                   | 2:1  | 41%<br>(68 % bmpr) |
| 6           | 5                                 | 7.5:1   | 5 h                | 70 °C                   | Solo <b>158</b>                                | 78%                |

### 3.5.6 SÍNTESIS DE LA (-)-OSMUNDALACTONA

El crudo de la mezcla 2:1 de las lactonas **147** y **158** fue protegida con TBDPS-Cl para obtener la mezcla de lactonas **159** y **160**. Esta mezcla fue tratada con las mismas condiciones de selenilación mostradas en el capítulo anterior (ver capítulo 2, Esquema 51), preparándose los selenuros correspondientes cuya oxidación con peróxido de hidrógeno, nos permitió obtener, sorpresivamente, la  $\delta$ -lactona insaturada **161** en 49% y sólo se observaron trazas de la  $\gamma$ -lactona insaturada **162**, recuperándose gran cantidad de **160**.

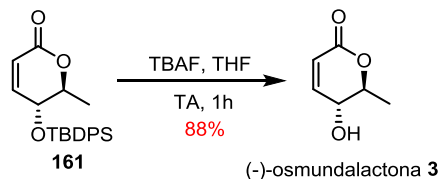
Proponemos que este resultado es causado por el mayor impedimento estérico presente en la  $\gamma$ -lactona **160**. El éter de silicio de **160**, al no formar parte del ciclo, tiene una mayor libertad conformacional que desfavorece al acercamiento del hexametildisilazuro. Por el contrario, el éter de silicio de **159** tiene una menor libertad conformacional, ya que se encuentra restringida por el ciclo, por lo que el acercamiento del hexametildisilazuro se encuentra favorecido.





**Esquema 51.** Síntesis de la  $\delta$ -lactona insaturada **161**.

Ya con la  $\delta$ -lactona insaturada **161** en nuestras manos, solo restaba la remoción del éter de silicio protector de **161** para obtener **3**. Esto se consiguió mediante el tratamiento de **161** con TBAF, lográndose así la preparación de la (-)-osmundalactona (**3**) en 88% (Esquema 52).

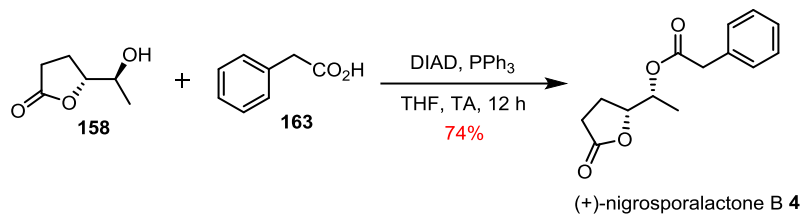


**Esquema 52.** Desprotección de **161** para obtener la (-)-osmundalactona (**3**).

El espectro  $^1\text{H}$  RMN de la (-)-osmundalactona (**3**) presenta un dd en 6.83 ppm y un dd en 6.00 ppm, ambos con una  $J = 9.9$  Hz, que pertenecen al sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado de la lactona. Hay un doblete en 1.50 ppm que integra para 3H y pertenece al metilo. El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN muestra señales en 163.12 ppm (carbono carbonílico), 79.08 ppm y 67.95 ppm (bases de oxígeno). La identidad de **3** se confirmó mediante la comparación de la información espectroscópica obtenida, con la reportada en la literatura.<sup>107-111</sup>

### 3.5.7 SÍNTESIS DE LA NIGROSPORALACTONA B

La  $\gamma$ -lactona **158** fue sometida a una reacción de Mitsunobu<sup>114</sup> con el ácido fenilacético **163** para obtener el éster **4**. Para ello, la mezcla de **158** y **163** fue tratada con diisopropil azodicarboxilato (DIAD) y trifetilfosfina (Esquema 53), completándose de esta manera la síntesis total de la nigrosporalactona B (**4**) en 74%.



**Esquema 53.** Esterificación de Mitsunobu entre **158** y **163** para preparar la nigrosporalactona B (**4**).

El espectro  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) de la nigrosporalactona B (**4**) muestra un multiplete en 7.37-7.26 ppm, que integra para 5H y pertenece al anillo aromático. Se observa un singulete en 3.64 ppm que integra para 2H y pertenece a los hidrógenos bencílicos. Se presentan una serie de señales entre 2.42 ppm y 1.70 ppm, que integran para 4H y pertenecen a los hidrógenos de la lactona. Hay un doblete en 1.31 ppm que integra para 3H y pertenece al metilo. El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) presenta señales en 176.8 ppm y 170.9 ppm, pertenecientes a los carbonos carbonílicos. Se observan señales en 81.0 ppm y 71.8 ppm, ambas pertenecen a las bases de oxígeno. La inversión en la configuración, así como la identidad de **4** se confirmó mediante la comparación de la información espectroscópica obtenida, con la reportada en la literatura.<sup>106,112</sup>

### 3.6 CONCLUSIÓN

Se consiguió la preparación estereoselectiva de la (-)-osmundalactona (**3**) y la nigrosporalactona B (**4**) a partir de un intermediario común, mediante una estrategia de síntesis divergente en la que se usaron como reacciones clave la yodolactonización radicalaria por catálisis fotoredox, desarrollada en nuestro laboratorio y el intercambio radicalario de yodo por TEMPO, cumpliéndose así nuestro objetivo.

### 3.7 PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.7.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Las reacciones en atmósfera inerte se realizaron usando nitrógeno y técnicas estándar. El THF anhidro fue obtenido por destilación bajo atmósfera de nitrógeno, usando sodio metálico y benzofenona como indicador. El  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro se obtuvo por medio de destilación bajo atmósfera de nitrógeno, usando hidruro de calcio. Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas de aluminio recubiertas de sílice E. Merck 60 F 254 (0.25mm) visualizándose por fluorescencia UV y utilizando reveladores como *p*-anisaldehído, vainillina, molibdato de amonio y permanganato de potasio. La cromatografía flash en columna se realizó usando silica gel con tamaño de partícula 70–230 ATSM.

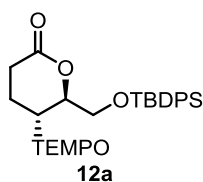
Los puntos de fusión se obtuvieron en un equipo Mel-Temp II y no están corregidos. La espectroscopia IR se realizó en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR Frontier, mediante la técnica ATR, y todos los datos se expresan en número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ). La espectroscopia RMN se obtuvo con un espectrómetro JEOL Eclipse (300 MHz), Bruker Avance III (400 MHz) y un Bruker Ascend (500 MHz). usando  $\text{CDCl}_3$  o  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  como disolventes; el desplazamiento químico se expresa en ppm ( $\delta$ ), en relación al TMS. La espectrometría MS-

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

Para las reacciones promovidas por luz, se usó una tira de 24 LEDs azules (marca Wahrgenomen) con tamaño de LED 5050. La tira de LEDs contaba con un adhesivo que le permitió unirse a un contenedor plástico redondo (130 × 90 mm). Se usó una longitud de la tira de LEDs tal que permitió ser enrollada 7–8 veces dentro del contenedor. Las reacciones se colocaron al centro del contenedor, a 4 cm de distancia de las luces. Las reacciones se realizaron en matraces redondos de vidrio borosilicato Pyrex, con agitación magnética y bajo atmósfera de  $N_2$ .

### 3.7.2 PROCEDIMIENTOS Y CARACTERIZACIÓN

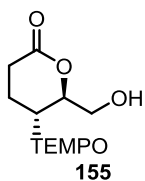
#### (5*R*,6*S*)-6-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (**12a**).



Seguendo las condiciones generales para las reacciones fotoredox. El alcohol alílico **8** (0.5 g, 1.53 mmol), ácido yodoacético **9** (0.71 g, 3.83 mmol) y ascorbato de sodio (0.60 g, 3.05 mmol) se colocaron en un matraz redondo. Se agregó MeCN (8.7 mL) y MeOH (8.7 mL), la mezcla se burbujeó con  $N_2$  y posteriormente se agregó rápidamente  $[Ru(bpy)_3]Cl_2 \cdot 6H_2O$  (23 mg, 2 mol%). La mezcla de reacción fue agitada toda la noche bajo irradiación de luz LED azul, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de  $N_2$ . Cuando la materia prima **8** se consumió por completo (CCF), el disolvente fue removido al vacío, el residuo fue filtrado por una capa delgada de celita y ésta fue lavada con  $CH_2Cl_2$ . El disolvente se removió a presión reducida y el residuo de disolvió en  $CH_2Cl_2$  (17 mL), y se agregó ácido trifluoroacético (20 mol%). Después de agitar a temperatura ambiente por 7 h, la reacción se terminó adicionando solución saturada de  $Na_2CO_3$  hasta llegar a pH 7. La mezcla se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 × 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo de disolvió en benceno (17.5 mL) y se adicionó TEMPO (0.72 g, 4.59 mmol). Esta solución fue burbujeada con  $N_2$  y se agregó  $Bu_3SnH$  (0.52 ml, 1.91 mmol). La mezcla de reacción resultante se mantuvo en reflujo bajo atmósfera de  $N_2$  por una hora y después se agregó otra porción de  $Bu_3SnH$  (0.52 ml, 1.91 mmol). El reflujo se mantuvo por una hora más. El disolvente fue removido al vacío y el residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano a hexano/AcOEt, 8:2) para obtener 0.49 g (62%) de **12a** como un aceite ámbar.

$[\alpha]_D^{20}$  -21.0 ( $c$  0.96,  $CHCl_3$ ). IR (ATR): 2930.5, 2857.6, 1743.1, 1427.9, 1361.1, 1112.4, 1059.5, 822.1, 739.2, 701.0  $cm^{-1}$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.69–7.63 (m, 4 H), 7.46–7.36 (m, 6 H), 4.80 (q,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H), 4.30 (dt,  $J$  = 5.1, 3.4 Hz, 1 H), 3.85–3.78 (m, 2 H), 2.72 (ddd,  $J$  = 17.4, 10.8, 6.3 Hz, 1 H), 2.45 (dt,  $J$  = 17.8, 5.3 Hz, 1 H), 2.24 (dddd,  $J$  = 14.0, 10.8, 5.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.11–2.03 (m, 1 H), 1.62–1.52 (m, 1H), 1.49–1.42 (m, 4 H), 1.37–1.29 (m, 1 H), 1.14 (s, 6 H), 1.12 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.04 (s, 9 H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170.9, 135.8, 135.7, 133.1, 132.6, 130.0, 129.9, 127.94, 127.93, 81.1, 74.1, 64.4, 60.3, 40.5, 34.6, 34.1, 26.9, 26.7, 23.0, 20.6, 19.3, 17.2. MS (DART):  $m/z$   $[M + H^+]$  calculada para  $C_{31}H_{46}NO_4Si$ : 524.31961; encontrada: 524.32090.

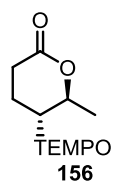
**(5R,6S)-6-(hidroximetil)-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-ona (154).**



A una solución de lactona **12a** (1.0 g, 1.91 mmol) en THF anhidro (13.4 mL), le fue agregado TBAF (2.1 mL, 1.0 M solución en THF) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se terminó agregando H<sub>2</sub>O (0.2 mL). El disolvente fue removido a presión reducida, y el residuo se diluyó con AcOEt, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 4:1 a AcOEt) para obtener 0.50 g (92%) del alcohol **155** como un sólido blanco.

Pf 113-114 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -40.9$  (c 1.33, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR): 3382.4, 2925.3, 1716.0, 1697.4, 1438.3, 1362.2, 1255.7, 1179.3, 1097.1, 1064.4, 949.6, 742.4 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.63 (q, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 4.20–4.15 (m, 1 H), 3.90 (ddd, *J* = 12.2, 6.5, 3.9 Hz, 1 H), 3.81 (ddd, *J* = 11.8, 6.3, 4.7 Hz, 1 H), 2.71 (ddd, *J* = 17.7, 9.1, 6.1 Hz, 1 H), 2.49–2.36 (m, 2 H), 2.22 (dddd, *J* = 13.3, 9.5, 5.7, 4.1 Hz, 1 H), 2.10 (dq, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 1 H), 1.64–1.52 (m, 1 H), 1.52–1.42 (m, 4 H), 1.38–1.29 (m, 1 H), 1.17 (s, 3 H), 1.12 (s, 6 H), 1.10 (s, 3 H). <sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.5, 81.9, 74.2, 63.3, 60.6, 60.2, 40.4, 40.3, 34.5, 34.0, 27.1, 23.7, 20.6, 20.5, 17.2. MS (DART): *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calculada para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>: 286.20183; encontrada: 286.20191.

**(5R,6S)-6-metil-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-ona (156).**

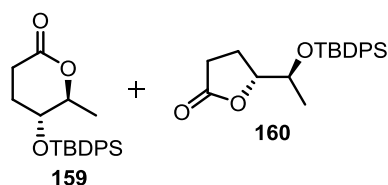


El alcohol **154** (0.2 g, 0.7 mmol), trifenilfosfina (0.28 g, 1.07 mmol) e imidazol (0.16 g, 2.35 mmol) fueron colocados en un matraz bola, y disueltos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL). A la mezcla resultante se le agregó I<sub>2</sub> (0.27 g, 1.06 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 h. La reacción se terminó adicionando solución saturada de tiosulfato de sodio (10 ml). Se mantuvo la agitación hasta la desaparición el color café oscuro y la formación de una suspensión. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 mL), La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue filtrado por una capa delgada de silica, lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y concentrado al vacío. El crudo de reacción fue usado sin purificar en la siguiente reacción.

El crudo de reacción se disolvió en tolueno (4 mL), se burbujeó con N<sub>2</sub> y se llevó a reflujo bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se adicionó Bu<sub>3</sub>SnH (0.43 mL, 1.6 mmol) y ACCN (10 mol%) y la reacción se mantuvo a reflujo por 3 h. El disolvente fue removido a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash (silica gel; hexano a hexano/AcOEt, 8:2) para obtener 0.13 g (71%) de la lactona **156** como un sólido blanco.

Pf 62-63 °C.  $[\alpha]_D^{20} -12.9$  (c 1.40, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR): 2975.0, 2929.5, 1737.2, 1453.9, 1361.5, 1242.2, 1167.4, 1132.9, 1059.8, 958.64, 740.98 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.83 (qd, *J* = 6.7, 3.8 Hz, 1 H), 3.90 (q, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 2.71 (dt, *J* = 17.6, 8.8 Hz, 1 H), 2.46 (dt, *J* = 17.9, 5.5 Hz, 1 H), 2.16–2.07 (m, 2 H), 1.69–1.52 (m, 1 H), 1.49–1.43 (m, 4 H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.37–1.30 (m, 1 H), 1.16 (s, 3 H) 1.12 (s, 9 H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.1, 78.1, 77.8, 60.4, 40.5, 40.4, 34.5, 34.1, 26.6, 22.2, 20.6, 20.5, 20.3, 17.2. MS (DART): *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calculada para C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>: 270.20692; encontrada: 270.20585.

## Compuestos 159 y 169



A una solución de la lactona **156** (0.1 g, 0.37 mmol) en AcOH/THF/H<sub>2</sub>O 3:1:1 (1.8 mL), le fue adicionado polvo de Zn<sup>0</sup> (0.75 g). La suspensión resultante fue agitada a 50 °C por 1 h. La reacción fue terminada agregando solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta alcanzar pH 7. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1.9 mL) y se agregó imidazol (50 mg, 0.73 mmol). Esta mezcla se enfrió a 0 °C y le fue adicionado TBDPS-Cl (0.15 ml, 0.56 mmol). A la suspensión resultante le fue permitido llegar a temperatura ambiente y fue agitada por 24 h. La reacción fue terminada agregando H<sub>2</sub>O (1 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentraron al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 9:1) para obtener 40 mg de la materia prima **156** sin reaccionar y 64 mg of **159/161** (67% bmpr) como una mezcla inseparable (aceite ámbar). Aunque la mezcla de **159/161** resultó inseparable, Las señales de RMN fueron asignadas para cada compuesto y por claridad se describen por separado a continuación.

### (5*R*,6*S*)-5-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-metiltetrahidro-2*H*-piran-2-ona (**159**).

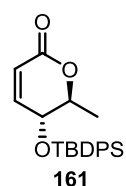
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71–7.63 (m, 4 H), 7.49–7.36 (m, 6 H), 4.39 (qd, *J* = 6.6, 4.7 Hz, 1 H), 3.74 (dt, *J* = 5.4, 4.2 Hz, 1 H), 2.78 (ddd, *J* = 17.8, 9.2, 7.7 Hz, 1 H), 2.58–2.49 (m, 1 H), 2.39 (ddd, *J* = 17.9, 6.2, 5.2 Hz, 1 H), 1.84 (ddt, *J* = 7.9, 5.4, 3.9 Hz, 1 H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.07 (s, 9 H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.9, 135.9, 135.8, 133.4, 133.2, 130.2, 130.2, 128.0, 128.0, 81.1, 69.3, 27.0, 26.4, 25.5, 19.6, 19.4.

### (*R*)-5-((*S*)-1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**160**).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71–7.63 (m, 4H), 7.49–7.36 (m, 6H), 4.34 (ddd, *J* = 7.7, 6.4, 3.7 Hz, 1 H), 4.08 (qd, *J* = 6.4, 3.7 Hz, 1 H), 2.63–2.44 (m, 1 H), 2.43–2.27 (m, 1 H), 2.20 (dddd, *J* = 12.8, 10.0, 8.2, 6.2 Hz, 1 H), 1.9–1.77 (m, 1H), 1.04 (s, 9 H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.4, 136.1, 136.0, 134.4, 133.0, 130.0, 129.9, 127.9, 127.7, 83.8, 70.0, 28.7, 27.1, 21.8, 19.4, 19.3.

IR (ATR): 2931.8, 2857.6, 1776.3, 1738.4, 1472.3, 1427.5, 1105.1, 1083.8, 940.4, 926.4, 820.9, 739.8, 700.9 cm<sup>-1</sup>. MS (DART): *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calculada para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>Si: 369.18860; encontrada: 369.18739.

### (5*R*,6*S*)-5-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-metil-5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona (**161**).

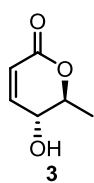


A una solución de HMDS (0.05 mL, 0.21 mmol) en THF anhidro (0.7 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, Le fue adicionado lentamente *n*BuLi (0.07 mL, 2.5 M solución en hexanos) y se agitó por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a –78 °C antes de agregársele, vía cánula, una solución de las lactonas **159/160** (0.05 g, 0.14 mmol) en THF anhidro (1.0 mL). La mezcla de reacción resultante fue agitada por 45 min, tras lo cual se agregó una solución de PhSeBr (0.2 g, 0.85 mmol) en THF anhidro (1.0 mL). Después de 1 h de agitación, el disolvente fue removido a presión reducida y el residuo fue filtrado por una capa delgada de silica, usando hexano para eliminar el exceso de PhSeBr y después AcOEt para recuperar el resto del crudo de reacción. El disolvente fue removido al vacío y el residuo se disolvió en THF (1.4 mL), y se enfrió a 0 °C. A la mezcla se agregó H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

(0.08 mL, solución acuosa al 30% en H<sub>2</sub>O) y se agitó por 15 min. La reacción fue terminada agregando solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/ AcOEt, 9:1) para obtener 24 mg (49%) de la lactona insaturada **161** como un aceite amarillo. Sólo se observaron trazas de la posible  $\gamma$ -lactona insaturada.

$[\alpha]_D^{20}$  -58.2 (c 0.62, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR): 2932.1, 2858.0, 1736.3, 1428.1, 1235.1, 1110.6, 1078.0, 822.5, 742.4, 702.9 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.70–7.64 (m, 4 H), 7.49–7.38 (m, 6 H), 6.56 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1 H), 5.82 (dd, *J* = 10.0, 1.7 Hz, 1 H), 4.46 (dq, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 1 H), 4.22 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 1.7 Hz, 1 H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.08 (s, 9 H). <sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.2, 148.5, 135.9, 133.1, 132.4, 130.5, 130.4, 128.2, 128.1, 120.3, 79.4, 69.2, 27.0, 19.4, 18.5. MS (DART): *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calculada para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>Si: 384.19949; encontrada: 384.19822.

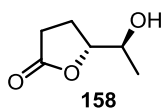
### (-)-Osmundalactona (**3**).



A una solución de la lactona insaturada **161** (20 mg, 0.05 mmol) en THF anhidro (0.4 mL), le fue adicionado TBAF (0.07 mL, 1.0 M solution in THF) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. La reacción se terminó agregando H<sub>2</sub>O (0.1 mL). El disolvente fue removido a presión reducida, y el residuo se diluyó con AcOEt, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 4:1 a AcOEt) para obtener 6.2 mg (88%) de (-)-osmundalactona (**3**) como un sólido blanco. La espectroscopia concuerda con la reportada en la literaruta.<sup>107-111</sup>

Pf 80-81 °C (Lit.<sup>115</sup> 82.5°C).  $[\alpha]_D^{20}$  = -65.7 (c 0.21, H<sub>2</sub>O) [Lit.<sup>115</sup>  $[\alpha]_D^{20}$  = -70.3 (c 0.56, H<sub>2</sub>O)]. IR (ATR): 3379.9, 2922.9, 2852.9, 1701.7, 1364.8, 1278.6, 1241.0, 1169.4, 1101.4, 1056.0, 964.1, 848.7, 808.3, 745.4 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.83 (dd, *J* = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 4.37 (dq, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 4.29–4.22 (m, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  163.12, 148.43, 121.03, 79.08, 67.95, 18.31. MS (DART): *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calculada para for C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>: 129.05517; encontrada: 129.05542.

### (R)-5-((S)-1-hidroxietyl)dihidrofuran-2(3H)-ona (**158**).

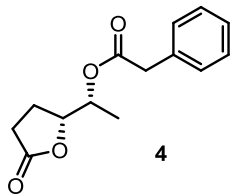


A una solución de la lactona **156** (80 mg, 0.30 mmol) en AcOH/THF/H<sub>2</sub>O 3:1:1 (1.5 mL), le fue agregado polvo de Zn<sup>0</sup> (0.6 g). La suspensión resultante fue agitada a 70 °C por 5 h. La reacción fue terminada agregando solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta alcanzar pH 7. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 9:1 a AcOEt) para obtener 30 mg (78%) de **158** como un aceite incoloro. La espectroscopia concuerda con la reportada en la literaruta.<sup>116</sup>

$[\alpha]_D^{20}$  -8.1 (c 0.53, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>116</sup>  $[\alpha]_D^{25}$  = -11.0 (c 0.31, CHCl<sub>3</sub>)]. IR (ATR): 3421.9, 2924.0, 2852.9, 1756.1, 1461.2, 1367.9, 1188.9, 1073.4, 1026.6, 1006.6, 913.5, 827.7, 678.4 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  4.41 (td, *J* = 7.4, 3.4 Hz, 1 H), 4.13 (qd, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1 H), 2.64–2.49 (m, 2H), 2.26 (dddd, *J* = 12.9, 10.0, 8.6, 7.3 Hz, 1H), 2.17 (dddd, *J* = 12.8, 9.9, 7.4, 5.2 Hz, 1H), 1.98 (brs, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN

(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.5, 83.5, 67.5, 28.8, 21.1, 17.8. MS (DART): *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calculada para C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>: 131.07082; encontrada: 131.07020.

#### Nigrosporalactona B (**4**).



El alcohol **158** (23 mg, 0.18 mmol), trifenilfosfina (94 mg, 0.36 mmol) y ácido fenilacético (30 mg 0.22 mmol) fueron colocados en un matraz bola, y disueltos en THF anhidro (1 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó gota a gota DIAD (0.07 ml, 0.36 mmol). A la mezcla de reacción se le permitió llegar a temperatura ambiente y se agitó por 6 h bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. El disolvente fue removido a presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 95:5)

para obtener 32 mg (74 %) de (+)-nigrosporalactona B (**4**) como un líquido incoloro. La espectroscopia concuerda con la reportada en la literatura.<sup>106,112</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -18.1 (c 0.58, MeOH) [Lit.<sup>106</sup> [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -2.5 (c 1.5, MeOH)]. IR (ATR): 2926.8, 1775.1, 1730.7, 1455.1, 1251.0, 1159.6, 1128.8, 1073.4, 1046.9, 1031.16, 946.9, 900.2, 712.8, 696.4 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37–7.26 (m, 5 H), 4.97 (qd, *J* = 6.5, 3.7 Hz, 1 H), 4.52–4.44 (m, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 2.42–2.27 (m, 1 H), 2.26–2.09 (m, 2 H), 1.83–1.70 (m, 1 H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C RMN (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.8, 170.9, 133.8, 129.3, 128.9, 127.4, 81.0, 71.8, 41.8, 27.9, 23.9, 16.3. <sup>1</sup>H RMN (301 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ 7.36–7.22 (m, 5H), 4.90 (qd, *J* = 6.5, 4.8 Hz, 1H), 4.54 (dddd, *J* = 8.2, 6.2, 4.8, 1.4 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.48–2.37 (m, 1H), 2.33 – 2.07 (m, 2H), 1.79 (dddd, *J* = 12.6, 9.9, 8.7, 7.5 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (76 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO): δ 176.8, 170.6, 134.3, 129.3, 128.4, 126.9, 80.7, 71.6, 40.4, 27.7, 23.4, 15.9. MS (DART): *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calculada para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>: 249.11268; encontrada: 249.11166.

# **4. SÍNTESIS DE LA NIGROSPORALACTONA, MUSACINA E, y (+)-MURICATACINA**



#### 4.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LA NIGROSPORALACTONA, MUSACINA E, Y (+)-MURICATACINA.

La nigrosporalactona (**5**) (Figura 4) fue aislada inicialmente del hongo *Nigrospora sphaerica*,<sup>117</sup> encontrándose más tarde que presenta actividad como herbicida<sup>118</sup> y antimicrobiano.<sup>119</sup> La musacina E (**6**) (Figura 4) se aisló de la bacteria *Streptomyces griseoviridis* (FHS-1832).<sup>120,121</sup> Algunas de estas bacterias muestran actividad antifúngica.<sup>122,123</sup> Por su parte, la (+)-muricatacina (**7**) (Figura 4), aislada como mezcla escalémica (2:1 en favor del enantiómero (-)) por primera vez de las semillas de la fruta *Annona muricata*,<sup>124</sup> ha mostrado una extensa y prometedora actividad como agente antitumoral en las líneas celulares MCF-7 (cáncer de mama), A-549 (cáncer de pulmón), HT-29 (cáncer de colon), Hep-G2 (cáncer de hígado) y KB (cáncer de piel).<sup>124-128</sup>

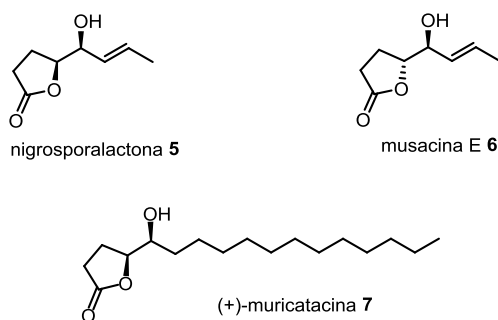
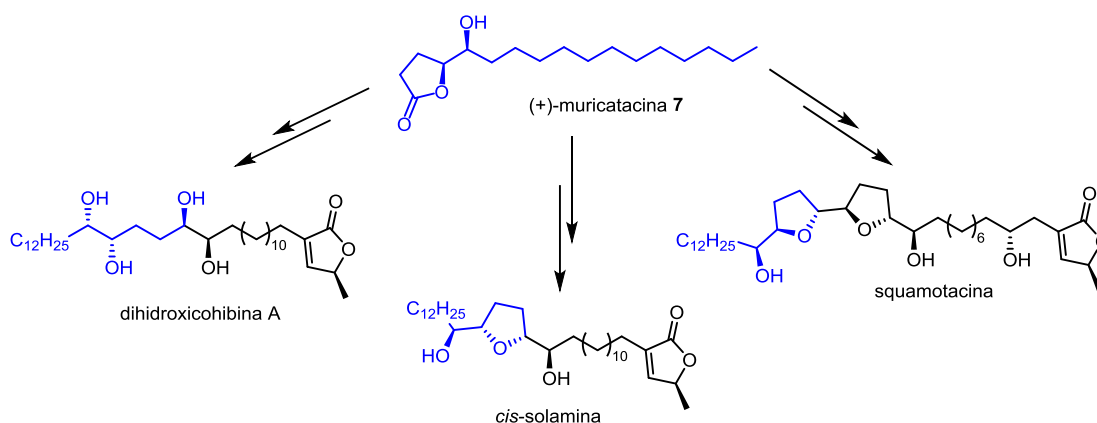


Figura 4. nigrosporalactona (**5**), musacina E (**6**) y (+)-muricatacina (**7**).

#### 4.2 SÍNTESIS PREVIAS DE LA MUSACINA E, LA NIGROSPORALACTONA Y LA MURICATACINA.

La nigrosporalactona (**5**) y musacina E (**6**) no han sido extensamente estudiadas sintéticamente, probablemente debido a que la primera vez que se aisló **6** fue confundida con **5**,<sup>120,121</sup> error que sería arrastrado por ciertos autores durante algunos años.<sup>129</sup>

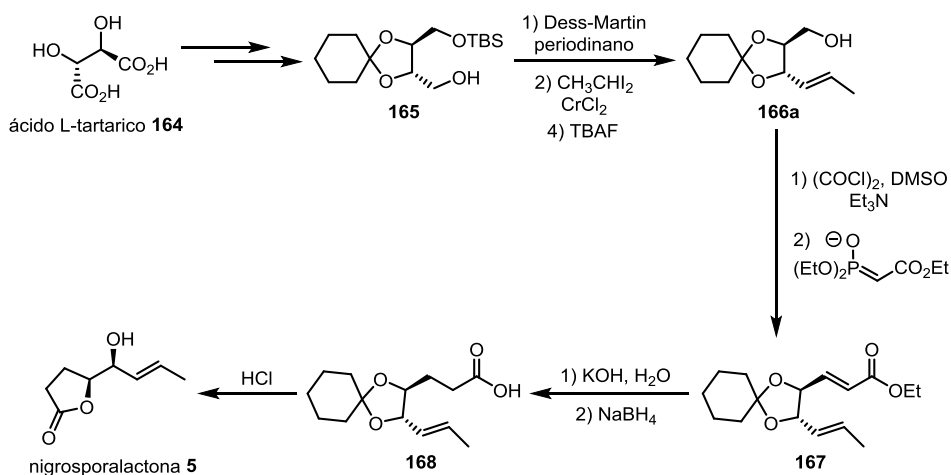
Por el contrario, debido a su prometedora actividad biológica, la (+)-muricatacina (**7**) sí ha sido ampliamente estudiada, desarrollándose una gran variedad de síntesis totales<sup>130,131</sup> e incluso se han realizado estudios biológicos con algunos de sus derivados.<sup>132,133</sup> Es importante hacer notar que **7** es también un objetivo sintético valioso pues se ha usado como materia prima para la síntesis de diversos productos naturales más complejos (Esquema 54).<sup>134-137</sup>



**Esquema 54.** (+)-Muricatacina (**7**) como materia prima para la preparación de productos naturales más complejos.

#### 4.2.1 SÍNTESIS PREVIAS DE LA NIGROSPORALACTONA Y MUSACINA E

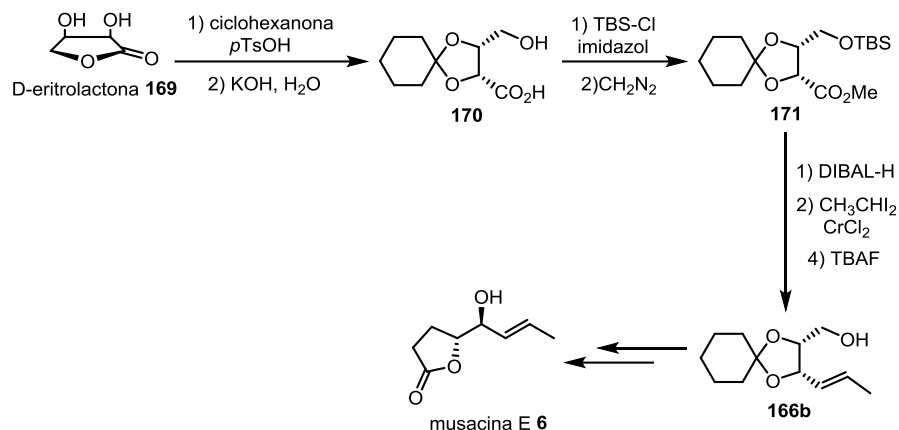
Las únicas síntesis estereoselectivas para estos compuestos fueron realizadas por Kinoshita.<sup>138</sup> La nigrosporalactona (**5**) fue preparada usando el ácido L-tartárico **164** como fuente natural de quiralidad (Esquema 55), a partir del cual se preparó el cetal **165** sobre el que se efectuó una oxidación de Dess-Martin y el aldehído resultante fue transformado en la olefina **166a** por medio de una olefinación de Takai. El alcohol **165** se oxidó con las condiciones de Swern y el aldehído producido se convirtió en la olefina **167** a través de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. Esta última fue hidrolizada en condiciones básicas para obtener el ácido carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturado correspondiente y subsecuentemente tratado con borohidruro de sodio para reducir dicha insaturación, consiguiéndose el intermediario **168**. Finalmente, **168** fue hidrolizado en condiciones ácidas para remover el cetal y lactonizar, obteniéndose **5**.



**Esquema 55.** Obtención de la nigrosporalactona (**5**) reportada por Kinoshita.

La musacina E (**6**) se sintetizó a partir de D-eritrolactona **169** como fuente de acervo quiral (Esquema 56). El diol en **169** se protegió con ciclohexanona y la lactona se hidrolizó en medio básico, obteniéndose así el ácido **170** cuyo grupo hidroxilo se protegió con TBS-Cl y el ácido se metiló con diazometano para formar el éster **171**. Este último se redujo con DIBAL-H para obtener el aldehído correspondiente que se sometió

a una olefinación de Takai y se trató con TBAF para remover el grupo TBS, consiguiéndose así el alcohol **166b**, diastereoisómero de **166a**. La síntesis se concluyó siguiendo la misma ruta mostrada para la obtención de **5** (Esquema 55, a partir de **166a**), lográndose la síntesis de **6**.



**Esquema 56.** Obtención de la musacina E (**6**) reportada por Kinoshita.

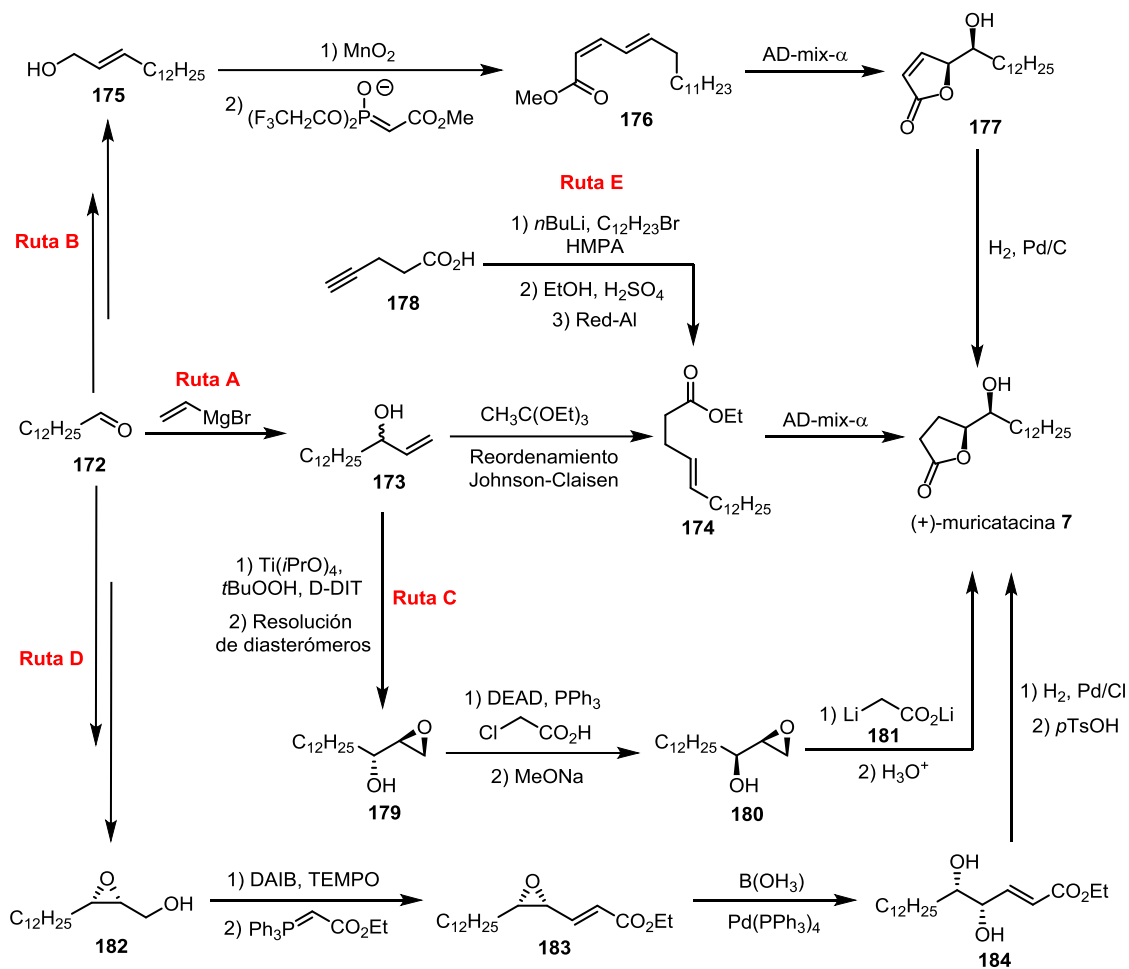
#### 4.2.2 SÍNTESIS PREVIAS DE LA (+)-MURICATACINA

Se han desarrollado una amplia cantidad de metodologías para preparar la (+)-muricatacina (**7**). Algunas de las estrategias más frecuentes involucran la epoxidación o hidroxilación de Sharpless como método para incorporar estereoselectivamente los dos oxígenos de **7**. La gran mayoría de ellas usa el tridecanal **172** como punto de partida. El mismo Sharpless<sup>139</sup> reportó la preparación de **3** empezando con la vinilación de **172** para obtener el alcohol alílico **173** (Esquema 57, ruta A), el cual se hizo reaccionar con ortoacetato de etilo para formar, tras un reordenamiento de Johnson-Claisen, el éster **174** que se trató con AD-mix- $\alpha$ , consiguiéndose así **7**.

El grupo de O'Doherty,<sup>140</sup> también partiendo de **172** obtuvo el alcohol **175** que se oxidó con  $\text{MnO}_2$  y el aldehído resultante se transformó en el éster **176** vía una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (Esquema 57, ruta B). Sobre el último se efectuó una hidroxilación de Sharpless y el aducto resultante cicló *in situ*, obteniéndose la lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada **177** que finalmente se hidrogenó para preparar **7**. Bessodes<sup>141</sup> y sus colaboradores informaron la síntesis de la (+)-muricatacina (**7**) partiendo del alcohol alílico **173** (Esquema 57, ruta C) sobre el que se llevó a cabo una epoxidación de Sharpless, preparándose el epóxido **179**. La estereoquímica del hidroxilo de **179** fue corregida por medio de una inversión de Mitsunobu para formar el epóxido **180**, que al ser tratado con el organolitio **181** permitió la preparación de **7**.

Sabitha<sup>142</sup> reportó la obtención de **7** también a partir del tridecanal **172** que fue convertido en el epóxido **182**. La oxidación de **182** y olefinación del aldehído resultante condujo a la olefina **183** (Esquema 57, ruta D). El intermediario **183** se sometió a una sustitución estereoespecífica del hidroxilo con  $\text{B}(\text{OH})_3$  y catalizada por paladio, obteniéndose el diol **184** que fue finalmente hidrogenado y lactonizado en medio ácido para preparar **7**. Por su parte, Ming'an<sup>143</sup> usó el acetileno **178** para, mediante la adición del organolitio correspondiente sobre bromuro de dodecilo y la posterior reducción del alquino con Red-Al,

obtener el ester **174** (Esquema 57, ruta E) a partir del cual logró preparar **7** de la misma forma que Sharpless.



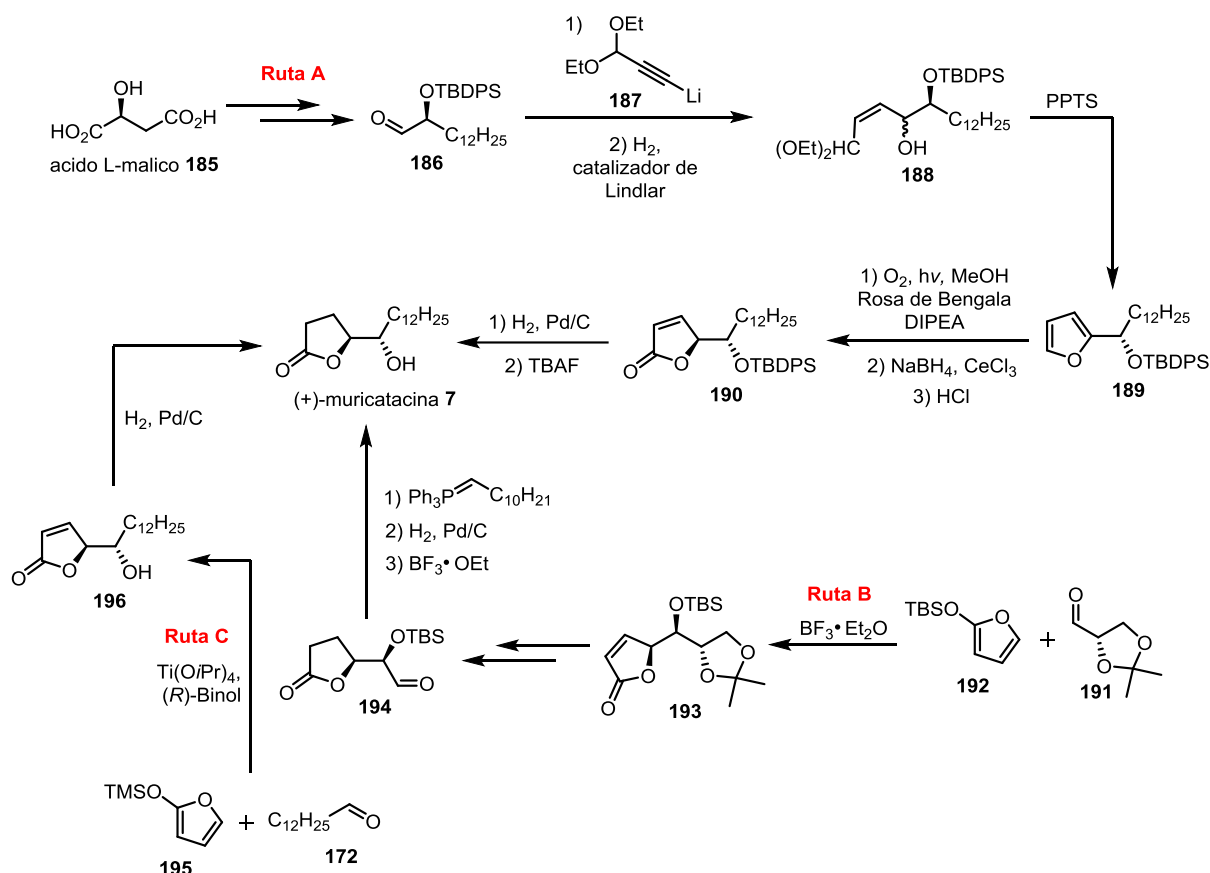
**Esquema 57.** Obtención de la (+)-muricatacina (**7**) reportada por Sharpless (Ruta A), O’Doherty (Ruta B), Bessodes (Ruta C), Sabitha (Ruta D) y Ming (Ruta E).

Se ha reportado también la obtención de (+)-muricatacina (**7**) mediante la transformación de furanos a  $\delta$ -lactonas insaturadas. Gómez y Fall<sup>144</sup> sintetizaron **7** usando como materia prima y fuente de acervo quiral el ácido L-málico **185** que, tras una serie de reacciones, fue transformado en el aldehído **186** (Esquema 58, ruta A). A éste se le adicionó el acetiluro de litio **187** y el alquino obtenido se hidrogenó en presencia del catalizador de Lindlar para conseguir la olefina **188**. Esta última se cicló con *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS) para sintetizar el furano **189**, que se oxidó con oxígeno singulete y posteriormente se redujo con las condiciones de Luche. El hidroxiácido resultante se cicló *in situ* en condiciones ácidas, preparándose la lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada **190**. Finalmente, **190** fue hidrogenado y el grupo TBDPS fue removido con TBAF, sintetizándose así **7**.

Rassu y Casiraghi<sup>145</sup> prepararon la (+)-muricatacina (**7**) a través de la adición vinílica de Mukaiyama del furfurilsilil éter **192** sobre el aldehído quiral **191** (Esquema 58, Ruta B) que, por inducción del sustrato, produjo la lactona insaturada **193**, posteriormente transformada en el aldehído **194**. Este último fue

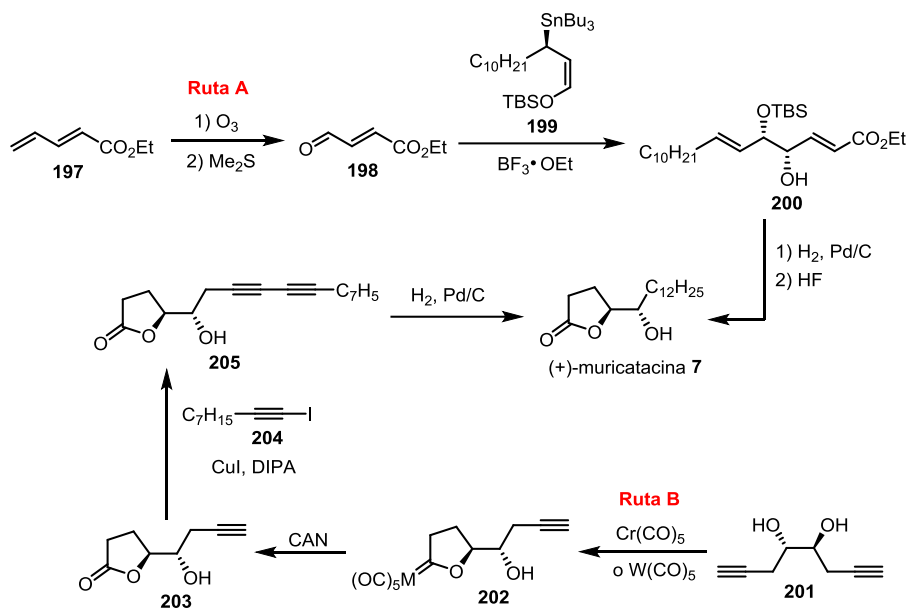
sometido a una olefinación de Wittig, seguido de la hidrogenación de la insaturación y finalmente la remoción del grupo protector TBS para obtener **7**.

El grupo de Figadère<sup>146</sup> realizó esta síntesis empleando una estrategia más eficiente (Esquema 58, Ruta C). Se obtuvo **7** por medio de la reacción vinílica de Mukaiyama estereoselectiva entre el furfurilsilil éter **195** y el tridecanal **172** (mediada por  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$  y (*R*)-Binol), consiguiéndose la lactona insaturada **196** y la subsecuente hidrogenación de ésta para producir **7**.



**Esquema 58.** Obtención de la (+)-muriacatina (**7**) reportada por Gómez y Fall (ruta A), Rassu y Casiraghi (ruta B), y Figadère (ruta C).

Otras aproximaciones utilizan intermediarios organometálicos. Marshall<sup>147</sup> reportó el uso del dieno conocido **197** como materia prima (Esquema 59, ruta A), el cual se sometió a una ozonólisis para preparar el aldehído **198** al que se le adiciona el estano quiral **199**, obteniéndose el alcohol **200** que por último se hidrogena para eliminar las insaturaciones y se trata con ácido fluorhídrico acuoso para lactonizar y así preparar la (+)-muriacatina (**7**). El grupo de Quayle<sup>148</sup> usó el diol conocido **201** que al ser tratado con  $\text{Cr}(\text{CO})_5$  o  $\text{W}(\text{CO})_5$  formó el complejo carbénico **202** (Esquema 59, ruta B). Éste se oxidó con CAN para preparar la lactona **203**, cuyo acetileno se acoplo con el yoduro de alquino **204**, consiguiéndose el intermediario **205**, que finalmente fue hidrogenado para obtener **7**.

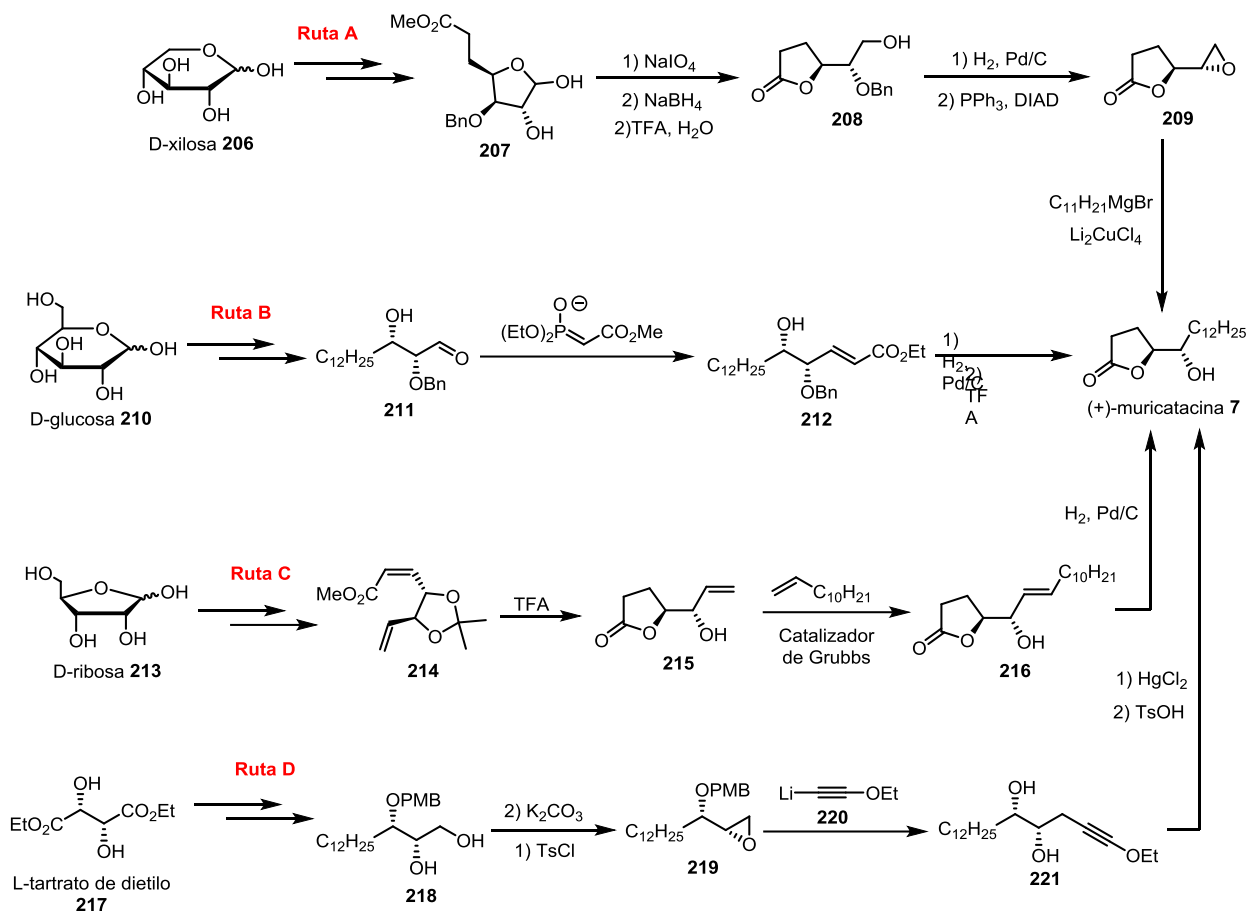


**Esquema 59.** Obtención de la (+)-muriacina (**7**) reportada por Marshall (ruta A) y Quayle (ruta B).

También se han desarrollado diversas metodologías que emplean carbohidratos como acervo quiral, a partir de los cuales, mediante procesos usualmente largos, se prepara la (+)-muriacina (**7**). Popsavin<sup>149</sup> preparó **7** partiendo de la D-xilosa **206** que, tras varios pasos transformó en el intermediario **207** (Esquema 60, ruta A). Posteriormente, **207** se sometió a una ruptura oxidativa, seguida de la reducción del aldehído resultante con NaBH<sub>4</sub> y la posterior lactonización del hidroxiéster generado, consiguiéndose la lactona **208** cuyo grupo protector bencilo fue removido para subsecuentemente generar el epóxido **209** por medio de una reacción de Mitsunobu. Para finalizar la síntesis, el oxirano **209** fue abierto vía la adición de bromuro de dodecilmagnesio, obteniéndose **7**.

Yoon<sup>127</sup> y colaboradores usaron la D-glucosa **210** para sintetizar el aldehído **211** (Esquema 60, ruta B) que por medio de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons fue convertido en la olefina **212**. Por último, **212** fue hidrogenado para eliminar el doble enlace y tratada en medio ácido para promover su lactonización y así preparar **7**.

El grupo de Shaw<sup>150</sup> partió de la D-ribosa **213** para obtener el éster **214** (Esquema 60, ruta C), el cual fue tratado con ácido trifluoroacético para remover el acetal y lactonizar, consiguiéndose la lactona **215** sobre la que se efectuó una metátesis cruzada para preparar la olefina **216** que finalmente fue hidrogenada para obtener la (+)-muriacina (**7**). Somafi<sup>151</sup> usó el L-tartrato de dietilo **217** para sintetizar el diol **218** (Esquema 7, ruta D), cuya tosilación selectiva en el alcohol primario seguida del tratamiento básico, permitió la preparación del epóxido **219** al que se adicionó el acetiluro de litio **220**, consiguiéndose el alquino **221**. Por último, **221** fue tratado con HgCl<sub>2</sub>, seguido de un tratamiento ácido para conseguir la lactonización del éster resultante y así obtener **7**.



**Esquema 60.** Obtención de la (+)-muricatacina (**7**) reportada por Popsavin (ruta A), Yoon, S (ruta B) Shaw (ruta C) y Somafi (ruta D).

Como hemos mostrado, la nigrosporalactona (**5**), la musacina E (**6**) y la (+)-muricatacina (**7**) son productos naturales con interesantes actividades farmacológicas y con el potencial para fungir como materias primas para la preparación de moléculas más complejas. Es por ello que decidimos proponer una nueva ruta de síntesis estereodivergente para preparar, a partir de un intermediario común, estos compuestos.

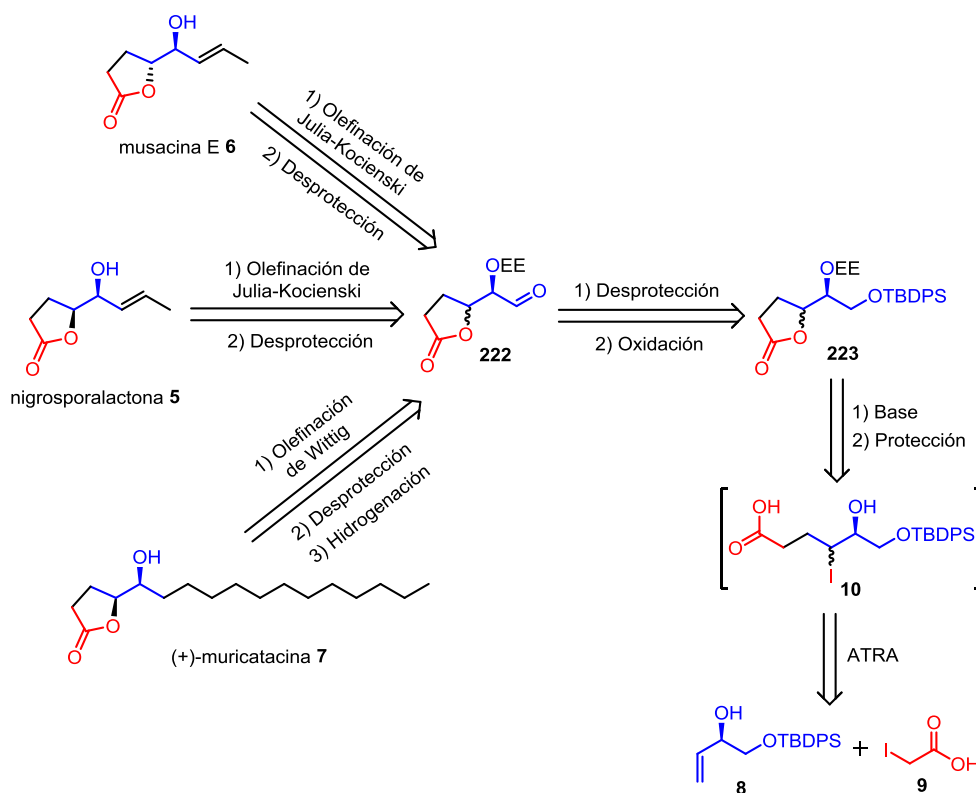
### 4.3 OBJETIVO

Sintetizar la nigrosporalactona (**5**), la musacina E (**6**) y la (+)-muricatacina (**7**) mediante una estrategia de síntesis estereodivergente que incluye, como reacción clave, una reacción ATRA por catálisis fotoredox para preparar el núcleo de  $\gamma$ -lactona.

### 4.4 ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

La nigrosporalactona (**5**) y la musacina E (**6**), como se muestra en el Esquema **61**, se prepararán de la misma manera a partir de diferentes diastereómeros del aldehído **222**, mediante una olefinación de Julia-Kocienski seguida de la remoción del grupo protector. El intermediario común **222** se obtendrá a través de la desprotección y oxidación del alcohol primario de la lactona **223**, que a su vez será el resultado del tratamiento básico y subsecuente protección del aducto **10**. Este último, como se mostró previamente

(sección 2.5.3) será producto de la reacción ATRA entre el alcohol alílico **8** y el ácido yodoacético **9**. La (+)-muricatacina (**7**) se sintetizará de una manera muy similar, por medio de la olefinación de Wittig, seguida de la desprotección e hidrogenación del diastereoisómero correspondiente del aldehído **222** (Esquema 61).



**Esquema 61.** Análisis retrosintético de la nigrosporalactona (**5**), la musacina E (**6**) y la (+)-muricatacina (**7**).

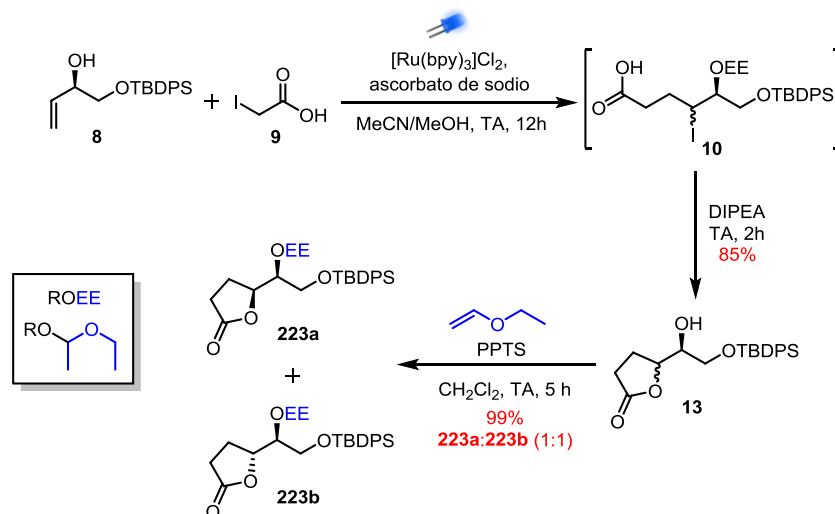
## 4.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.5.1 SÍNTESIS DE LOS DIASTEREISÓMEROS DE LA LACTONA **223**

De manera similar a lo hecho en los capítulos anteriores, como se muestra en el esquema 62, se comenzó con la reacción ATRA por catálisis fotoredox, en condiciones similares a las de Kokotos.<sup>48</sup> El radical  $\alpha$ -carbonílico formado por el ácido yodoacético **9** se adicionó sobre el alcohol alílico **8**, pero a diferencia de lo anteriormente hecho (sección 2.5.3), el aducto formado **10** se trató *in situ* con diisopropiletilamina (DIPA) para que suceda la sustitución intramolecular del yoduro por el ácido en lugar de que ocurra la  $\delta$ -lactonización, obteniéndose así la  $\gamma$ -lactona **13** en 85%. Posteriormente, **13** fue protegida con éter etilvinílico para preparar la mezcla diastereoisomérica 1:1 separable, de las lactonas **223a** y **223b** con un rendimiento cuantitativo.<sup>152</sup>

Cabe mencionar que, aunque se separaron ambos diastereómeros, la elucidación estructural se realizó hasta la obtención de la nigrosporalactona (**5**) y la musacina E (**6**), mediante la comparación de la información espectroscópica de estos, con la previamente reportada en la literatura para el aislamiento de estos productos naturales.

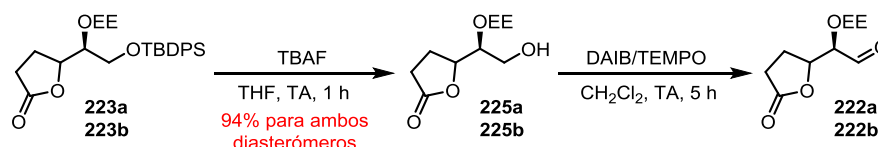




**Esquema 62.** Síntesis de las lactonas **223a** y **223b**.

#### 4.5.2 SÍNTESIS DE LOS DIASTEREISÓMEROS DEL ALDEHÍDO **222**

Como se observa en el Esquema 63, cada una de las  $\gamma$ -lactonas **223a** y **223b** fue sometida, por separado, a la misma ruta de síntesis. El éter de silicio protector de estas lactonas fue removido con TBAF para preparar los alcoholes **225a** y **225b**, ambos en 94%. Estos últimos fueron oxidados con el sistema DAIB/TEMPO, obteniéndose los aldehídos **222a** y **222b**, cuyos crudos fueron usados en las reacciones siguientes. Es importante destacar que tanto los alcoholes **225** como los aldehídos **222** son inestables y por ello fueron usados de inmediato en la siguiente reacción.

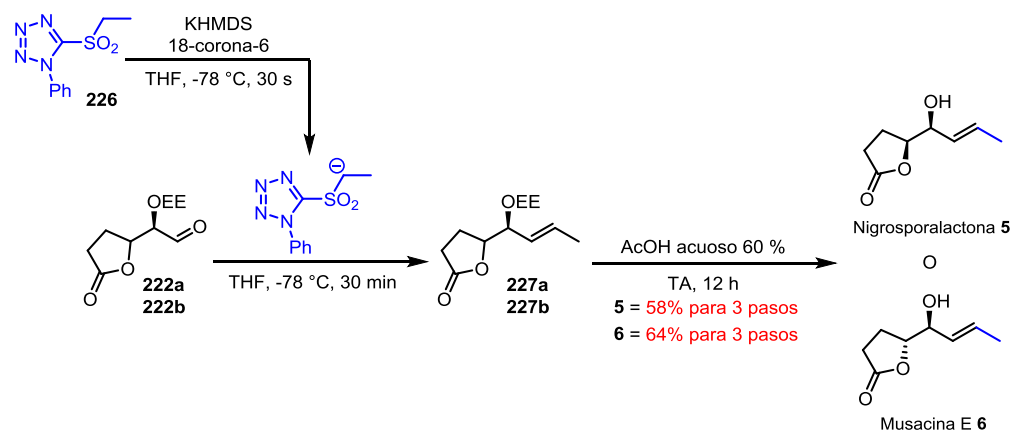


**Esquema 63.** Síntesis de los aldehídos **222a** y **222b**.

#### 4.5.3 SÍNTESIS DE LA NIGROSPORALACTONA Y LA MUSACINA E

Para finalizar la síntesis total de la nigrosporalactona (**5**) y la musacina (**6**), los aldehídos **222a** y **222b** se usaron en la misma ruta de síntesis (Esquema 64). Los crudos de estos aldehídos fueron sometidos a una reacción de Julia-Kocienski con las condiciones de Pospíšil siguiendo la misma metodología mostrada en el capítulo 2 (sección 2.5.10),<sup>90</sup> usando el anión de la sulfona **126** para preparar las olefinas **227a** y **227b**.

Por último, los acetales protectores las olefinas **227** fueron removidos por medio del tratamiento de los crudos con una solución acuosa de ácido acético al 60%, consiguiéndose así la nigrosporalactona (**5**) en 58% y la musacina E (**6**) en 64% después de 3 pasos de reacción.



**Esquema 64.** Síntesis de la nigrosporolactona (**5**) y la musacina E (**6**).

#### 4.5.4 COMPARACIÓN DE ESPECTROS: LA NIGROSPORALACTONA Y LA MUSACINA E SON COMPUESTOS DIFERENTES

Como se mencionó previamente, algunos autores han reportado que la nigrosporolactona (**5**) y la musacina E (**6**) son el mismo compuesto. En la Tabla 4 se encuentra la comparación de la  $^1\text{H}$ RMN y rotación óptica de la nigrosporolactona (**5**) de Fukushima<sup>118</sup> y de la musacina E (**6**) de Zeeck,<sup>121</sup> ambos aislados de fuentes naturales, y de estos mismos compuestos preparados por nosotros

Como se puede observar, las señales de los hidrógenos 1 y 2, pertenecientes a la lactona, son similares. También las señales del hidrógeno olefínico 6 y el metilo 7 son parecidas. La diferencia principal se observa en la señal del hidrógeno 3, que pertenece a la base de oxígeno de la lactona y que representa la diferencia estructural entre ambos diastéromeros. Esta señal pasa de 4.08 ppm en la nigrosporolactona (**5**) a 4.40 ppm en la musacina E (**6**) (señales en verde en la Tabla 4). También se observa una ligera diferencia en la señal del hidrógeno olefínico 5 y del hidrógeno de la base de oxígeno 4.

Las diferencias observadas en nuestros espectros de  $^1\text{H}$  RMN son idénticas a las reportadas en la literatura,<sup>118,121,138</sup> y pueden ser atribuidas a la diastereoisomería entre la nigrosporolactona (**5**) y la musacina E (**6**). Adicionalmente, el valor de las rotaciones ópticas de **5** y **6** ( $[\alpha]^{25}_D +51.2$  ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ ,  $c$  0.760) y  $[\alpha]^{20}_D +10.8$  ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ ,  $c$  0.20), respectivamente) también coinciden con los reportados en la literatura.<sup>118,121,138</sup>

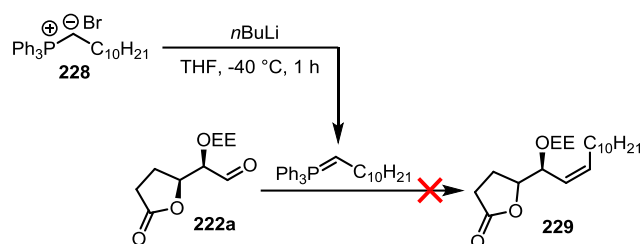
Las observaciones hechas acerca de los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y los valores de rotación óptica de los compuestos preparados, nos permiten decir que la nigrosporolactona (**5**) y la musacina E (**6**) son compuestos distintos

**Tabla 4.** Comparación de la  $^1\text{H}$  RMN y rotación óptica de los reportes de aislamiento y de nuestra preparación de la nigrosporalactona (**5**) y la musacina E (**6**).

|            |  | Nigrosporalactona (Fukushima)<br>$^1\text{H}$ RMN (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )    |                     |          |   | Musacina E (Zeeck)<br>$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ )       |                |          |  |
|------------|--|--|---------------------|----------|---|---|----------------|----------|--|
| Hidrógenos | Desp. (ppm)  | Mult.  | J (Hz)              | Int. (H) | Desp. (ppm)   | Mult.   | J (Hz)         | Int. (H) |  |
| 6          | 5.86   | ddq  | 0.9, 15.4, 6.5      | 1        | 5.87  | dqd   | 15.5, 6.5, 1.0 | 1        |  |
| 5          | 5.52   | ddq  | 7.2, 15.4, 1.7      | 1        | 5.43  | ddq   | 15.5, 6.5, 1.5 | 1        |  |
| 4          | 4.44   | dt   | 5.5, 7.2            | 1        | 4.51  | m   | -----          | 1        |  |
| 3          | 4.09   | t (sa)   | 6.0                 | 1        | 4.40  | m   | -----          | 1        |  |
| 1          | 2.607  | ddd  | 6.0, 9.9, 17.9      | 1        | 2.55  | m   | -----          | 2        |  |
| 1          | 2.52   | ddd  | 8.4, 9.4, 17.9      | 1        |   |   |                |          |  |
| 2          | 2.23   | dddd   | 6.0, 7.2, 9.4, 13.1 | 1        |   |   |                |          |  |
| 2          | 2.08   | dddd   | 7.2, 8.4, 9.9, 13.1 | 1        |   |   |                |          |  |
| OH         | No se observa el OH  |  |                     |          | 1.92  | d   | -----          | 1 (OH)   |  |
| 7          | 1.74   | dd   | 1.7, 6.5            | 3        | 1.75  | ddd   | 6.5, 1.5, 1.0  | 3        |  |
| RO         | $[\alpha]^{25}_{\text{D}} +51.2$ ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ , c 0.760) |  |                     |          | $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +10.8$ ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ , c 0.20) |   |                |          |  |
|            |  |  |                     |          |   |   |                |          |  |
|            |  | Nigrosporalactona (Este trabajo)<br>$^1\text{H}$ RMN (301 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) |                     |          |   | Musacina E (Este trabajo)<br>$^1\text{H}$ RMN (301 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) |                |          |  |
| Hidrógenos | Desp. (ppm)  | Mult.  | J (Hz)              | Int. (H) | Desp. (ppm)   | Mult.   | J (Hz)         | Int. (H) |  |
| 6          | 5.86   | dtd  | 14.7, 6.7, 5.7      | 1        | 5.86  | dqd   | 15.4, 6.5, 1.3 | 1        |  |
| 5          | 5.52   | ddq  | 15.5, 7.5, 1.7      | 1        | 5.43  | ddq   | 15.3, 6.6, 1.7 | 1        |  |
| 4          | 4.44   | td   | 7.1, 5.6            | 1        | 4.50  | ddd   | 7.6, 6.6, 3.3  | 1        |  |
| 3          | 4.08   | t  | 6.4                 | 1        | 4.40  | ddq   | 6.6, 3.1, 1.1  | 1        |  |
| 1          | 2.65-2.46  | m  | -----               | 2        | 2.68-2.42   | m   | -----          | 2        |  |
| 2          | 2.23   | dddd   | 13.1, 9.6, 7.5, 5.6 | 1        | 2.31-2.08   | m   | -----          | 2        |  |
| 2          | 2.15-2.01  | m  | -----               | 1        |   |   |                |          |  |
| 7          | 1.74   | dt   | 6.5, 2.0            | 3        | 1.74  | ddd   | 6.6, 1.7, 1.0  | 3        |  |
| RO         | $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +33.9$ ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ , c 0.26)  |  |                     |          | $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +10.1$ ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ , c 0.32) |   |                |          |  |

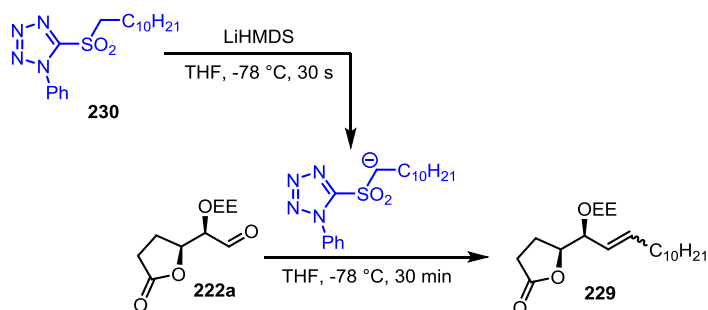
#### 4.5.5 SÍNTESIS DE LA OLEFINA **229**

Nuestros primeros intentos para preparar el alqueno **229**, tal como se mostró en el análisis retrosintético, se hicieron mediante una olefinación de Wittig entre el aldehído **222a** y el iluro proveniente de la sal de fosfonio **228**. Sin embargo, no fue posible obtener **229** por este medio, observándose en todos los casos las materias primas sin reaccionar, posiblemente debido al impedimento estérico entre estas (Esquema 65).



**Esquema 65.** Intento olefinación de Wittig para preparar el alqueno **229**.

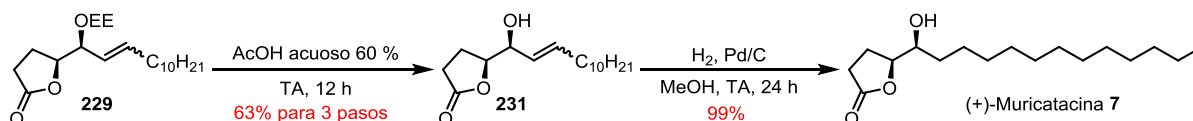
A causa de este resultado y debido a que no había preferencia hacia la obtención de la olefina *E* o *Z*, pues este doble enlace se hidrogenaría posteriormente, decidimos preparar **229** a través de una olefinación de Julia-Kocienski entre el aldehído **222a** y el anión proveniente de la sulfona **230**, tal como se había hecho previamente con **5** y **6**. Al no necesitar una isomería específica en el doble enlace, no se incluyó el éter corona y se usó como base el LiHMDS. Así, **229** fue obtenida como una mezcla *E/Z* y usado en la reacción siguiente sin previa purificación (Esquema 66).



**Esquema 66.** Reacción de Julia-Kocienski para obtener la olefina **229**.

#### 4.5.6 SÍNTESIS DE LA (+)-MURICATACINA

Para finalizar la síntesis de este producto natural, el crudo de **229** fue tratado con una solución acuosa de ácido acético al 60% con la finalidad de remover el acetal protector, consiguiéndose la olefina **231** en 63% que posteriormente fue hidrogenada para conseguir la (+)-muricatacina (**7**) en 97% (Esquema 67).



**Esquema 67.** Síntesis de la (+)-muricatacina (**7**).

El espectro  $^1\text{H}$  RMN de la (+)-muricatacina (**7**) presenta un dt en 4.41 ppm y un dt en 3.57 ppm, que pertenecen a los hidrógenos de las bases de oxígeno. Se observa un multiplete en 2.66-2.57 ppm, un dd en 2.53 ppm, un dddd en 2.25 ppm y un dtd en 2.11 ppm, cada una de estas señales integra para 1H y pertenecen a los hidrógenos de la lactona. Hay un multiplete en 1.43-1.20 ppm que integra para 19 H y pertenece a la cadena alifática. El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN presenta señales en 177.3 ppm (carbono

carbonílico), 83.1 ppm y 73.8 ppm (bases de oxígeno). La identidad de **7** se confirmó mediante la comparación de la información espectroscópica obtenida, con la reportada en la literatura.<sup>139-150</sup>

## 4.6 CONCLUSIÓN

Se consiguió la preparación de la nigrosporalactona (**5**), la musacina E (**6**) y la (+)-muricatacina (**7**) siguiendo la ruta de síntesis estereodivergente propuesta, incluyendo dentro de esta, la preparación del núcleo de  $\gamma$ -lactona mediante una reacción ATRA por catálisis fotoredox, cumpliendo así nuestro objetivo.

## 4.7 PARTE EXPERIMENTAL

### 4.7.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Las reacciones en atmósfera inerte se realizaron usando nitrógeno y técnicas estándar. El THF anhidro fue obtenido por destilación bajo atmósfera de nitrógeno, usando sodio metálico y benzofenona como indicador. El  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro se obtuvo por medio de destilación bajo atmósfera de nitrógeno, usando hidruro de calcio. Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas de aluminio recubiertas de sílice E. Merck 60 F 254 (0.25mm) visualizándose por fluorescencia UV y utilizando reveladores como *p*-anisaldehído, vainillina, molibdato de amonio y permanganato de potasio. La cromatografía flash en columna se realizó usando sílica gel con tamaño de partícula 70–230 ATSM.

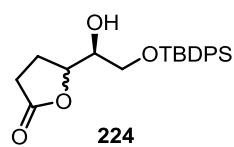
Los puntos de fusión se obtuvieron en un equipo Mel-Temp II y no están corregidos. La espectroscopia IR se realizó en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR Frontier, mediante la técnica ATR, y todos los datos se expresan en número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ). La espectroscopia RMN se obtuvo con un espectrómetro JEOL Eclipse (300 MHz), Bruker Avance III (400 MHz) y un Bruker Ascend (500 MHz), usando  $\text{CDCl}_3$  como disolventes; el desplazamiento químico se expresa en ppm ( $\delta$ ), en relación al TMS. La espectrometría MS-DART fue realizada con un espectrómetro de masas JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC; los valores de las señales se expresan en unidades masa/carga ( $m/z$ ).

Para las reacciones promovidas por luz, se usó una tira de 24 LEDs azules (marca Wahrgenomen) con tamaño de LED 5050. La tira de LEDs contaba con un adhesivo que le permitió unirse a un contenedor plástico redondo (130 × 90 mm). Se usó una longitud de la tira de LEDs tal que permitió ser enrollada 7–8 veces dentro del contenedor. Las reacciones se colocaron al centro del contenedor, a 4 cm de distancia de las luces. Las reacciones se realizaron en matraces redondos de vidrio borosilicato Pyrex, con agitación magnética y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ .

Las sulfonas **226** y **230** fueron preparados siguiendo los reportes previos de Breit<sup>153</sup> y Raju,<sup>154</sup> respectivamente.

#### 4.7.2 PROCEDIMIENTOS Y CARACTERIZACIÓN

##### 5-((S)-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxiethyl)dihidrofuran-2(3H)-ona (**224**).



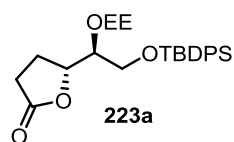
Siguiendo las condiciones generales para las reacciones fotoredox. El alcohol alílico **8** (2.0 g, 6.13 mmol), ácido yodoacético **9** (2.72 g, 14.6 mmol) y ascorbato de sodio (2.4 g, 12.1 mmol) se colocaron en un matraz bola. Se agregó MeCN (34.8 mL) y MeOH (34.8 mL), la mezcla se burbujeó con N<sub>2</sub> y posteriormente se agregó [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (92 mg, 2 mol%). La mezcla de reacción se agitó toda la noche bajo irradiación de luz LED azul, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se agregó DIPEA (3.2 ml, 18.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por otras 2 h. El disolvente se removió a presión reducida, el residuo fue filtrado por una capa delgada de celita y ésta fue lavada con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y concentrada al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 8:2) para obtener 2.0 g (85%) de una mezcla inseparable de diastereomeros de la lactona **224** como un aceite amarillo.

**IR (ATR):** 3441.0, 2931.4, 2858.2, 1771.26, 1472.1, 1427.8, 1187.4, 1110.9, 823.0, 737.8, 700.5 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.67–7.63 (m, 4H), 7.48–7.37 (m, 6H), 4.57 (td, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 0.4 H), 4.53 (dq, *J* = 6.0, 1.2 Hz, 0.6 H), 3.84 (p, *J* = 5.7 Hz, 0.6 H), 3.80–3.72 (m, 2.4 H), 2.69–2.38 (m, 3 H), 2.28–2.20 (m, 2 H), 1.08 (s, 5.4 H), 1.07 (s, 3.6 H). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 177.5, 177.3, 135.6, 133.0, 132.8, 132.8, 130.2, 130.1, 128.0, 79.6, 79.5, 73.7, 72.4, 64.6, 64.3, 28.5, 28.3, 26.99, 26.96, 24.1, 23.1, 19.4, 19.3. **MS (DART):** *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calculada para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>4</sub>Si: 402.21006; encontrada: 402.20839.

##### Compuestos **223a** y **223b**

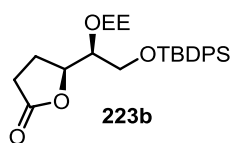
A una solución de la lactona **224** (2.0 g, 5.2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (31 mL), le fue adicionado etil vinil éter (2.5 ml, 26 mmol) y PPTS (0.13 g, 10 mol%). La mezcla de reacción resultante fue agitada a temperatura ambiente por 5 h. El disolvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 9:1) para obtener 2.3 g (99%) de una mezcla separable 1:1 de las lactonas **223a** y **223b**.

##### (5*R*)-5-((6*S*)-2,2,8-trimetil-3,3-difenil-4,7,9-trioxa-3-silaundecan-6-il)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**223a**).



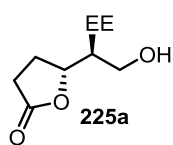
Aceite incoloro. **IR (ATR):** 2932.3, 2859.0, 1777.2, 1472.5, 1428.0, 1391.32, 1328.1, 1111.4, 823.1, 797.9, 737.3, 701.0 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.67–7.61 (m, 4 H), 7.48–7.36 (m, 6 H), 4.91 (ddd, *J* = 8.0, 5.5, 2.3 Hz, 0.5 H), 4.78–4.73 (m, 0.5 H), 4.71 (q, *J* = 5.2 Hz, 0.5 H), 4.62 (q, *J* = 5.2 Hz, 0.5 H), 3.97 (dt, *J* = 7.1, 5.1, 2.6 Hz, 1 H), 3.86 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 0.5 H), 3.73 (dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 0.5 H), 3.64–3.49 (m, 1.5 H), 3.40 (dp, *J* = 9.3, 7.1 Hz, 1 H), 3.27 (dq, *J* = 9.2, 7.0 Hz, 0.5 H), 2.56 (dtd, *J* = 17.3, 10.3, 6.8 Hz, 1 H), 2.49–2.38 (m, 1 H), 2.34–2.18 (m, 1 H), 2.14–2.00 (m, 1 H), 1.21 (d, *J* = 5.2 Hz, 1.5 H), 1.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1.5 H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 1.5 H), 1.06 (s, 9 H), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.5 H). **<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 177.8, 177.7, 135.7, 133.0, 130.1, 128.0, 102.2, 99.7, 80.2, 79.7, 77.6, 75.3, 63.0, 62.9, 61.2, 61.0, 28.6, 28.5, 27.0, 21.8, 20.8, 20.6, 20.5, 19.3, 15.3. **MS (DART):** *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calculada para C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>5</sub>Si: 474.26757; encontrada: 474.26782.

**(5S)-5-((6S)-2,2,8-trimetil-3,3-difenil-4,7,9-trioxa-3-silaundecan-6-il)dihidrofuran-2(3H)-ona (223b).**



Aceite incoloro. **IR (ATR):** 2931.9, 2858.0, 1777.4, 1472.3, 1428.0, 1362.7, 1167.2, 1111.2, 823.3, 740.9, 701.7  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.71–7.62 (m, 4 H), 7.41 (m, 6 H), 4.89 (ddd,  $J = 7.7, 6.4, 4.0$  Hz, 0.5 H), 4.80 (td,  $J = 6.7, 2.8$  Hz, 0.5 H), 4.71 (dq,  $J = 8.9, 5.3$  Hz, 1 H), 3.84–3.76 (m, 2 H), 3.72 (ddd,  $J = 8.3, 6.3, 4.2$  Hz, 0.5 H), 3.57 (td,  $J = 6.1, 4.1$  Hz, 0.5 H), 3.50–3.40 (m, 1.5 H), 3.27 (dq,  $J = 9.2, 7.0$  Hz, 0.5 H), 2.69–2.37 (m, 2 H), 2.37–2.23 (m, 1.5 H), 2.15–2.02 (m, 0.5 H), 1.25 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1.5 H), 1.22 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1.5 H), 1.15 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1.5 H), 1.05 (s, 9 H), 0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5 H).  **$^{13}\text{C RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  177.9, 177.5, 135.7, 135.69, 135.63, 133.4, 133.3, 133.1, 133.0, 130.0, 127.93, 127.90, 101.1, 99.6, 79.9, 79.2, 78.8, 77.0, 63.2, 62.9, 61.6, 60.1, 28.7, 28.6, 27.0, 24.4, 24.1, 20.5, 20.3, 19.4, 19.3, 15.5, 15.2. **MS (DART):**  $m/z$  [ $M + \text{NH}_4^+$ ] calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{Si}$ : 474.26757; encontrada: 474.26782.

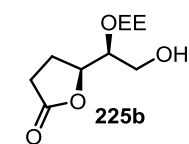
**(5R)-5-((1S)-1-(1-etoxietoxi)-2-hidroxietyl)dihidrofuran-2(3H)-ona (225a).**



A una solución de la lactona **223a** (1.0 g, 2.2 mmol) en THF anhidro (15.4 mL), le fue agregado TBAF (2.5 mL, 1.0 M solución en THF) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. La reacción fue terminada adicionando  $\text{H}_2\text{O}$  (0.3 mL). El disolvente fue removido a presión reducida, y el residuo se diluyó con AcOEt, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 4:1 a AcOEt) para obtener 0.45 g (94%) del alcohol **225a** como un aceite ámbar.

**IR (ATR):** 3454.1, 2980.1, 2934.0, 1770.5, 1380.2, 1083.4, 1048.78, 950.6, 811.0, 675.73  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4.85 (q,  $J = 5.4$  Hz, 0.5 H), 4.63 (q,  $J = 5.2$  Hz, 0.5 H), 4.59 (ddd,  $J = 7.5, 6.5, 4.5$  Hz, 0.5 H), 4.53 (td,  $J = 6.7, 3.4$  Hz, 0.5 H), 3.93 (dt,  $J = 5.5, 4.4$  Hz, 0.5 H), 3.86 (dt,  $J = 7.1, 3.4$  Hz, 0.5 H), 3.71–3.42 (m, 4.5 H), 2.68 (brs, 0.5 H), 2.61–2.52 (m, 1 H), 2.50–2.41 (m, 1 H), 2.31–2.14 (m, 2 H), 1.32 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1.5 H), 1.29 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1.5 H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5 H), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5 H).  **$^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  177.34, 177.28, 102.5, 99.5, 81.8, 79.4, 79.3, 75.4, 62.3, 62.2, 62.1, 61.6, 28.4, 23.0, 22.5, 20.21, 20.18, 15.2. **MS (DART):**  $m/z$  [ $M + \text{H}^+$ ] calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_5$ : 219.12325; encontrada: 219.12298.

**(5S)-5-((1S)-1-(1-etoxietoxi)-2-hidroxietyl)dihidrofuran-2(3H)-ona (225b).**

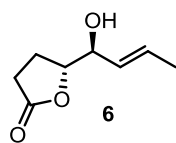


A una solución de la lactona **223b** (1.0 g, 2.2 mmol) en THF anhidro (15.4 mL), le fue agregado TBAF (2.5 mL, 1.0 M solución en THF) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 h. La reacción fue terminada adicionando  $\text{H}_2\text{O}$  (0.3 mL). El disolvente fue removido a presión reducida, y el residuo se diluyó con AcOEt, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 4:1 a AcOEt) para obtener 0.45 g (94%) del alcohol **225b** como un aceite ámbar.

**IR (ATR):** 3440.6, 2977.3, 2925.6, 1769.5, 1379.0, 1168.1, 1084.8, 1048.9, 954.6, 847.6, 810.7, 658.1  $\text{cm}^{-1}$ .  **$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4.88 (q,  $J = 5.3$  Hz, 0.5 H), 4.76 (q,  $J = 5.2$  Hz, 0.5 H), 4.68 (dtd,  $J = 7.7, 3.7, 1.9$  Hz, 0.5 H), 4.57 (td,  $J = 7.2, 4.8$  Hz, 0.5 H), 3.78–3.74 (m, 0.5 H), 3.74–3.60 (m, 3.5 H), 3.55 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 2.65–2.41 (m, 2 H), 2.32–2.23 (m, 1 H), 2.18 (dddd,  $J = 12.9, 10.0, 7.2, 6.1$  Hz, 0.5 H), 2.05–1.96 (m, 0.5 H), 1.35 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1.5 H), 1.32 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1.5 H), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5 H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.5 H).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.55, 177.04, 101.87, 99.34, 82.55, 80.32, 79.96, 76.48, 62.60, 62.22, 62.19, 60.73, 28.44, 28.42, 24.48, 24.21, 20.19, 20.13, 15.28, 15.24. MS (DART):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}^+]$  calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_5$ : 219.12325; encontrada: 219.12298.

#### Musacina E (6).



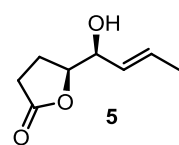
Una solución del alcohol **225a** (50 mg, 0.23 mmol), DAIB (112 mg, 0.35 mmol) y TEMPO (7 mg, 0.04 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.3 mL), fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. La reacción fue terminada agregando solución saturada de tiosulfato de sodio (2 mL) y se mantuvo en agitación hasta observarse una suspensión. La mezcla fue extraída con AcOEt (3 x 20 mL), La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente fue removido a presión reducida. El crudo de reacción se usó sin purificar en la siguiente reacción.

En un matraz redondo, se colocó KH (70 mg, 30 peso% dispersión en aceite mineral) y se lavó con hexano seco (3 x 3 mL). Después, bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se agregó THF (1.0 mL) y a la dispersión resultante le fue añadido HMDS (0.14 mL, 0.67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  por 1 h. La solución resultante fue transferida, vía cánula, a una solución de la sulfona **226** (88 mg, 0.37 mmol) y éter 18-corona-6 (0.14 g, 0.52 mmol) en THF anhidro (1.0 mL), a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de 30 segundos, se adicionó una solución del crudo del aldehído en THF anhidro (1.0 mL) y la agitación se mantuvo por otros 30 min a  $-78^\circ\text{C}$ . Después, la reacción fue terminada agregando solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ , manteniéndose la agitación a esta temperatura por otros 10 min. Después, a la mezcla le fue permitido llegar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente fue removido a presión reducida.

El residuo se disolvió en una solución acuosa de AcOH al 60% (3 ml) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción fue terminada agregando solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  hasta alcanzar pH 7. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se removió a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 9:1 to 1:2) para obtener 22.5 mg (64%) de musacina E (**6**) como un aceite incoloro. La espectroscopia concuerda con la reportada en la literatura.<sup>121,138</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +10.1$  (c 0.32,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ) [Lit.<sup>121</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +10.8$  (c 0.20,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ). IR (ATR): 3428.8, 2922.8, 2853.2, 1766.9, 1542.7, 1456.3, 1378.7, 1191.0, 1018.7, 966.4, 916.7, 741.2  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN (301 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.86 (dq,  $J = 15.4, 6.5, 1.3$  Hz, 1 H), 5.43 (ddq,  $J = 15.3, 6.6, 1.7$  Hz, 1 H), 4.50 (ddd,  $J = 7.6, 6.6, 3.3$  Hz, 1 H), 4.40 (ddq,  $J = 6.6, 3.3, 1.1$  Hz, 1 H), 2.67–2.43 (m, 2 H), 2.30–2.08 (m, 2 H), 1.74 (ddd,  $J = 6.6, 1.7, 1.0$  Hz, 3 H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.5, 130.6, 127.5, 82.4, 73.0, 28.6, 21.5, 18.1. MS (DART):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}^+]$  calculada para  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$ : 157.08647; encontrada: 157.08666.

#### Nigrosporalactona (5).



Una solución del alcohol **225b** (50 mg, 0.23 mmol), DAIB (112 mg, 0.35 mmol) y TEMPO (7 mg, 0.04 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.3 mL), fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. La reacción fue terminada agregando solución saturada de tiosulfato de sodio (2 mL) y se mantuvo en agitación hasta observarse una suspensión. La mezcla fue extraída con AcOEt



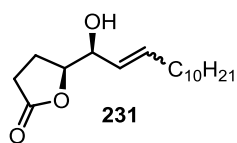
(3 x 20 mL), La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente fue removido a presión reducida. El crudo de reacción se usó sin purificar en la siguiente reacción.

En un matraz redondo, se colocó KH (70 mg, dispersión al 30% en aceite mineral) y se lavó con hexano seco (3 x 3 mL). Después, bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se agregó THF (1.0 mL) y a la dispersión resultante le fue añadido HMDS (0.14 mL, 0.67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> por 1 h. La solución resultante fue transferida, vía cánula, a una solución de la sulfona **226** (88 mg, 0.37 mmol) y éter 18-corona-6 (0.14 g, 0.52 mmol) en THF anhidro (1.0 mL), a -78 °C. Después de 30 segundos, se adicionó una solución del crudo del aldehído en THF anhidro (1.0 mL) y la agitación se mantuvo por otros 30 min a -78 °C. La reacción fue terminada agregando solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) a -78 °C, manteniéndose la agitación a esta temperatura por otros 10 min. Después, a la mezcla le fue permitido llegar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente fue removido a presión reducida.

El residuo se disolvió en una solución acuosa de AcOH al 60% (3 ml) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción fue terminada agregando solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta alcanzar pH 7. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se removió a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 9:1 to 1:2) para obtener 20.6 mg (58%) de nigrosporalactona (**5**) como un aceite incoloro. La espectroscopia concuerda con la reportada en la literatura.<sup>118,138</sup>

$[\alpha]_D^{20} +33.9$  (c 0.26, CH<sub>3</sub>Cl) [Lit.<sup>138</sup>  $[\alpha]_D^{28} = +35.2$  (c 0.20, CH<sub>3</sub>Cl)]. IR (ATR): 3429.9, 2922.8, 2853.3, 1766.5, 1542.5, 1458.5, 1190.95, 968.5, 917.8, 813.4, 743.7 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.86 (dtd, J = 14.7, 6.7, 5.7 Hz, 1 H), 5.52 (ddq, J = 15.5, 7.5, 1.7 Hz, 1 H), 4.52–4.40 (m, 2 H), 4.08 (dd, J = 7.2, 5.5 Hz, 1 H) 2.66–2.47 (m, 2 H), 2.23 (dddd, J = 13.1, 9.6, 7.5, 5.6 Hz, 1 H), 2.08 (dddd, J = 13.1, 10.0, 8.4, 7.0 Hz, 1 H), 1.74 (dt, J = 6.5, 2.2 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.1, 131.1, 128.0, 82.8, 75.2, 28.6, 23.9, 18.1. MS (DART): m/z [M + H<sup>+</sup>] calculada por C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>: 157.08647; encontrada: 157.08666.

#### (S)-5-((S)-1-hidroxitridec-2-en-1-il)dihidrofuran-2(3H)-ona (**231**).



Una solución del alcohol **225b** (50 mg, 0.23 mmol), DAIB (112 mg, 0.35 mmol) y TEMPO (7 mg, 0.04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.3 mL), fue agitada toda la noche a temperatura ambiente. La reacción fue terminada agregando solución saturada de tiosulfato de sodio (2 mL) y se mantuvo en agitación hasta observarse una suspensión. La mezcla fue extraída con AcOEt (3 x 20 mL), La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente fue removido a presión reducida. El crudo de reacción se usó sin purificar en la siguiente reacción.

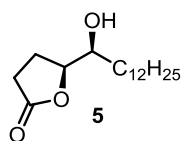
A una solución de HMDS (0.14 mL, 0.66 mmol) en THF anhidro (1.0 ml), bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y a 0 °C, le fue adicionado lentamente nBuLi (0.21 ml, 2.5 M solución en hexanos) y la mezcla resultante fue agitada por 1 h. La solución fue transferida, vía cánula, a una solución de la sulfona **230** (0.14 g, 0.38 mmol) en THF anhidro (1.2 ml), a -78 °C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de 30 segundos, se adicionó una solución del crudo del aldehído en THF anhidro (1.0 mL) y la agitación se mantuvo por otros 30 min a -78 °C. La reacción fue terminada agregando solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 mL) a -78 °C, manteniéndose la agitación a esta

temperatura por otros 10 min. Después, a la mezcla le fue permitido llegar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente fue removido a presión reducida.

El residuo se disolvió en una solución acuosa de AcOH al 60% (3 ml) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción fue terminada agregando solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta alcanzar pH 7. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se removió a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 9:1 a 1:1) para obtener 40.9 mg (63%) de la olefina **231** como un aceite ámbar.

**IR (ATR):** 3408.0, 2922.9, 2853.4, 1772.5, 1463.9, 1184.0, 1041.9, 972.7, 915.6, 811.2, 721.8 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 5.83 (dtd, *J* = 15.5, 7.0, 1.0 Hz, 0.5 H), 5.70 (dt, *J* = 11.1, 7.5 Hz, 0.5 H), 5.48 (dtd, *J* = 15.5, 7.0, 1.5 Hz, 0.5 H), 5.46–5.41 (m, 0.5 H), 4.47–4.41 (m, 1.5 H), 4.08 (dd, *J* = 6.5, 6.5 Hz, 0.5 H), 2.65–2.48 (m, 2 H), 2.28–2.02 (m, 4 H), 1.87 (brs, 1 H), 1.41 – 1.34 (m, 2 H), 1.33–1.21 (m, 14 H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H). **<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 177.1, 136.7, 136.6, 126.5, 126.0, 83.0, 82.9, 75.3, 69.9, 32.5, 32.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 28.7, 28.3, 23.95, 23.86, 22.8, 14.3. **MS (DART):** *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calculada para C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>: 283.22732; encontrada: 283.22615.

#### (+)-muricatacina (**7**).



A una solución de la olefina **231** (30 mg, 0.11 mmol) en MeOH (1.5 ml), le fue adicionado 10% Pd/C (4 mg, 10 peso%). La suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente y bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) por 24 h. La mezcla fue filtrada por una capa delgada de celita y ésta se lavó con AcOEt. El disolvente se removió a presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía (silica gel; hexano/AcOEt, 1:1) para obtener 29 mg (97%) de (+)-muricatacina (**7**) como un sólido blanco. La espectroscopia concuerda con la reportada en la literatura.<sup>139-150</sup>

**Pf:** 67-68 °C (Lit.<sup>142</sup> 66-68°C). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +21.4 (c 0.9, CH<sub>3</sub>Cl) [Lit.<sup>142</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +24.4 (c 1.5, CH<sub>3</sub>Cl)]. **IR (ATR):** 3392.4, 2916.4, 2848.7, 1741.9, 1471.42, 1319.3, 1268.2, 1186, 1100.5, 1011.9, 976.4, 903.9, 833.2, 810.4, 736.0, 720.4, 693.4 657.9 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 4.41 (dt, *J* = 7.4, 4.5 Hz, 1 H), 3.57 (dt, *J* = 7.5, 4.7 Hz, 1 H), 2.66–2.57 (m, 1 H), 2.53 (dd, *J* = 18.0, 9.3 Hz, 1 H), 2.25 (dddd, *J* = 12.4, 9.8, 7.3, 4.9 Hz, 1 H), 2.11 (dtd, *J* = 12.9, 9.5, 7.6 Hz, 1 H), 1.83 (brs, 1 H), 1.58–1.45 (m, 3 H), 1.43–1.20 (m, 19 H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H). **<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 177.3, 83.1, 73.8, 33.1, 32.1, 29.8, 29.78, 29.72, 29.6, 29.5, 28.9, 25.6, 24.2, 22.8, 14.3. **MS (DART):** *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calculada para C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>: 285.24297; encontrado: 285.24292.

# 5. REFERENCIAS

- 1) Janecki, T *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, **2014**, pp. 51-78.
- 2) Balunas, M. J.; Grosso, M. F.; Villa, F. A.; Engene, N.; McPhail, K. L.; Tidgewell, K.; Pineda, L. M.; Gerwick, L.; Spadafora, C.; Kyle, D. E.; Gerwick, W. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3878.
- 3) de Fátima, A.; Marquissolo, C.; de Albuquerque, S.; Carraro-Abrahão, A. A.; Pilli, R. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1210.
- 4) Nodwell, M. B.; Menz, H.; Kirsch, S. F.; Sieber, S. A. *ChemBioChem* **2012**, *13*, 1439.
- 5) Lee, S.-M.; Lee, W.-G.; Kim, Y.-C.; Ko, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5726.
- 6) Lee, J. Y.; Kim, S. N.; Lee, C.-K.; Park, H.; Lee, Y. S. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2001**, *334*, 255.
- 7) Ravichandran, V.; Mourya, V. K.; Agrawal, R. K. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2011**, *26*, 288.
- 8) Li, H.; Tatlock, J.; Linton, A.; Gonzalez, J.; Jewell, T.; Patel, L.; Ludlum, S.; Drowns, M.; Rahavendran, S. V.; Skor, H.; Hunter, R.; Shi, S. T.; Herlihy, K. J.; Parge, H.; Hickey, M.; Yu, X.; Chau, F.; Nonomiya, J.; Lewis, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 255.
- 9) Meragelman, T. L.; Scudiero, D. A.; Davis, R. E.; Staudt, L. M.; McCloud, T. G.; Cardellina, J. H.; Shoemaker, R. H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 336.
- 10) Takeuchi, T.; Imai, T.; Ishi, K.; Saitoh, T.; Kuramochi, K.; and Sugawara, F. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 1174.
- 11) Kalesse, M.; Christmann, M. *Synthesis* **2002**, 981.
- 12) Bialy, L.; Waldmann, H. *Chem. Commun.* **2003**, 1872.
- 13) Buck, S. B.; Hardouin, C.; Ichikawa, S.; Soenen, D. R.; Gauss, C. M.; Hwang, I.; Swingle, M. R.; Bonness, K. M.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15694.
- 14) de Fátima, A.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 622.
- 15) Boucard, V.; Broustal, G.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225.
- 16) Avula, S. K.; Das, B.; Csuk, R.; Rawahi, A.-R.; Al-Harrasi, A. *Molecules* **2020**, *25*, 1905.
- 17) Demont, E.; Eatherton, A.; Frampton, C. S.; Kahn, I.; Redshaw, S. *Synlett* **2004**, 684.
- 18) Allais, F.; Ducrot, P.H. *Synthesis* **2010**, 1649.
- 19) Hansen, T. M.; Florence, G. J.; Lugo-Mas, P.; Chen, J.; Abrams, J. N.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 57.
- 20) Marshall, J. A.; Bourbeau, M. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2751.
- 21) Bazan-Tejeda, B.; Bluet, G.; Broustal, G.; Campagne, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8358.
- 22) Bluet, G.; Bazan-Tejeda, B.; Campagne, J.-M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3807.
- 23) Huang, S.; Liua, D.; Tang, L.; Huang, F.; Yangc, W.; Wang, X. *Synlett* **2015**, *26*, 2019.
- 24) Lin, L.; Chen, Z.; Yang, X.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1311.
- 25) Midland, M. M.; Graham, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4294.
- 26) Carretero, J. C.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2059.
- 27) Murakami, N.; Wang, W.; Aoki, M.; Tsutsui, Y.; Sugimoto, M.; Kobayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2349.
- 28) Ahmed, A.; Hoegenauer, E. K.; Enev, V. S.; Hanbauer, M.; Kaehlig, H.; Ohler, E.; Mulzer, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3026.
- 29) Georgiadis, M. P.; Couladouros, E. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2725.
- 30) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2493.

- 31) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1992**, 1640.
- 32) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Keino, K.; Kakinuma, N.; Honda, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2930.
- 33) Keck, G. E.; Knutson, C. E.; Wiles, S. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 707.
- 34) Debendra K. Mohapatra, D. K.; Das, P. P.; Reddy, D. S.; Yadav J. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5941.
- 35) Georges, Y.; Ariza, X.; Garcia, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2008.
- 36) Kharasch, M. S.; Engelmann, H.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288.
- 37) Kharasch, M. S.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2468.
- 38) Pintauer, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2449.
- 39) Courant, T.; Masson, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6945.
- 40) Muñoz-Molina, J. M.; Belderrain, T. R. *Kharasch Reaction (Atom-Transfer Radical Addition Reactions)*, en van Leeuwen, P. W. N. M., ed., *Science of Synthesis: C-1 Building Blocks in Organic Synthesis 2*, Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, Alemania, **2014**, p. 459.
- 41) Zard, S. Z.; *Radical reactions in organic synthesis*, Oxford University Press, Oxford, Nueva York, **2003** p. 26.
- 42) Byers, J. *Atom Transfer Reactions*, en Renaud, P.; Sibi, M. P., Ed., *Radicals in Organic Synthesis*, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Alemania, **2001**, p.72.
- 43) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034.
- 44) Bonardi, A.-H.; Dumur, F.; Noirbent, G.; Lalevée, J.; Gigmès, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 3025.
- 45) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *117*, 5322.
- 46) Wallentin, C.-J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875.
- 47) León-Rayó, D. F.; Morales-Chamorro, M.; Cordero-Vargas, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1739.
- 48) Triandafillidi, I.; Kokotou, M. G.; Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2017**, *20*, 36.
- 49) Jeferson B. Mateus-Ruiz, J. B.; Cordero-Vargas, A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11848.
- 50) Hlubucek, J. R.; Robertson, A. V. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2199.
- 51) Cavalheiro, A. J.; Yoshida, M. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 811.
- 52) Kabir, K. E.; Khan, A. R.; Mosaddik, M. A. *J. Appl. Ent.* **2003**, *127*, 112.
- 53) Sribuham, T.; Sriphana, U.; Thongsri, Y.; Yenjai, C. *Phytochemistry Lett.* **2015**, *11*, 80.
- 54) Pospíšil, J.; Markó, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5933.
- 55) Martins, C. V. B.; de Resende, M. A.; Magal-hães, T. F. F.; Lima, B. H. S.; Watanabe, G. A.; G. Ruiz, A. L. T.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A.; de Fátima, A. *Lett. Drug Des. Discovery*, **2008**, *5*, 74.
- 56) Vendramini-Costa, D. B.; Spindola, H. M.; de Mello, G. C.; Antunes, E.; Pilli, R. A.; de Carvalho, J. E. *Life Sci.* **2015**, *139*, 83.
- 57) Vendramini-Costa, D. B.; Francescone, R.; Posocco, D.; Hou, V.; Dmitrieva, O.; Hensley, H.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A.; Grivennikov, S. I. *Carcinogenesis* **2017**, *38*, 51.
- 58) Ali, A.; Mackeen, M. M.; Hamid, M.; Aun, Q. B.; Zauyah, Y.; Azimahtol, H. L. P.; Kawazu, K. *Planta Med.* **1997**, *63*, 81.
- 59) Pihie, A. H. L.; Stanslas, J.; Bin Din, L. *Anticancer Res.* **1998**, *18*, 1739.
- 60) Chien, A. L. T.; Pihie, A. H. L. *J. Biochem. Mol. Biol.* **2003**, *36*, 269.
- 61) de Fátima, Â.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2927.
- 62) Hengartner, M. O. *Nature* **2000**, *12*, 770.

- 63) Chu, C.-C.; Liu, P.-L.; Huang, K.-J.; Wang, H.-M.; Chang, K.-F.; Chou, C.-K.; Chang, F.-R.; Chong, I.-W.; Fang, K.; Chen, J.-S.; Chang, H.-W.; Wu, Y.-C. *J. Agr. Food Chem.* **2011**, *59*, 4288.
- 64) Orlikova, B.; Schumacher, M.; Juncker, T.; Yan, C. C.; Inayat-Hussain, S. H.; Hajjouli, S.; Cerella, C.; Dicato, M.; Diederich, M. *Food Chem. Toxicol.* **2013**, *59*, 572.
- 65) Priestap, H. A.; Bonafede, J. D.; Rúveda, E. A. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1579.
- 66) Matsuda, M.; Endo, Y.; Fushiya, S.; Endo, T.; Nozoe, S. *Heterocycles* **1994**, *38*, 1229.
- 67) Waechter, A. I.; Ferreira, M. E.; Fournet, A.; Arias, A.R.; Nakayama, H.; Torres, S.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *Planta Med.* **1997**, *63*, 433.
- 68) Inayat-Hussain, S. H.; Osman, A. B.; Din, L. B.; Ali, A. M.; Snowden, R. T.; MacFarlane, M.; Cain, K. *FEBS Letters* **1999**, *456*, 379.
- 69) Pilli, R. A.; de Toledo, I.; Meirelles, M. A.; Grigolo, T. A. *Curr. Med. Chem.* **2019**, *26*, 7372.
- 70) Weber, A.; Döhl, K.; Sachs, J.; Nordschild, A. C. M.; Schröder, D.; Kulik, A.; Fischer, T.; Schmitt, L.; Teusch, N.; Pietruszka, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6115.
- 71) Braga, C. B.; Kido, L. A.; Lima, E. N.; Lamas, C. A.; Cagnon, V. H. A.; Ornelas, C.; Pilli, R. A. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2020**, *6*, 2929.
- 72) Peng, X.; Li, A.; Shen, H.; Wu, T.; Pan, X. *J. Chem. Research* **2002**, 330.
- 73) Fournier, L.; Kocienski P.; Pons, J.-M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1659.
- 74) de Fátima, A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8721.
- 75) Harsh, P.; O'Doherty, G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5051.
- 76) Yadav, J. S.; Bhunia, D. C.; Ganganna, B.; Singh, K. *RCS Adv.* **2013**, *3*, 5254.
- 77) Bressy, C.; Bargiggia, F.; Guyonnet, M.; Arseniyadis, J.; Cossy, J. *Synlett* **2009**, *4*, 565.
- 78) Pastre, J. C.; Murray, P. R. D.; Browne, D. L.; Brancaglioni, G. A.; Galaverna, R. S.; Pilli, R. A.; Ley, S. *ACS Omega* **2020**, *5*, 18472.
- 79) Job, A.; Wolberg, M.; Müller, M.; Enders, D. *Synlett* **2001**, *11*, 1796.
- 80) Saeed, M.; Ilg, T.; Schick, M.; Abbas, M.; Voelter, W.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7401.
- 81) Sabitha, G.; Fatima, N.; Swapna, R.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2006**, *17*, 2879.
- 82) Michael T. Crimmins, M. T.; Ellis, J. M.; Emmitte, K. A.; Haile, P. A.; McDougall, P. J.; Parrish, J. D.; Zuccarello, L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9223.
- 83) Povie, G.; Ford L.; Pozzi, D.; Soulard, V.; Villa, G.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11221.
- 84) Pandey, R.; Prakash, R. *Can. J. Chem.* **2018**, *96*, 1061.
- 85) Coutrot, P.; Grison, C.; Bômout, C. *J. Organomet. Chem* **1999**, *586*, 208.
- 86) Liu, Z.-Y.; Ji, J.-X.; Li, B.-G. *J. Chem. Res.* **2004**, 61.
- 87) Hansen, T. V.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 547.
- 88) Hendrix, M. A. J.; Jennings, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4260.
- 89) Fukuzaki, T.; Kobayashi, S.; Hibi, T.; Ikuma, Y.; Ishihara, J.; Kanoh, N.; Murai, A. *Org. Lett.* **2002**, *17*, 2877.
- 90) Pospíšil, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2348.
- 91) Wakamatsu, T.; Hara, H.; Ban, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 108.
- 92) Prugh, J. D.; Rooney, S.; Deana, A. A.; Ramjit, H. G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 648.
- 93) Beck, G.; Kessler, K.; Baader, E.; Bartmann, W.; Bergmann, A.; Granzer, E.; Jendralla, H.; Kerekjarto, B. V.; Krause, R.; Paulus, E.; Schubert, W.; Wess, G. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 52.
- 94) Tate, E. W.; Dixon, D. J.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1698.


- 95) Štambaský, J.; Kapras, V.; Štefko, M.; Kysilka, O.; Hocek, M.; Malkov, A. V.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7781.
- 96) Prasad, K.; Swain, B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2029.
- 97) Boger, D. L.; Hikota, M.; Lewis, B. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1748.
- 98) Taylor, R. J. K.; Wiggins, K.; Robinson, D. H. *Synthesis* **1990**, 589.
- 99) Coutrot, P.; Grison, C.; Bômout, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8381.
- 100) Raghavan, S.; Rajendar, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4371.
- 101) de Fátima, Â.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5437.
- 102) Hollenbeak, K. H.; Kuehne, M. E. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2307.
- 103) Numata, A.; Hokimoto, K.; Takemura, T.; Katsuno, T.; Yamamoto, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2815.
- 104) Béni, Z.; Dékány, M.; Kovács, B.; Csupor-Löffler, B.; Zomborszki, Z. P.; Kerekes, E.; Szekeres, A.; Urbán, E.; Hohmann, J.; Ványolós, A. *Molecules* **2018**, *23*, 1082.
- 105) Woo, K. W.; Jung, J. K.; Lee H. J.; Kim, T. M.; Kim, M. S.; Jung, H. K.; An, B.; Ham, S. H.; Jeon, B. H.; Cho, H. W. *Nat. Prod. Sci.* **2017**, *23*, 217.
- 106) Zhang, H.; Tian, L.; Zhou, L. D.; Zhang, Y.; Li, Z. F.; Hua, H. M.; Pei, Y. H. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2009**, *11*, 962.
- 107) Zhang, G.; Shi, L.; Liu, Q.; Wang, J.; Li, L.; Liu, X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9705.
- 108) Zhang, G.; Shi, L.; Liu, Q.; Liu, X.; Li, L.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3413.
- 109) Ono, M.; Zhao, X. Y.; Shida, Y.; Akita, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10140.
- 110) Carda, M.; Rodríguez, S.; González, F.; Castillo, E.; Villanueva, A.; Marco, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2649.
- 111) Zhu, L.; Kedenburg, J. P.; Xian, M.; Wang, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 811.
- 112) Khomane, N. B.; Pate, J. S.; Shirsat, P. K.; Mali, P. R.; Meshram, H. M. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 1517.
- 113) Höck, S.; Borschberg, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 542.
- 114) Das, P.; Mankad, Y.; Reddy, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 831.
- 115) Murayama, T.; Sugiyama, T.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 2347.
- 116) Juncosa Jr, J. L.; Groves, A. P.; Xia, G.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 903.
- 117) Evans, R. H.; Ellestad, G. A.; Kunstmann, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1791.
- 118) Fukushima, T.; Tanaka, M.; Gohbara, M.; Fujimori, T. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 625.
- 119) Mohana, N. C.; Rakshith, D.; Ramesha, K. P.; Nuthan, B. R.; Harini, B. P.; Satish, S. S. *Afr. J. Bot.* **2021**, *139*, 106.
- 120) Burkhardt, K.; Fiedler, H.-P. Grabley, S.; Thiericke, R.; Zeek, A. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 432.
- 121) Schneider, A.; Späth, J.; Breiding-Mack, S.; Zeek, A.; Grabley, S.; Thiericke, R. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 438.
- 122) Pellan, L.; Dieye, C. A. T.; Durand, N.; Fontana, A.; Strub, C.; Schorr-Galindo, S. *J. Fungi* **2021**, *7*, 446.
- 123) Sanogo, S.; Lujan, P. *Archives of Phytopathology and Plant Protection* **2022**, *55*, 331.
- 124) Rieser, M. J.; Kozłowski, J. F.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1137.
- 125) Cavé, A.; Chaboche, C.; Figadère, B.; Harmange, J. C.; Laurens, A.; Peyrat, J. F.; Pichon, M.; Szlosek, M.; Cotte-Lafitte, J.; Quéro, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 617.

- 126) Liaw, C.-C.; Chang, F.-R.; Chen, S.-L.; Wu, C.-C.; Lee, K.-H.; Wu, Y. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4767.
- 127) Yoon, S.-H.; Moon, H.-S.; Hwang, S.-K.; Choi, S.R.; Kang, S.-K. *Biorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1043.
- 128) H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 2367.
- 129) Trisuwan, K.; Rukachaisirikul, V.; Sukpondma, Y.; Preedanon, S.; Phongpaichit, S.; Sakayaroj, J. *Phytochemistry* **2009**, *70*, 554.
- 130) Li, N.; Shi, Z.; Tang, Y.; Chen, J.; Li, X. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, No. 48.
- 131) Fernandes, R. A.; Gangani, A. J.; Kumari, A.; Kumar, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 6845.
- 132) Marshall, J. A.; Welmaker, G. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4122.
- 133) Popsavin, V.; Sreco, B.; Benedekovic, G.; Popsavin, M.; Francuz, J.; Kojic, V.; Bogdanovic, G. *Bio Org. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5182.
- 134) Fernandes, R. A.; Bhowmik, A.; Choudhary, P. *Chem. Asian. J.* **2020**, *15*, 3660.
- 135) Makabe, H.; Hattori, Y.; Tanaka, A.; Oritani, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1083.
- 136) Sinha, S. C.; Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7067.
- 137) Konno, H.; Hiura, N.; Makabe, H.; Abe, M.; Miyoshi, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 629.
- 138) Ueki, T.; Kinoshita, T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 295.
- 139) Wang, Z. M.; Zhang, X. L.; Sharpless, B.; Sinha, S. C.; Bagchi, A. S.; Keinan, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6607.
- 140) Ahmed, M. M.; Cui, H.; O'Doherty, G. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6686.
- 141) Saïah, M.; Bessodes, M.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1597.
- 142) Sabitha, G.; Chandrashekhar, D.; Reddy, D. V.; Yadav, J. S. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 344.
- 143) Hongbo, D.; Mingyan, Y.; Xiaoteng, Z.; Ming'an, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 152.
- 144) González, M.; Gándara, Z.; Martínez, A.; Gómez, G.; Fall, Yagamare. *Synthesis* **2013**, *45*, 1693.
- 145) Rassu, G.; Pinna, L.; Spanu, P.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4513.
- 146) Szlosek, M.; Franck, X.; Figadère, B.; Cavé, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5169.
- 147) Marshall, J. A.; Welmaker, G. *Synlett* **1992**, 537.
- 148) Quayle, P.; Rahman, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8887.
- 149) Popsavin, V.; Krstić, I.; Popsavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8897.
- 150) Ghosal, P.; Kumar, V.; Shaw, A. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 41.
- 151) Somafi, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 817.
- 152) Furuhashi, S.; Hattori, Y.; Okajima, M.; Konno, H.; Abe, M.; Miyoshi, H.; Goto, T.; Makabe, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7695.
- 153) Fuchs, E.; Keller, M.; Breit, B. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6930.
- 154) Srinivas, C.; Kumar, C. N. S. S. P.; Raju, B. C.; Rao, V. J. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 669.
- 155) Sabitha, G.; Chandrashekhar, D.; Reddy, D. V.; Yadav, J. S. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 344.



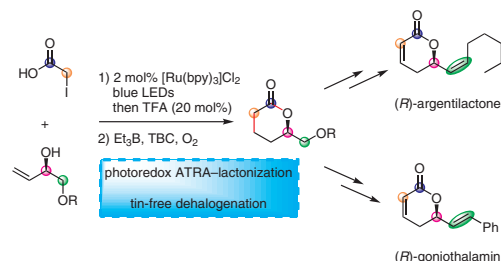
# 6. ANEXOS

# Total Synthesis of (*R*)-Argentilactone and (*R*)-Goniothalamin Using a Free-Radical Photoredox Approach to $\alpha,\beta$ -Unsaturated $\delta$ -Lactones

Francisco J. Fuentes-Pantoja  
Alejandro Cordero-Vargas\* 

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C. P. 04510, Ciudad de México, Mexico  
acordero@unam.mx

To the memory of our colleagues Rocío Patiño, Barbarín Arreguín and Gaudencio Anastacio.



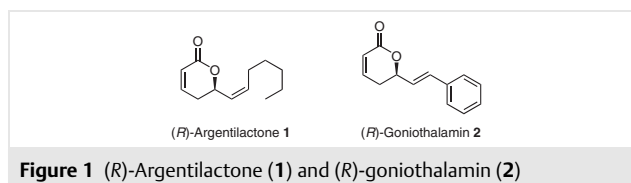
Received: 18.06.2021  
Accepted after revision: 14.07.2021  
Published online: 14.07.2021  
DOI: 10.1055/a-1550-7659; Art ID: ss-2021-m0357-op

**Abstract**  $\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\delta$ -lactones are structural motifs found in diverse pharmacologically active natural products. In fact, the unsaturated lactone is often responsible for the biological activity. Herein, we report a new approach for the syntheses of (*R*)-argentilactone and (*R*)-goniothalamin based on a photoredox intermolecular iodolactonization mediated by a photoredox process. This new approach, already employed in our research group, stands as a new methodology to achieve several natural products containing  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones.

**Key words** free-radical lactonization, photoredox catalysis, argentilactone, goniothalamin, unsaturated lactones

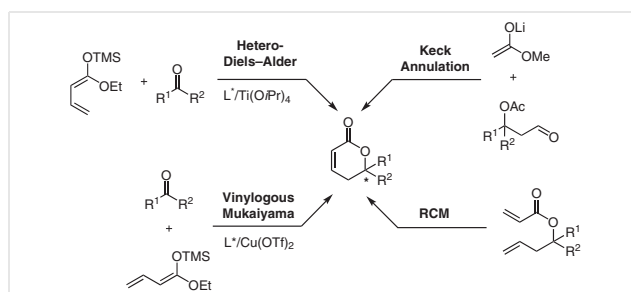
(*R*)-Argentilactone (**1**) and (*R*)-goniothalamin (**2**) are natural products containing an  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactone as the main core of their structure, and were first isolated from *Aristolochia argentina*<sup>1</sup> and *Cryptocarya caloneura*,<sup>2</sup> respectively (Figure 1). (*R*)-Argentilactone (**1**) was found to have antileishmanial activity against *Leishmania amazonensis*<sup>3</sup> and cytotoxic activity against mice leukemia cells (P-388).<sup>4</sup> (*R*)-Goniothalamin (**2**) presents remarkable antiproliferative activities in cell lines including MCF-7 (breast carcinoma) and HeLa cells (human cervical carcinoma<sup>5,6</sup>), amongst others; these interesting anticancer activities have unchained a number of recent studies on (*R*)-goniothalamine derivative syntheses and pharmacologic activities.<sup>7–9</sup> Both **1**<sup>10,11</sup> and **2**<sup>11,12</sup> have been the subject of a number of total syntheses.

$\alpha,\beta$ -Unsaturated  $\delta$ -lactones are structural motifs widely found in many natural products with diverse activities, often attributed to their capability to act as Michael acceptors with some protein functional groups.<sup>12k,13,14</sup> Owing to these interesting properties, various strategies have been devel-



**Figure 1** (*R*)-Argentilactone (**1**) and (*R*)-goniothalamin (**2**)

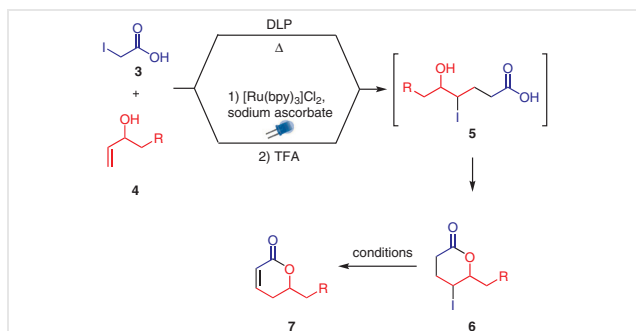
oped to construct these structures, like hetero-Diels–Alder reactions,<sup>15,16</sup> vinylogous Mukaiyama additions,<sup>17,18</sup> Keck annulations<sup>19</sup> and ring-closing metathesis (RCM).<sup>10d,11d</sup> The latter is, by far, the most commonly used strategy<sup>20,21</sup> (Scheme 1).



**Scheme 1** Previous strategies for accessing  $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\delta$ -lactones

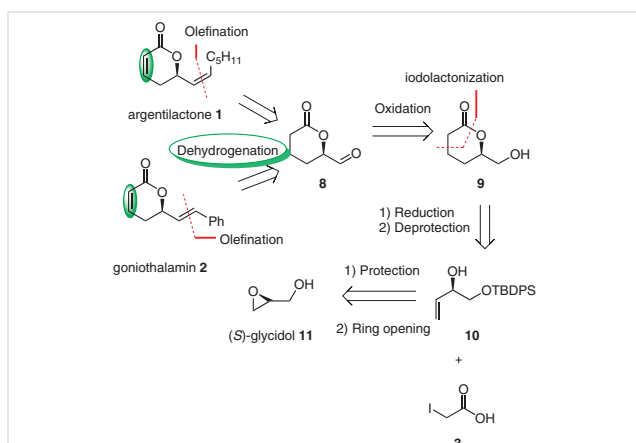
In our group, we have developed a formal intermolecular iodolactonization reaction for the preparation of  $\gamma$ -iodo- $\delta$ -lactones. This method is based on a radical-ionic sequence: first, an atom-transfer radical addition (ATRA) between iodoacetic acid (**3**) and an allylic alcohol **4** using dilauroyl peroxide (DLP) as thermal radical initiator gives rise to ATRA adduct **5**. Then, an *in situ* acid-catalyzed lactonization of adduct **5**, promoted by an excess of iodoacetic acid (**3**), affords the corresponding  $\gamma$ -iodo- $\delta$ -lactone **6**.<sup>22</sup> We

were also able to achieve this process using  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  as photoredox catalyst and sodium ascorbate as the stoichiometric reductant<sup>23</sup> (Scheme 2). In this paper, we report the coupling of this methodology with a reductive deiodination followed by dehydrogenation to provide a straightforward access to unsaturated lactones **7**. This approach allowed us to complete the total synthesis of argentilactone (**1**) and goniotalamin (**2**).



**Scheme 2** Peroxide and photoredox free-radical access to iodolactones

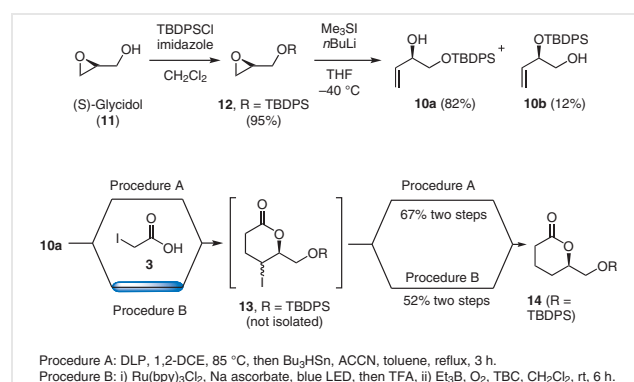
As shown in the retrosynthetic analysis in Scheme 3, we envisioned that (*R*)-argentilactone (**1**) and (*R*)-goniotalamin (**2**) could be prepared in a divergent fashion by differentiated olefinations from a common intermediary **8**, obtained by oxidation of alcohol **9**. Compound **9** would be the result of an intermolecular iodolactonization between iodoacetic acid (**3**) and allylic alcohol **10** followed by iodine reduction and TBDPS deprotection. Allylic alcohol **10** may be synthesized from commercially available (*S*)-glycidol (**11**) according to literature procedures.<sup>24</sup>



**Scheme 3** Retrosynthetic analysis for **1** and **2**

As outlined in Scheme 4, our synthesis began with TBDPS protection of commercially available (*S*)-glycidol (**11**). Epoxide **12** was treated with trimethylsulfonium ylide, obtaining allylic alcohol **10a** along with **10b** (82:12 ratio), resulting from TBDPS transposition. With radical acceptor

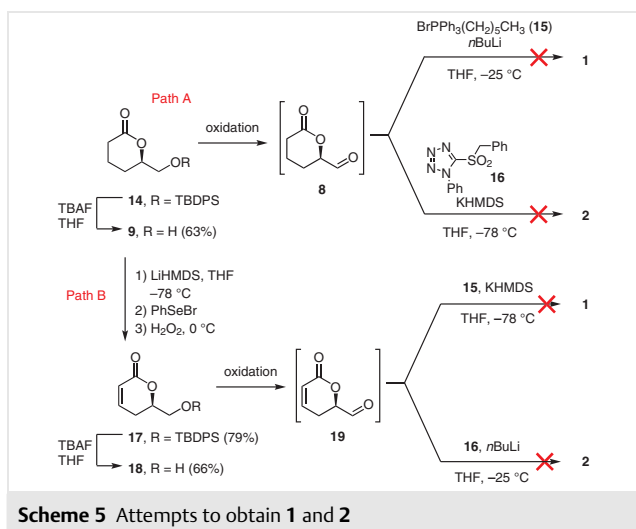
**10a** in hand, the key radical–ionic lactonization was tested. Thus, a mixture of iodoacetic acid (**3**) and allylic alcohol **10a** was reacted under two different reaction conditions: a) DLP as thermal radical initiator in refluxing 1,2-dichloroethane (1,2-DCE), and b) 2 mol%  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  as photoredox catalyst and sodium ascorbate under blue LED irradiation. Both approaches succeeded so we were able to prepare  $\gamma$ -iodo- $\delta$ -lactone **13** that, without further purification, was reduced either with  $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{ACCN}$  (conditions a, 67% yield for two steps) or using the tin-free Renaud's protocol,<sup>25</sup> which employs  $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$  and 4-*tert*-butylcatechol (TBC) as reductant. The latter path rendered lactone **14** in 52% yield for two steps (from **10a**, conditions b).



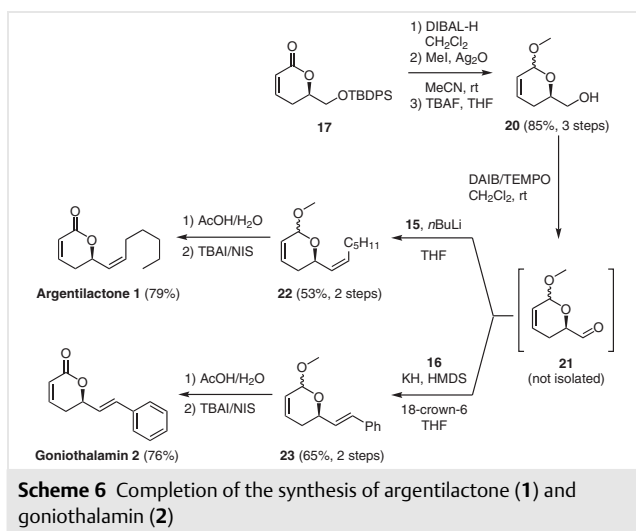
**Scheme 4** Preparation of key lactone **14**

Next, lactone **14** was deprotected with TBAF to obtain alcohol **9** and subjected to oxidation. Unfortunately, oxidation of **9** to give aldehyde **8** was unsuccessful under several conditions (Swern, DAIB/TEMPO or IBX, amongst others), presumably due to the instability of the aldehyde.<sup>26,27</sup> Attempts to directly prepare olefins **1** and **2** without isolation of **8** were also carried out, but complex reaction mixtures were observed (Scheme 5, path A). Faced with this problem, we decided to invert the order of events and to introduce the unsaturation before the olefination step. Lactone **17** was thus prepared in 79% yield from **14** by selenylation followed by oxidation and concomitant elimination of the selenoxide. The TBDPS protecting group of **17** was removed to obtain alcohol **18**, and the latter was oxidized (Swern, DAIB/TEMPO or IBX) to aldehyde **19**, which was submitted without purification to both Julia–Kocienski and Wittig olefinations. Unfortunately, even though these reactions have been previously reported,<sup>10d</sup> in our hands, compounds **1** and **2** were only observed in small yields accompanied with several byproducts (Scheme 5, path B).

The failure of **8** and **19** to perform the desired olefinations may be due to the electrophilicity of the lactone, that could react with the generated ylides. To circumvent this problem, we decided to deactivate the lactone system of unsaturated lactone **17** as a methyl acetal. Methyl lactol **20** was prepared by reduction of lactone **17** with DIBAL- $\text{H}$ <sup>28</sup>



followed by methylation using methyl iodide and  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,<sup>29</sup> then TBAF deprotection. With lactol **20** in our hands, we applied a similar sequence to that previously explored. Subsequent DAIB/TEMPO oxidation gave stable aldehyde **21**. To our delight, olefinations of **21** with both **15**<sup>30</sup> and **16**<sup>31</sup> were successful and afforded compounds **22** and **23** in acceptable yields. Regeneration of the lactone moiety was first attempted with Jones reagent; however, only decomposition products were observed. Nevertheless, a milder protocol, involving initial hydrolysis of the methylated lactol with acetic acid followed by TBAI/NIS oxidation<sup>32</sup> finally rendered the desired natural products argentilactone (**1**) and goniotalamin (**2**) (Scheme 6).



In summary, in this paper we have reported the total syntheses of natural products argentilactone (**1**) and goniotalamin (**2**) using a photoredox approach to the main  $\delta$ -lactone core. This approach showcases the versatility of our

methodology to prepare  $\delta$ -lactones, since in a single, photocatalytic step,  $\gamma$ -iodo- $\delta$ -lactones can be forged in good yields and clean reactions.

**The experimental section has no title; please leave this line here.**

All operations were carried out under an inert atmosphere of nitrogen or argon gas using standard techniques. Anhydrous THF was obtained by distillation under an inert atmosphere over sodium and benzophenone. Column chromatography was performed using 70–230 mesh silica gel. All reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT-IR Frontier spectrophotometer, by means of the ATR technique, and all data are expressed in wavenumbers ( $\text{cm}^{-1}$ ). Melting points were obtained on a Mel-Temp II apparatus and are uncorrected. NMR spectra were measured with a JEOL Eclipse +300 or a Varian Gemini (400 MHz) spectrometer, using  $\text{CDCl}_3$  as solvent. Chemical shifts are in ppm ( $\delta$ ), relative to TMS. MS-DART spectra were obtained on a JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC mass spectrometer; the values of the signals are expressed in mass/charge units ( $m/z$ ). For the light-promoted reactions, a 24 W blue LED strip (Wahrgenomen brand) with LED size 5050 was employed. The LED strip had an adhesive that allowed it to be attached to a round plastic container (130 × 90 mm). Enough length was used to wrap the round plastic vessel 7–8 times. Reactions were generally placed 4 cm away from the lights (the walls of the vessel). The reactions were performed in Pyrex borosilicate glass round flasks with magnetic stirring and under  $\text{N}_2$  atmosphere. Phosphonium salt **15** and sulfone **16** were prepared following Hansen's<sup>10d</sup> and Pilli's<sup>12d</sup> reports, respectively.

#### (*R*)-*tert*-Butyl(oxiran-2-ylmethoxy)diphenylsilane (**12**)

To a solution of commercially available (*S*)-glycidol (**11**; 2 mL, 30.16 mmol) and imidazole (4 g, 58.76 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 mL) at 0 °C was slowly added TBDPSCI (12 mL, 45.15 mmol). The resulting suspension was allowed to warm to room temperature and was stirred for 24 h. Water (50 mL) was added, and the mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 × 80 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/ $\text{AcOEt}$ , 9:1) to afford 8.95 g (95%) of **12** as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} +2.5$  (c 2.0,  $\text{CHCl}_3$ ) [Lit.<sup>33</sup>  $[\alpha]_D^{25} +2.5$  (c 2.1,  $\text{CHCl}_3$ )].

IR (ATR): 3071, 2931, 2858, 1590, 1472, 1428, 1391, 1360, 1254, 1111, 981 917, 823, 730, 701  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.72–7.68 (m, 4 H), 7.47–7.37 (m, 6 H), 3.87 (dd,  $J$  = 11.8, 3.2 Hz, 1 H), 3.72 (dd,  $J$  = 11.8, 4.7 Hz, 1 H), 3.15–3.12 (m, 1 H), 2.75 (dd,  $J$  = 5.2, 4.1 Hz, 1 H), 2.62 (dd,  $J$  = 5.2, 2.7 Hz, 1 H), 1.07 (s, 9 H).

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 135.8, 135.7, 133.4, 129.9, 127.9, 64.4, 52.4, 44.6, 26.9, 19.4.

MS (DART):  $m/z$  [ $M + \text{NH}_4^+$ ] calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}$ : 330.1889; found: 330.1898.

#### (*R*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)but-3-en-2-ol (**10a**)

To a suspension of trimethylsulfonium iodide (11.41 g, 55.91 mmol) in anhydrous THF (190 mL) at –40 °C under  $\text{N}_2$  was slowly added *n*BuLi (20 mL, 2.5 M solution in hexanes). After stirring for 30 min, a solution of **12** (6.52 g, 20.87 mmol) in anhydrous THF (80 mL) was transferred via cannula into the reaction flask. The resulting mixture was allowed to warm to 0 °C and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (60 mL) and the

mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 100 mL). The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 99:1) to afford 7.73 g (82%) of allylic alcohol **10a** as a pale yellow oil.

[α]<sup>21</sup><sub>D</sub> +5.1 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>34</sup> [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> +5.2 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>)].

IR (ATR): 3450, 3079, 2935, 2861, 1471, 1427, 1112, 1086, 998, 929, 824, 700 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70–7.64 (m, 4 H), 7.48–7.35 (m, 6 H), 5.80 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 5.6 Hz, 1 H), 5.33 (dt, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1 H), 5.17 (dt, *J* = 10.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.25 (brs, 1 H), 3.71 (dd, *J* = 10.1, 3.8 Hz, 1 H), 3.55 (dd, *J* = 10.1, 7.5 Hz, 1 H), 2.64 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 1.08 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.7, 135.7, 135.6, 133.2, 133.2, 130.0, 127.9, 116.7, 73.2, 67.8, 26.9, 19.4.

MS (DART): *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>Si: 344.2045; found: 344.2039.

#### (R)-2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)but-3-en-1-ol (**10b**)

[α]<sup>19</sup><sub>D</sub> –3.2 (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>35</sup> [α]<sup>26</sup><sub>D</sub> –7.0 (c 3.1, CHCl<sub>3</sub>)].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70–7.65 (m, 4 H), 7.44–7.34 (m, 6 H), 5.81 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 6.2 Hz, 1 H), 5.15–5.07 (m, 2 H), 4.27 (dtt, *J* = 6.2, 5.0, 1.3 Hz, 1 H), 3.48 (d, *J* = 4.9 Hz, 2 H), 1.09 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 137.4, 135.9, 135.8, 133.8, 133.4, 129.9, 129.8, 127.7, 127.6, 116.7, 75.2, 66.6, 27.0, 19.4.

MS (DART): *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>Si: 344.2045; found: 344.2039.

#### (R)-6-(tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (**14**)

**Procedure A (Thermic iodolactonization followed by Bu<sub>3</sub>SnH reduction).** A solution of allylic alcohol **10a** (0.5 g, 1.53 mmol) and iodoacetic acid (**3**; 0.55 g, 2.96 mmol) in 1,2-DCE (8 mL) was refluxed under N<sub>2</sub> for 15 min. Then, DLP (0.18 g, 0.46 mmol, 30 mol%) was added to the refluxing solution, followed by additional portions (0.06 g, 0.15 mmol, 10 mol% every 60 min) until the starting material was completely consumed (monitored by TLC analysis). The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was dissolved in toluene (8 mL), bubbled with N<sub>2</sub> and heated to reflux under N<sub>2</sub> atmosphere. Next, Bu<sub>3</sub>SnH (0.8 mL, 2.97 mmol) and ACCN (10 mol%) were added and the reaction was refluxed for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 100:0 to 7:3) to afford 0.38 g (67%) of lactone **14** as a white solid.

**Procedure B (Photoredox iodolactonization followed by Renaud's reduction).** Following the general considerations for the photoredox reactions (*vide supra*), allylic alcohol **10a** (0.5 g, 1.53 mmol), iodoacetic acid (**3**; 0.71 g, 3.83 mmol) and sodium ascorbate (0.60 g, 3.05 mmol) were placed in a glass flask. [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (23 mg, 2 mol%), MeCN (8.7 mL) and MeOH (8.7 mL) were added consecutively. The reaction mixture was stirred overnight under blue LED irradiation at room temperature. When the starting material was completely consumed (TLC), the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was filtered over Celite and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solvent was removed in vacuo, the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mL), and trifluoroacetic acid (20 mol%) was added. After stirring at room temperature for 7 h, the reaction was quenched with saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution until pH 7. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3

× 60 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL). To this solution, TBC (0.6378 g, 3.84 mmol) and Et<sub>3</sub>B (5.0 mL, 1.0 M solution in hexanes) were added and the resulting mixture was stirred at room temperature in the presence of air (O<sub>2</sub>) using a CaCl<sub>2</sub> trap for 6 h. The reaction mixture was filtered over a short pad of basic alumina using AcOEt (50 mL). The obtained solution was washed with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (3 × 25 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 97:3) to afford 0.30 g (52%) of lactone **14** as a white solid.

Mp 94–95 °C (Lit.<sup>10a,36</sup> 94.0–94.7 °C).

[α]<sup>21</sup><sub>D</sub> –12.6 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>10a,36</sup> [α]<sup>22</sup><sub>D</sub> –12.5 (c 1.6, CHCl<sub>3</sub>)].

IR (ATR): 3082, 2964, 2940, 2863, 1738, 1246, 1113, 1085, 999, 824, 741, 701 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70–7.63 (m, 4 H), 7.48–7.35 (m, 6 H), 4.44–4.34 (m, 1 H), 3.77 (dd, *J* = 4.8, 2.6 Hz, 2 H), 2.66–2.33 (m, 2 H), 2.03–1.70 (m, 4 H), 1.06 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.4, 135.8, 135.7, 133.2, 133.0, 130.0, 127.9, 80.3, 65.7, 30.0, 26.9, 24.5, 19.4, 18.4.

MS (DART): *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calcd for C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>3</sub>Si: 386.2151; found: 386.2155.

#### (R)-6-(Hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (**9**)

To a solution of lactone **14** (0.5 g, 1.36 mmol) in anhydrous THF (9.5 mL) was added TBAF (1.5 mL, 1.0 M solution in THF) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched by addition of H<sub>2</sub>O (0.1 mL). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was diluted with AcOEt, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 2:1 to 1:3) to afford 0.11 g (63%) of alcohol **9** as an amber oil. The spectroscopic data fully matched with those reported in the literature.<sup>37</sup>

[α]<sup>19</sup><sub>D</sub> –41.1 (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>38</sup> [α]<sup>25</sup><sub>D</sub> –32.0 (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>)].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.42 (dtd, *J* = 11.2, 5.5, 3.3 Hz, 1 H), 3.80 (dd, *J* = 12.3, 3.2 Hz, 1 H), 3.67 (dd, *J* = 12.3, 5.6 Hz, 1 H), 2.62 (dddd, *J* = 17.8, 6.4, 4.9, 1.3 Hz, 1 H), 2.47 (ddd, *J* = 17.6, 9.2, 7.2 Hz, 1 H), 2.13 (brs, 1 H), 2.02–1.82 (m, 3 H), 1.79–1.68 (m, 1 H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.4, 81.2, 65.1, 29.7, 23.8, 18.5.

#### (R)-6-(tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (**17**)

To a solution of HMDS (1.3 mL, 6.15 mmol) in anhydrous THF (20 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere was slowly added *n*BuLi (1.97 mL, 2.5 M solution in hexanes) and stirred for 30 min. The reaction mixture was cooled to –78 °C, then a solution of lactone **14** (1.51 g, 4.10 mmol) in anhydrous THF (25 mL) was transferred via cannula into the reaction flask and stirred for 45 min. Next, a solution of PhSeBr (4.35 g, 18.45 mmol) in anhydrous THF (25 mL) was added via cannula and the resulting mixture was stirred for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was filtered over a thin pad of silica gel using hexane to eliminate the excess PhSeBr and then AcOEt to recover the rest of the crude mixture. The solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in THF (40 mL) and cooled to 0 °C; then, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.26 mL, 30 wt % in H<sub>2</sub>O) was added to the mixture and stirred for 10 min. The reaction was quenched with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (20 mL) and the mixture was extracted with AcOEt (3 × 70 mL). The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and



concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/ AcOEt, 8:2) to afford 1.19 g (79%) of unsaturated lactone **17** as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{25} +35.1$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>39</sup>  $[\alpha]_D^{25} +33.5$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)].

IR (ATR): 3078, 2935, 2861, 1732, 1426, 1389, 1248, 1110, 1049, 955, 822, 743, 702 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.70–7.62 (m, 4 H), 7.47–7.36 (m, 6 H), 6.89 (ddd, *J* = 9.8, 5.8, 2.7 Hz, 1 H), 6.01 (ddd, *J* = 9.7, 2.6, 1.1 Hz, 1 H), 4.52 (dq, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1 H), 3.84 (d, *J* = 4.9 Hz, 2 H), 2.58 (ddt, *J* = 18.6, 11.0, 2.7 Hz, 1 H), 2.43 (dddd, *J* = 18.5, 5.7, 4.4, 1.2 Hz, 1 H), 1.07 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.9, 145.0, 135.8, 135.7, 133.1, 132.9, 130.0, 127.9, 121.4, 77.7, 64.9, 26.9, 26.1, 19.4.

MS (DART): *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>Si: 384.1994; found: 384.1991.

#### (R)-6-(Hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (18)

To a solution of unsaturated lactone **17** (0.5 g, 1.36 mmol) in anhydrous THF (9.5 mL) was added TBAF (1.5 mL, 1.0 M solution in THF) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched by addition of H<sub>2</sub>O (0.1 mL). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was diluted with AcOEt, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 2:1 to 1:3) to afford 0.12 g (66%) of alcohol **18** as an amber oil. The spectroscopic data fully matched with those reported in the literature.<sup>10b</sup>

$[\alpha]_D^{19} +154.0$  (*c* 0.78, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>10a</sup>  $[\alpha]_D^{20} +160.0$  (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>)].

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.94 (ddd, *J* = 9.7, 6.2, 2.3 Hz, 1 H), 6.03 (ddd, *J* = 9.8, 2.8, 1.0 Hz, 1 H), 4.55 (ddt, *J* = 12.2, 4.8, 3.5 Hz, 1 H), 3.89 (ddd, *J* = 12.4, 6.2, 3.2 Hz, 1 H), 3.74 (ddd, *J* = 12.1, 6.6, 4.9 Hz, 1 H), 2.61 (ddt, *J* = 18.5, 12.3, 2.6 Hz, 1 H), 2.38–2.24 (m, 2 H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.9, 145.4, 121.1, 78.5, 64.0, 25.4.

#### ((2R)-6-Methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)methanol (20)

To a solution of unsaturated lactone **17** (0.5 g, 1.36 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL) at –78 °C under a N<sub>2</sub> atmosphere, was slowly added DIBAL-H (2.05 mL, 1.0 M solution in hexanes) and stirred for 1 h. The reaction was quenched at –78 °C by adding saturated Rochelle salt solution (8 mL), then the mixture was allowed to warm at room temperature and the stirring was kept until the organic and aqueous phases were clearly distinguished. The mixture was extracted with AcOEt (3 × 50 mL), the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed in vacuo. The residue was dissolved in MeCN (13 mL), MeI (1.27 mL, 20.4 mmol) and Ag<sub>2</sub>O (0.95 g, 4.08 mmol) were added, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 day. The reaction mixture was filtered over a thin pad of silica gel using AcOEt as eluant. The solvent was removed under reduced pressure, the residue was dissolved in anhydrous THF (5.5 mL), TBAF (1.5 mL, 1.0 M solution in THF) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched by addition of H<sub>2</sub>O (0.1 mL). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was diluted with AcOEt, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 3:1) to afford 0.17 g (85%) of an inseparable diastereomeric mixture (ca. 1:1) of methyl acetal **20** as a colorless oil.

IR (ATR): 3420, 2934, 1399, 1186, 1110, 1043, 959 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.05–5.96 (m, 2 H), 5.74 (dtd, *J* = 10.1, 2.9, 1.4 Hz, 1 H), 5.66 (dq, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1 H), 5.06 (tq, *J* = 3.0, 1.6 Hz, 1 H), 4.89 (brs, 1 H), 4.04–3.96 (m, 1 H), 3.96–3.91 (m, 1 H), 3.76–3.59 (m, 4 H), 3.49 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 2.18–2.01 (m, 4 H), 1.92–1.74 (m, 2 H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 127.1, 127.0, 124.9, 123.8, 95.9, 94.2, 70.8, 65.4, 64.1, 63.8, 53.9, 53.8, 24.5, 24.3.

MS (DART): *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calcd for C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>: 162.1130; found: 162.1133.

#### (2R)-6-Methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran-2-carbaldehyde (21)

A solution of methyl acetal **20** (55 mg, 0.38 mmol), DAIB (180 mg, 0.57 mmol) and TEMPO (11 mg, 0.07 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.8 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched by adding saturated sodium thiosulfate solution (3 mL) until a suspension was observed. The mixture was extracted with AcOEt (3 × 15 mL), the organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. This crude mixture was used in the next reactions without further purification.

#### (2R)-2-((Z)-Hept-1-en-1-yl)-6-methoxy-3,6-dihydro-2H-pyran (22)

To a suspension of hexyltriphenylphosphonium bromide (**15**; 0.33 g, 0.76 mmol) in anhydrous THF (2.5 mL) at –40 °C under N<sub>2</sub> atmosphere, was slowly added *n*BuLi (0.23 mL, 2.5 M solution in hexanes). The resulting mixture was allowed to warm to –25 °C and stirred for 1 h. Then, the reaction was cooled to –40 °C, and a solution of crude aldehyde **21** (0.38 mmol) in anhydrous THF (2.5 mL) was transferred via cannula. The reaction was allowed to warm at room temperature and stirred for 3 h, then it was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (3 mL). The mixture was extracted with AcOEt (3 × 15 mL), and the combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 50:1) to afford 42 mg (53%) of olefin **22** as a yellowish oil (ca. 1:0.4 mixture of diastereoisomers).

IR (ATR): 2925, 2855, 1461, 1288, 1066 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.05–6.02 (m, 0.4 H<sub>B</sub>), 6.01–5.96 (m, 1 H<sub>A</sub>), 5.75 (dtd, *J* = 10.1, 2.9, 1.4 Hz, 0.4 H<sub>B</sub>), 5.67 (ddt, *J* = 10.2, 2.6, 1.5 Hz, 1 H<sub>A</sub>), 5.59–5.40 (m, 2 H<sub>A</sub>, 0.8 H<sub>B</sub>), 5.10 (tt, *J* = 2.8, 1.4 Hz, 1 H<sub>A</sub>), 4.88–4.86 (m, 0.4 H<sub>B</sub>), 4.68 (ddd, *J* = 11.4, 8.1, 3.6 Hz, 0.4 H<sub>B</sub>), 4.56 (ddd, *J* = 9.0, 7.3, 4.1 Hz, 1 H<sub>A</sub>), 3.47 (s, 3 H<sub>A</sub>), 3.44 (s, 1.2 H<sub>B</sub>), 2.17–2.03 (m, 4 H<sub>A</sub>, 1.6 H<sub>B</sub>), 1.42–1.28 (m, 6 H<sub>A</sub>, 2.4 H<sub>B</sub>), 0.89–0.86 (m, 3 H<sub>A</sub>, 1.2 H<sub>B</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 133.9, 132.7, 129.8, 129.6, 129.1, 127.4, 125.5, 98.1, 96.0, 68.4, 62.7, 55.4, 55.3, 31.6, 31.5, 31.0, 30.9, 29.5, 29.4, 28.0, 27.9, 22.7, 22.2, 14.2.

MS (DART): *m/z* [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calcd for C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>: 228.1963; found: 228.1954.

#### (2R)-6-Methoxy-2-((E)-styryl)-3,6-dihydro-2H-pyran (23)

In a round-bottom flask, KH (0.11 g, 30 wt dispersion in mineral oil) was washed with anhydrous hexane (3 × 5 mL). Then, THF (1.5 mL) was added under N<sub>2</sub> atmosphere. To the resulting dispersion was added HMDS (0.22 mL, 1.05 mmol) and the mixture was stirred for 1 h. The resulting solution was transferred via cannula to a solution of sulfone **16** (0.13 g, 0.43 mmol) and 18-crown-6 (0.22 g, 0.83 mmol) in anhydrous THF (2 mL) at –78 °C. Then, a solution of the crude aldehyde **21** (0.38 mmol) in anhydrous THF (1.5 mL) was added and stirring was maintained for a further 30 min at –78 °C. The reaction was quenched by adding saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution (3 mL) at –78 °C.

The mixture was kept at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 10 min and then allowed to warm at room temperature. The mixture was extracted with AcOEt ( $3 \times 15\text{ mL}$ ), the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 95:5) to afford 53 mg (65%) of olefin **23** as an amber oil (inseparable 2:1 mixture of diastereoisomers).

IR (ATR): 3042, 2926, 2854, 1449, 1398, 1111, 1041, 963, 746, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.44\text{--}7.21$  (m, 5  $\text{H}_A$ , 2.5  $\text{H}_B$ ), 6.69–6.59 (m, 2  $\text{H}_A$ ), 6.37 (dd,  $J = 16.0, 6.4\text{ Hz}$ , 1  $\text{H}_A$ ), 6.28 (ddd,  $J = 16.0, 6.0, 4.0\text{ Hz}$ , 1  $\text{H}_A$ ), 6.06–6.01 (m, 0.5  $\text{H}_B$ ), 5.80 (dtd,  $J = 10.1, 2.8, 1.4\text{ Hz}$ , 0.5  $\text{H}_B$ ), 5.72 (dtd,  $J = 10.3, 2.5, 1.6\text{ Hz}$ , 1  $\text{H}_B$ ), 5.16 (tt,  $J = 2.7, 1.5\text{ Hz}$ , 1  $\text{H}_A$ ), 4.96–4.94 (m, 0.5  $\text{H}_B$ ), 4.58–4.51 (m, 0.5  $\text{H}_B$ ), 4.48–4.40 (m, 1  $\text{H}_A$ ), 3.51 (s, 3  $\text{H}_A$ ), 3.47 (s, 1.5  $\text{H}_B$ ), 2.28–2.13 (m, 2  $\text{H}_A$ , 1  $\text{H}_B$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 136.9, 136.8, 130.9, 130.6, 130.1, 129.9, 129.6, 129.5, 128.8, 128.7, 127.8, 127.6, 127.3, 126.6, 126.6, 125.6, 103.4, 98.2, 96.1, 72.6, 67.1, 56.3, 55.3, 30.9, 30.8$ .

MS (DART):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ] calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ : 234.1494; found: 234.1504.

#### (R)-Argentilactone (1)

A solution of olefin **22** (18 mg, 0.09 mmol) in 60% aqueous AcOH solution (1.1 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution until pH 7 was reached, the mixture was extracted with AcOEt ( $3 \times 15\text{ mL}$ ) and the solvent was removed from the combined organic extracts under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.4 mL), and NIS (101 mg, 0.45 mmol) and TBAI (33 mg, 0.09 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 50 min, and then quenched with saturated sodium thiosulfate solution (3 mL) until the dark brown color disappeared. The mixture was extracted with AcOEt ( $3 \times 15\text{ mL}$ ), the combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 97:3) to afford 13 mg (79%) of (R)-argentilactone (**1**) as a yellow oil. The spectroscopic data fully matched with those reported in the literature.<sup>10</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -20.1$  (c 1.3, EtOH) [Lit.<sup>10e</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -22.0$  (c 2.2, EtOH)].

IR (ATR): 2956, 2927, 2856, 1724, 1463, 1428, 1112, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.89$  (ddd,  $J = 9.8, 5.6, 2.9\text{ Hz}$ , 1 H), 6.05 (ddd,  $J = 9.8, 2.5, 1.2\text{ Hz}$ , 1 H), 5.66 (dtd,  $J = 11.0, 7.4, 0.9\text{ Hz}$ , 1 H), 5.56 (dtd,  $J = 11.1, 8.5, 1.5\text{ Hz}$ , 1 H), 5.22 (dddd,  $J = 10.7, 8.4, 4.8, 0.9\text{ Hz}$ , 1 H), 2.47–2.29 (m, 2 H), 2.18–2.00 (m, 2 H), 1.45–1.26 (m, 6 H), 0.88 (t,  $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.3, 144.9, 135.8, 126.5, 121.8, 74.0, 31.5, 30.1, 29.2, 27.9, 22.6, 14.1$ .

MS (DART):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ] calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ : 212.1650; found: 212.1649.

#### (R)-Goniothalamine (2)

A solution of olefin **23** (20 mg, 0.09 mmol) in 60% aqueous AcOH solution (1.1 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution until pH 7 was reached, the mixture was extracted with AcOEt ( $3 \times 15\text{ mL}$ ) and the combined organic extracts were concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.4 mL), and NIS (101 mg, 0.45 mmol) and TBAI (33 mg, 0.09 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 50 min, and then quenched with saturated sodium thiosulfate solution (3 mL) until the

dark brown color disappeared. The mixture was extracted with AcOEt ( $3 \times 15\text{ mL}$ ), and the combined organic extracts were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 97:3) to afford 14 mg (76%) of (R)-goniothalamine (**2**) as a white solid. The spectroscopic data fully matched with those reported in the literature.<sup>11,12</sup>

Mp 79–81  $^{\circ}\text{C}$  (Lit.<sup>12d</sup> 81–82  $^{\circ}\text{C}$ ).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +167.3$  (c 1.4,  $\text{CHCl}_3$ ) [Lit.<sup>2</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +169.0$  (c 1.7,  $\text{CHCl}_3$ )].

IR (ATR): 3055, 2924, 2854, 1726, 1461, 1380, 1243, 814, 746, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.44\text{--}7.26$  (m, 5 H), 6.93 (ddd,  $J = 9.7, 4.7, 3.8\text{ Hz}$ , 1 H), 6.73 (d,  $J = 16.0\text{ Hz}$ , 1 H), 6.28 (dd,  $J = 16.0, 6.3\text{ Hz}$ , 1 H), 6.10 (dt,  $J = 9.7, 1.8\text{ Hz}$ , 1 H), 5.14–5.08 (m, 1 H), 2.59–2.50 (m, 2 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.0, 144.7, 135.9, 133.3, 128.8, 128.5, 126.8, 125.8, 121.9, 78.1, 30.1$ .

MS (DART):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2$ : 201.0915; found: 201.0908.

#### Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Funding Information

Funding was provided by Dirección General de Asuntos del Personal Académico, Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-UNAM, IN205318) and Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología [CONACYT, project no. A1-S-7825; grant no. 576554 (graduate scholarship for F.J.F.-P.)].

#### Acknowledgment

We thank Ángeles Peña-González, Elizabeth Huerta-Salazar, Isabel Chávez-Urbe, Carmen García-González and Rocío Patiño-Maya for technical support (NMR, MS and IR).

#### Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <https://doi.org/10.1055/a-1550-7659>.

#### References

- (1) Priestap, H. A.; Bonafede, J. D.; Rúveda, E. A. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1579.
- (2) Hlubucek, J. R.; Robertson, A. V. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2199.
- (3) Waechter, A. I.; Ferreira, M. E.; Fournet, A.; de Arias, A. R.; Nakayama, H.; Torres, S.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *Planta Med.* **1997**, *63*, 433.
- (4) Matsuda, M.; Endo, Y.; Fushiya, S.; Endo, T.; Nozoe, S. *Heterocycles* **1994**, *38*, 1229.
- (5) Ali, A. M.; Mackeen, M. M.; Hamid, M.; Aun, Q. B.; Zauyah, H.; Azimahtol, H. L. P.; Kawazu, K. *Planta Med.* **1997**, *63*, 81.
- (6) Hawariah, W.; Stanslas, J. *In Vivo* **1998**, *12*, 403.
- (7) Pilli, R. A.; De Toledo, I.; Meirelles, M. A.; Grigolo, T. A. *Curr. Med. Chem.* **2019**, *26*, 7372.

- (8) Weber, A.; Döhl, K.; Sachs, J.; Nordschild, A. C. M.; Schröder, D.; Kulik, A.; Fischer, T.; Schmitt, L.; Teusch, N.; Pietruszka, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6115.
- (9) de Fátima, Â.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 622.
- (10) (a) Boger, D. L.; Hikota, M.; Lewis, B. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1748. (b) Saeed, M.; Abbas, M.; Khan, K. M.; Voelter, W. *Z. Naturforsch., B* **2001**, *56*, 325. (c) Saeed, M.; Ilg, T.; Schick, M.; Abbas, M.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7401. (d) Hansen, T. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 547. (e) de Fátima, Â.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5437. (f) Sabitha, G.; Fatima, N.; Yadav, S. J. S. *Synthesis* **2006**, 2879.
- (11) (a) O'Connor, B.; Just, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5201. (b) Job, A.; Wolberg, M.; Müller, M.; Enders, D. *Synlett* **2001**, 1796. (c) de Fátima, Â.; Pilli, R. A. *ARKIVOC* **2003**, (x), 118. (d) de Fátima, Â.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8721.
- (12) (a) Peng, X. S.; Li, A. P.; Wu, T. W.; Pan, X. F. *Chin. Chem. Lett.* **2002**, *13*, 519. (b) Peng, X.; Li, A.; Shen, H.; Wu, T.; Pan, X. *J. Chem. Res.* **2002**, 330. (c) Fournier, L.; Kocienski, P.; Pons, J.-M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1659. (d) de Fátima, Â.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2927. (e) Poppisil, J.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5933. (f) Bressy, C.; Bargiggia, F.; Guyonnet, M.; Arseniyadis, S.; Cossy, J. *Synlett* **2009**, 565. (g) Das, B.; Nagendra, S.; Reddy, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1249. (h) Yadav, J. S.; Bhunia, D. C.; Ganganna, B.; Singh, V. K. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 5254. (i) Ramesh, P.; Raju, A.; Fadnavis, N. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1251. (j) Meruva, S. B.; Rao, R. K.; Mohammed, A.; Dahanukar, V. H.; Kumar, U. K. S.; Dubey, P. K. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 187. (k) Ramesh, P.; Rao, T. P. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2060. (l) Pastre, J. C.; Murray, P. R. D.; Browne, D. L.; Brancaglioni, G. A.; Galaverna, R. S.; Pilli, R. A.; Ley, S. V. *ACS Omega* **2020**, *5*, 18472.
- (13) Hunter, T. J.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2777.
- (14) Buck, S. B.; Hardouin, C.; Ichikawa, S.; Soenen, D. R.; Gauss, C.-M.; Hwang, I.; Swingle, M. R.; Bonness, K. M.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15694.
- (15) Fan, Q.; Lin, L.; Huang, Y.; Feng, X.; Zhang, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2185.
- (16) Fan, Q.; Lin, L.; Huang, Y.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3542.
- (17) Bazan-Tejeda, B.; Georgy, M.; Campagne, J.-M. *Synlett* **2004**, 720.
- (18) Moreau, X.; Bazan-Tejeda, B.; Campagne, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7288.
- (19) Keck, G. E.; Knutson, C. E.; Wiles, S. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 707.
- (20) Boucard, V.; Broustal, G.; Campagne, J.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225.
- (21) Avula, S. K.; Das, B.; Csuk, R.; Al-Rawahi, A.; Al-Harrasi, A. *Molecules* **2020**, *25*, 1905.
- (22) León-Rayo, D. F.; Morales-Chamorro, M.; Cordero-Vargas, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1739.
- (23) Mateus-Ruiz, J. B.; Cordero-Vargas, A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11848.
- (24) Crimmins, M. T.; Ellis, J. M.; Emmitte, K. A.; Haile, P. A.; McDougall, P. J.; Parrish, J. D.; Zuccarello, L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9223.
- (25) Povie, G.; Ford, L.; Pozzi, D.; Soulard, V.; Villa, G.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11221.
- (26) Liu, Z.-Y.; Ji, J.-X.; Li, B.-G. *J. Chem. Res.* **2004**, 61.
- (27) Coutrot, P.; Grison, C.; Bômont, C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *586*, 208.
- (28) Hendrix, M. A. J.; Jennings, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4260.
- (29) Fukuzaki, T.; Kobayashi, S.; Hibi, T.; Ikuma, Y.; Ishihara, J.; Kanoh, N.; Murai, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2877.
- (30) Pandey, R.; Prakash, R. *Can. J. Chem.* **2018**, *96*, 1061.
- (31) Pospíšil, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2348.
- (32) Beck, G.; Kessler, K.; Baader, E.; Bartmann, W.; Bergmann, A.; Granzer, E.; Jendralla, H.; Kerekjarto, B. V.; Krause, R.; Paulus, E.; Schubert, W.; Wess, G. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 52.
- (33) Tate, E. W.; Dixon, D. J.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1698.
- (34) Štambaský, J.; Kapras, V.; Štefko, M.; Kysilka, O.; Hocek, M.; Malkov, A. V.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7781.
- (35) Prasad, K.; Swain, B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2029.
- (36) Taylor, R. J. K.; Wiggins, K.; Robinson, D. H. *Synthesis* **1990**, 589.
- (37) (a) Mase, N.; Inoue, A.; Nishio, M.; Takabe, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3955. (b) Blaser, F.; Deschenaux, P.-F.; Kallimopoulos, T.; Jacot-Guillarmod, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 141.
- (38) Coutrot, P.; Grison, C.; Bômont, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8381.
- (39) Raghavan, S.; Rajendar, S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4371.



Special  
Collection

# A Unified Strategy for the Synthesis of Natural Products Containing $\delta$ -Hydroxy- $\gamma$ -Lactones through a Photoredox ATRA Reaction.

Francisco J. Fuentes-Pantoja\*<sup>[a]</sup> and Alejandro Cordero-Vargas\*<sup>[a]</sup>*Dedicated to Prof. Samir Z. Zard on the occasion of his retirement.*

A unified strategy for the synthesis of natural products containing  $\delta$ -hydroxy- $\gamma$ -lactones as the main core is reported. This strategy is based on a photocatalyzed radical ionic sequence for the preparation of  $\gamma$ -lactones. Depending on the necessities of the synthetic targets, the reaction conditions can

be adjusted to access a diastereoisomeric mixture or a single diastereoisomer of the lactones. Also,  $\delta$ -lactones can be prepared by this method. The utility of this procedure was demonstrated by the total synthesis of five natural products.

## Introduction

Natural products containing  $\delta$ -hydroxy- $\gamma$ -lactones and  $\gamma$ -hydroxy- $\delta$ -lactones are widely spread in nature. Musacin E **1** was isolated from *Streptomyces griseoviridis* and has also showed antifungal activity.<sup>[1]</sup> Its diastereoisomer nigrosporalactone **2** was isolated from *Nigrospora sacchari* and shows herbicidal and antifungal activities.<sup>[2]</sup> (+)-Muricatacin **3** possesses the same  $\delta$ -hydroxy- $\gamma$ -lactone structure and stereochemistry than **2**, but an appended aliphatic chain instead of the double bond. It was isolated from *Annona muricata* and showed cytotoxic activity on lung carcinoma cells.<sup>[3]</sup> Compound **4** was recently isolated from the marine fungus *Nigrospora sphaerica*. To the best of our knowledge, no biological activity has been attributed to **4** so far.<sup>[4,5]</sup> Isolated from *Osmunda japonica*, osmundalactone **5** presents antifeedant activity against the larvae of the yellow butterfly *Eurema hecabe mandarina*<sup>[5]</sup> (Figure 1).

Albeit their apparent simplicity, the selective synthesis of these structural motifs is not trivial, and several methods have been developed for their construction. In fact, the 5-membered (**6**) and the 6-membered lactone (**7**) can interconvert under the appropriate reaction conditions. Thus, available methods for the preparation of  $\delta$ -hydroxy- $\gamma$ -lactones include the Ferrier rear-

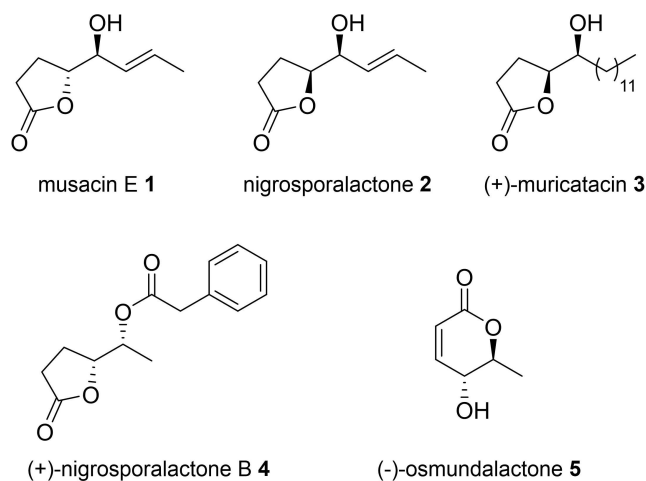


Figure 1. Representative natural products possessing  $\delta$ -hydroxy- $\gamma$ -lactones and  $\gamma$ -hydroxy- $\delta$ -lactones.

rangement of glycols<sup>[6]</sup> (*path a*), regioselective epoxide opening/transesterification<sup>[7]</sup> (*path b*), enantioselective addition of trimethylsilyloxyfuran on achiral aldehydes<sup>[8]</sup> (*path c*), ring closing metathesis<sup>[9]</sup> (*path d*) or Achmatowicz rearrangement from furans<sup>[10]</sup> (*path e*). These methods have been applied to the total synthesis of compounds like **1–5**.<sup>[11]</sup> Although effective, those approaches frequently require long routes for the preparation of the starting materials. In this paper, we report an approach to  $\delta$ -hydroxy- $\gamma$ -lactones based on a Ru-catalyzed photoredox atom-transfer radical addition (ATRA)-lactonization sequence, as a general entry to natural products **1–5**. Our strategy employs commercially available or readily accessible precursors and utilizes inexpensive Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> as photocatalyst (Scheme 1).

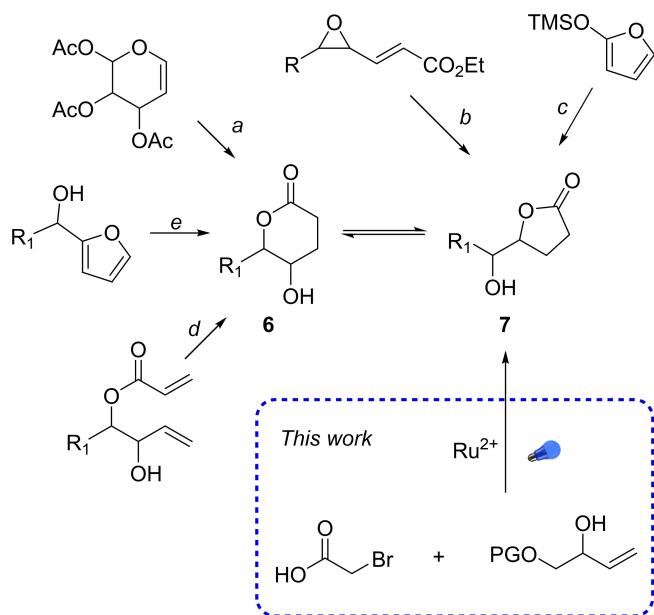
Recently, our group reported the synthesis of natural products containing tetrahydropyrans<sup>[12]</sup> or unsaturated  $\delta$ -lactones<sup>[12]</sup> based on an ATRA-photoredox/lactonization sequence between iodoacetic acid **8** and an appropriate sub-

[a] F. J. Fuentes-Pantoja, Prof. Dr. A. Cordero-Vargas  
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México  
Circuito exterior s/n, Ciudad Universitaria,  
Coyoacán, 04510, Mexico City, Mexico  
E-mail: pantojafu@gmail.com  
acordero@unam.mx

Supporting information for this article is available on the WWW under  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202200464>

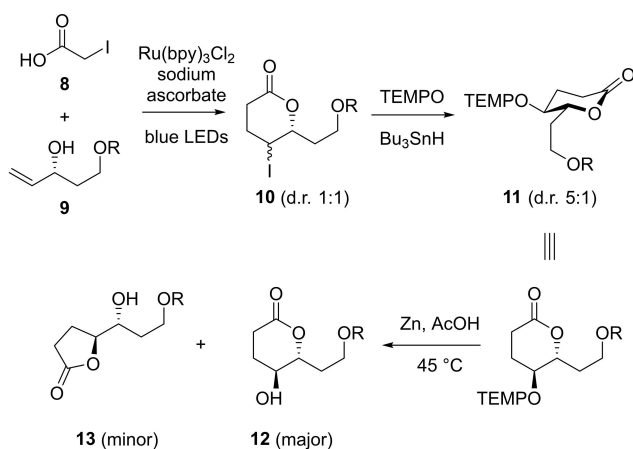
Part of the "Organic and Supramolecular Chemistry in Latin America" Special Collection.

© 2022 The Authors. European Journal of Organic Chemistry published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.



Scheme 1. Methods for the preparation of  $\delta$ -hydroxy- $\gamma$ -lactones.

stituted allylic alcohol **9**.<sup>[12]</sup> In one of these works,<sup>[12]</sup> we observed that, initially, a  $\gamma$ -iodolactone (**10**) is obtained as a 1:1 diastereoisomeric mixture, however, upon treatment of the latter with TEMPO /  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  the more stable equatorial oxygen predominates, giving a 5:1 mixture in favor of the *trans* diastereoisomer (**11**). Additionally, when the TEMPO was removed by treatment of **11** with zinc in acetic acid, the  $\delta$ -lactone **12** was obtained as the major product, but depending on the reaction conditions, especially temperature and time reaction, variable amounts of  $\gamma$ -lactone **13** were isolated (Scheme 2). Based on these observations, we anticipated that this sequence could be employed for the synthesis of natural products 1–5 with the appropriate starting materials and reaction conditions.

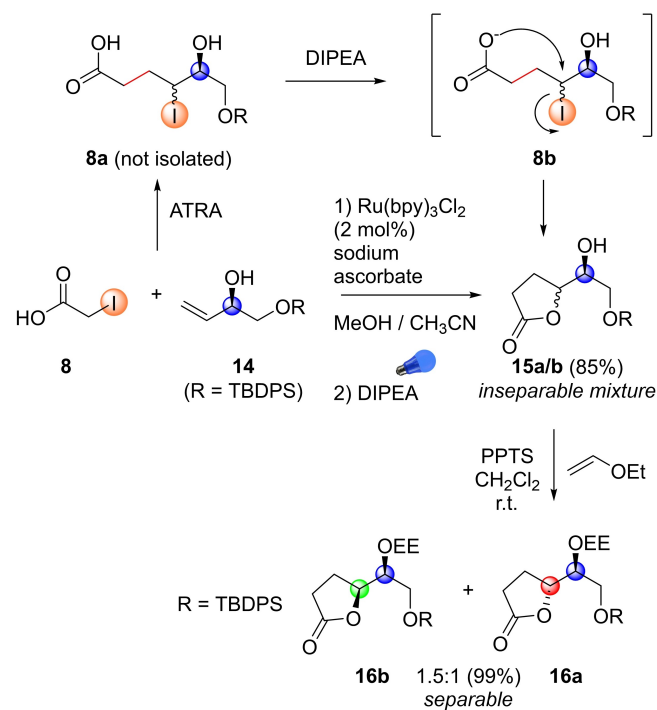


Scheme 2. Previous observations during the iodolactonization process.

## Results and Discussion

Initially, we focused on the synthesis of compounds 1–3. Since **1** and **2** have different configuration at C4, it is desirable to isolate both diastereoisomers issued from the radical step. To this end, we employed Kokotos method,<sup>[13]</sup> which affords directly the  $\gamma$ -lactones as a 1:1 diastereoisomeric mixture. Thus, when a mixture of iodoacetic acid (**8**) and known allylic alcohol **14**<sup>[12]</sup> was irradiated with blue LEDs in the presence of 2 mol% of  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  and sodium ascorbate, the ATRA adduct **8a** is initially formed. Then, under the basic conditions, **8a** is deprotonated leading to carboxylate **8b** which undergoes a nucleophilic substitution to afford an inseparable 1:1.5 mixture of lactones **15a/b** in 85% yield. Then, protection of the hydroxyl groups as their ethoxyethyl ether (EE) furnished a separable mixture of **16a/b** in almost quantitative yield (Scheme 3).

With lactones **16a/b** in hand, the corresponding lateral chains were appended in order to forge the structures of 1–3. Thus, alcohols **18** and **20** were obtained after TBDPS deprotection of **16a/b** with TBAF. After testing several oxidation methods, it was found that DAIB / TEMPO provided the best results. The generated unstable aldehydes were not isolated, but directly submitted to the Julia-Kociensky olefination with sulfone **19**<sup>[14]</sup> using highly stereoselective Popišil's conditions<sup>[15]</sup> (KHMDS and 18-crown-6), affording the corresponding *E* alkenes as the sole isomers. Final deprotection of the EE group completed the syntheses of (+)-musacin E **1** and (+)-nigrosporolactone **2** in 64 and 58% yields for three steps, respectively. One of the advantages of our strategy is that the  $\gamma$ -lactones could be employed as key advanced intermediates for the synthesis of different natural products. Consequently, the same



Scheme 3. Preparation of key lactones **16a/b**.

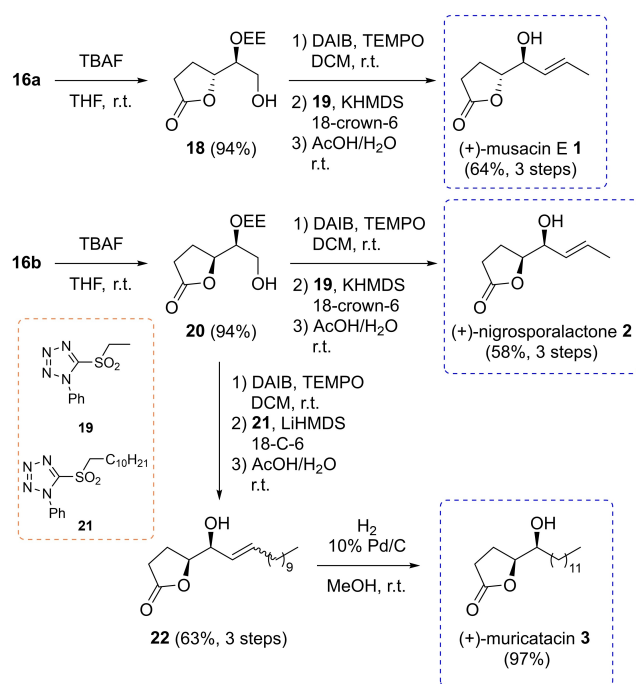
chain elongation was applied to **20** with sulfone **21**<sup>[16]</sup> (TBS deprotection-oxidation-Julia-Kociensky olefination), giving **22** as an inconsequential *E/Z* mixture, which was hydrogenated over 10% Pd/C to produce (+)-muricatacin **3** in excellent overall yield (Scheme 4).

For the synthesis of (+)-nigrosporalactone **4** and (–)-osmundalactone **5**, we envisaged that both compounds could be prepared from the same synthetic intermediate, despite the different configuration at C5. Considering that **24** can isomerize to **23** under certain conditions, we thought that inversion of configuration at C5 in **23** via a Mitsunobu reaction would allow the preparation of **4**, whereas a dehydrogenation of **24** would lead to **5** (Scheme 5).

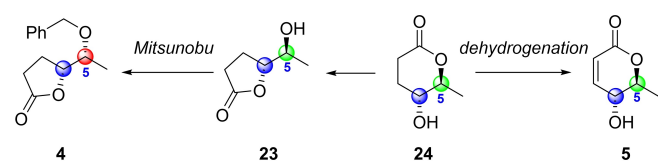
Since C4 has the same absolute configuration in both **4** and **5**, we employed our previously reported method<sup>[12]</sup> for the preparation of key lactone, since it would afford the desired diastereoisomer as the major product. Thus, when an excess (2 equivalents) of iodoacetic acid **8** and allylic alcohol **14** were irradiated with blue LED light in the presence of Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> and sodium ascorbate, a 1:1 diastereoisomeric mixture of diastereoisomers was generated. Contrastingly with Kokotos method, the excess of iodoacetic acid avoids the base-mediated

cyclization and generates the ATRA adduct **8a**, which is treated *in situ* with trifluoroacetic acid (TFA), favoring the acid-mediated lactonization and thus the formation of the six-membered lactone **25** as a 1:1 diastereoisomeric mixture. This mixture was not isolated, but directly submitted to reaction with TEMPO and Bu<sub>3</sub>SnH. As expected, the iodine-oxygen exchange favors the equatorial orientation of the bulky substituent at C4 (arising from **25eq**), giving rise to the *trans* compound **26** as a single diastereoisomer. Adjustment of the oxidation level of the lateral chain was achieved by TBDPS deprotection (TBAF), oxygen-iodine exchange and free radical reduction of the primary iodide, rendering the key lactone **28** in good global yield (Scheme 6).

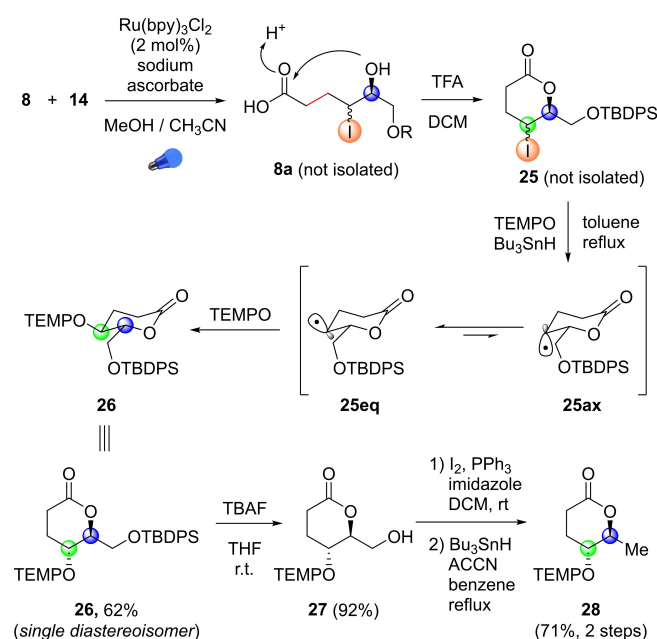
At first glance, it might be expected that removal of the TEMPO substituent would lead directly to the corresponding  $\gamma$ -hydroxy- $\delta$ -lactone, however, transesterification occurs easily to give  $\gamma$ -lactone. After some experimentation, we observed that temperature and reaction time were crucial to selectively obtain either the five- or the six-membered lactone. When **28** was heated with Zn in AcOH at 70 °C for 5 h, only the  $\gamma$ -lactone **23** was isolated in 78% yield. Contrastingly, it was observed that when the reaction is carried at lower temperature (50 °C) and shorter reaction time (1 h), the formation of the  $\delta$ -lactone **26** is favored. However, after testing various temperatures and times, the best obtained selectivity was 2:1 in favor of **31** (67% combined yield after protection with TBDPS). With **23** and **31** in hand, the final steps for the syntheses of **4** and **5** were achieved. Compound **23** was submitted to a Mitsunobu reaction with phenylacetic acid, DIAD and PPh<sub>3</sub>, affording (+)-nigrosporalactone **4** in 74% yield. On the other hand, the synthesis of (–)-osmundalactone was completed by selenoxide elimination (**32**, 59%) and final TBDPS deprotection in 88% (Scheme 7).



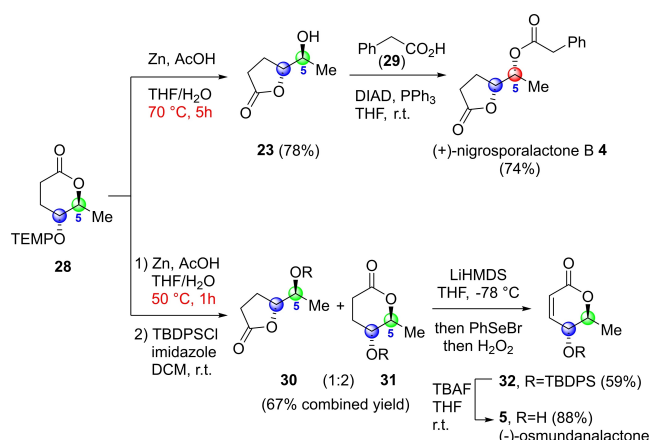
Scheme 4. Completion of the synthesis of 1–3.



Scheme 5. Lactones **23/24** as common intermediates for the synthesis of **4** and **5**.



Scheme 6. Preparation of key lactone **28**.



**Scheme 7.** Endgame for the preparation of (+)-nigrosporallactone B and (–)-osmundanalactone.

## Conclusion

In summary, herein we reported a unified strategy for the synthesis of natural products containing  $\delta$ -hydroxy- $\gamma$ -lactones as the main core. This strategy is based in a photocatalyzed radical ionic sequence for the preparation of  $\gamma$ -lactones. Depending on the necessities of the synthetic targets, the reaction conditions can be adjusted for obtaining a diastereoisomeric mixture or a single diastereoisomer of the lactones. Also,  $\delta$ -lactones can be prepared by this method. The utility of this procedure was demonstrated by the total synthesis of five natural products.

## Experimental Section

**General Methods:** All operations were carried out under an inert atmosphere ( $N_2$ ) using standard techniques. Column chromatography was performed using 70–230 mesh silica gel. All reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Frontier FT-IR spectrophotometer by Attenuated Total Reflection (ATR-FTIR) and data are expressed in wave numbers ( $cm^{-1}$ ). NMR spectra were measured with a JEOL Eclipse 300 MHz, Fourier 400 MHz or Bruker 500 MHz Ascend using  $CDCl_3$  as solvent and tetramethylsilane (TMS) as internal reference. Chemical shifts are in ppm ( $\delta$ ). The MS-DART spectra were obtained on a JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC, the values of the signals are expressed in mass/charge units ( $m/z$ ), followed by the relative intensity with reference to a 100% base peak. For the light-promoted reactions, a 24 W blue LED strip (wahrenomen brand) with LED size 5050 was employed. The LED strip had an adhesive that allowed it to be attached to a round plastic vessel 7–8 times. Reactions were generally placed 4 cm away from the lights (the walls of the vessel). The reactions were performed in Pyrex borosilicate glass round flasks with magnetic stirring and under  $N_2$  atmosphere.

**5-((S)-2-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxyethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (15).** Allylic alcohol 14 (2.0 g, 6.13 mmol), iodoacetic acid 8 (2.72 g, 14.6 mmol) and sodium ascorbate (2.4 g, 12.1 mmol) were placed in a glass flask.  $[Ru(bpy)_3]Cl_2 \cdot 6H_2O$  (92 mg, 2 mol%), MeCN (34.8 mL) and MeOH

(34.8 mL) were added consecutively and the mixture was bubbled with  $N_2$ . The reaction mixture was stirred overnight under blue LED irradiation and  $N_2$  atmosphere at room temperature. Then, DIPEA (3.2 mL, 18.4 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for further 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was filtered over Celite, washed with  $CH_2Cl_2$  and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 8:2) to afford 2.0 g (85%) of an inseparable mixture of lactones 15 a/b as a light-yellow oil. IR (ATR,  $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}$ : 3441.0, 2931.4, 2858.2, 1771.26, 1472.1, 1427.8, 1187.4, 1110.9, 823.0, 737.8, 700.5.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.67–7.63 (m, 4H), 7.48–7.37 (m, 6H), 4.57 (td,  $J=7.2$ , 2.8 Hz, 0.4 H), 4.53 (dq,  $J=6.0$ , 1.2 Hz, 0.6 H), 3.84 (p,  $J=5.7$  Hz, 0.6 H), 3.80–3.72 (m, 2.4 H), 2.69–2.38 (m, 3 H), 2.28–2.20 (m, 2 H), 1.08 (s, 5.4 H), 1.07 (s, 3.6 H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  177.5, 177.3, 135.6, 133.0, 132.8, 132.8, 130.2, 130.1, 128.0, 79.6, 79.5, 73.7, 72.4, 64.6, 64.3, 28.5, 28.3, 26.99, 26.96, 24.1, 23.1, 19.4, 19.3. MS (DART):  $m/z$  [ $M + NH_4^+$ ] calcd. for  $C_{22}H_{32}NO_4Si$ : 402.21006; found: 402.20839.

**Compounds 16a/b.** To a solution of lactones 15 a/b (2.0 g, 5.2 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (31 mL) was added ethyl vinyl ether (2.5 mL, 26 mmol) and PPTS (0.13 g, 10 mol%). The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 9:1) to afford 2.3 g (99%) of 1:1 separable mixture of compounds 16a and 16b.

**(5R)-5-((6S)-2,2,8-Trimethyl-3,3-diphenyl-4,7,9-trioxa-3-silaundecan-6-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (16a).** Colorless oil. IR (ATR,  $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}$ : 2932.3, 2859.0, 1777.2, 1472.5, 1428.0, 1391.32, 1328.1, 1111.4, 823.1, 797.9, 737.3, 701.0.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.67–7.61 (m, 4 H), 7.48–7.36 (m, 6 H), 4.91 (ddd,  $J=8.0$ , 5.5, 2.3 Hz, 0.5 H), 4.78–4.73 (m, 0.5 H), 4.71 (q,  $J=5.2$  Hz, 0.5 H), 4.62 (q,  $J=5.2$  Hz, 0.5 H), 3.97 (dtt,  $J=7.1$ , 5.1, 2.6 Hz, 1 H), 3.86 (dd,  $J=10.5$ , 5.0 Hz, 0.5 H), 3.73 (dd,  $J=10.8$ , 5.2 Hz, 0.5 H), 3.64–3.49 (m, 1.5 H), 3.40 (dp,  $J=9.3$ , 7.1 Hz, 1 H), 3.27 (dq,  $J=9.2$ , 7.0 Hz, 0.5 H), 2.56 (dtd,  $J=17.3$ , 10.3, 6.8 Hz, 1 H), 2.49–2.38 (m, 1 H), 2.34–2.18 (m, 1 H), 2.14–2.00 (m, 1 H), 1.21 (d,  $J=5.2$  Hz, 1.5 H), 1.19 (d,  $J=5.2$  Hz, 1.5 H), 1.12 (t,  $J=7.0$  Hz, 1.5 H), 1.06 (s, 9 H), 1.02 (t,  $J=7.1$  Hz, 1.5 H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  177.8, 177.7, 135.7, 133.0, 130.1, 128.0, 102.2, 99.7, 80.2, 79.7, 77.6, 75.3, 63.0, 62.9, 61.2, 61.0, 28.6, 28.5, 27.0, 21.8, 20.8, 20.6, 20.5, 19.3, 15.3. MS (DART):  $m/z$  [ $M + NH_4^+$ ] calcd. for  $C_{26}H_{40}NO_5Si$ : 474.26757; found: 474.26782.

**(5S)-5-((6S)-2,2,8-Trimethyl-3,3-diphenyl-4,7,9-trioxa-3-silaundecan-6-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (16b).** Colorless oil. IR (ATR,  $cm^{-1}$ )  $\nu_{max}$ : 2931.9, 2858.0, 1777.4, 1472.3, 1428.0, 1362.7, 1167.2, 1111.2, 823.3, 740.9, 701.7.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.71–7.62 (m, 4 H), 7.41 (m, 6 H), 4.89 (ddd,  $J=7.7$ , 6.4, 4.0 Hz, 0.5 H), 4.80 (td,  $J=6.7$ , 2.8 Hz, 0.5 H), 4.71 (dq,  $J=8.9$ , 5.3 Hz, 1 H), 3.84–3.76 (m, 2 H), 3.72 (ddd,  $J=8.3$ , 6.3, 4.2 Hz, 0.5 H), 3.57 (td,  $J=6.1$ , 4.1 Hz, 0.5 H), 3.50–3.40 (m, 1.5 H), 3.27 (dq,  $J=9.2$ , 7.0 Hz, 0.5 H), 2.69–2.37 (m, 2 H), 2.37–2.23 (m, 1.5 H), 2.15–2.02 (m, 0.5 H), 1.25 (d,  $J=5.3$  Hz, 1.5 H), 1.22 (d,  $J=5.3$  Hz, 1.5 H), 1.15 (t,  $J=7.0$  Hz, 1.5 H), 1.05 (s, 9 H), 0.98 (t,  $J=7.1$  Hz, 1.5 H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  177.9, 177.5, 135.7, 135.69, 135.63, 133.4, 133.3, 133.1, 133.0, 130.0, 127.93, 127.90, 101.1, 99.6, 79.9, 79.2, 78.8, 77.0, 63.2, 62.9, 61.6, 60.1, 28.7, 28.6, 27.0, 24.4, 24.1, 20.5, 20.3, 19.4, 19.3, 15.5, 15.2. MS (DART):  $m/z$  [ $M + NH_4^+$ ] calcd. for  $C_{26}H_{40}NO_5Si$ : 474.26757; found: 474.26782.

**(5R)-5-((1S)-1-(1-Ethoxyethoxy)-2-hydroxyethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (18).** To a solution of lactone 16a (1.0 g, 2.2 mmol) in anhydrous THF (15.4 mL) was added TBAF (2.5 mL, 1.0 M solution in THF) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was quenched by addition of  $H_2O$  (0.2 mL). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was diluted with AcOEt, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered, and concentrated in

vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 4:1 to AcOEt) to afford 0.45 g (94%) of alcohol **18** as amber oil. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3454.1, 2980.1, 2934.0, 1770.5, 1380.2, 1083.4, 1048.78, 950.6, 811.0, 675.73.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.85 (q,  $J=5.4$  Hz, 0.5 H), 4.63 (q,  $J=5.2$  Hz, 0.5 H), 4.59 (ddd,  $J=7.5, 6.5, 4.5$  Hz, 0.5 H), 4.53 (td,  $J=6.7, 3.4$  Hz, 0.5 H), 3.93 (dt,  $J=5.5, 4.4$  Hz, 0.5 H), 3.86 (dt,  $J=7.1, 3.4$  Hz, 0.5 H), 3.71–3.42 (m, 4.5 H), 2.68 (brs, 0.5 H), 2.61–2.52 (m, 1 H), 2.50–2.41 (m, 1 H), 2.31–2.14 (m, 2 H), 1.32 (d,  $J=5.3$  Hz, 1.5 H), 1.29 (d,  $J=5.3$  Hz, 1.5 H), 1.20 (t,  $J=7.1$  Hz, 1.5 H), 1.18 (t,  $J=7.1$  Hz, 1.5 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.34, 177.28, 102.5, 99.5, 81.8, 79.4, 79.3, 75.4, 62.3, 62.2, 62.1, 61.6, 28.4, 23.0, 22.5, 20.21, 20.18, 15.2. MS (DART):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_5$ : 219.12325; found: 219.12298.

**(5S)-5-((1S)-1-(1-Ethoxyethoxy)-2-hydroxyethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (20)**. Following the same procedure than for **16a**, lactone **16b** (1.0 g, 2.2 mmol) afforded 0.45 g (94%) of alcohol **20** as amber oil. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3440.6, 2977.3, 2925.6, 1769.5, 1379.0, 1168.1, 1084.8, 1048.9, 954.6, 847.6, 810.7, 658.1.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.88 (q,  $J=5.3$  Hz, 0.5 H), 4.76 (q,  $J=5.2$  Hz, 0.5 H), 4.68 (dtd,  $J=7.7, 3.7, 1.9$  Hz, 0.5 H), 4.57 (td,  $J=7.2, 4.8$  Hz, 0.5 H), 3.78–3.74 (m, 0.5 H), 3.74–3.60 (m, 3.5 H), 3.55 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 2.65–2.41 (m, 2 H), 2.32–2.23 (m, 1 H), 2.18 (dddd,  $J=12.9, 10.0, 7.2, 6.1$  Hz, 0.5 H), 2.05–1.96 (m, 0.5 H), 1.35 (d,  $J=5.3$  Hz, 1.5 H), 1.32 (d,  $J=5.3$  Hz, 1.5 H), 1.20 (t,  $J=7.1$  Hz, 1.5 H), 1.19 (t,  $J=7.1$  Hz, 1.5 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.55, 177.04, 101.87, 99.34, 82.55, 80.32, 79.96, 76.48, 62.60, 62.22, 62.19, 60.73, 28.44, 28.42, 24.48, 24.21, 20.19, 20.13, 15.28, 15.24. MS (DART):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_5$ : 219.12325; found: 219.12298.

**Musacin E (1)**. A solution of alcohol **18** (50 mg, 0.23 mmol), DAIB (112 mg, 0.35 mmol) and TEMPO (7 mg, 0.04 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.3 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched by adding saturated sodium thiosulfate solution (2 mL) until a suspension was observed. The mixture was extracted with AcOEt, the organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was used in the next reaction without further purification.

In a round-bottom flask, KH (70 mg, 30 wt dispersion in mineral oil) was washed with dry hexane (3×3 mL). Then, THF (1.0 mL) was added under  $\text{N}_2$  atmosphere. To the resulting dispersion was added HMDS (0.14 mL, 0.67 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour under  $\text{N}_2$  atmosphere. The resulting solution was transferred via cannula to a solution of sulfone **19** (88 mg, 0.37 mmol) and 18-crown-6 (0.14 g, 0.52 mmol) in anhydrous THF (1.0 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . After 30 seconds, a solution of the crude aldehyde in anhydrous THF (1.0 mL) was added and stirring was maintained for further 30 minutes at  $-78^\circ\text{C}$ . Then, the reaction was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . After 10 min, the mixture was allowed to warm at room temperature. The mixture was extracted with AcOEt, the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in a 60% aqueous AcOH solution (3 ml) and stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with saturated  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution until pH 7. The mixture was extracted with AcOEt, the organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 9:1 to 1:2) to afford 22.5 mg (64%) of Musacin E 1 as a colorless oil. The spectroscopic data fully matched with those reported in the literature.<sup>[1]</sup> [ $\alpha_{\text{D}}^{20} = +10.1$  (c 0.32,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ) [Lit.<sup>5</sup> [ $\alpha_{\text{D}}^{20} = +10.8$  (c 0.20,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )]]. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3428.8, 2922.8, 2853.2, 1766.9, 1542.7, 1456.3, 1378.7, 1191.0, 1018.7, 966.4, 916.7, 741.2.  $^1\text{H}$  NMR (301 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.86 (dq,  $J=15.4, 6.5, 1.3$  Hz, 1 H), 5.43 (ddq,  $J=15.3, 6.6, 1.7$  Hz, 1 H), 4.50 (ddd,  $J=7.6, 6.6, 3.3$  Hz, 1 H), 4.40 (ddq,  $J=6.6, 3.3, 1.1$  Hz, 1 H), 2.67–2.43 (m, 2H), 2.30–2.08 (m, 2 H), 1.74 (ddd,  $J=6.6, 1.7, 1.0$  Hz,

3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.5, 130.6, 127.5, 82.4, 73.0, 28.6, 21.5, 18.1. MS (DART):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$ : 157.08647; found: 157.08666.

**Nigrosporalactone (2)**. Following the same procedure than for compound **18**, alcohol **20** (50 mg, 0.23 mmol) afforded 20.6 mg (58%) of nigrosporalactone **2** as a light-yellow oil. The spectroscopic data fully matched with those reported in the literature.<sup>[11]</sup> [ $\alpha_{\text{D}}^{20} = +33.9$  (c 0.26,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ) [Lit.<sup>[11]</sup> [ $\alpha_{\text{D}}^{28} = +35.2$  (c 0.20,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )]]. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3429.9, 2922.8, 2853.3, 1766.5, 1542.5, 1458.5, 1190.95, 968.5, 917.8, 813.4, 743.7.  $^1\text{H}$  NMR (301 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.86 (dtd,  $J=14.7, 6.7, 5.7$  Hz, 1 H), 5.52 (ddq,  $J=15.5, 7.5, 1.7$  Hz, 1 H), 4.52–4.40 (m, 2 H), 4.08 (dd,  $J=7.2, 5.5$  Hz, 1 H) 2.66–2.47 (m, 2 H), 2.23 (dddd,  $J=13.1, 9.6, 7.5, 5.6$  Hz, 1 H), 2.08 (dddd,  $J=13.1, 10.0, 8.4, 7.0$  Hz, 1 H), 1.74 (dt,  $J=6.5, 2.2$  Hz, 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.1, 131.1, 128.0, 82.8, 75.2, 28.6, 23.9, 18.1. MS (DART):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$ : 157.08647; found: 157.08666.

**(5)-5-((S)-1-Hydroxytridec-2-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (22)**. A solution of alcohol **20** (50 mg, 0.23 mmol), DAIB (112 mg, 0.35 mmol) and TEMPO (7 mg, 0.04 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.3 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched by adding saturated sodium thiosulfate solution (2 mL) until a suspension was observed. The mixture was extracted with AcOEt, the organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was used in the next reaction without further purification. To a solution of HMDS (0.14 mL, 0.66 mmol) in anhydrous THF (1.0 mL) under  $\text{N}_2$  atmosphere at  $0^\circ\text{C}$  was slowly added  $n\text{BuLi}$  (0.21 mL, 2.5 M solution in hexanes) and the resulting mixture was stirred for 1 hour. The solution was transferred via cannula to a solution of sulfone **21** (0.14 g, 0.38 mmol) in anhydrous THF (1.2 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  and under  $\text{N}_2$  atmosphere. After 30 seconds, a solution of the crude aldehyde in anhydrous THF (1.0 mL) was added and stirring was maintained for further 30 minutes at  $-78^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched by adding saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (2 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ . The mixture was kept at  $-78^\circ\text{C}$  for 10 min and then allowed to warm at room temperature. The mixture was extracted with AcOEt, the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in a 60% aqueous AcOH solution (3 mL) and stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with saturated  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution until pH 7. The mixture was extracted with AcOEt, the organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 9:1 to 1:1) to afford 40.9 mg (63%) of compound **22** as an amber oil. IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$ : 3408.0, 2922.9, 2853.4, 1772.5, 1463.9, 1184.0, 1041.9, 972.7, 915.6, 811.2, 721.8.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.83 (dtd,  $J=15.5, 7.0, 1.0$  Hz, 0.5 H), 5.70 (dt,  $J=11.1, 7.5$  Hz, 0.5 H), 5.48 (dtd,  $J=15.5, 7.0, 1.5$  Hz, 0.5 H), 5.46–5.41 (m, 0.5 H), 4.47–4.41 (m, 1.5 H), 4.08 (dd,  $J=6.5, 6.5$  Hz, 0.5 H), 2.65–2.48 (m, 2 H), 2.28–2.02 (m, 4 H), 1.87 (brs, 1 H), 1.41–1.34 (m, 2 H), 1.33–1.21 (m, 14 H), 0.88 (t,  $J=6.9$  Hz, 3 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.1, 136.7, 136.6, 126.5, 126.0, 83.0, 82.9, 75.3, 69.9, 32.5, 32.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 28.7, 28.3, 23.95, 23.86, 22.8, 14.3. MS (DART):  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_3$ : 283.22732; found: 283.22615.

**(+)-Muricatacin (3)**. To a solution of olefin **22** (30 mg, 0.11 mmol) in MeOH (1.5 mL) was added 10% Pd/C (4 mg, 10% w/w) and the resulting suspension was stirred under  $\text{H}_2$  atmosphere (1 atm) for 24 hours. The mixture was filtered over a thin pad of celite and washed with AcOEt. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 1:1) to afford 29 mg (97%) of (+)-muricatacin **3** as a white solid. Mp: 67–68°C (Lit.<sup>[3]</sup> 66–68°C). The spectroscopic data fully matched with those reported in the literature.<sup>[3]</sup> [ $\alpha_{\text{D}}^{20} = +21.4$  (c 0.9,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ) [Lit.<sup>[3]</sup> [ $\alpha_{\text{D}}^{25} = +24.4$  (c 1.5,



CH<sub>3</sub>Cl). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 3392.4, 2916.4, 2848.7, 1741.9, 1471.42, 1319.3, 1268.2, 1186, 1100.5, 1011.9, 976.4, 903.9, 833.2, 810.4, 736.0, 720.4, 693.4 657.9. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.41 (dt, *J* = 7.4, 4.5 Hz, 1 H), 3.57 (dt, *J* = 7.5, 4.7 Hz, 1 H), 2.66–2.57 (m, 1 H), 2.53 (dd, *J* = 18.0, 9.3 Hz, 1 H), 2.25 (dddd, *J* = 12.4, 9.8, 7.3, 4.9 Hz, 1 H), 2.11 (dtd, *J* = 12.9, 9.5, 7.6 Hz, 1 H), 1.83 (brs, 1 H), 1.58–1.45 (m, 3 H), 1.43–1.20 (m, 19 H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.3, 83.1, 73.8, 33.1, 32.1, 29.8, 29.78, 29.72, 29.6, 29.5, 28.9, 25.6, 24.2, 22.8, 14.3. MS (DART): *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>: 285.24297; found: 285.24292.

**(5R,6S)-6-(((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-5-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-one (26).** Allylic alcohol **14** (0.5 g, 1.53 mmol), iodoacetic acid **8** (0.71 g, 3.83 mmol) and sodium ascorbate (0.60 g, 3.05 mmol) were placed in a glass flask. [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (23 mg, 2 mol%), MeCN (8.7 mL) and MeOH (8.7 mL) were added consecutively and the mixture was bubbled with nitrogen. The reaction mixture was stirred overnight under blue LED irradiation and N<sub>2</sub> atmosphere at room temperature. When the starting material was completely consumed (TLC), the solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was filtered over Celite and washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The solvent was removed in vacuo, the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mL), and trifluoroacetic acid (20 mol%) was added. After stirring at room temperature for 7 h, the reaction was quenched with saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution until pH 7. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in benzene (17.5 mL) and TEMPO (0.72 g, 4.59 mmol) was added. This solution was bubbled with nitrogen and Bu<sub>3</sub>SnH (0.52 mL, 1.91 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed under nitrogen for 1 hour and then Bu<sub>3</sub>SnH (0.52 mL, 1.91 mmol) was added. The reflux was kept for a further hour. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane to hexane/AcOEt, 8:2) to afford 0.49 g (62%) of **26** as amber oil. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -21.0 (c 0.96, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2930.5, 2857.6, 1743.1, 1427.9, 1361.1, 1112.4, 1059.5, 822.1, 739.2, 701.0. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.69–7.63 (m, 4 H), 7.46–7.36 (m, 6 H), 4.80 (q, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 4.30 (dt, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1 H), 3.85–3.78 (m, 2 H), 2.72 (ddd, *J* = 17.4, 10.8, 6.3 Hz, 1 H), 2.45 (dt, *J* = 17.8, 5.3 Hz, 1 H), 2.24 (dddd, *J* = 14.0, 10.8, 5.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.11–2.03 (m, 1 H), 1.62–1.52 (m, 1H), 1.49 - 1.42 (m, 4 H), 1.37–1.29 (m, 1 H), 1.14 (s, 6 H), 1.12 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.04 (s, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.9, 135.8, 135.7, 133.1, 132.6, 130.0, 129.9, 127.94, 127.93, 81.1, 74.1, 64.4, 60.3, 40.5, 34.6, 34.1, 26.9, 26.7, 23.0, 20.6, 19.3, 17.2. MS (DART): *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>4</sub>Si: 524.31961; found: 524.32090.

**(5R,6S)-6-(Hydroxymethyl)-5-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-one (27).** To a solution of lactone **26** (1.0 g, 1.91 mmol) in anhydrous THF (13.4 mL) was added TBAF (2.1 mL, 1.0 M solution in THF) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was quenched by addition of H<sub>2</sub>O (0.2 mL). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was diluted with AcOEt, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 4:1 to AcOEt) to afford 0.50 g (92%) of alcohol **27** as white solid. Mp: 113–114 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -40.9 (c 1.33, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 3382.4, 2925.3, 1716.0, 1697.4, 1438.3, 1362.2, 1255.7, 1179.3, 1097.1, 1064.4, 949.6, 742.4. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.63 (q, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 4.20–4.15 (m, 1 H), 3.90 (ddd, *J* = 12.2, 6.5, 3.9 Hz, 1 H), 3.81 (ddd, *J* = 11.8, 6.3, 4.7 Hz, 1 H), 2.71 (ddd, *J* = 17.7, 9.1, 6.1 Hz, 1 H), 2.49–2.36 (m, 2 H), 2.22 (dddd, *J* = 13.3, 9.5, 5.7, 4.1 Hz, 1 H), 2.10 (dq, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 1 H), 1.64–1.52 (m, 1 H), 1.52–1.42 (m, 4 H), 1.38–1.29 (m, 1 H), 1.17 (s, 3 H), 1.12 (s, 6 H), 1.10 (s, 3 H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.5, 81.9, 74.2, 63.3, 60.6, 60.2, 40.4, 40.3, 34.5,

34.0, 27.1, 23.7, 20.6, 20.5, 17.2. MS (DART): *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>: 286.20183; found: 286.20191.

**(5R,6S)-6-Methyl-5-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-one (28).** Alcohol **27** (0.2 g, 0.7 mmol), triphenylphosphine (0.28 g, 1.07 mmol) and imidazole (0.16 g, 2.35 mmol) were placed in a glass flask and dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL). To the resulting mixture was added I<sub>2</sub> (0.27 g, 1.06 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was quenched by addition of saturated solution of sodium thiosulfate (10 mL). The stirring was kept until brown color disappeared and a suspension was formed. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was filtered over a thin pad of silica, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and concentrated in vacuo. The crude was used in the next reaction without further purification.

The crude mixture was dissolved in toluene (4 mL), bubbled with N<sub>2</sub>, and heated to reflux under N<sub>2</sub> atmosphere. Next, Bu<sub>3</sub>SnH (0.43 mL, 1.6 mmol) and ACCN (10 mol%) were added and the reaction was refluxed for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane to hexane/AcOEt, 8:2) to afford 0.13 g (71%) of lactone **20** as a white solid. Mp: 62–63 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -12.9 (c 1.40, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2975.0, 2929.5, 1737.2, 14539, 1361.5, 1242.2, 1167.4, 1132.9, 1059.8, 958.64, 740.98. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.83 (qd, *J* = 6.7, 3.8 Hz, 1 H), 3.90 (q, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 2.71 (dt, *J* = 17.6, 8.8 Hz, 1 H), 2.46 (dt, *J* = 17.9, 5.5 Hz, 1 H), 2.16–2.07 (m, 2 H), 1.69–1.52 (m, 1 H), 1.49–1.43 (m, 4 H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.37–1.30 (m, 1 H), 1.16 (s, 3 H) 1.12 (s, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.1, 78.1, 77.8, 60.4, 40.5, 40.4, 34.5, 34.1, 26.6, 22.2, 20.6, 20.5, 20.3, 17.2. MS (DART): *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calcd for C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>: 270.20692; found: 270.20585.

**(R)-5-((S)-1-Hydroxyethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (23).** To a solution of lactone **28** (80 mg, 0.30 mmol) in AcOH/THF/H<sub>2</sub>O 3:1:1 (1.5 mL) was added Zn<sup>0</sup> dust (0.6 g). The resulting suspension was stirred at 70 °C for 5 hours. The reaction was quenched with saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution until pH 7. The mixture was extracted with AcOEt, the organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 9:1 to AcOEt) to afford 30 mg (78%) of **23** as colorless oil. The spectroscopic data fully matched with those reported in the literature.<sup>[17]</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8.1 (c 0.53, CHCl<sub>3</sub>) [Lit.<sup>[17]</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -11.0 (c 0.31, CHCl<sub>3</sub>)]. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 3421.9, 2924.0, 2852.9, 1756.1, 1461.2, 1367.9, 1188.9, 1073.4, 1026.6, 1006.6, 913.5, 827.7, 678.4. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.41 (td, *J* = 7.4, 3.4 Hz, 1 H), 4.13 (qd, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 1 H), 2.64–2.49 (m, 2H), 2.26 (dddd, *J* = 12.9, 10.0, 8.6, 7.3 Hz, 1H), 2.17 (dddd, *J* = 12.8, 9.9, 7.4, 5.2 Hz, 1H), 1.98 (brs, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.5, 83.5, 67.5, 28.8, 21.1, 17.8. MS (DART): *m/z* [M + H<sup>+</sup>] calcd. for C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>: 131.07082; found: 131.07020.

**Nigrosporalactone B (4).** Alcohol **23** (23 mg, 0.18 mmol), triphenylphosphine (94 mg, 0.36 mmol) and phenylacetic acid (30 mg 0.22 mmol) were placed in a glass flask and dissolved with anhydrous THF (1 mL). To the resulting mixture at 0 °C was added dropwise DIAD (0.07 mL, 0.36 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 6 hours under N<sub>2</sub> atmosphere. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 95:5) to afford 32 mg of (+)-nigrosporalactone **B 4** as colorless liquid. The spectroscopic data fully matched with those reported in the literature.<sup>[4]</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -18.1 (c 0.58, MeOH) [Lit.<sup>[4]</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -2.5 (c 1.5, MeOH)]. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 2926.8, 1775.1, 1730.7, 1455.1, 1251.0, 1159.6, 1128.8, 1073.4,

1046.9, 1031.16, 946.9, 900.2, 712.8, 696.4. <sup>1</sup>H NMR (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37–7.26 (m, 5 H), 4.97 (qd, *J* = 6.5, 3.7 Hz, 1 H), 4.52–4.44 (m, 1 H), 3.64 (s, 2 H), 2.42–2.27 (m, 1 H), 2.26–2.09 (m, 2 H), 1.83–1.70 (m, 1 H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.8, 170.9, 133.8, 129.3, 128.9, 127.4, 81.0, 71.8, 41.8, 27.9, 23.9, 16.3. <sup>1</sup>H NMR (301 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 7.36–7.22 (m, 5H), 4.90 (qd, *J* = 6.5, 4.8 Hz, 1H), 4.54 (dddd, *J* = 8.2, 6.2, 4.8, 1.4 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.48–2.37 (m, 1H), 2.33–2.07 (m, 2H), 1.79 (dddd, *J* = 12.6, 9.9, 8.7, 7.5 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 176.8, 170.6, 134.3, 129.3, 128.4, 126.9, 80.7, 71.6, 40.4, 27.7, 23.4, 15.9. MS (DART): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>: 249.11268; found: 249.11166.

**Compounds 30 and 31.** To a solution of lactone **28** (0.1 g, 0.37 mmol) in AcOH/THF/H<sub>2</sub>O 3:1:1 (1.8 mL) was added Zn<sup>0</sup> dust (0.75 g). The resulting suspension was stirred at 50 °C for 1 hour. The reaction was quenched with saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution until pH 7. The mixture was extracted with AcOEt, the organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.9 mL) and imidazole (50 mg, 0.73 mmol) was added. To this mixture at 0 °C was added TBDPSCI (0.15 ml, 0.56 mmol). The resulting suspension was allowed to warm to room temperature and was stirred for 24 hours. The reaction was quenched by addition of H<sub>2</sub>O (1 mL). The mixture was extracted with AcOEt, the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 9:1) to afford 40 mg of starting material **28** and 64 mg of **30/31** (67% brsm) as an inseparable mixture (amber oil). Although the mixture of **30/21** was inseparable, the NMR signals could be assigned for each compound and are thus described separately for clarity. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) *ν*<sub>max</sub>: 2931.8, 2857.6, 1776.3, 1738.4, 1472.3, 1427.5, 1105.1, 1083.8, 940.4, 926.4, 820.9, 739.8, 700.9. MS (DART): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>Si: 369.18860; found: 369.18739.

**(R)-5-((S)-1-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (30).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71–7.63 (m, 4H), 7.49–7.36 (m, 6H), 4.34 (ddd, *J* = 7.7, 6.4, 3.7 Hz, 1 H), 4.08 (qd, *J* = 6.4, 3.7 Hz, 1 H), 2.63–2.44 (m, 1 H), 2.43–2.27 (m, 1 H), 2.20 (dddd, *J* = 12.8, 10.0, 8.2, 6.2 Hz, 1 H), 1.9–1.77 (m, 1H), 1.04 (s, 9 H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.4, 136.1, 136.0, 134.4, 133.0, 130.0, 129.9, 127.9, 127.7, 83.8, 70.0, 28.7, 27.1, 21.8, 19.4, 19.3.

**(5R,6S)-5-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-one (31).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71–7.63 (m, 4 H), 7.49–7.36 (m, 6 H), 4.39 (qd, *J* = 6.6, 4.7 Hz, 1 H), 3.74 (dt, *J* = 5.4, 4.2 Hz, 1 H), 2.78 (ddd, *J* = 17.8, 9.2, 7.7 Hz, 1 H), 2.58–2.49 (m, 1 H), 2.39 (ddd, *J* = 17.9, 6.2, 5.2 Hz, 1 H), 1.84 (ddt, *J* = 7.9, 5.4, 3.9 Hz, 1 H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 1.07 (s, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.9, 135.9, 135.8, 133.4, 133.2, 130.2, 130.2, 128.0, 128.0, 81.1, 69.3, 27.0, 26.4, 25.5, 19.6, 19.4.

**(5R,6S)-5-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)-6-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (32).** To a solution of HMDS (0.05 mL, 0.21 mmol) in anhydrous THF (0.7 mL) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere was slowly added *n*BuLi (0.07 mL, 2.5 M solution in hexanes) and stirred for 30 minutes. The reaction mixture was cooled to –78 °C, before adding a solution of lactones **30/31** (0.05 g, 0.14 mmol) in anhydrous THF (1.0 mL) via cannula. The resulting mixture was stirred for 45 min and a solution of PhSeBr (0.2 g, 0.85 mmol) in anhydrous THF (1.0 mL) was added. After 1 hour of stirring, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was filtered over a thin pad of silica gel using hexane to eliminate the excess PhSeBr and then AcOEt to recover the rest of the crude mixture. The solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in THF (1.4 mL) and cooled to 0 °C; then, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.08 mL, 30 wt % in

H<sub>2</sub>O) was added to the mixture and stirred for 15 min. The reaction was quenched with saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (1 mL) and the mixture was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/ AcOEt, 9:1) to afford 24 mg (49%) of unsaturated lactone **32** as a yellow oil. Only traces of possible unsaturated γ-lactone were observed. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –58.2 (c 0.62, CHCl<sub>3</sub>). IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) *ν*<sub>max</sub>: 2932.1, 2858.0, 1736.3, 1428.1, 1235.1, 1110.6, 1078.0, 822.5, 742.4, 702.9. <sup>1</sup>H NMR (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70–7.64 (m, 4 H), 7.49–7.38 (m, 6 H), 6.56 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1 H), 5.82 (dd, *J* = 10.0, 1.7 Hz, 1 H), 4.46 (dq, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 1 H), 4.22 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 1.7 Hz, 1 H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.08 (s, 9 H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.2, 148.5, 135.9, 133.1, 132.4, 130.5, 130.4, 128.2, 128.1, 120.3, 79.4, 69.2, 27.0, 19.4, 18.5. MS (DART): *m/z* [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>Si: 384.19949; found: 384.19822.

**Osmundalactone (5).** To a solution of unsaturated lactone **32** (20 mg, 0.05 mmol) in anhydrous THF (0.4 mL) was added TBAF (0.07 mL, 1.0 M solution in THF) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was quenched by addition of H<sub>2</sub>O (0.1 mL). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was diluted with AcOEt, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (silica gel; hexane/AcOEt, 4:1 to AcOEt) to afford 6.2 mg (88%) of (–)-osmundalactone **5** as white solid. Mp: 80–81 °C (Lit.<sup>[5]</sup> 82.5 °C). The spectroscopic data fully matched with those reported in the literature.<sup>[5]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –65.7 (c 0.21, H<sub>2</sub>O) [Lit.<sup>[5]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –70.3 (c 0.56, H<sub>2</sub>O)]. IR (ATR, cm<sup>-1</sup>) *ν*<sub>max</sub>: 3379.9, 2922.9, 2852.9, 1701.7, 1364.8, 1278.6, 1241.0, 1169.4, 1101.4, 1056.0, 964.1, 848.7, 808.3, 745.4. <sup>1</sup>H NMR (301 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.83 (dd, *J* = 9.9, 2.3 Hz, 1 H), 6.00 (dd, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 1 H), 4.37 (dq, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1 H), 4.29–4.22 (m, 1 H), 2.02 (brs, 1 H), 1.50 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.1, 148.4, 121.0, 79.1, 67.9, 18.3. MS (DART): *m/z* [M+H<sup>+</sup>] calcd. for C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>: 129.05517; found: 129.05542.

Essential Experimental Procedures/Data. ((All other characterization data, original spectra, etc., should be provided in the Supporting Information))

## Acknowledgements

We thank CONACYT (project number A1-S-7825) for financial support. F.J. Fuentes-Pantoja thanks CONACYT for graduate scholarship (grant number 576554). We also thank Beatriz Quiroz-García, Celia Bustos-Brito and Carmen García-González for technical support (NMR and MS). This study made use of UNAM's NMR lab: LURMN at IQ-UNAM, which is founded by CONACYT Mexico (Project: 0224747) and UNAM.

## Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

## Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

**Keywords:** Iodolactonization · Lactones · Natural Products · Photoredox · Total synthesis

- [1] a) K. Burkhardt, H.-P. Fiefler, S. Grabley, R. Thiericke, A. Zeeck, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 432–437; b) A. Schneider, J. Spath, S. Breiding-Mack, A. Zeeck, S. Grabley, R. Thiericke, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 438–446.
- [2] a) T. Fukushima, M. Tanaka, M. Gohbara, T. Fujimori, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 625–630; b) S.-H. Wu, Y.-W. Chen, S.-C. Shao, L.-D. Wang, Y. Yu, Z.-Y. Li, L.-Y. Yang, S.-L. Li, R. Huang, *Chem. Biodiversity* **2009**, *6*, 79–85.
- [3] a) M. J. Reiser, J. F. Kozłowski, K. V. Wood, J. L. McLaughlin, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1137–1140; b) G. Sabitha, G. Chandrashekhar, D. V. Reddy, J. S. Yadav, *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 34–346.
- [4] a) Q.-H. Zhang, L. Tian, L.-D. Zhou, Y. Zhang, Z.-F. Li, H.-M. Hua, Y.-H. Pei, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2009**, *11*, 962–966; b) N. B. Khomane, J. S. Patel, P. K. Shirsat, P. R. Mali, H. M. Mesram, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 1517–1520.
- [5] a) A. Numata, K. Hokimoto, T. Takemura, T. Katsuno, K. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2815–2820; b) T. Murayama, T. Sugiyama, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 2347–2351.
- [6] T. Noshita, T. Sugiyama, Y. Kitazumi, T. Oritani, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8259–8262.
- [7] C. Baylon, G. Prestat, M.-P. Heck, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3833–3835.
- [8] M. Pichon, J.-C. Jullian, B. Figadère, A. Cavé, *Tetrahedron* **1998**, *39*, 1755–1758.
- [9] a) M. Carda, S. Rodríguez, F. González, E. Castillo, A. Villanueva, J. A. Marco, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2649–2655; b) L. Zhu, J. P. Kedenburg, M. Xian, P. G. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 811–813.
- [10] H.-Y. Wang, K. Yang, S. R. Bennett, S. Guo, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8756–8759; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8880–8883.
- [11] a) B. Figadère, J.-C. Harmange, A. Laurens, A. Cavé, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7539–7542; b) Z.-M. Wang, X.-L. Zhang, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6407–6410; c) G. Yonghong, Z. Fangning, P. Xinfu, *J. Chem. Res.* **1999**, 488–489; d) K. J. Quinn, A. K. Isaacs, R. A. Arvary, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4143–4145; e) T. Ueki, T. Kinoshita, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 295–302; f) T. K. Kotammagari, R. G. Gonnade, A. K. Bhattacharya, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3564–3567.
- [12] a) J. B. Mateus-Ruiz, A. Cordero-Vargas, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11848–11855; b) F. J. Fuentes-Pantoja, A. Cordero-Vargas, *Synthesis* **2021**, *53*, 4433–4439; c) D. F. León-Rayó, M. Morales-Chamorro, A. Cordero-Vargas, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1739–1750.
- [13] I. Triandafillidi, M. G. Kokotu, G. G. Kokotos, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 26–39.
- [14] J. A. J. McCone, K. K. Somarathne, C. L. Orme, R. J. Hewitt, E.-R. Grant, K. R. Hall, D. F. Ackerley, A. C. La Flamme, J. E. Harvey, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9427–9432.
- [15] J. Pospíšil, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2348–2352.
- [16] C. Srinivas, C. N. S. S. P. Kumar, B. C. Raju, V. J. Rao, *Helv. Chim. Acta.* **2011**, *94*, 669–674.
- [17] J. I. Juncosa, A. P. Groves, G. Xia, R. B. Silverman, *Bioorg. Mol. Chem.* **2013**, *21*, 903–911.

---

Manuscript received: April 20, 2022  
Revised manuscript received: May 11, 2022  
Accepted manuscript online: May 19, 2022