



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES

QUE CONTIENEN γ -LACTONAS

EMPLEANDO REACCIONES DE

RADICALES LIBRES

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

Arely Karina Solís Zamora

CD. MX. 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: M. EN C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET

VOCAL: DR. HÉCTOR GARCÍA ORTEGA

SECRETARIO: DR. ALEJANDRO CORDERO VARGAS

1er. SUPLENTE: M. EN C. NAYELI LÓPEZ BALBIAUX

2° SUPLENTE: DR. JAVIER ORDOÑEZ HERNÁNDEZ

INSTITUTO DE QUÍMICA, CDMX.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Alejandro Cordero Vargas

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. Jorge Victoria Miguel

SUSTENTANTE:

Arely Karina Solís Zamora

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	6
1. ANTECEDENTES GENERALES.....	9
1.1 Productos naturales con estructuras de γ -lactonas.....	10
1.2 Métodos sintéticos para la obtención de γ -lactonas.....	14
1.2.1 Síntesis de γ -lactonas, a través de la formación del enlace C2-O1	15
1.2.2 Síntesis de γ -lactonas, a través de la formación del enlace C2-C3 y C5-O1	18
1.2.3 Síntesis de γ -lactonas a través de la formación del enlace C3-C4 y C5-O1	20
1.2.4 Síntesis de γ -lactonas, a través de la formación del enlace C4-C5 y C5-O1	21
1.2.5 Síntesis de γ -lactonas, a través de la formación del enlace C5-O1	22
1.3 Reacciones radicalarias de transferencia de átomo.....	22
1.3.1 Fotocatalizadores y reacciones ATRA mediadas por catálisis fotoredox.....	29
1.3.2 Yodolactonización radicalaria intermolecular	37
1.3.3 Trabajos previos realizados en el grupo de investigación.....	39
1.4 Referencias	44

2. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS TOTAL DE LOS SAUROPUNOLES C Y D.....	48
2.1 Introducción	49
2.2 Marco teórico	50
2.2.1 Actividad biológica de los Sauropunoles C y D.....	50
2.2.2 Síntesis previas de los Sauropunoles C y D	51
2.3 Objetivos	53
2.3.1 Objetivo general.....	53
2.3.2 Objetivos particulares	54
2.4 Propuesta sintética.....	54
2.5 Resultados y discusión	55
2.6 Conclusiones.....	59
2.7 Parte experimental.....	60
2.7.1 Consideraciones experimentales.....	60
2.7.2 Procedimientos y caracterización	61
2.8 Referencias.....	70
2. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS TOTAL DE LA (R)-5-((S)-1-HIDROXIETIL) FURAN-2(5H)ONA	71
3.1 Introducción	72
3.2 Marco teórico	73

3.2.1 Actividad biológica del producto natural (R)-5-((S)-1-hidroxietil) furan-2(5H)ona y derivados	73
3.2.2 Síntesis previas del (R)-5-((S)-1-hidroxietil)furan-2(5H)ona.....	75
3.3 Objetivos	79
3.3.1 Objetivo general.....	79
3.3.2 Objetivos particulares	79
3.4 Propuesta sintética.....	79
3.5 Resultados y discusión	80
3.6 Conclusiones.....	82
3.7 Parte experimental	84
3.7.1 Condiciones experimentales	84
3.7.2 Procedimientos y caracterización	85
3.8 Referencias	101

ABREVIATURAS

ACCN	1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrilo)
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Asc	Ascorbato de sodio
Asc ⁿ	Ascorbato de sodio reducido
Asc ⁿ⁺¹	Ascorbato de sodio oxidado
ATRA	Reacción Radicalaria de Transferencia de Átomo (Atom Transfer Radical Addition)
BF ₃ ·OEt ₂	Eterato dietílico de trifluoruro de boro
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DLP	Peróxido de dilauroililo
EOMCI	Clorometil etil éter
Et ₂ O	Éter dietílico

$fac-Ir(ppy)_3$	Tris(2-fenilpiridina)iridio
FC	Fotocatalizador
FC ⁿ	Fotocatalizador en su estado basal
FC ^{n*}	Fotocatalizador en su estado excitado
FC ⁿ⁺¹	Fotocatalizador oxidado
FC ⁿ⁻¹	Fotocatalizador reducido
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
IR	Infrarrojo
ISC	Cruce entre sistemas
LiHMDS	Hexametildisilasuro de litio
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
Me ₃ SI	Yoduro de trimetilsulfonio
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MLCT	Transferencia de carga de metal a ligando
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil-litio
Pd(MeCN) ₂ Cl ₂	Bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II)
PhSeBr	Bromuro de fenilselenio
PMBCl	Cloruro de <i>p</i> -metoxibencilo

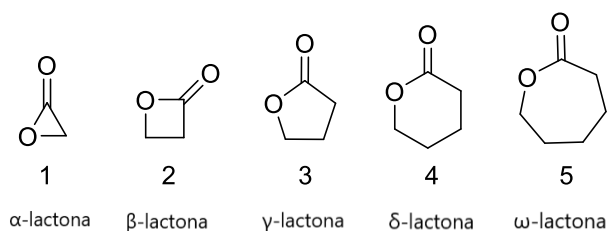
PPh ₃	Trifenilfosfina
PPTS	<i>p</i> -Toluensulfonato de piridinio
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
Ru(bpy) ₃ Cl ₂	Tris(bipiridin)rutenio(II)
RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	Diclotris(trifenilfosfina)rutenio(II)
S ₀	Estado fundamental
S ₁	Estado singlete excitado
SET	Transferencia de un solo electrón/ monoelectrónica
T ₁	Estado triplete excitado
TA	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilano
TBDPSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsilicio
TEMPO	Radical libre de 2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-oxil
Tf ₂ O	Anhídrido triflico
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
X	Halógeno (Cl, Br, I, F)

1. ANTECEDENTES GENERALES



1.1 Productos naturales con estructuras de γ -lactonas

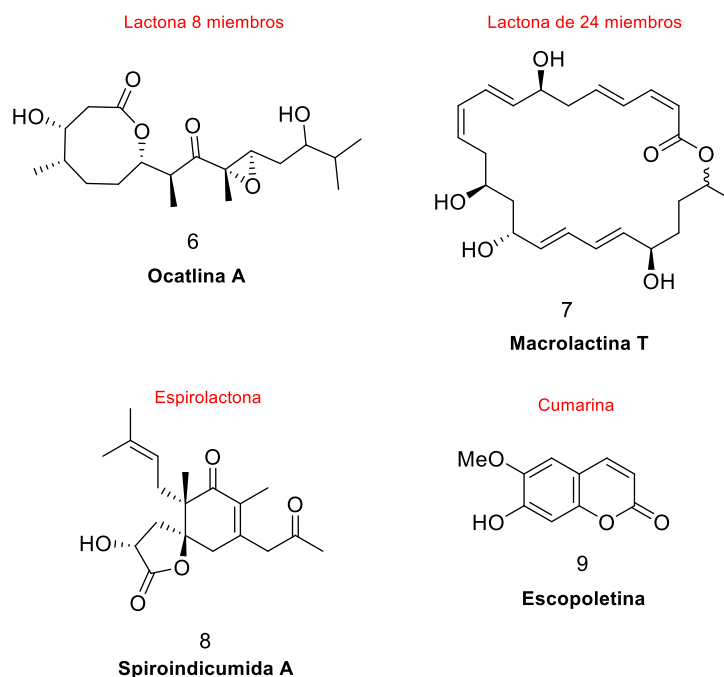
La IUPAC define las lactonas como "ésteres cíclicos de ácidos hidroxicarboxílicos, que contienen una estructura de 1-oxacicloalcano-2-ona, o análogos que tienen insaturación o heteroátomos que reemplazan uno o más átomos de carbono del anillo".¹ Estos compuestos se pueden clasificar según el número de miembros que presentan. Los más pequeños de la clase son las α -, β -, γ -, δ - y ω -lactonas, las cuales contienen anillos de 3, 4, 5, 6 y 7 miembros, respectivamente (Esquema 1).



Esquema 1. Representación estructural de las lactonas de 3, 4, 5, 6 y 7 miembros.

Las lactonas de tamaño mediano tienen de 8 a 11 miembros y las macrolactonas contienen anillos con 12 o más miembros. Un ejemplo de lactona de 8 miembros es la octalina A, la cual fue aislada por primera vez de actinomicetos del género *Streptomyces* recolectados de corales de la costa mexicana. La octalactina A tienen actividad citotóxica potencial contra el melanoma y las células tumorales de colon.² Por su parte, la macrolactina T es un macrólido aislado de cepas de *Bacillus* y *Actinomadura*. Actualmente, hay 19 macrolactinas (A–S) reportadas en la literatura. Sus actividades biológicas van desde antivirales hasta antifúngicos. La macrolactina T es capaz de inhibir los hongos *Alternaria solani* y *Pyricularia oryzae* y la bacteria *Staphylococcus aureus*.³

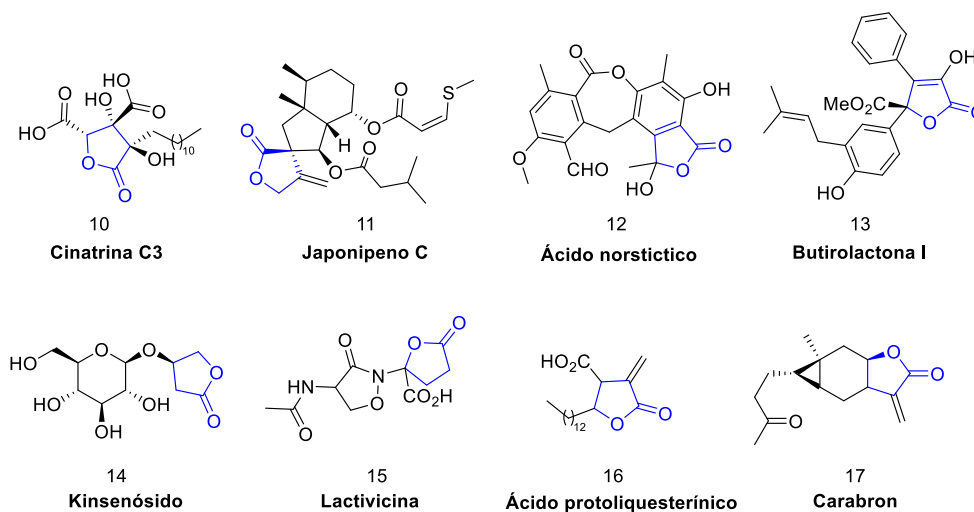
Otras variantes de esta familia de compuestos incluyen las lactonas alifáticas o α,β -insaturadas y las lactonas fusionadas con sistemas aromáticos. Un ejemplo de lactona α,β -insaturada son las cumarinas, las cuales son metabolitos secundarios de plantas y hongos que presentan diversas actividades biológicas, tal como la escopoletina, que tiene actividad antiinflamatoria.⁴ Por otra parte, un ejemplo de lactonas fusionadas con sistemas aromáticos son las espirolactonas naturales, las cuales componen una gran familia de compuestos estructuralmente diversos que muestran una amplia gama de actividades biológicas, tal como la espiroindicumida A, que tiene actividad antibacteriana (Esquema 2).⁵



Esquema 2. Representación estructural de una lactona de 8 miembros, lactona de 24 miembros, espirolactona y cumarina.

Como se observó anteriormente, las γ -lactonas son estructuras presentes en numerosos productos naturales biológicamente activos. Entre ellas, destacan

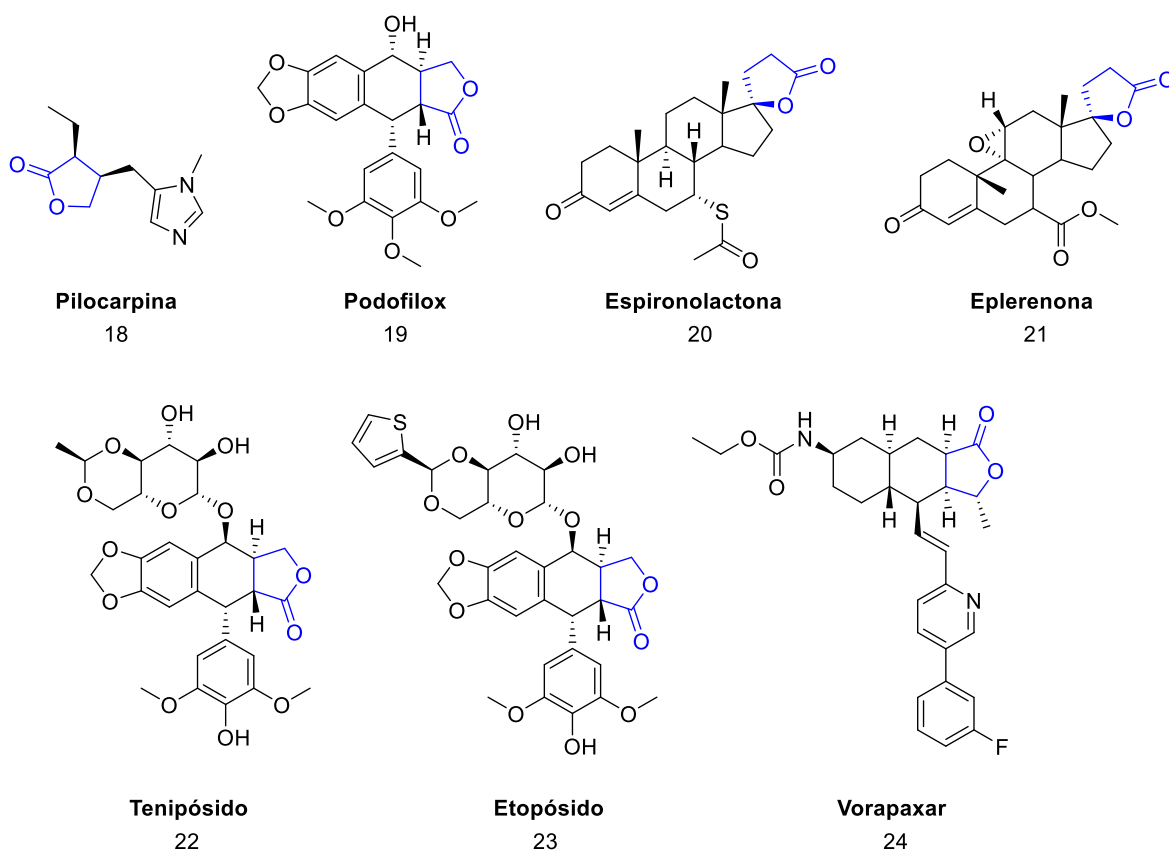
diferentes actividades fármaco-biológicas como antiinflamatorias⁶ (Cinatrina C3), neuroprotectivas⁷ (Japonipeno C), antioxidantes⁸ (Ácido norstictico), hipoglucemiantes⁹ (Butirolactona I), inmunosupresoras¹⁰ (Kinsenósido), antibacteriales¹¹ (Lactivicina), anticancerígenas¹² (Ácido protoliqueterínico) y antifúngicas¹³ (Carabrón) (Esquema 3).



Esquema 3. Productos naturales que contienen γ -lactonas en su estructura y que presentan actividad biológica.

Actualmente, existen varios medicamentos aprobados por la FDA que contienen fragmentos de γ -lactonas, ya sean naturales o sintéticas, utilizados para diversos fines. Algunos compuestos obtenidos a partir de fuentes naturales son la pilocarpina¹⁴ y el podofilox¹⁵: El primero de ellos se usa para tratar la xerostomía y el segundo como tratamiento para verrugas genitales. Así mismo, se han desarrollado compuestos sintéticos que tienen aplicaciones para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, tales como espirolactona¹⁶ y la epleronona¹⁷. Por otro lado, se han aprobado derivados semisintéticos como

agentes anticancerígenos para el tratamiento de leucemia y linfomas como el etopósido¹⁸ y tenipósido¹⁹. Otra aplicación es el medicamento vorapaxar,²⁰ que actúa como agente antiplaquetario disminuyendo así los eventos cardiovasculares trombóticos (Esquema 4).

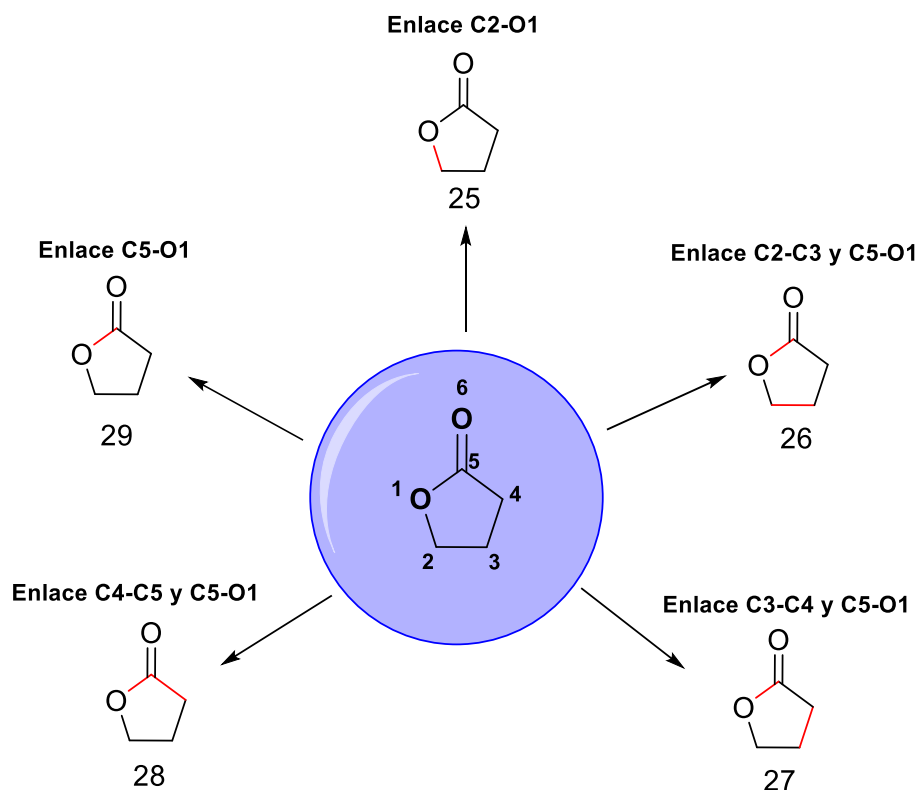


Esquema 4. Medicamentos aprobados por la FDA que contiene en su estructura una γ -lactona.

Como se puede observar, las γ -lactonas se encuentran como subunidades estructurales en una amplia variedad de productos naturales y análogos con diversas actividades biológicas, por lo que resulta de interés la síntesis de compuestos que contengan parte de su esqueleto en su estructura debido a sus amplias aplicaciones dentro del panorama farmacéutico.

1.2 Métodos sintéticos para la obtención de γ -lactonas

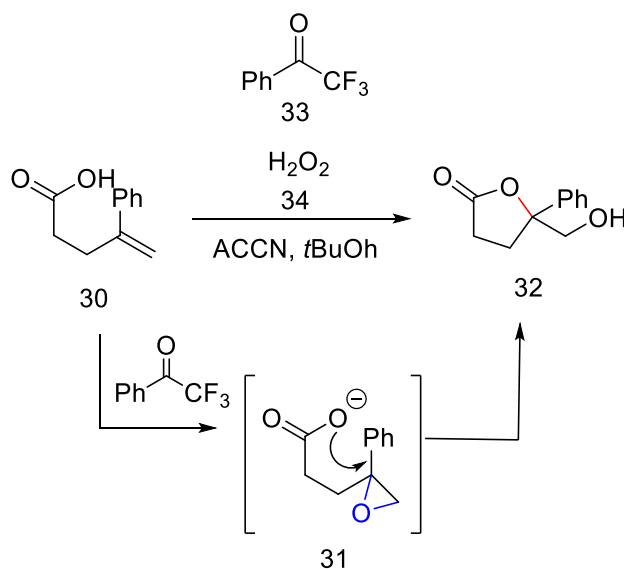
Existen una amplia variedad de metodologías o estrategias que permiten la preparación de lactonas de diferentes tamaños. Para fines de este trabajo, resumiremos en esta sección las metodologías desarrolladas para la preparación de γ -lactonas. Cada enfoque estará dirigido a una estrategia sintética basada en los sitios de formación del enlace, ya sea carbono-carbono (C-C) o carbono-oxígeno (C-O) (Esquema 5).



Esquema 5. Estrategias sintéticas para la preparación de γ -lactonas, según el tipo del enlace formado: Carbono-carbono (C-C) o carbono-oxígeno (C-O).

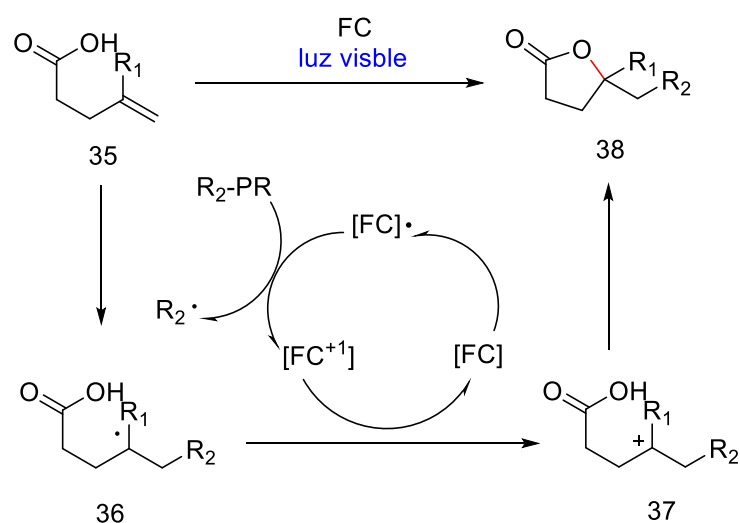
1.2.1 Síntesis de γ -lactonas, a través de la formación del enlace C2-O1

La lactonización oxidante de ácidos alquenoicos es una de las transformaciones relevantes para llevar a cabo la preparación de γ -lactonas, a través del enlace C2-O1. Anteriormente, este tipo de reacciones se iniciaban con la oxidación de la olefina catalizada por un metal de transición altamente tóxico y costoso.²¹ Sin embargo, los métodos recientemente desarrollados emplean un procedimiento sintético organocatalítico amable con el medio ambiente. Un ejemplo de ello es el trabajo de Kokotos y colegas²², quienes desarrollaron una lactonización oxidante catalizada por un organocatalizador (2,2,2-trifluoroacetofenona **33**) y como oxidante el peróxido de hidrógeno **34** bajo condiciones de reacción suaves. Primero ocurre la activación del peróxido de hidrógeno **34** por el organocatalizador **33**, seguida de la oxidación de un grupo olefínico **30** al epóxido correspondiente **31** y finalmente la lactonización intramolecular para dar una variedad de lactonas **32** (Esquema 6).



Esquema 6. Lactonización oxidante catalizada por trifluoroacetofenona con peróxido de hidrógeno por Kokotos et al.

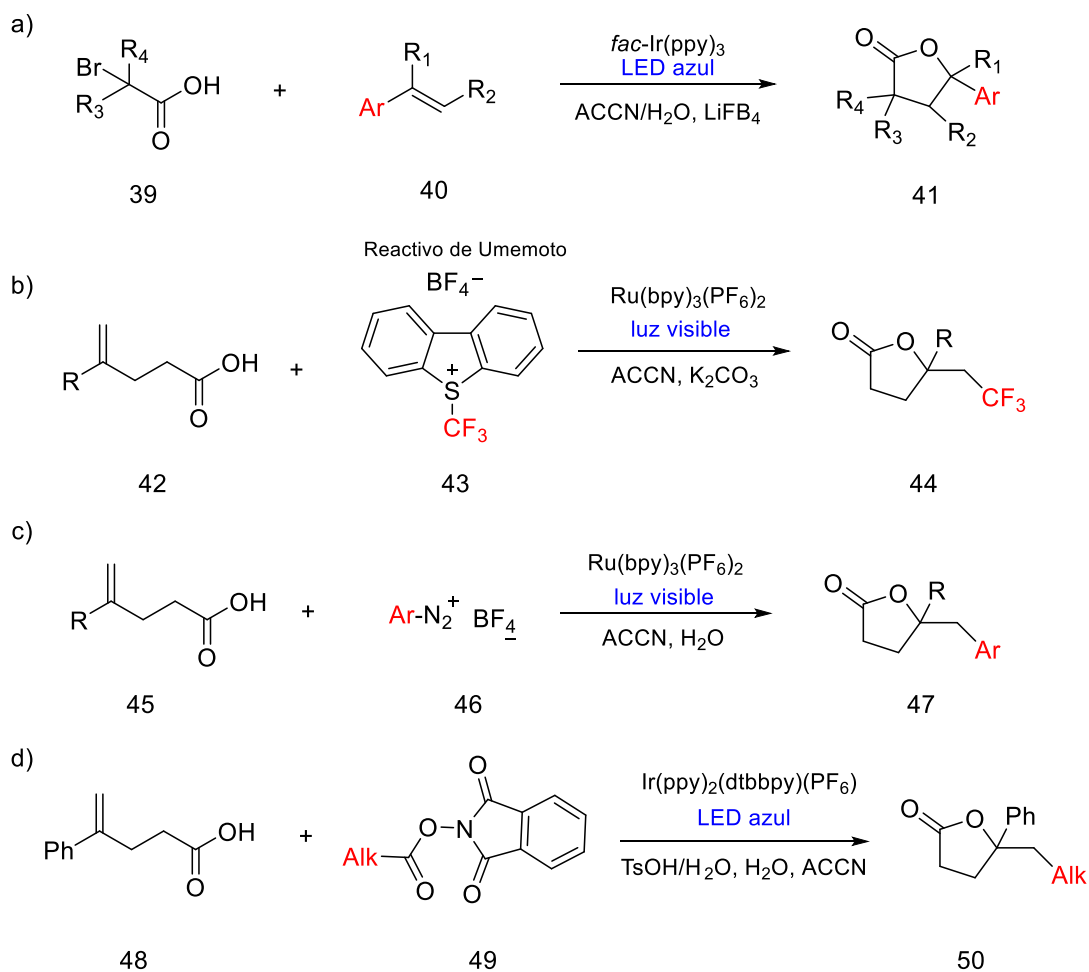
Otra estrategia que se ha desarrollado en la última década es la lactonización por catálisis fotoredox, la cual será descrita a mayor detalle en la próxima sección. De manera general, *la síntesis de γ -lactonas por catálisis fotoredox comienza con la generación de radicales a través de la reducción de un precursor radicalario PR* (tales como la sal de diazonio, éster de *N*-hidroxifitalimida, etc.) mediante la extinción oxidante del estado excitado del fotocatalizador (**FC***). El radical generado *in situ* **R₂*** se adiciona al alqueno **35** para producir radical **36**, que se transforma en el carbocatión **37** mediante la transferencia de un solo electrón (SET) del fotocatalizador oxidado (**FC⁺**). Por último, el ataque nucleofílico del ácido carboxílico da como resultado la γ -lactona **38** (Esquema 7).



Esquema 7. Lactonización por catálisis fotoredox.

En estas reacciones se han empleado diferentes tipos de precursores radicalarios tales como α -bromoácidos **39** (Esquema 8a), el reactivo de Umemoto **43** (Esquema 8b), sales de arildiazonio **46** (Esquema 8c) y ésteres de *N*-hidroxifitalimida **49** (Esquema 8d). Por ejemplo, en 2013 Wu, Liu y colaboradores²³ informaron sobre

una reacción de lactonización fotoredox en luz visible empleando α -bromoácidos **39** y estirenos **40** para la síntesis de γ -lactonas **41**. Un año después, Koike, Akita y colaboradores²⁴ utilizaron ácidos alquenoicos **42** y el reactivo de Umemoto **43** como materiales de partida para la síntesis de lactonas sustituidas con CF₃, **44** mediante catálisis fotoredox. El grupo de Xiao²⁵ también informó sobre una reacción de arilación-lactonización fotoredox de ácidos alquenoicos **45** mediante el uso de sales de diazonio **46** como fuentes de arilo. Por su parte, el grupo de Yi Pan²⁶ informó sobre una reacción de alquilación-lactonización fotoredox de ácidos carboxílicos insaturados **48** mediante el uso de ésteres alquílicos de NHP **49** como agente alquílico (Esquema 8).



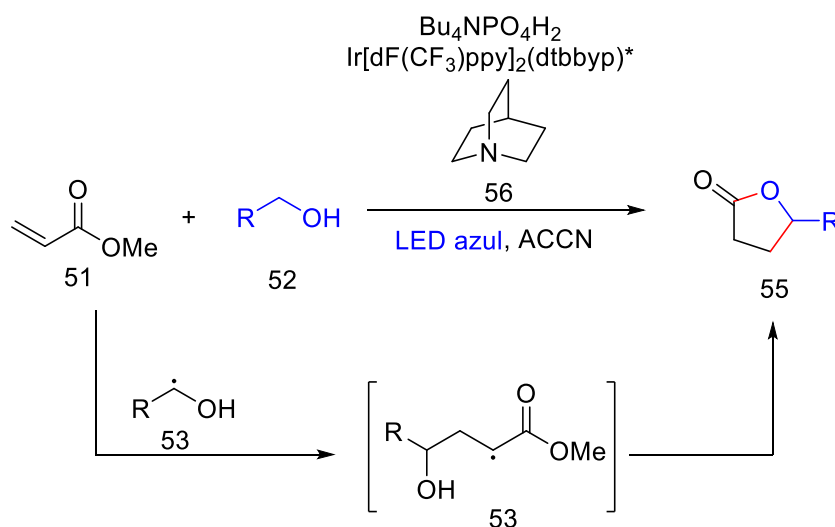
Esquema 8. Metodologías desarrolladas en la síntesis de γ -lactonas catalizadas por fotoredox. Trabajos realizados por (a) Wu, Liu, et al, (b) Koike, Akita et al, (c) Xiao et al y (d) Yi Pan et al.

1.2.2 Síntesis de γ -lactonas, a través de la formación del enlace C2-C3 y C5-

O1

El acoplamiento de enlaces C-C a través de la catálisis fotoredox resulta una estrategia innovadora para la obtención de γ -lactonas a través de la formación del enlace C3-C4 pues permite el manejo de condiciones suaves, económicas y

respetuosas con el medio ambiente. Un ejemplo de ello es el trabajo de MacMillan²⁷ en 2015, quien demostró un modo de activación catalítica que logra la α -alquilación/lactonización fotorredox altamente selectiva de alcoholes **52** con acrilato de metilo **51** a través de un mecanismo de transferencia de átomos de hidrógeno, empleando fosfato de tetra-*N*-butilamonio **56** como aceptor catalítico del enlace H en presencia de enlaces CH alílicos, bencílicos, α -C=O y α -éter. La versatilidad de esta metodología se demostró al probar varios sustratos estructuralmente complejos que contenían enlaces C-H inherentemente activados obteniendo una diversidad de lactonas sustituidas **55** (Esquema 9).

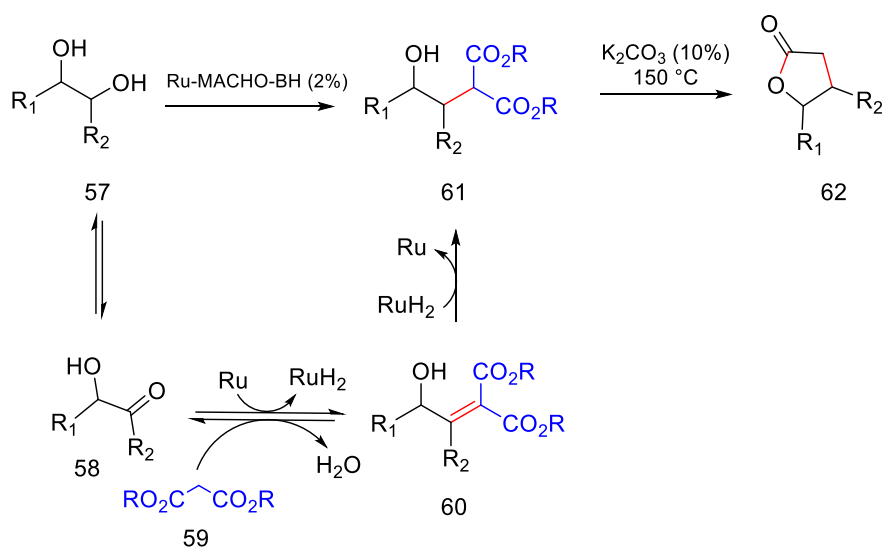


Esquema 9. Síntesis de γ -lactonas a través de la activación de CH selectiva de alcohol mediada por catálisis fotorredox por MacMillan et al.

1.2.3 Síntesis de γ -lactonas a través de la formación del enlace C3-C4 y C5-

O1

Bajo una metodología de autotransferencia de hidrógeno y una serie de cascadas de reacciones que les permitiera generar secuencialmente un enlace C-C y uno C-O, el grupo Beller y colegas²⁸ desarrollaron la preparación de γ -lactonas sustituidas, catalizadas por rutenio (Ru) utilizando 1,2-dioles **57** y malonatos **59** como sustratos. En esta metodología, el catalizador Ru extrae el hidrógeno de los 1,2-dioles **57** para dar la correspondiente α -hidroxicetona **58**, que bajo una reacción de Knoevenagel catalizada por el rutenio RuH_2 con el malonato **59**, da como resultado el compuesto intermediario **61**. Finalmente, tras la descarboxilación seguida de la lactonización en medio básico se obtiene la γ -lactona **62** (Esquema 10).

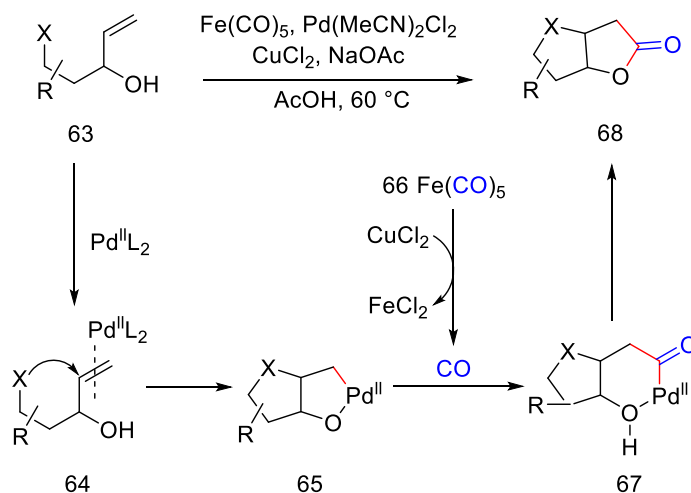


Esquema 10. Síntesis de γ -lactonas a través de la formación de enlaces C-C catalizada por rutenio entre 1,2-dioles y malonatos, por Beller et al.

1.2.4 Síntesis de γ -lactonas, a través de la formación del enlace C4-C5 y C5-

O1

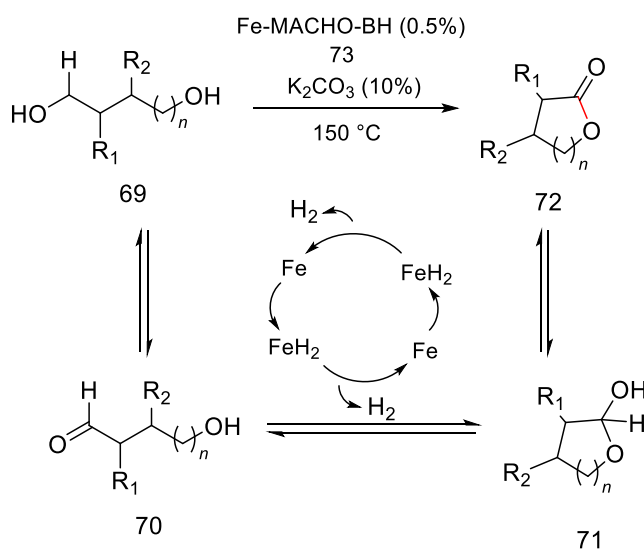
El monóxido de carbono se utiliza como una fuente versátil de carbono en la síntesis orgánica. Éste reacciona con alcoholes insaturados para producir varios tamaños de anillos de lactonas.²⁹ Existen varias metodologías que utilizan monóxido de carbono (CO), sin embargo, la lactonización carbonilativa catalizada por metales de transición se usa más comúnmente para la preparación de γ -lactonas. Gracza y colegas³⁰ aplicaron por primera vez el pentacarbonilo de hierro **66** como donante de carbonilo debido a que resulta económico y práctico, para convertir olefinas terminales polihidroxiladas **63** en lactonas bicíclicas **68** (Esquema 11). En este sistema, una molécula de CO se genera *in situ* con la ayuda de cloruro de cobre (II) y calentamiento ligero, posteriormente participa en el ciclo de catálisis de paladio (II).



Esquema 11. Síntesis de γ -lactonas bicíclicas mediante carbonilación catalizada por paladio utilizando pentacarbonilo de hierro, por Gracza et al.

1.2.5 Síntesis de γ -lactonas, a través de la formación del enlace C5-O1

Una metodología para la preparación de γ -lactonas a través de la formación del enlace C5-O1 es mediante la lactonización catalizada por metales. Beller y colaboradores³¹, reportaron la aplicación del complejo Fe-MACHO-BH **73** bajo una metodología deshidrogenante catalizada por los complejos de pinzas de hierro (II). A partir de dioles **69**, esta transformación dominó tiene lugar a través de la deshidrogenación inicial de los sustratos **70**, la posterior ciclación intramolecular **71** seguida de su oxidación para la obtención de lactonas sustituidas **72** (Esquema 12).

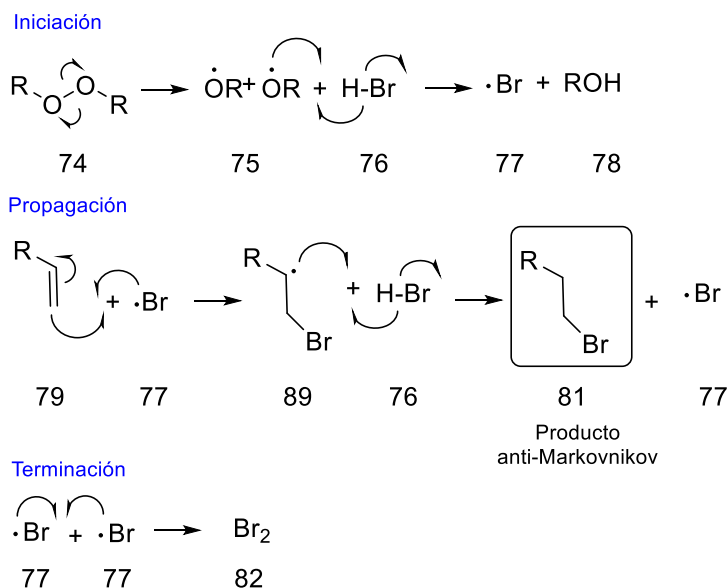


Esquema 12. Síntesis de γ -lactonas catalizada por pinzas de hierro (II), por Beller et al.

1.3 Reacciones radicalarias de transferencia de átomo

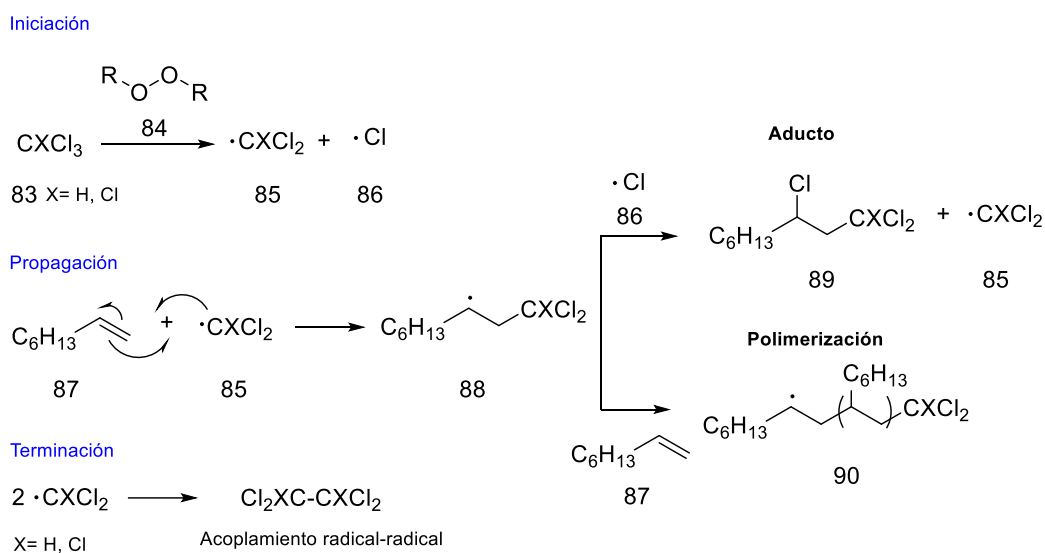
Otro tipo de reacciones que son de interés para la síntesis de lactonas son las reacciones radicalarias de transferencia de átomo, conocidas como ATRA por sus siglas en inglés. Las reacciones ATRA han tenido un gran impacto en las últimas décadas debido a que resultan una herramienta útil en la química orgánica, pues

permiten llevar a cabo la formación de enlaces C-C o C-X, mediante el uso de olefinas y radicales libres. Así mismo, se destacan por su alta economía atómica, ya que el sustrato se adiciona completamente a la olefina y emplea pequeñas cantidades del iniciador radicalario. Sus orígenes se remontan al trabajo de Kharasch y colaboradores³² en la década de 1940, en donde descubrieron "el efecto peróxido" o la adición anti-Markovnikov de HBr en alquenos asimétricos con peróxido. En este trabajo, demostraron que los peróxidos **74** actuaban como iniciadores de radicales libres, generando radical bromo **77** por la ruptura homolítica del enlace HBr **76**. La adición del radical bromo **77** al alqueno **79** ocurre en el átomo de carbono menos sustituido, generando así el radical alquilo secundario **89** más estable, el cual a su vez abstrae el átomo de hidrógeno de la molécula de partida **76**, dando lugar al producto de adición anti-Markovnikov **81** (Esquema 13).



Esquema 13. Adición anti-Markovnikov (efecto peróxido) del HBr al alqueno asimétrico en presencia de peróxido por Kharasch et al.

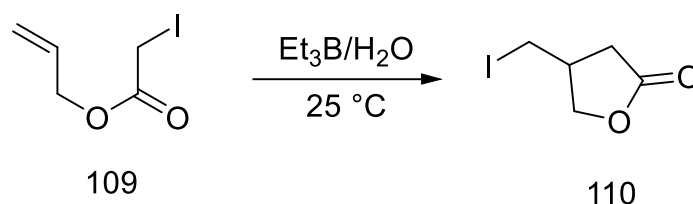
Después de su investigación de la adición anti-Markovnikov, descubrieron que este método también se podía aplicar a compuestos polihalogenados en una reacción en cadena de radicales.³³ Observaron que en presencia de pequeñas cantidades de peróxido de dibenzoilo o peróxido de diacetilo **84** como iniciador radicalario, los carbonos polihalogenados **83** se adicionaban al 1-octeno **87**. En la etapa de iniciación, se forma el radical **85**, el cual se adiciona al 1-octeno **87** para formar el radical **88**. Este radical haloalquilo **88** puede abstraer un radical cloro **86** del sustrato de partida **83** para formar el aducto deseado **89** o reaccionar con otra molécula de 1-octeno **87** para formar productos secundarios polimerizados **90** (Esquema 14).



Esquema 14. Reacción de Kharasch: Adición de tetracloruro de carbono y cloroformo a olefinas en presencia de un iniciador de radicales.

Bajo este enfoque, Kharasch y colaboradores decidieron explorar el uso de ésteres de α -bromo **93** y reportaron que los radicales de interés **95** pueden formarse por sustitución homolítica con un radical metilo **92**, proveniente del iniciador.³⁴ Se

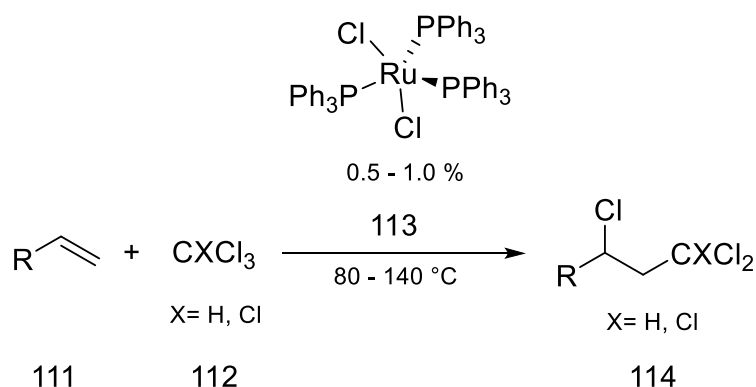
Oshima y colaboradores³⁷ emplearon trietilborano como un iniciador de radicales eficiente en reacciones de ciclación de radicales de transferencia de átomos, a temperatura ambiente en agua (Esquema 18). Estas ciclaciones ATRA inducidas por trietilborano pueden tener lugar de manera eficiente a bajas temperaturas. Además, se pueden realizar en varios disolventes, como alcoholes y soluciones acuosas, esto debido a la estabilidad del trietilborano.³⁸



Esquema 18. Ciclación ATRA mediada por trietilborano en agua por Oshime et al.

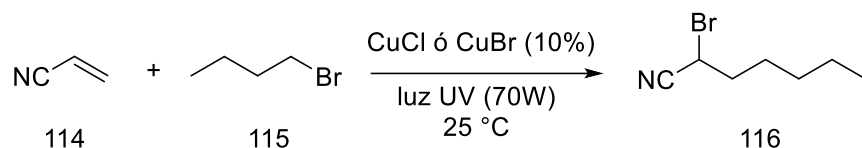
Es importante destacar que entre los iniciadores radicalarios típicos ATRA incluían el uso de peróxidos³⁴, reactivos de organoestaño³⁵ y trietilborano³⁷, los cuales resultan tóxicos y peligrosos para trabajar. También se exploraron el uso de otros iniciadores menos comunes, como el tetrafluoroborato de 2-metoxifenildiazonio en combinación con TiCl_3 ,³⁹ decacarbonilo de dimanganeso,⁴⁰ cobre,⁴¹ hierro,⁴² complejos bimetalicos Rh-Ru⁴³ y acetato de cromo (II).⁴⁴ Inicialmente, las reacciones ATRA se limitaban a sustratos que no experimentaban fácilmente la polimerización por radicales libres. Sin embargo, se encontró que los complejos de metales de transición actuaban mejor como reactivos de transferencia de átomos de halógeno y podían catalizar reacciones ATRA a través de un proceso redox reversible.

Entre los complejos metálicos más eficientes y activos que se empleaban eran aquellos basados en rutenio. El primer ejemplo de catalizadores a base de rutenio para reacciones ATRA fue reportado por Nagai y colaboradores⁴⁵ en 1973. Se demostró que el complejo de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ **113** es un catalizador muy eficaz para la adición de CCl_4 y cloroformo **112** en varias olefinas **111**, dando buenos rendimientos empleando una carga de catalizador baja (0.5% mol) y con muy pocas reacciones secundarias (Esquema 19).



Esquema 19. Primera reacción ATRA catalizada por $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ por Nagai et al.

Como se observa en el ejemplo anterior, las condiciones típicas de las reacciones ATRA a menudo implicaban la activación a través de temperaturas elevadas. Esto condujo al grupo de Mitani y colaboradores⁴⁶ a desarrollar una reacción ATRA fotoquímica empleando bromuros de alquilo **115** y alquenos **114**, en donde al combinar cloruro o bromuro de cobre (I) mediante la activación por luz ultravioleta de una lámpara de mercurio, se generaba el producto ATRA **116** con buenos rendimientos (Esquema 20).



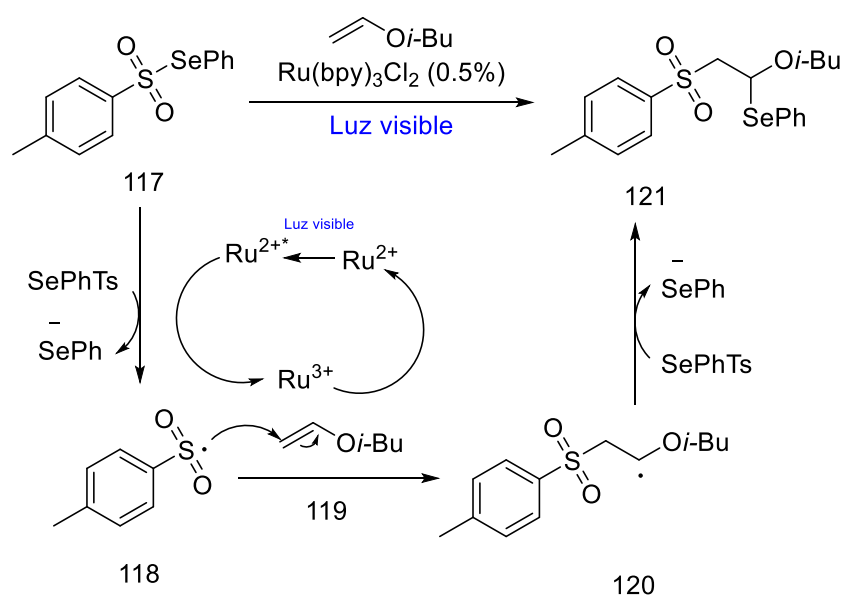
Esquema 20. Reacción ATRA promovida por luz UV y sales de cobre(I) por Mitani et al.

Si bien las reacciones radicalarias de transferencia de átomo ATRA han aportado estrategias para la obtención de compuestos difuncionalizados en la química sintética a lo largo de los años, todavía presentaban inconvenientes en cuanto a las condiciones de reacción tales como la necesidad de altas temperaturas y por lo tanto, un alto consumo de energía, el uso de reactivos tóxicos y peligrosos, el uso de cantidades estequiométricas de oxidantes nocivos, complicaciones en la purificación o la necesidad de fuentes de luz ultravioleta de muy alta energía. No fue hasta la aparición de un nuevo campo en la química orgánica que condujo a una nueva perspectiva en las reacciones ATRA: el surgimiento de la catálisis fotoredox mediada por luz visible.

1.3.1 Fotocatalizadores y reacciones ATRA mediadas por catálisis fotoredox

En 1994, Barton y colaboradores⁴⁷, aportaron una demostración temprana de las reacciones ATRA promovida por luz visible. En su trabajo, se llevó a cabo la adición de sulfonatos de fenilselenio **117** sobre olefinas **119** ricas en electrones, mediante el uso del fotocatalizador $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$. El mecanismo propuesto menciona que el fotocatalizador al ser excitado mediante luz visible promovería la reducción de un solo electrón de los sulfonatos de fenilselenio generando la especie **118**, que

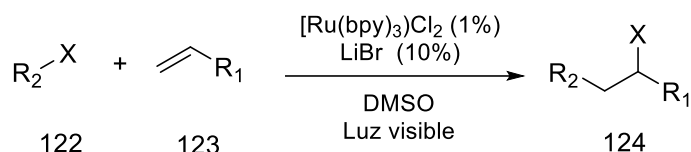
posteriormente podría adicionarse a la olefina **119**. A su vez, el radical generado **120** tendría la capacidad de reaccionar con el sulfonato de fenilselenio inicial **117** generando el producto **121** (Esquema 21). A pesar de presentar este ejemplo temprano, las reacciones ATRA mediadas por luz visible no recibieron mayor reconocimiento hasta alrededor del año 2011.



Esquema 21. Adición de sulfonatos de fenilselenio sobre olefinas, mediadas por el fotocatalizador $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$, por Barton et al.

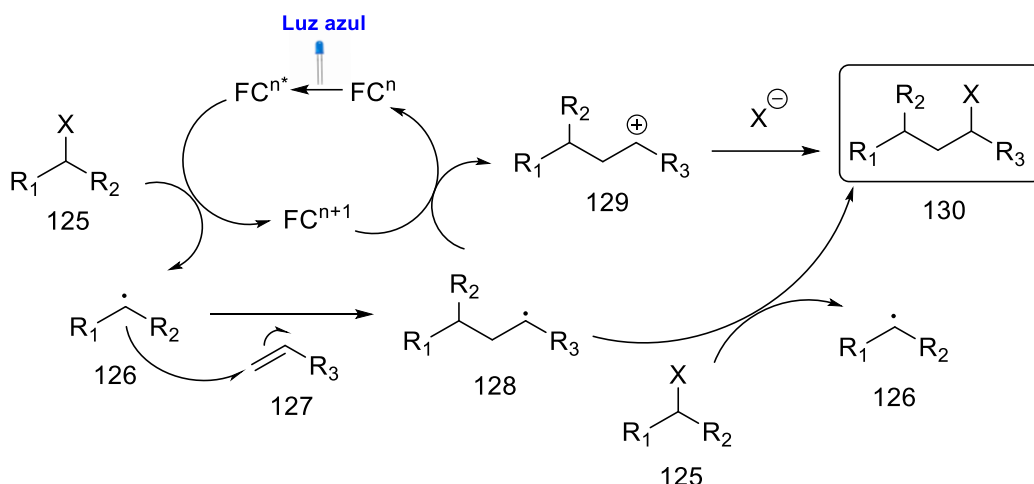
Uno de los trabajos pioneros que permitió sentar las bases de la catálisis fotoredox fue desarrollado por Stephenson y colaboradores⁴⁸, quienes proporcionaron un método general para las reacciones ATRA de halógenos intermoleculares mediadas por luz visible utilizando un ciclo fotocatalítico reductivo y oxidativo. En este trabajo, se presentaron una amplia gama de agentes de transferencia de átomos **122** los

cuales se adicionaron con éxito a través de alquenos terminales **123**, alquenos cíclicos y alquinos terminales (Esquema 22).



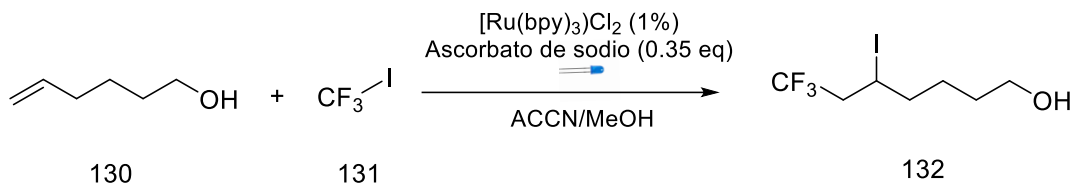
Esquema 22. Reacción ATRA intermolecular mediada por catálisis fotoredox por Stephenson et al.

El mecanismo propuesto⁴⁸ da inicio con el estado excitado del fotocatalizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ promovido por la luz azul ($\lambda \approx 450 \text{ nm}$). El fotocatalizador FC^{n*} excitado reduce el sustrato de haloalcano **125** generando así el radical **126** centrado en el carbono. El radical generado **126** resulta suficientemente nucleófilo por lo que se adiciona al alqueno **127**. En este punto, el producto ATRA **130** puede formarse a través de dos vías de reacción diferentes. La primera vía es que el intermediario de adición de radicales **128** puede extraer un halógeno de un equivalente del material de partida **125** en un paso de propagación de radicales para dar el producto ATRA **130**. Alternativamente, en la segunda vía el intermediario de adición de radicales **128** puede ser oxidado al carbocatión **129** por el fotocatalizador para completar el ciclo catalítico y generar el producto ATRA **130** a través de la captura nucleofílica de un haluro, que resultaría en una vía radical-iónica (Esquema 23).



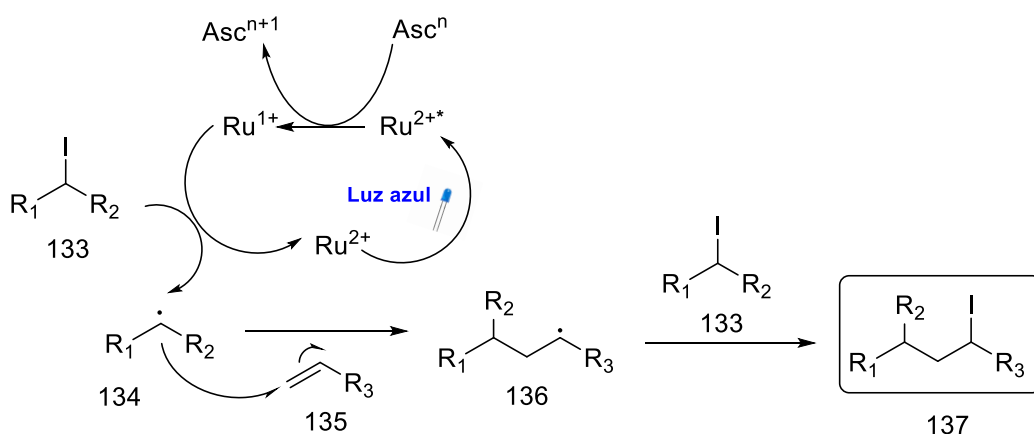
Esquema 23. Mecanismo ATRA mediado por catálisis fotoredox.

Poco después, Stephenson y colaboradores desarrollaron nuevas condiciones para llevar a cabo una reacción ATRA fotoredox que incorporaba perfluoroalquilos en alquenos.⁴⁹ Aunque este enfoque sintético resultó eficaz para la preparación de una gama de sustratos perfluorohalogenados a partir de alquenos no activados, existían algunas limitaciones en su aplicación a los yoduros de perfluoroalquilo **131** como agentes de transferencia de átomo. El mismo grupo reportó la solución a este problema, empleando el $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ como fotocatalizador y ascorbato de sodio como donante de electrones (Esquema 24).



Esquema 24. Fluoroalquilación de yodo catalizada por fotoredox por catálisis fotoredox por Stephenson et al.

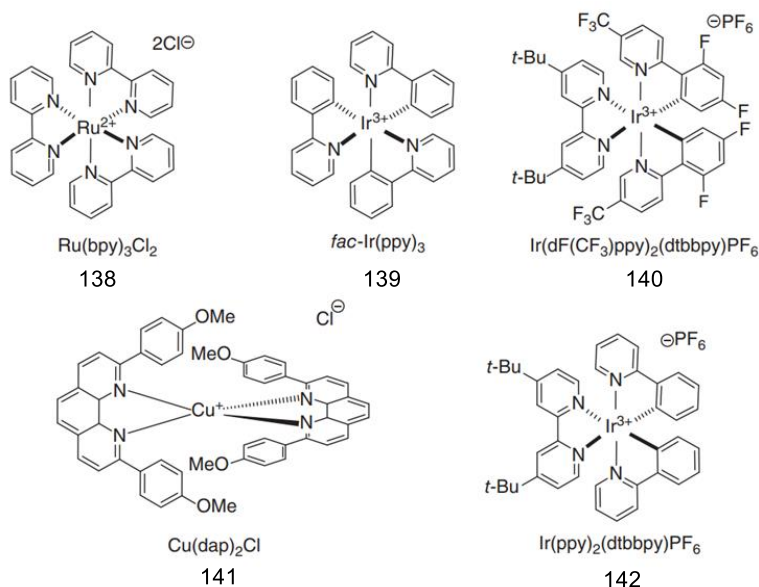
En este caso, el mecanismo implicó la extinción reductora del estado excitado de Ru^{2+*} por el ascorbato de sodio **Asc** para producir las especies reductoras de Ru^{2+*} . Luego, el radical alquilo **134**, formado por la reducción monoeléctrica del agente de transferencia **133** mediada por Ru^{+1} , reacciona con el alqueno **135** para proporcionar el radical **136**, que podría reaccionar a través de una transferencia de un átomo de yodo del sustrato inicial **133**, obteniendo el producto ATRA **137**. Por lo tanto, se reportó que varios alquenos no activados funcionan bien en la yodoperfluoroalquilación bajo estas nuevas condiciones (Esquema 25).



Esquema 25. Mecanismo ATRA mediado por catálisis fotoredox en presencia de un agente reductor.

Siguiendo el trabajo de Barton y Stephenson, los catalizadores fotoredox más comúnmente empleados para los procesos ATRA se basan en complejos de polipiridilo a base de rutenio e iridio (Esquema 26), ya que presentan propiedades fotoredox favorables, son estables, poseen la capacidad de mantener un estado triplete excitado (T_1) de larga duración y pueden llevar a cabo un ciclo de extinción reductor u oxidante. Estos complejos absorben luz en la región visible del espectro

electromagnético para dar estados fotoexcitados estables y duraderos.^{50,51} El tiempo de vida de las especies excitadas es suficientemente largo (1100 ns para Ru(bpy)₃²⁺) como para participar en reacciones bimoleculares de transferencia de electrones en competencia con las vías de desactivación.⁵² Aunque estas especies resultan ser oxidantes y reductores pobres en la transferencia de un solo electrón (SET) en el estado fundamental (S₀), la excitación de un electrón puede generar estados excitados que resultan agentes potentes en la transferencia monoeléctrica, lo que les permiten inducir procesos catalíticos únicos y valiosos.

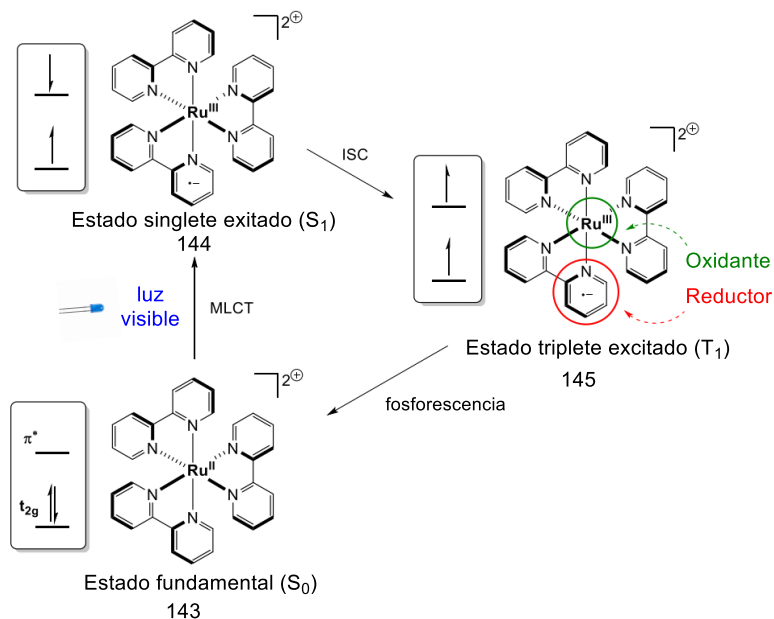


Esquema 26. Fotocatalizadores de mayor uso común.

Si bien el Ru(bpy)₃Cl₂ **138** fue uno de los primeros fotocatalizadores ampliamente aplicados en síntesis orgánica, desde entonces se han utilizado y estudiado ampliamente otros muchos catalizadores. Los complejos a base de iridio (III) se utilizan con frecuencia, tal como el complejo *fac*-Ir(ppy)₃ ⁵³ **139** el cual tiene muy buenas capacidades reductoras. Los complejos de cobre (I) y cobre (II) también

ganaron mucha atención en los últimos años siendo $\text{Cu}(\text{dap})_2\text{Cl}$ ⁵⁴ **141** el primero de uso común.

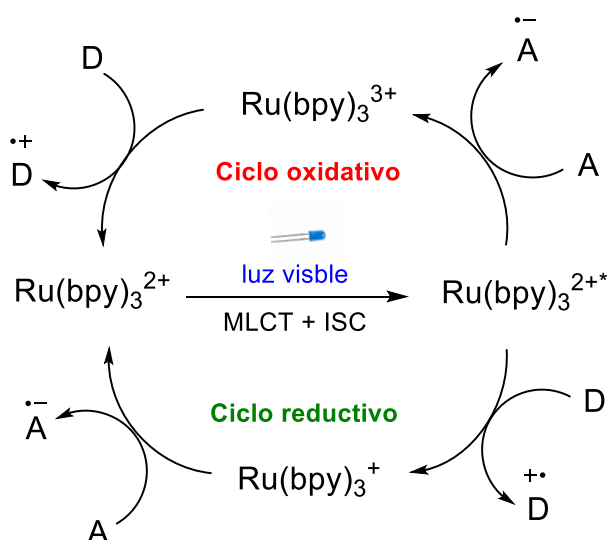
De manera general, en el estado fundamental (S_0) **143** de estos complejos como $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$, un par de electrones se encuentra en el orbital t_{2g} centrado en el metal. Tras la irradiación con luz visible, un electrón es promovido al orbital π^* centrado en el ligante en un proceso llamado transferencia de carga de metal a ligando (MLCT, por sus siglas en inglés). En este estado singlete excitado (S_1) **144** el centro metálico ha cambiado su estado de oxidación de (II) a (III) mientras que una carga negativa se encuentra en el ligando 2,2'-bipiridina (bpy). Después de un proceso llamado cruce entre sistemas (ISC, por sus siglas en inglés) que se define por un cambio de espín del electrón en el orbital π^* , el complejo se encuentra ahora en su estado triplete excitado de energía más baja (T_1) **145**. Este estado triplete excitado es lo suficientemente duradero ($t = 1100 \text{ ns}$)⁵⁵ para permitir que se produzcan eventos de transferencia de un solo electrón (SET, por sus siglas en inglés) con moléculas orgánicas.⁵⁶ Se pueden lograr dos eventos SET diferentes en este estado. El centro metálico puede actuar como oxidante y tomar un electrón de un compuesto orgánico o la carga negativa ubicada en el ligando puede actuar como reductor (Esquema 27).



Esquema 27. Estados excitados que presente el complejo Ru(bpy)₃Cl₂.

La posibilidad del estado triplete excitado (T₁) **145** de Ru(bpy)₃²⁺ para actuar como oxidante o reductor conduce a dos ciclos fotocatalíticos⁵⁷ accesibles en las reacciones fotocatalizadas. En el ciclo de extinción oxidante, el fotocatalizador en su estado excitado *Ru(bpy)₃²⁺ puede transferir un electrón del orbital π* centrado en el ligante a una molécula aceptora (**A**), generando la especie oxidada del fotocatalizador Ru(bpy)₃³⁺. Los oxidantes de sacrificio (**A**) de uso común son los persulfatos, compuestos Ar-NO₂ o cationes metálicos. Un sustrato de la reacción también puede actuar como molécula aceptora. Después de este paso, se forma una especie de Ru(III) que tiene un potencial de oxidación muy alto, el cual se reduce mediante una molécula donante (**D**) para regenerar el fotocatalizador Ru(bpy)₃²⁺ en estado fundamental y el catión radical D^{•+}. En el ciclo de extinción reductor, el fotocatalizador en su estado excitado *Ru(bpy)₃²⁺ toma un electrón de una molécula donante (**D**) en su orbital centrado en el metal a través de SET,

generando la especie reducida del fotocatalizador $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$. Los donantes de sacrificio (**D**) comúnmente utilizados son bases como NEt_3 y DIPEA o ascorbato de sodio, pero nuevamente, los sustratos también pueden actuar como donantes. Este paso genera una especie $\text{Ru}(\text{I})$ altamente reductora que puede reducir una molécula aceptora (**A**) para regenerar el fotocatalizador $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ en estado fundamental y el anión radical $\text{A}^{\cdot-}$.

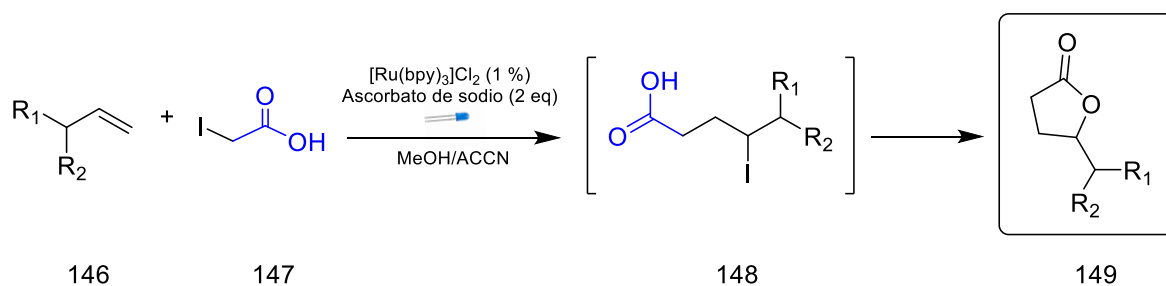


Esquema 28. Ciclo fotocatalítico reductor y oxidante del $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$.

1.3.2 Yodolactonización radicalaria intermolecular

Como se vio anteriormente, existen diferentes métodos para la obtención de lactonas. Una de estas estrategias puede ser a través de la yodolactonización radicalaria intermolecular, la cual puede ser mediada por catálisis fotoredox⁵⁸ o bien, por iniciación térmica.⁵⁹

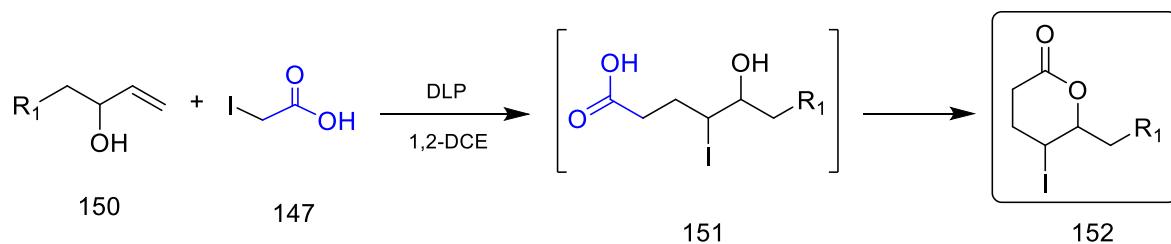
La primera de ellas fue reportada por el grupo de Kokotos y colaboradores,⁵⁸ en donde presentaron la síntesis intermolecular de γ -lactonas mediadas por catálisis fotoredox, aprovechando las reacciones ATRA. En este trabajo emplearon como fotocatalizador $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$, ascorbato de sodio como reductor (en cantidades estequiométricas) y LED azul (Esquema 29). Esta metodología involucra la formación del α -radical del ácido yodoacético **147** mediante un proceso fotoredox y su adición sobre olefinas **146**, obteniendo como aducto el ácido γ -yodado **148** que lactoniza mediante la sustitución intramolecular, generando la γ -lactona **149**. Dicha ciclación se ve favorecida por el ascorbato de sodio empleado en exceso, el cual genera un medio básico.



Esquema 29. Síntesis de γ -lactona mediada por catálisis fotoredox, por Kokotos.

Por otro lado, en nuestro grupo de investigación⁵⁹ se desarrolló una yodolactonización intermolecular mediada por iniciación térmica la cual permite la obtención de γ -yodo- δ -lactonas **153** aprovechando las reacciones ATRA. En este trabajo se empleó el uso de alcoholes alílicos **150** y ácido yodoacético **147** en presencia de peróxido de dilaurilo (DLP) como iniciador radicalario, en reflujo de 1,2-dicloroetano (DCE). Esta metodología permite la formación de hidroxiacidos γ -yodados **151** que, mediante una lactonización *in situ* catalizada por ácido, ciclan

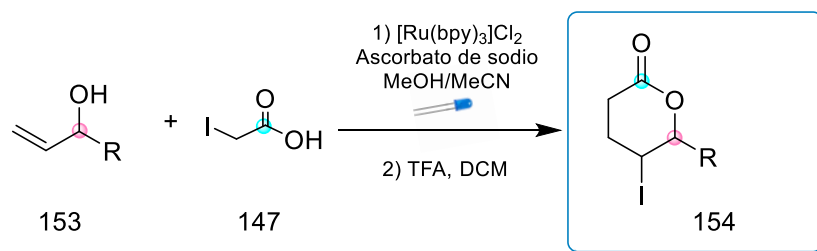
para obtener las γ -yodo δ -lactonas **152** (Esquema 30). La ciclación está favorecida debido al uso de un exceso del ácido yodoacético con respecto al alcohol alílico (2:1).



Esquema 30. Síntesis de γ -yodo δ -lactona por iniciación térmica, por Cordero-Vargas et al.

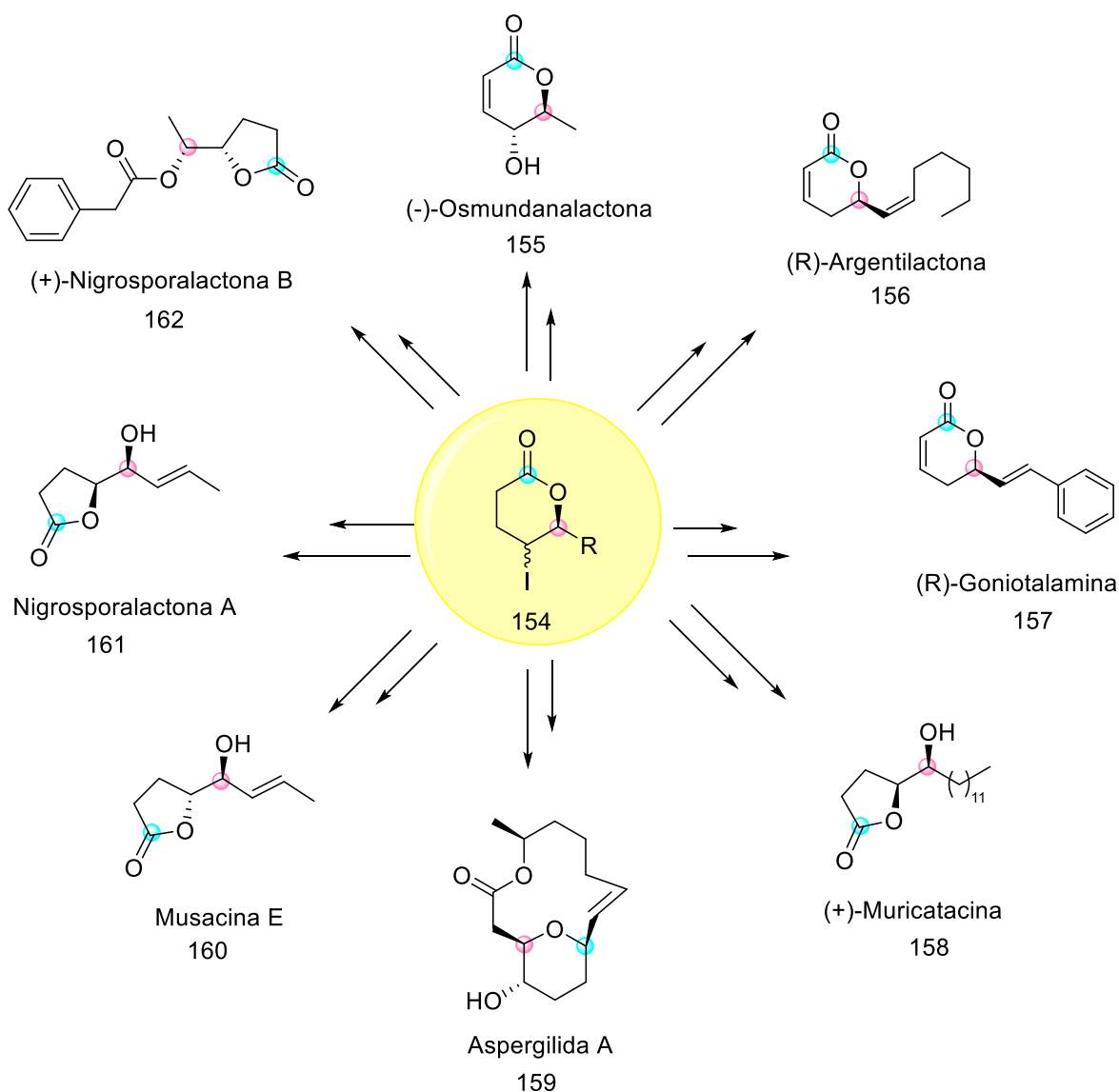
1.3.3 Trabajos previos realizados en el grupo de investigación

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha desarrollado una metodología basada en la yodolactonización intermolecular radicalaria mediada por catálisis fotoredox, seguida de una reacción radicalaria-iónica para la obtención de lactonas. Dicha metodología emplea como sustratos una olefina, en este caso, el alcohol alílico **153** y el ácido yodoacético **147** como precursor de radicales, dando como resultado la γ -yodo δ -lactona **154** (Esquema 31).



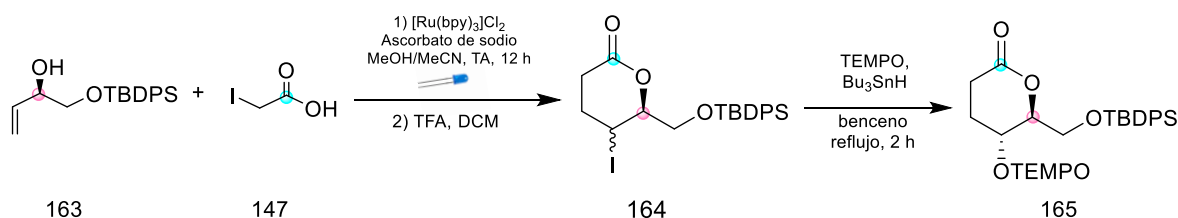
Esquema 31. Síntesis de γ -yodo δ -lactona **154** mediada por catálisis fotoredox, por Cordero-Vargas et al.

Por medio de esta secuencia radicalaria promovida por luz y aprovechando las reacciones ATRA, la lactona clave **154** ha permitido tener un alcance amplio en el desarrollo de diferentes metodologías para la obtención de lactonas y su aplicación en la síntesis total de diversos productos naturales que se han sintetizado en nuestro grupo de investigación (Esquema 32).



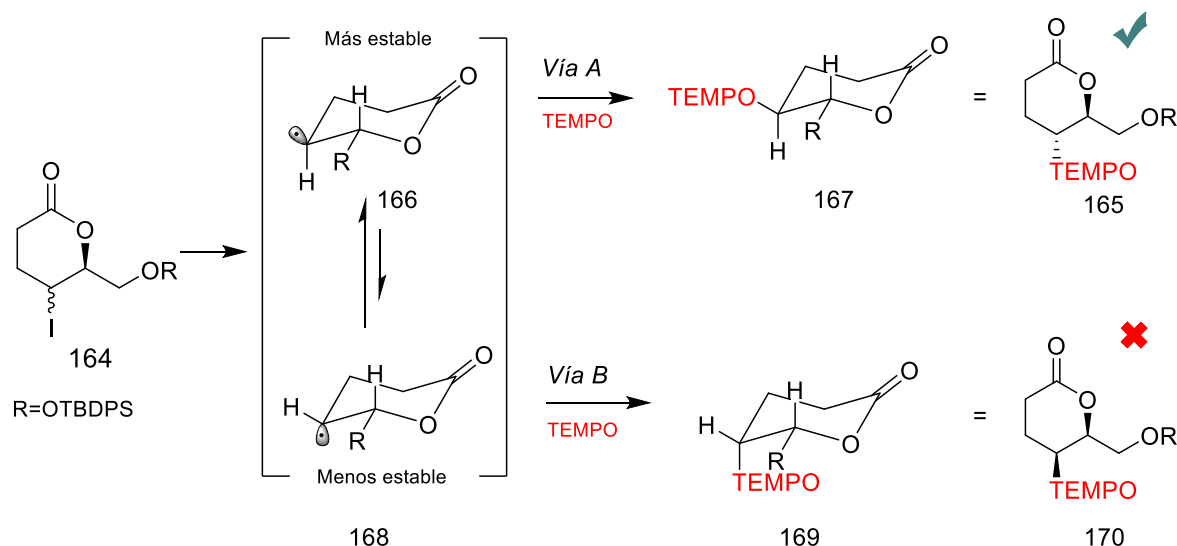
Esquema 32. Alcances de la lactona clave **154** en la síntesis total de productos naturales obtenidos en el grupo de investigación.

Para fines de este trabajo, es importante resaltar una de las metodologías desarrolladas dentro del grupo de investigación, que fue publicada por Fuentes-Pantoja.⁶⁰ En este trabajo, se exploraron las condiciones para la obtención de la lactona clave mediante la yodolactonización radicalaria intermolecular mediada por catálisis fotoredox. Durante el desarrollo de la secuencia se utilizaron como sustratos el alcohol alílico **163** y ácido yodoacético **147**, que en condiciones ácidas generaron la γ -yodo- δ -lactona **164**, en una mezcla de diastereoisómeros 1:1. El posterior tratamiento de la lactona clave **164** con el radical persistente TEMPO llevó únicamente a la obtención del producto *trans* **165** (confirmado por experimentos NOE diferencial de RMN) (Esquema 33).



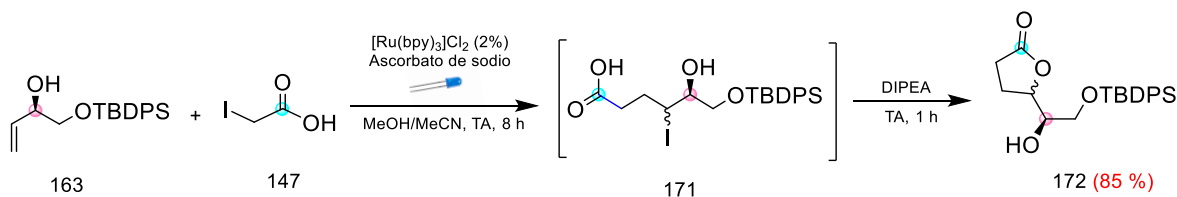
Esquema 33. Síntesis fotoredox de la lactona de seis miembros **165** en el trabajo de Fuentes Pantoja et al.

La obtención de estos resultados se debe al efecto estérico del TEMPO. Como se observa en el esquema 34, la aproximación del TEMPO al radical ecuatorial **166** se encuentra con una menor repulsión estérica, favoreciendo la vía A y dando paso a la formación del producto *trans* **165** únicamente. Por otro lado, la aproximación al radical axial **168** se encuentra mayormente impedida debido a que hay mayor repulsión estérica y, en consecuencia, la vía B se encuentra desfavorecida (Esquema 34).



Esquema 34. Diastereoselectividad observada en la adición del TEMPO en el trabajo de Fuentes Pantoja et al.

En este trabajo también se describió una metodología basada en la yodolactonización intermolecular mediada por catálisis fotoredox para la obtención de la lactona de cinco miembros.⁶⁰ Para esta metodología, se exploraron las condiciones originales reportadas por Kokotos y colaboradores, y se optimizó de manera que haciendo uso del fotocatalizador (2%) en medio básico, se lograra la preparación de la γ -lactona **172** en 85%, como una mezcla de diastereoisómeros 1:1.5 (Esquema 35).



Esquema 35. Síntesis fotoredox de la lactona de cinco miembros **172** en el trabajo de Fuentes Pantoja et al.

Como se puede observar, el uso de la luz visible como fuente de energía permite condiciones de reacción suaves. Además, una de las ventajas en el uso de las reacciones ATRA mediadas por catálisis fotoredox es que se pueden llevar a cabo transformaciones en donde se incorporan dos grupos funcionales en enlaces C-C insaturados en una sola operación.

Utilizando fotocatalizadores como iniciadores radicalarios y empleando como pasos claves las reacciones ATRA se pueden desarrollar protocolos que permitan la obtención de lactonas de cinco y seis miembros, todo esto bajo condiciones de reacción suaves.

1.4 Referencias

1. IUPAC, I. (1997). Compendio de terminología química. *el "Libro de Oro". Publicaciones científicas de Blackwell Oxford.*
2. Ferraz, H.; Bombonato, F. I.; Sano, M. K.; Longo Jr, L. S. *Quim. Nova.* **2008**, *31*, 885-900.
3. Gustafson, K.; Roman, M.; Fenical, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7519-7524.
4. Dinparast, L.; Hemmati, S.; Zengin, G.; Alizadeh, A. A.; Bahadori, M. B.; Kafil, H. S.; Dastmalchi, S. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 9211-9215.
5. Quintavalla, A. *Curr. Med. Chem.* **2018**, *25*, 917-962.
6. Tanaka, K.; Itazaki, H.; Yoshida, T. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 50-55.
7. Wang, S.; Jin, D. Q.; Xie, C.; Wang, H.; Wang, M.; Xu, J.; Guo, Y. *Food Chem.* **2013**, *141*, 2075-2082.
8. Lohézic-Le Dévéhat, F. ; Tomasi, S. ; Elix, J. A. ; Bernard, A. ; Rouaud, I. ; Uriac, P. ; Boustie, J. *J. Nat Prod.* **2007**, *70*, 1218-1220.
9. Wu, W.; Liu, L.; Zhu, H.; Sun, Y.; Wu, Y.; Liao, H.; Lin, H. *FASEB J.* **2019**, *33*, 12616.
10. Xiang, M.; Liu, T.; Tan, W.; Ren, H.; Li, H.; Liu, J.; Zhang, Y. *Hepatology.* **2016**, *64*, 2135-2150.
11. Nozaki, Y.; Katayama, N.; Harada, S.; Ono, H.; Okazaki, H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 84-93.
12. Brisdelli, F.; Perilli, M.; Sellitri, D.; Piovano, M.; Garbarino, J. A.; Nicoletti, M.; Celenza, G. *Phytotherapy Res.* **2013**, *27*, 431-437.

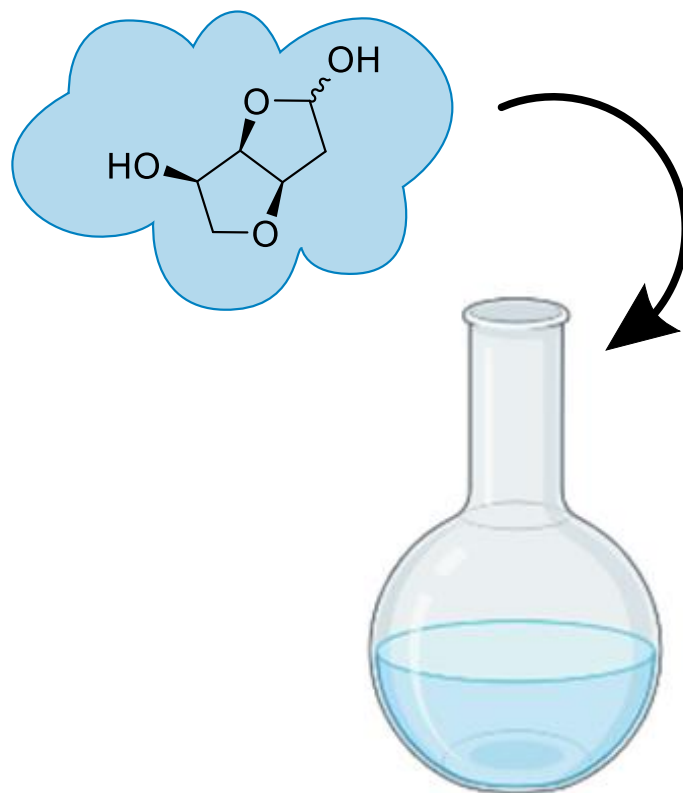
13. Feng, J. T.; Ma, Z. Q.; Li, J. H.; He, J.; Xu, H.; Zhang, X. *Molecules* **2010**, *15*, 6485-6492.
14. Frederick, B. V. *Archives of Internal Medicine* **1999**, *159*, 174.
15. Xu, H.; Lv, M.; Tian, X. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 327-49.
16. Kagawa, C. M.; Cella, J. A.; Van Arman, C. G. *Science* **1957**, *126*, 1015-1016.
17. Struthers, A.; Krum, H.; Williams, G. H. *Clin. Cardiol.* **2008**, *31*, 153-158.
18. Yang, J.; Bogni, A.; Schuetz, E. G.; Ratain, M.; Dolan, M. E.; McLeod, H.; Altman, R. B. *PharmGKB.* **2009**, *19*, 552-553.
19. Clark, P. I.; Slevin, M. L. *Clinical pharmacokinetics.* **1987**, *12*, 223-252.
20. Tantry, U. S.; Liu, F.; Chen, G.; Gurbel, P. A. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* **2015**, *13*, 1293-1305.
21. Woodward, R. B.; Brutcher Jr, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 209-211.
22. Triandafillidi, I.; Raftopoulou, M.; Savvidou, A.; Kokotos, C. G. *ChemCatChem.* **2017**, *9*, 4120-4124.
23. Wei, X. J.; Yang, D. T.; Wang, L.; Song, T.; Wu, L. Z.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6054.
24. Yasu, Y.; Arai, Y.; Tomita, R.; Koike, T.; Akita, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 780.
25. Guo, W.; Cheng, H. G.; Chen, L. Y.; Xuan, J.; Feng, Z. J.; Chen, J. R.; Lu, L. Q.; Xiao, W. *J. Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2787.
26. Sha, W.; Ni, S.; Han, J.; Pan, Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5900-5903.
27. Jeffrey, J. L.; Terrett, J. A.; MacMillan, D. W. *Science* **2015**, *349*, 1532-1536.
28. Peña-López, M.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13082-13085.

29. Wu, X. F.; Fang, X.; Wu, L.; Jackstell, R.; Neumann, H.; Beller, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1041-1053.
30. Babjak, M.; Markovič, M.; Kandrikova, B.; Gracza, T. *Synthesis* **2014**, *46*, 809-816.
31. Peña-López, M.; Neumann, H.; Beller, M. *ChemCatChem*. **2015**, *7*, 865-871.
32. Kharasch, M.S.; Engelmann, H.; Mayo, F.R. *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 288.
33. Kharasch, M.S.; Jensen, E.V.; Urry, W.H. *Science* **1945**, *102*, 128.
34. Kharasch, M.S.; Skell, P.S.; Fischer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1055.
35. Curran, D. P.; Chang, C. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140-3157.
36. Curran, D. P.; Chang, C. T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2477.
37. Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8604-8605.
38. Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11041.
39. Cao, L.; Li, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7380.
40. Gilbert, B.C.; Kalz, W.; Lindsay, C.I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, *1*, 1187-1194.
41. Metzger, J.O; Mahler, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 902-904.
42. Forti, L.; Ghelfi, F.; Libertini, E. Pagnoni, U. M. ; Soragni, E. *Tetrahedron* **1991**, *53*, 17761-17768.
43. Quebatte, L.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1520-1524.
44. Lübbers, T.; Schäfer, H. *J. Synlett* **1991**, 1991, 861-862.
45. Matsumoto, H.; Nakano, T.; Nagai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5147-5150.

46. Mitani, M.; Kato, I.; Koyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6719-6721.
47. Barton, D. H.; Csiba, M. A.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2869-2872.
48. Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D.; Stephenson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160
49. Wallentin, C. J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875-8884.
50. Kalyanasundaram, K. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *46*, 159-244.
51. Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; von Zelewsky, A. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85-277.
52. Juris, A.; Balzani, V.; Belser, P.; von Zelewsky, A. *Helv. Chim. Acta.* **1981**, *64*, 2175-2182.
53. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.
54. Hossain A.; Bhattacharyya, A.; Reiser, O. *Science* **2019**, *364*, 1-11.
55. (a) Kalyanasundaram, K. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *46*, 159. (b) McCusker, J.K. *Acc. Chem. Rev.* **2003**, *36*, 876.
56. Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5803.
57. McAtee, R. C.; McClain, E. J.; Stephenson, C. R. *Trends Chem.* **2019**, *1*, 111.
58. Triandafillidi, I.; Kokotou, M. G.; Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2017**, *20*, 36.
59. León-Rayó, D. F.; Morales-Chamorro, M.; Cordero-Vargas, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1739.
60. Fuentes-Pantoja, F. J.; Cordero-Vargas, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022, e202200464.

2. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS TOTAL DE LOS SAUROPUNOLES

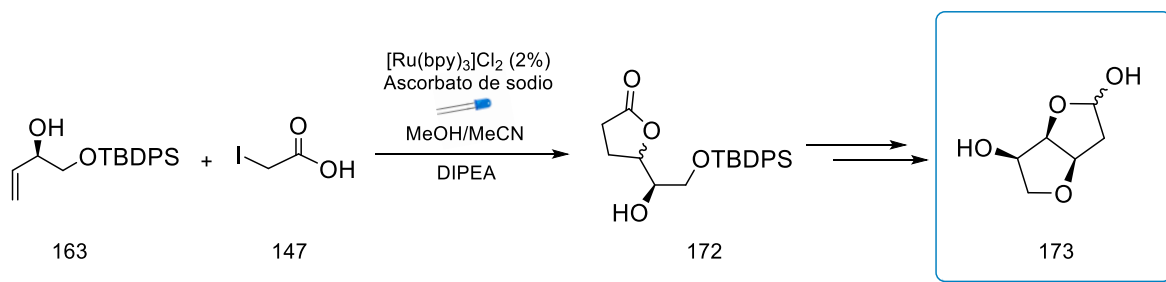
C Y D



2.1 Introducción

Los sauropunoles C y D **173** son productos naturales biológicamente activos que presentan actividades antibacterianas⁶² y antiinflamatorias⁶⁵, así como un perfil de seguridad alto.⁶⁵ Aunado a esto, derivados nitrados de estos compuestos también presentan actividad como potentes agentes vasodilatadores.⁶⁶ Gracias a la variedad de propiedades que presentan en el ámbito farmacéutico, resulta de interés la síntesis de estos compuestos, no solamente como estructuras aisladas, sino también como posibles precursores que sean de utilidad para el diseño de derivados, que como se mencionó, pueden tener aplicaciones farmacológicas de interés.

En este trabajo se propone, como estrategia principal, la construcción de la γ -lactona clave mediante una reacción de yodolactonización radicalaria intermolecular mediada por catálisis fotoredox, entre el alcohol alílico **163** y el ácido yodoacético **147**. Por otro lado, la γ -lactona **172** formada permitiría dar paso a la obtención de los compuestos sauropunoles C y D **173**, a través de una ciclación conjugada de tipo oxo-Michael (Esquema 36).

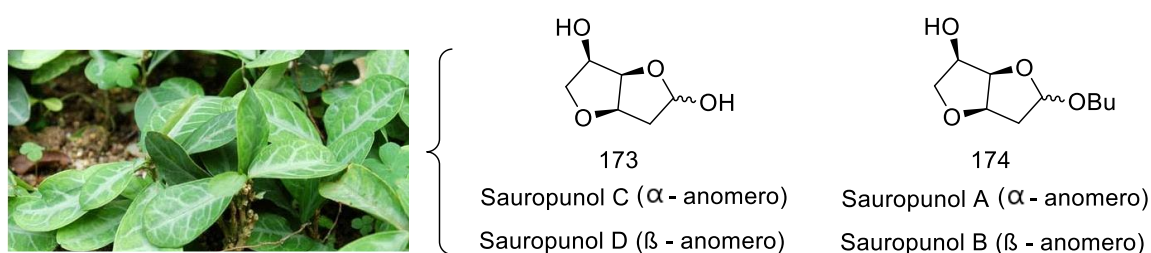


Esquema 36. Propuesta sintética para la síntesis total de los sauropunoles C y D.

2.2 Marco teórico

2.2.1 Actividad biológica de los Saupunoles C y D

Sauropus Rostratus es una planta medicinal china que presenta usos etnobotánicos medicinales, ya que sus extractos son utilizados para el tratamiento de la tos, dolor de garganta y la bronquitis aguda. Así mismo, los extractos acuosos exhiben potentes actividades biológicas, como efectos analgésicos y antibacterianos. Los saupunoles A-D fueron aislados y elucidados estructuralmente por Wang y colaboradores a partir de las hojas de *Sauropus Rostratus* obteniendo cuatro derivados de 2-desoxi-3,6-anhidro hexofuranósido (**1-4**)⁶¹ (Esquema 37).



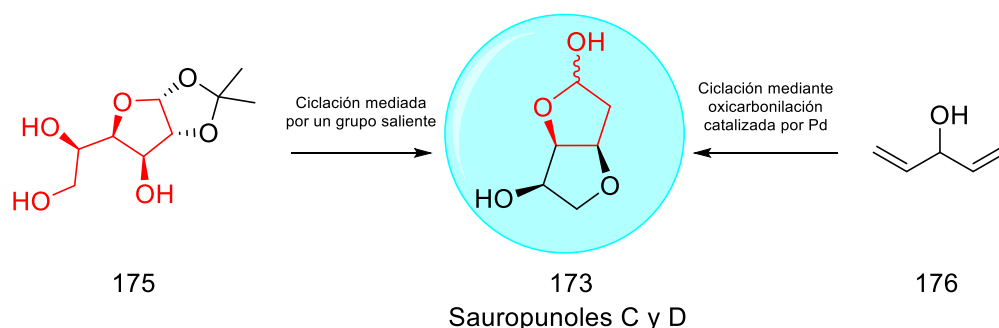
Esquema 37. Estructura de los Saupunoles **C, D, A y B.**

Los estudios de Huang sugirieron que el extracto acuoso de *Sauropus rostratus* presenta potentes actividades antibacterianas contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Salmonella typhi*.⁶² Zhen y colaboradores han demostrado que el extracto acuoso de *Sauropus rostratus* tiene buenos efectos antiinflamatorios y analgésicos.⁶³ Subhasree et al. encontraron que los extractos de metanol de *Sauropus rostratus* mostraron extraordinarias actividades de eliminación de radicales libres.⁶⁴

Estudios recientes han determinado que los sauropunoles **A-D** presentan un perfil de seguridad alto mediante ensayos de citotoxicidad MTT contra la línea celular de leucemia promielocítica humana (HL60) así como la línea celular HELF normal, por lo que resultan seguros para su uso. Este ensayo de citotoxicidad MTT permite medir la actividad metabólica mitocondrial y así determinar la viabilidad celular. Así mismo, se ha señalado a través de ensayos de actividad inflamatoria *in vivo* en ratones que los sauropunoles **A-D** presentan propiedades antiinflamatorias.⁶⁵ Otro estudio ha evaluado la capacidad vasodilatadora de derivados nitrados de sauropunoles A y B demostrando que son agentes vasodilatadores potentes.⁶⁶

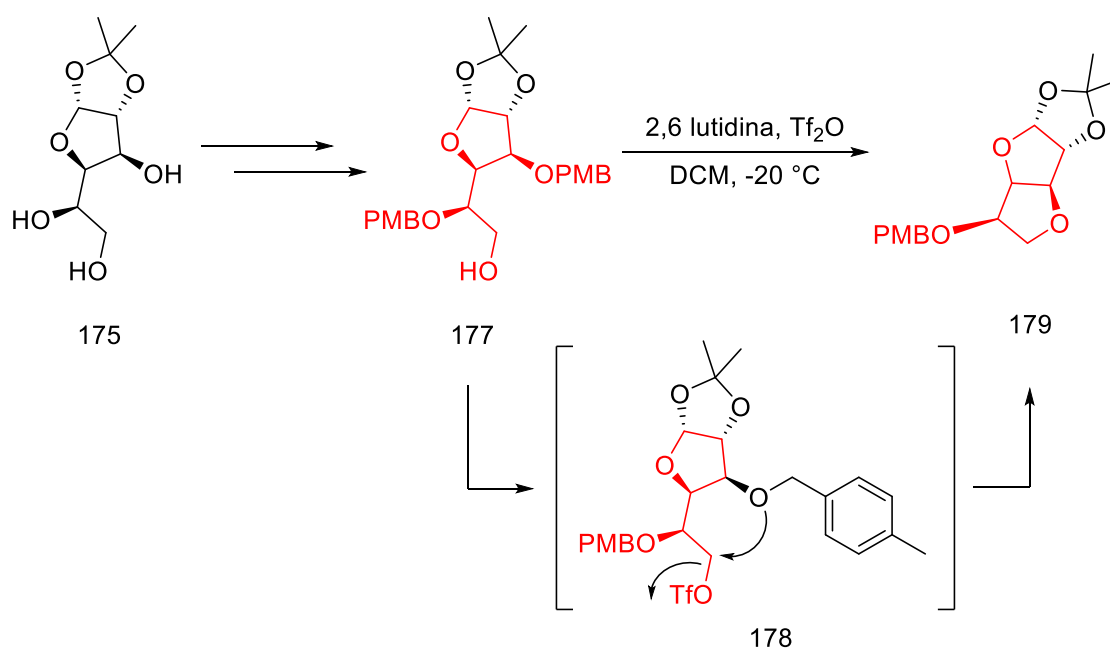
2.2.2 Síntesis previas de los Sauropunoles C y D

En general, los sauropunoles **A-D** no han sido extensamente estudiadas sintéticamente ni biológicamente, probablemente debido a que fueron aislados recientemente (2014).⁶¹ Existen dos rutas sintéticas que han sido desarrolladas para la obtención de los sauropunoles **C** y **D**. En esta sección trataremos de forma resumida los métodos descritos en la literatura (Esquema 38).



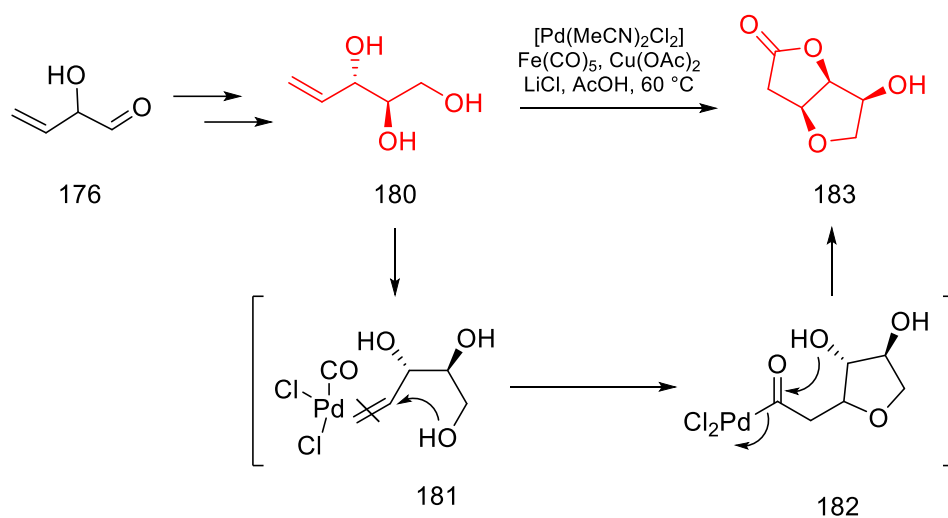
Esquema 38. Estrategias de síntesis total para los **Saurapunoles C** y **D**, a partir de diferentes sustratos.

La primera de ellas fue desarrollada en el 2016 por el grupo de Zhang y colaboradores⁶⁵ a partir del 1,2-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **175**, en la cual utilizaron como estrategia la reacción de ciclación intramolecular que desencadena el trifluorometanosulfonato, actuando como un grupo saliente eficaz (Esquema 39). En primera instancia, la triflación en el compuesto **177** proporcionó el triflato correspondiente **178**, y el ataque nucleofílico del grupo benciloxi al carbono tres en el intermediario **178** desencadenó simultáneamente la reacción de ciclación intramolecular para dar el compuesto bicíclico **179**, que resultaría en la estructura clave para la síntesis de los sauropunoles **C** y **D**. Cabe destacar que previamente este grupo de investigadores habían realizado un protocolo para la primera síntesis total del sauropunol **A**, partiendo del 3,6-anhidro hexósido.⁶⁷



Esquema 39. Ciclación intramolecular promovida por un grupo saliente (triflato) en la síntesis de sauropunoles **C** y **D** por Zhang et al.

La segunda estrategia fue desarrollada un año después por el grupo de Markovič y colaboradores⁶⁸, a partir del divinil carbinol **176** en la cual mediante la aplicación de la epoxidación asimétrica de Sharpless se obtuvo el intermediario **180**. Este último fue sometido a la ciclación mediada por la oxicarbonilación catalizada por paladio para generar el biciclo **183** (Esquema 40). Dicha transformación permite que los alquenoles **180** ópticamente puros experimenten una ciclación carbonilativa mediante el uso de pentacarbonilo de hierro como fuente de monóxido de carbono.



Esquema 40. Ciclación oxicarbonilativa catalizada por paladio en la síntesis de saurapunoles **C/D** por Markovič et al.

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo general

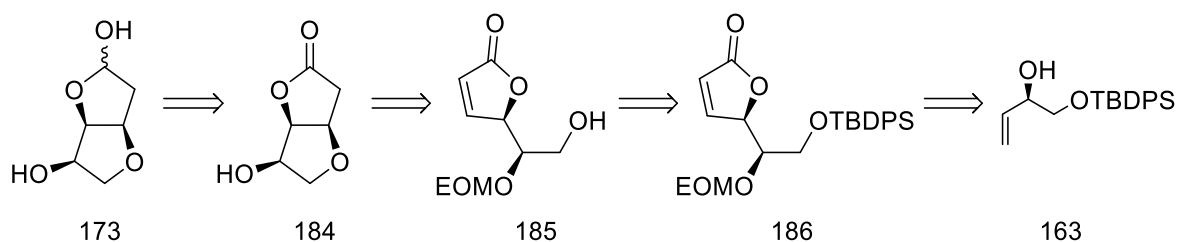
- I. Llevar a cabo la síntesis total de los saurapunoles **C** y **D**, compuestos naturales que poseen un acetal bicíclico en su estructura.

2.3.2 Objetivos particulares

- II. Aplicar la lactonización radicalaria intermolecular mediada por catálisis fotoredox desarrollada en el grupo de trabajo como etapa clave en la síntesis.
- III. Establecer y optimizar rutas de reacción para la preparación de los intermediarios.

2.4 Propuesta sintética

El análisis retrosintético planteado para los sauropunoles **C** y **D** se muestra en el esquema 41, en donde se observa que el producto final **173** se obtendría por medio de la reducción de la lactona **184**, que a su vez se obtendría por la adición oxo-Michael intramolecular de la enona **185**. Esta última se sintetizaría vía la deshidrogenación y subsecuente desprotección de la lactona **186**, misma que se prepararía a través de la yodolactonización radicalaria y posterior protección del alcohol alílico **163** (Esquema 41).

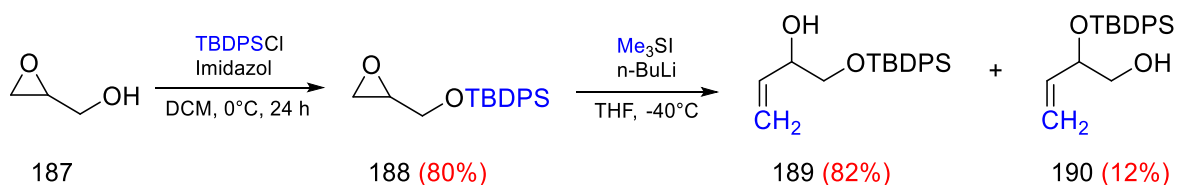


Esquema 41. Análisis retrosintético de los sauropunoles **C** y **D**.

Inicialmente se realizó la exploración de la ruta utilizando un sustrato racémico para posteriormente efectuar la síntesis de los compuestos de interés utilizando el enantiómero (S)-glicidol como materia prima.

2.5 Resultados y discusión

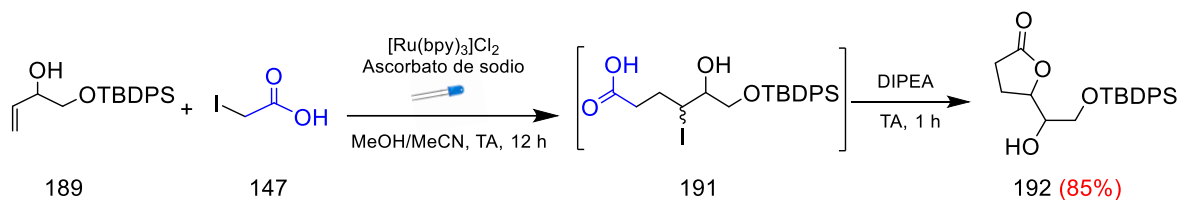
Bajo la metodología descrita anteriormente, se inició con la protección del hidroxilo del glicidol racémico **187** con el grupo *tert*-butildifenilsilano (TBDPS), obteniendo así el epóxido protegido **188** en un 85%. Después, se le adicionó el iluro proveniente del tratamiento del Me₃Si con *n*-BuLi, preparándose así el alcohol alílico **189** en 82%, acompañado del producto de transposición del grupo protector TBDPS **190** en 12% (Esquema 42).



Esquema 42. Apertura del epóxido **188** y síntesis del alcohol alílico **189**.

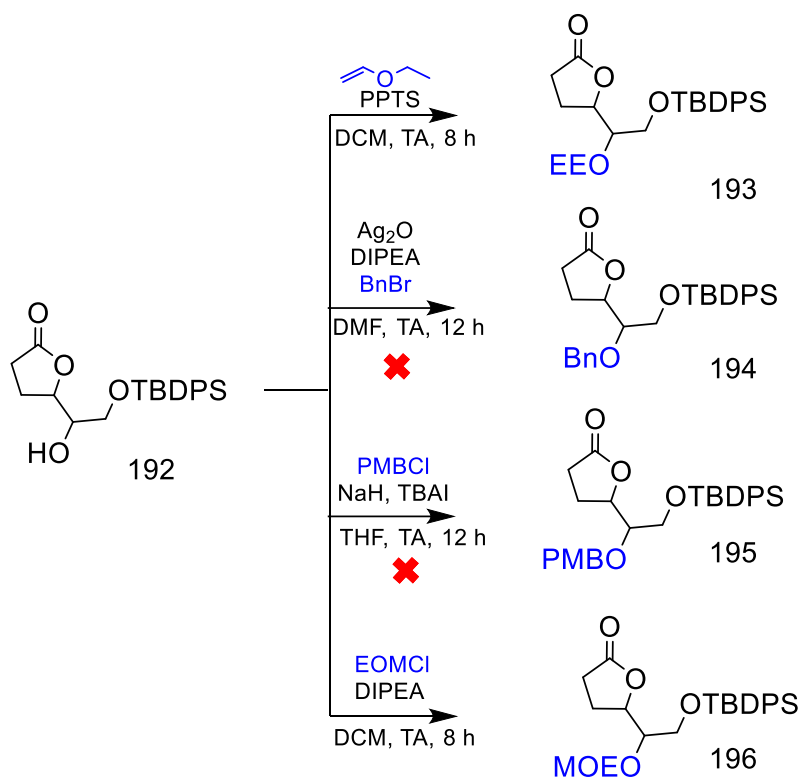
A continuación, el alcohol alílico **189** fue sometido a las condiciones de yodolactonización radicalaria mediada por catálisis fotoredox desarrolladas en nuestro grupo de trabajo. Estas condiciones consisten en tratar el alcohol alílico **189** y el ácido yodoacético **147** con el fotocatalizador [Ru(bpy)₃]Cl₂ (2%) y ascorbato de sodio (en cantidades estequiométricas), en presencia de luz LED azul. Posteriormente, el aducto formado **191** se trató *in situ* con DIPEA para que diera

lugar a la sustitución intramolecular del yoduro por el ácido, obteniéndose así la γ -lactona **192** en 85% (Esquema 43).



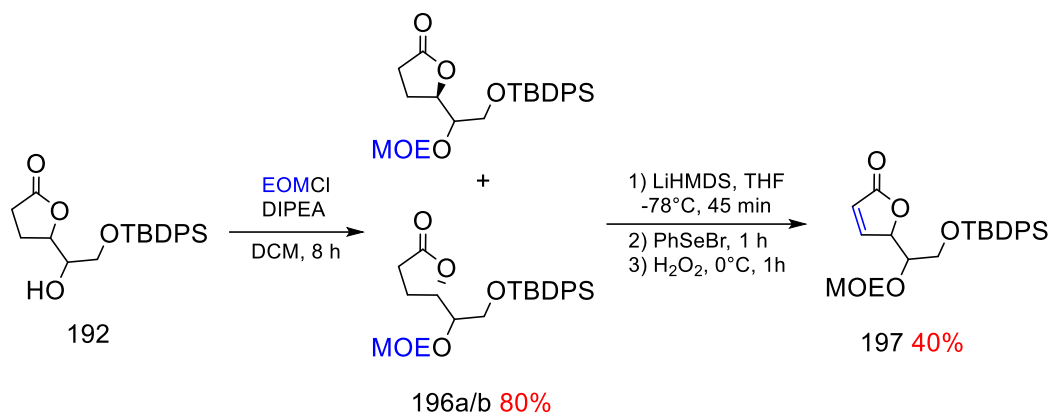
Esquema 43. Síntesis fotoredox de la γ -lactona **192**.

En lo que respecta a la protección de la lactona **192**, se puede destacar que se realizaron diversas pruebas de protección del hidroxilo utilizando cuatro grupos protectores distintos (etil vinil éter, bromuro de bencilo, cloruro de *p*-metoxibencilo y clorometil etil éter). Se determinó que el grupo metil etil éter (EOM) era el más adecuado debido a su estabilidad para efectuar la reacción subsecuente de oxidación en la lactona y su fácil remoción (Esquema 44).



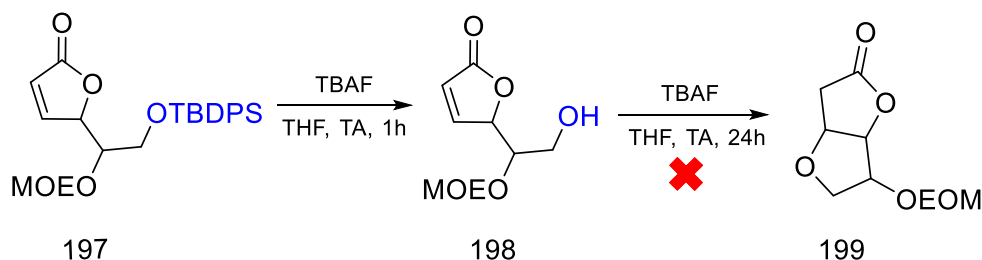
Esquema 44. Condiciones ensayadas de grupos protectores para la lactona **192**.

Considerando lo anterior, el hidroxilo libre de la lactona **192** fue protegido con EOM para conseguir la mezcla de diastereoisómeros 1:1 de las lactonas **196a/b** en 80%. Posteriormente, se realizó la α,β -insaturación en las lactonas **196a/b** mediante la oxidación de su correspondiente α -fenilselenilado para la obtención de la lactona insaturada **197** en 40% (Esquema 45).



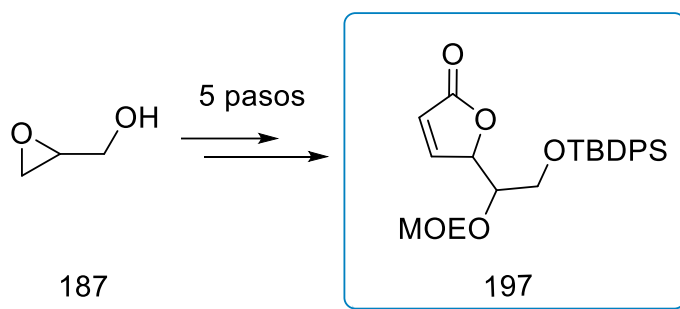
Esquema 45. Síntesis de las lactonas **196a/b** y de la lactona insaturada **197**.

Después, la lactona insaturada **197** fue tratada con TBAF para remover el grupo TBDPS e intentar así la reacción clave de oxa-Michael. Sin embargo, se observó que el compuesto **198** es inestable en columna (sílica gel) por lo que no fue posible su aislamiento, así que se utilizó el crudo del intermediario **198**, pero al intentar efectuar la adición intramolecular *in situ* con un exceso de TBAF durante 24 horas, lo que se obtuvo fue una mezcla compleja y no el producto de adición **199** (Esquema 46).



Esquema 46. Intento de obtención del intermediario **199** con exceso de TBAF.

En este punto, se decidió explorar la etapa para la formación del intermediario **199**. Se estableció como alternativa la adición oxa-Michael empleando un medio más básico, como el DBU, para favorecer dicha ciclación. Desafortunadamente, tampoco



Esquema 48. Avance de la ruta racémica en la obtención de sauropunoles C y D.

2.7 Parte experimental

2.7.1 Consideraciones experimentales

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 DCM 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.

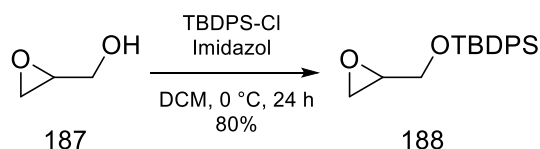
Los puntos de fusión se obtuvieron en un equipo Mel-Temp II. La espectroscopia IR se realizó en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR Frontier, mediante la técnica

ATR, y todos los datos se expresan en número de onda (cm^{-1}). La espectroscopia RMN se obtuvo con un espectrómetro JEOL Eclipse (300 MHz) y Bruker Avance III (400 MHz), usando CDCl_3 como disolvente; el desplazamiento químico se expresa en ppm, con 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 .

2.7.2 Procedimientos y caracterización

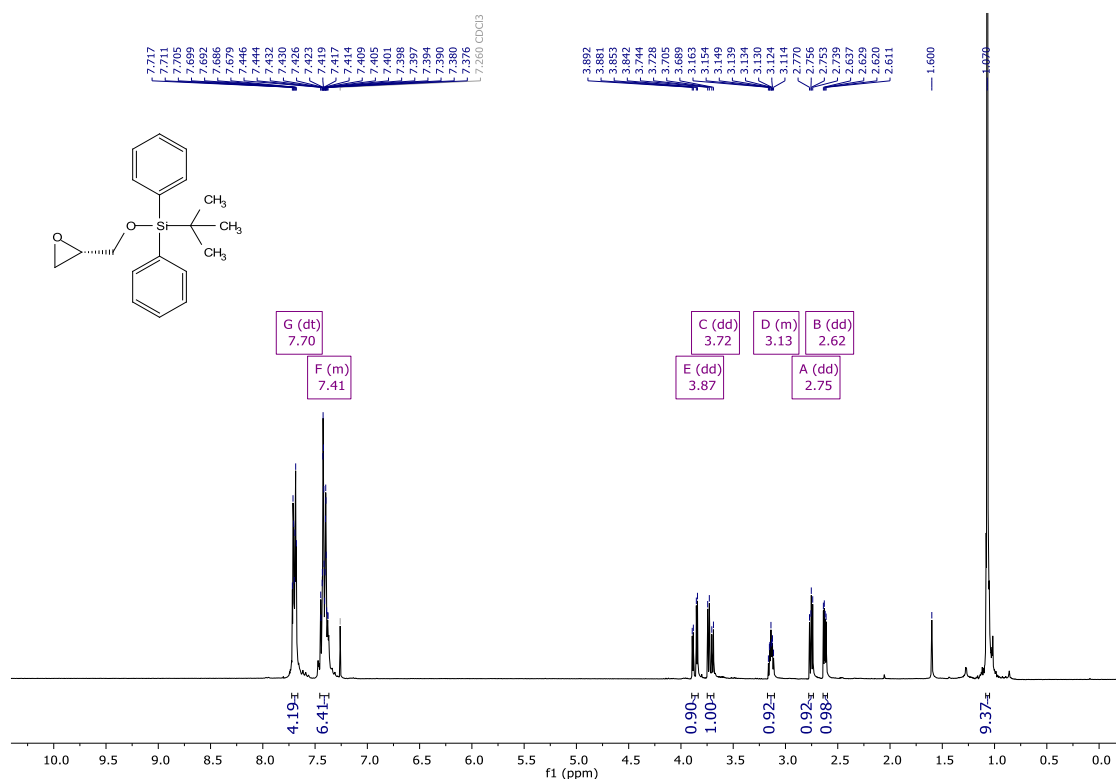
***tert*-Butil(oxiran-2-ilmetoxi)difenilsilano (188).**



A una solución de glicidol racémico **187** (5 mL, 67.5 mmol) e imidazol (9 g, 135 mmol) en DCM anhidro (150 mL) a 0 °C, le fue adicionado lentamente TBDPSCI (26 mL, 101 mmol). La suspensión resultante se dejó llegar a temperatura ambiente y fue

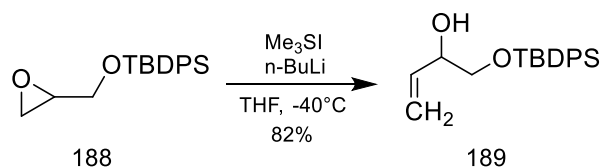
agitada por 24 h. Se agregó agua (80 mL) y la mezcla fue extraída con DCM (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y fueron concentradas a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel; hexano/AcOEt, 199:1) obteniendo 16 g (80%) de **188** como un aceite incoloro.

¹H RMN (301 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.68 (m, 4H), 7.46 – 7.37 (m, 6H), 3.87 (dd, *J* = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 2.75 (dd, *J* = 5.1, 4.1 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 5.2, 2.7 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H).



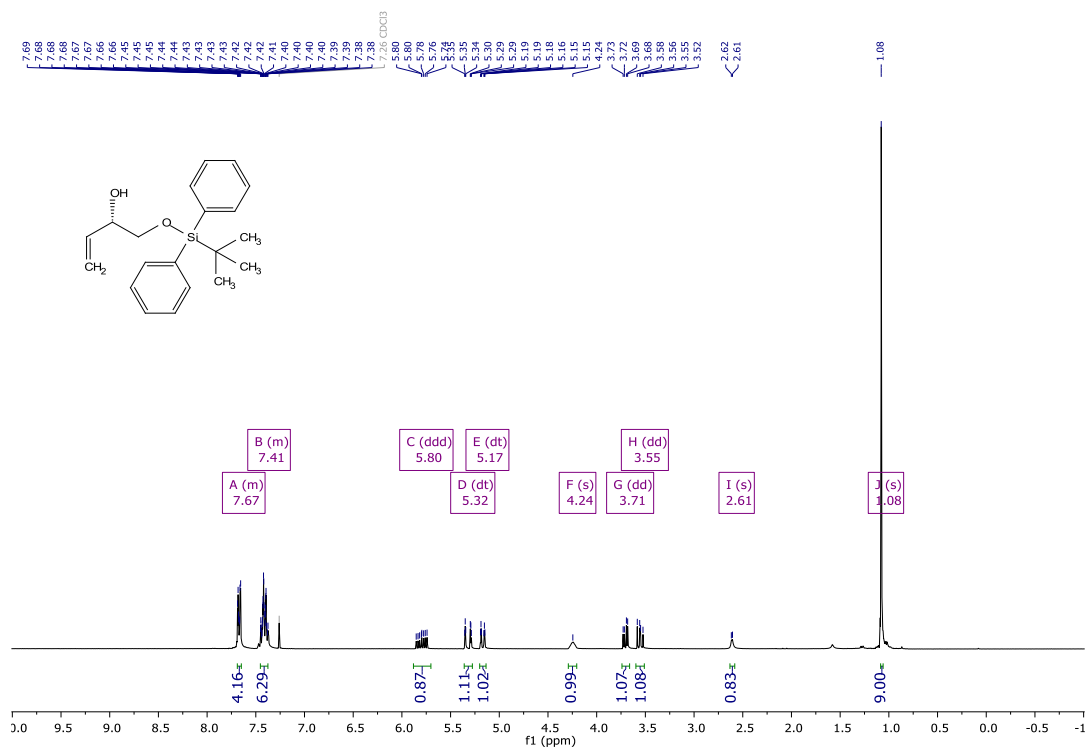
Espectro 1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) del compuesto *tert*-butil(oxiran-2-ilmetoxi)difenilsilano (**188**).

1-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)but-3-en-2-ol (**189**).



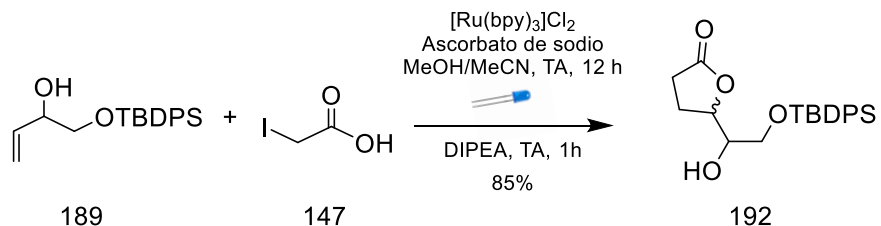
A una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio (9.7 g, 47.5 mmol) en THF anhidro (153 mL), a -40°C y bajo atmósfera de N_2 , le fue adicionado lentamente $n\text{-BuLi}$ (17 mL, solución 2.5 M en hexanos). Después de agitar por 30 min, una solución de **188** (5.5 g, 17.6 mmol) en THF anhidro (76 mL) fue transferida vía cánula al matraz de reacción. A la mezcla resultante se le dejó llegar a 0°C y se agitó toda la noche. Finalizada la reacción, se adicionó solución acuosa saturada de NH_4Cl (80 mL) y la mezcla se extrajo con Et_2O (3×100 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílica gel; hexano/ AcOEt /tolueno 199.8:0.1:0.1) para obtener 8 g (82%) del alcohol alílico **189** como un aceite amarillo claro.

$^1\text{H NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.65 (m, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 6H), 5.80 (ddd, $J = 17.3, 10.6, 5.6$ Hz, 1H), 5.32 (dt, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.17 (dt, $J = 10.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.24 (sa, 1H), 3.71 (dd, $J = 10.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 10.1, 7.5$ Hz, 1H), 2.61 (sa, 1H), 1.08 (s, 9H).



Espectro 2. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) del compuesto 1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)but-3-en-2-ol (**189**)

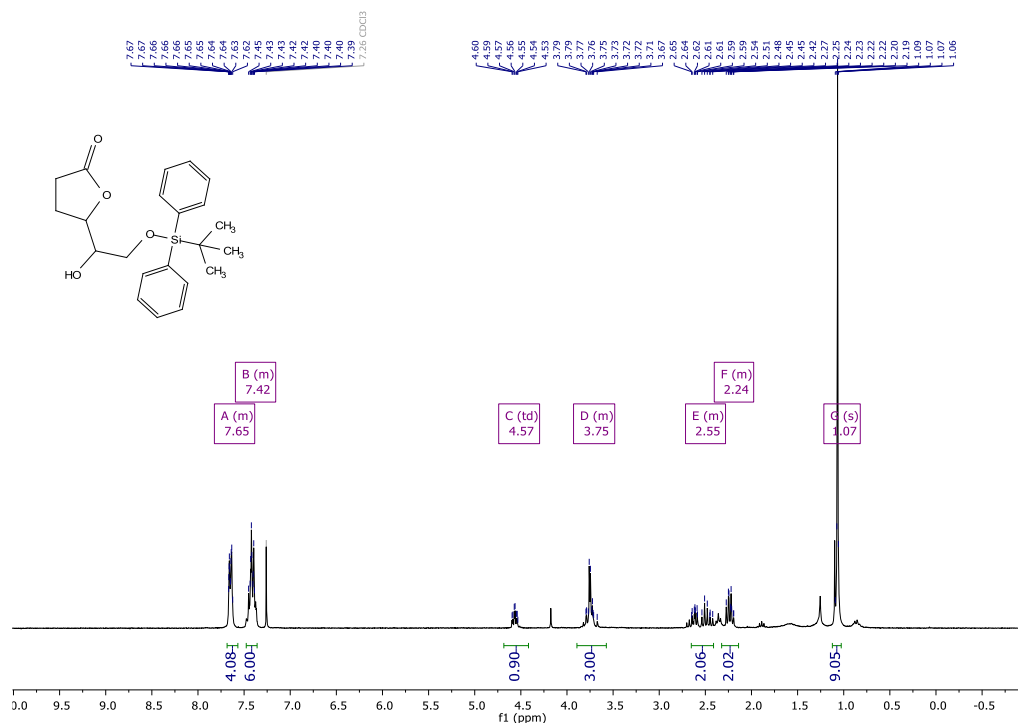
5-(2-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxietil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (192**).**



En un matraz bola A se adicionó MeCN (1.4 mL) y MeOH (1.4 mL) y se selló con un septum de goma. El sistema se congeló con nitrógeno líquido y se purgó con una bomba de vacío hasta que el disolvente se descongelara totalmente. El procedimiento de desoxigenación se repitió hasta que no se observó burbujeo dentro del sistema y se saturó con atmósfera de nitrógeno. Por aparte, en un matraz

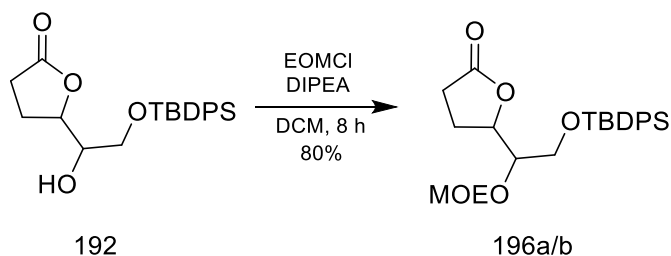
bola B se adicionó el alcohol alílico **189** (0.2 g, 0.61 mmol), ácido yodo acético **147** (0.34 g, 1.84 mmol) y ascorbato de sodio (0.24 g, 1.23 mmol), sellados con un septum de goma y congelados con nitrógeno líquido. Se realizó una purga con una bomba de vacío. Posteriormente, al matraz bola B se le adicionó el FC [Ru(bpy)₃]Cl₂·6H₂O (9.2 mg, 2 %), se selló con el septum de goma y parafilm, Se congeló con nitrógeno líquido y se purgó con una bomba de vacío. Finalmente, el matraz A se transfirió al matraz B vía canulación, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada toda la noche bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. Después, se agregó DIPEA (0.26 ml, 2.5 mol) 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 DCM y concentrada al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (silica gel; hexano/AcOEt, 5:1) para obtener 0.2 g (85%) de una mezcla inseparable de diastereoisómeros de la lactona **192** como un aceite amarillo.

¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 7.61 (m, 4H), 7.48 – 7.36 (m, 6H), 4.57 (td, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 1H), 3.83 – 3.65 (m, 3H), 2.66 – 2.41 (m, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 1.07 (s, 9H).



Espectro 3. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) del compuesto 5-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxi)etil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**192**).

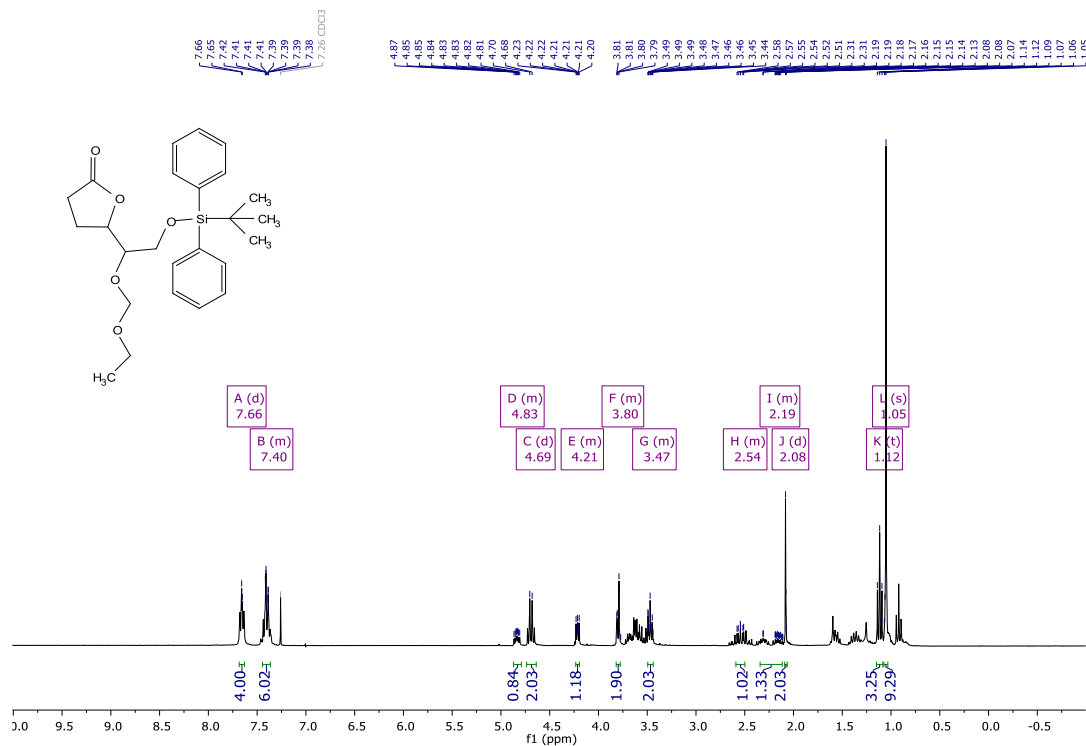
5-(2,2-Dimetil-3,3-difenil-4,7,9-trioxa-3-silaundecan-6-il)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (196a/b**).**



A una solución en agitación de la lactona **192** (1.5 g, 3.9 mmol) y DIPEA (1.36 mL, 7.8 mmol) en DCM seco (19 mL) a temperatura ambiente se agregó clorometil éter (0.54 mL, 5.9 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo por 8 h. Finalizada la reacción, se adicionó agua y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). La

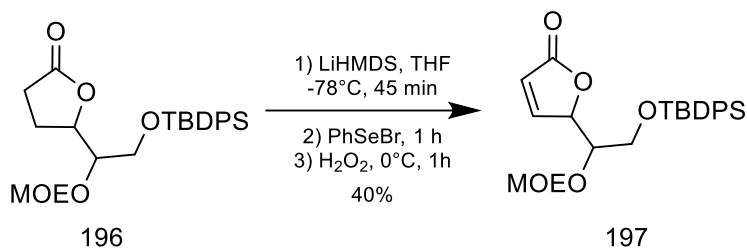
fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (silica gel; hexano/AcOEt, 92:8) obteniendo 1.38 g (80%, 3.01 mmol) de las lactonas **196a/b** como un aceite incoloro, y como una mezcla separable de diastereoisómeros (1:1).

¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 6H), 4.87 – 4.80 (m, 1H), 4.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.24 – 4.18 (m, 1H), 3.82 – 3.77 (m, 2H), 3.50 – 3.44 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.34 – 2.12 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H).



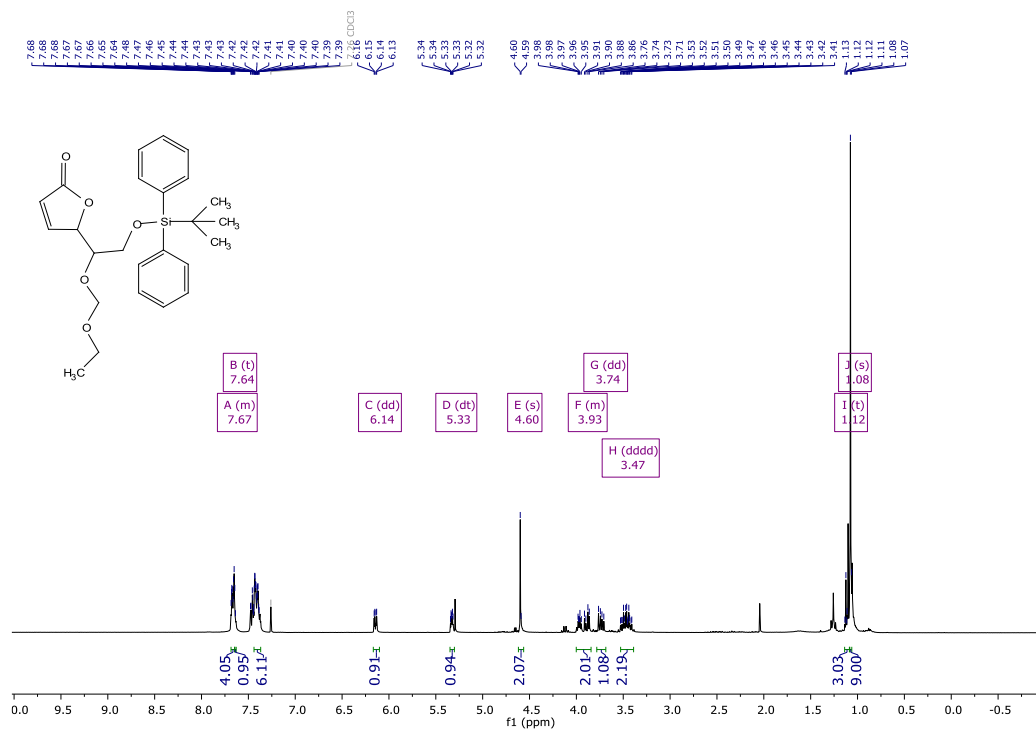
Espectro 4. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) del compuesto 5-(2,2-Dimetil-3,3-difenil-4,7,9-trioxa-3-silaundecan-6-il)dihidrofuran-2(3H)-ona (**196a/b**).

5-(2,2-Dimetil-3,3-difenil-4,7,9-trioxa-3-silaundecan-6-il)furan-2(5H)-ona (197).



A una solución de HMDS (0.043 mL, 0.2 mmol) en THF anhidro (0.6 mL) a 0°C y bajo atmósfera de N_2 , se le adicionó *n*-BuLi (0.068 ml, solución 2.5 M en hexanos) y se agitó por 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C , y después se agregó al matraz de reacción, vía cánula, una solución de la lactona **196** (50 mg, 0.11 mmol) en THF anhidro (0.6 ml) y la mezcla resultante se agitó por 45 min. Subsecuentemente se agregó, vía cánula, una solución de bromuro de fenilselenio (0.11 g, 0.45 mmol) en THF anhidro (0.6 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 sílica gel, usando primero hexano para eliminar el exceso de bromuro de fenilselenio y después acetato de etilo para recuperar el resto del crudo. El disolvente fue removido al vacío, el residuo resultante fue disuelto en THF (0.4 mL) y enfriado a 0°C ; después, se adicionó H_2O_2 (0.05 ml, 0.67 mmol, solución al 30% en H_2O) y la mezcla se agitó por 10 min. Finalizada la reacción, se agregó solución saturada de NaHCO_3 (20 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 70 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílica gel; hexano/ AcOEt, 8:2) para obtener 19 mg (40%) de la lactona insaturada **197** como un aceite amarillo claro.

^1H NMR (301 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.64 (m, 4H), 7.64 (t, 1H), 6.14 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 5.33 (dt, $J = 4.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.00 – 3.85 (m, 2H), 3.74 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.47 (dddd, $J = 16.5, 9.5, 7.1, 2.5$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 3.8$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H).

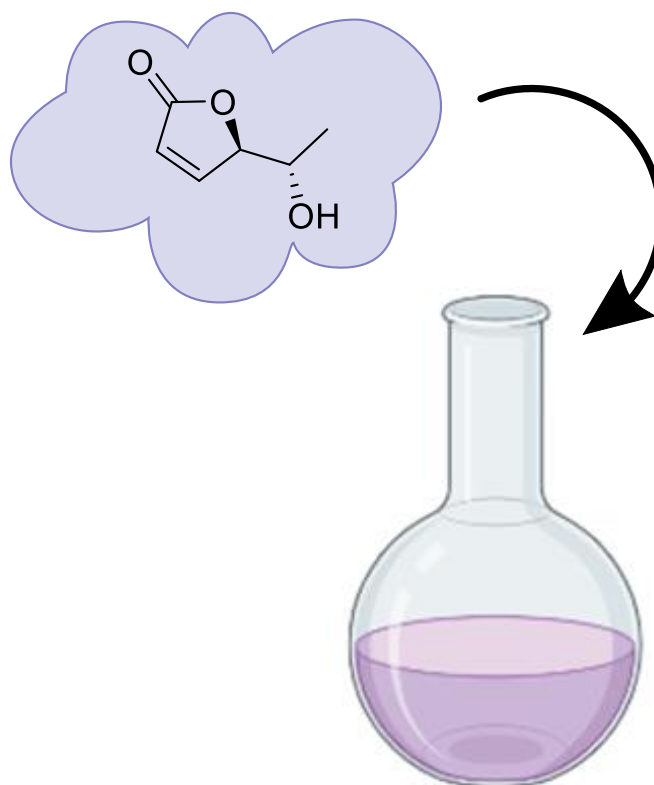


Espectro 5. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) del compuesto 5-(2,2-dimetil-3,3-difenil-4, 7,9-trioxa-3-silaundecan-6-il)furan-2(5H)-ona (**197**).

2.8 Referencias

61. Wang, C.; Li, W.; Liu, H.; Wang, J.; Li, G.; Wang, G; Li, Y. *Carbohydr. Res.* **2014**, *384*, 99-101.
62. Huang, Y.; Tan, J. N.; Ma, W. F. *Popular Sci. & Technol.* **2014**, *16*, 68-70.
63. Zhen, H. S.; Liu, R.; Qiu, Q.; Jiang, J. G.; Yang, Y. Y. *Chin. J. Exp. Tradit. Med. Form.* **2013**, *19*, 270-273.
64. Subhasree, B.; Baskar, R.; Keerthana, R. L.; Susan, R. L.; Rajasekaran, P. *Food Chem.* **2009**, *115*, 1213-1220.
65. Zhang, C.; Wang, C.; Wang, Z.; Tanabe, G.; Muraoka, O.; Lin, A.; Xie, W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10906-10913.
66. Lu, L.; Rao, X.; Cong, R.; Zhang, C.; Wang, Z.; Xu, J.; Xie, W. *Molecules* **2019**, *24*, 583.
67. Liu, L.; Wang, C. Q.; Liu, D.; He, W. G.; Xu, J. Y.; Lin, A. J.; Wu, X. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5004-5007.
68. Markovič, M.; Koóš, P.; Gracza, T. *Synthesis* **2017**, *49*, 2939-2942.

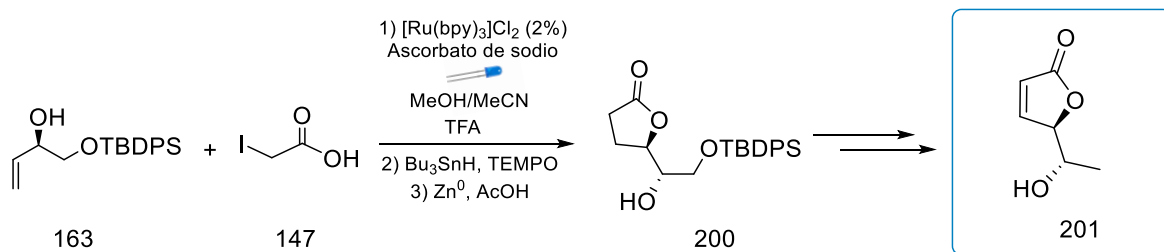
2. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS TOTAL DE LA (R)- 5-((S)-1-HIDROXIETIL) FURAN-2(5H)ONA



3.1 Introducción

La (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxiethyl)furan-2(5H)ona **201** es un producto natural biológicamente activo que presenta actividad antimicrobiana. Aunado a esto, derivados de este compuesto presentan actividad citotóxica contra células de cáncer de mama, melanoma murino y astrocitoma humano. Debido a que resulta ser un objetivo sintético valioso, pues ha sido utilizado como precursor en la síntesis de productos naturales más complejos que presentan actividades biológicas o bien, para la obtención de compuestos biológicamente activos, resulta de interés la síntesis total del producto natural (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxiethyl)furan-2(5H)ona **201**,

En este trabajo se propone, como estrategia principal, la construcción de la γ -lactona mediante una reacción de yodolactonización radicalaria intermolecular mediada por catálisis fotoredox, entre el alcohol alílico **163** y el ácido yodoacético **147**. La γ -lactona **200** formada, a través de una serie de transformaciones y empleando como segunda etapa clave su respectiva α,β -insaturación, permitiría la obtención del producto natural (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxiethyl)furan-2(5H)ona **201**.

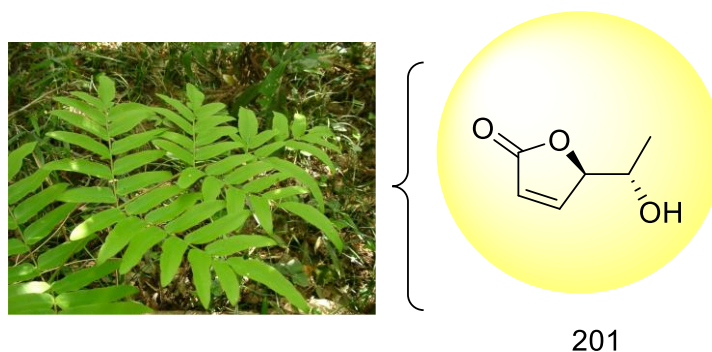


Esquema 49. Propuesta sintética para la síntesis total de la (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxiethyl)furan-2(5H)ona **201**.

3.2 Marco teórico

3.2.1 Actividad biológica del producto natural (R)-5-((S)-1-hidroxietil)furan-2(5H)ona y derivados

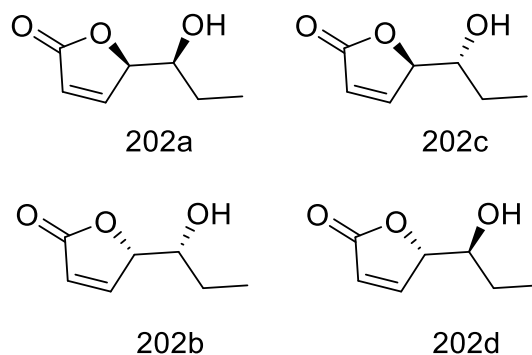
La (R)-5-((S)-1-hidroxietil)furan-2(5H)ona **201** se aisló por primera vez en 1983 por el grupo de Numata y colaboradores⁶⁹, a partir de la planta japonesa *Osmunda Japonica*, la cual mostró ser biológicamente activa como insecticida (Esquema 50). Este compuesto presenta actividad biológica como agente anti alimentario para las larvas de la mariposa amarilla, *Eurema hecabe mandarina de l'Orza*.⁷⁰ Aunque este compuesto anteriormente fue obtenido como un subproducto de la hidrólisis ácida de la osmundalín, un glucósido de osmundalactona,⁷¹ este fue el primer informe en donde se presentó a este compuesto como un producto natural. Otro estudio reporta que **201** también se ha aislado del hongo *Paxillus atrotomentosus*, el cual se encuentra con frecuencia en troncos de árboles en descomposición.⁷² Por otro lado, se ha demostrado en estudios recientes que **201** presenta actividad antimicrobiana contra *Acinetobacter baumannii* multirresistente y *Escherichia coli* productora de β -lactamasa de espectro extendido.⁷³



Esquema 50. Estructura del producto natural (R)-5-((S)-1-hidroxietil)furan-2(5H)ona **201**.

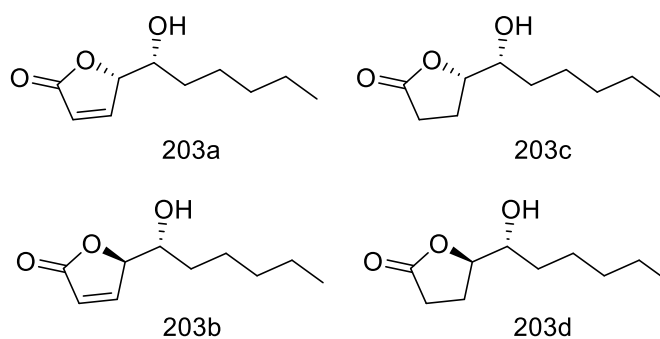
En general, el producto natural **201** no ha sido extensamente estudiado biológicamente. Sin embargo, en la literatura se han encontrado algunos estudios biológicos de isómeros o compuestos en los que varían el sustituyente de la cadena alifática.

Un ejemplo de ello es el trabajo de Hjelmgaard y colaboradores⁷⁴, quienes sintetizaron una serie de compuestos de **202a-d**, de los cuales la (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxiopropil)furan-2(5*H*)-ona **202a** comparte similitudes estructurales y estereoquímicas con **201**. Esta serie de compuestos presentaron actividades antagonistas en la detección de quórum (Esquema 51), resaltando que las cadenas alquílicas cortas favorecen un mayor efecto antagónico. Cabe mencionar que la detección de quórum es una señalización específica de célula a célula que utilizan las bacterias para comunicarse y les permite funcionar como una población mediante la regulación de la expresión génica. Esto les permite controlar diferentes aspectos de la patogenicidad, como la susceptibilidad a los antibióticos, la formación de biopelículas y la adhesión celular.



Esquema 51. Estructuras sintetizadas **202a-d** por el grupo de Hjelmgaard, que presentan actividad antagonista en la detección de quórum.

Otro ejemplo es el estudio reciente del grupo de Cimmino y colaboradores⁷⁵, quienes sintetizaron análogos de la sapinofuranonas **203a-d** (Esquema 52) y se probaron en diferentes líneas celulares de cáncer para medir su capacidad inhibitoria al crecimiento. Se destacó que la (*S*)-5-((*R*)-1-hidroxihexil)furan-2(5*H*)-ona **203a** presentó actividad inhibitoria al crecimiento *in vitro* en tres líneas de células cancerosas (MCF-7, B16F10, U373), por lo que resulta una estructura candidata para combatir células cancerosas resistentes a la apoptosis. Debido a las similitudes estructurales que presenta con el compuesto (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxiethyl)furan-2(5*H*)ona **201**, ésta puede resultar en un precursor para la síntesis de **203a**, y eventualmente llevarse a cabo las transformaciones necesarias para su obtención.



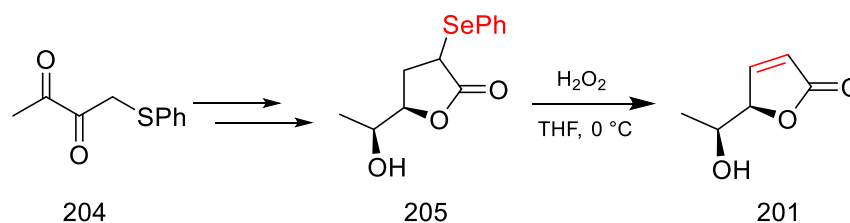
Esquema 52. Estructuras de los análogos sintetizados por el grupo de Cimmino, que presentan actividad inhibitoria en el crecimiento *in vitro* de células de cáncer.

3.2.2 Síntesis previas del (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxiethyl)furan-2(5*H*)ona

Debido a su interesante actividad biológica que presenta la (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxiethyl)furan-2(5*H*)ona **201** y a su utilidad como intermediario en la síntesis de

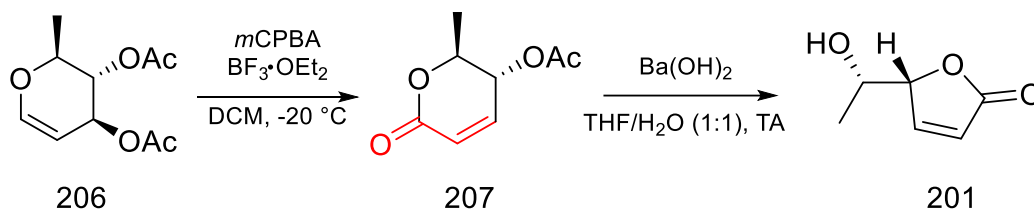
productos naturales más complejos, se han desarrollado diferentes metodologías con diversos enfoques para su obtención, las cuales son descritas a continuación.

La primera síntesis descrita en la literatura utiliza un enfoque quimioenzimático y fue desarrollada por el grupo de Fujisawa y colaboradores⁷⁶, quienes a partir de la reducción del 1-(feniltio)-2,3- butanodiona **204** mediada por levadura de pan y eventualmente, mediante la oxidación del grupo fenilselenóxido de **205**, da lugar a la lactona α,β insaturada **206** (Esquema 53). Esta estrategia reporta la introducción de un grupo funcional de azufre en posición alfa a la cetona, permitiendo así el control estereoselectivo en la reducción asimétrica con levadura de pan y su posterior manipulación del producto de reducción al producto natural.



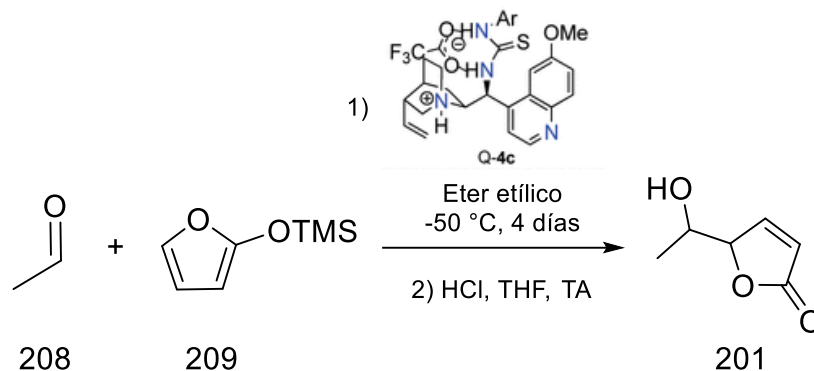
Esquema 53. Oxidación del grupo fenilselenóxido de **205** en la síntesis de (4*R*,5*S*)-5-hidroxi-2-hexen-4-olida **201** por Fujisawa et al.

El grupo de Sánchez y colaboradores⁷⁷ desarrollaron una metodología sintética para la obtención de α,β lactonas insaturadas partiendo del 3,4-di-oacetil-L-ramnal. A través del reordenamiento oxidante secuencial de **206** se generó el intermediario **207**. Posteriormente, el tratamiento estereoselectivo de **207** con hidróxido de bario provocó la hidrólisis del acetato y la translactonización, dando como resultado la (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxietil)furan-2(*5H*)ona **201** (Esquema 54).



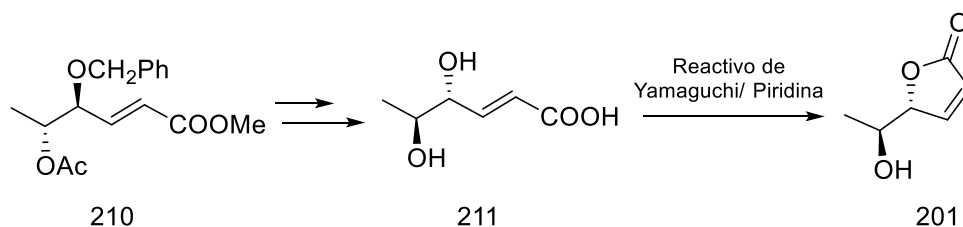
Esquema 54. Reordenamiento oxidante de **206** y desacetilación/lactonización de **207** para la obtención de (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxietil)furan-2(*5H*)ona **201** por Sánchez et al.

Bajo otro enfoque, el grupo de Singh y colaboradores⁷⁸ desarrolló un catalizador orgánico quiral "**Q-4c**" basado en una sal de carboxilato de amonio preparado a partir de tiourea-amina y un ácido carboxílico. Este catalizador les permitió desarrollar una síntesis estereoselectiva en la reacción aldólica viníloga asimétrica de sililoxifuranos con aldehídos. Esta estrategia fue utilizada para la síntesis del precursor 5-(1-hidroxietil)furan-2(*5H*)ona **201** a partir del acetaldehído **208** y el 2-trimetilsililoxifurano **209** en presencia del catalizador **Q-4c** (Esquema 55). Este precursor resultaría clave para la preparación de otros compuestos con diferentes sustituyentes.



Esquema 55. Reacción aldólica viníloga utilizando un catalizador de alcaloide de quinina/cinchona en la síntesis del precursor 5-(1-hidroxietil)furan-2(5*H*)ona **201** por Singh et al.

En la síntesis reportada por Ono y colaboradores⁷⁹ emplearon como estrategia la isomerización *cis/trans* para la lactonización de diversos productos naturales, en ellos se incluye la obtención de la (4*R*,5*S*)-5-hidroxi-2-hexeno-4-olida **201**. En esta síntesis utilizaron como control estereoquímico la hidrólisis enantioselectiva de **210** el cual fue tratado con la amano lipasa de *Pseudomonas sp* para dar, eventualmente, el intermediario **211**. Posteriormente, este sería tratado con el reactivo de Yamaguchi con piridina para generar la (4*R*,5*S*)-5-hidroxi-2-hexeno-4-olida **201** (Esquema 56).



Esquema 56. Isomerización *cis/trans* en la lactonización del producto (4*R*,5*S*)-5-hidroxi-2-hexeno-4-olida **201** por Ono et al.

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo general

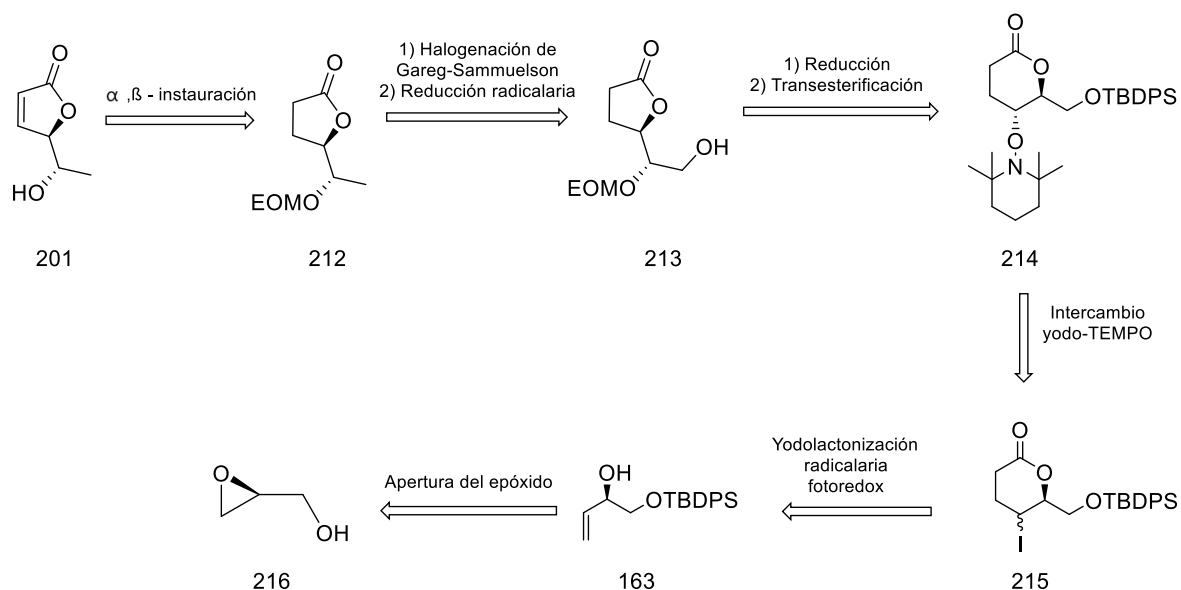
- I. Llevar a cabo la síntesis total del producto natural (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxietil)furan-2(*5H*)ona.

3.3.2 Objetivos particulares

- II. Aplicar la lactonización radicalaria intermolecular mediada por catálisis fotoredox desarrollada en el grupo de trabajo como etapa clave en la síntesis.
- III. Establecer y optimizar rutas de reacción para la preparación de los intermediarios.

3.4 Propuesta sintética

El análisis retrosintético para el compuesto natural (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxietil)furan-2(*5H*)ona **201** se muestra en el esquema 57, donde **201** se obtendrá a partir de la formación de la α,β -insaturación del intermediario **212**, seguida de la halogenación de Gareg-Sammuelson y su posterior reducción radicalaria a partir de la γ -lactona **213**. La γ -lactona **213** se sintetizaría a través de la reducción del grupo TEMPO seguida de la yodolactonización radicalaria intermolecular. A su vez, la δ -lactona **214** será resultado del intercambio de yodo-TEMPO a partir de la γ -yodo- δ -lactona **215**, misma que se prepararía por medio de nuestra metodología de yodolactonización radicalaria intermolecular por catálisis fotoredox a partir del alcohol alílico **163**. Este último se conseguirá como resultado de la protección y subsecuente apertura del anillo del (*S*)-glicidol **216** (Esquema 57).



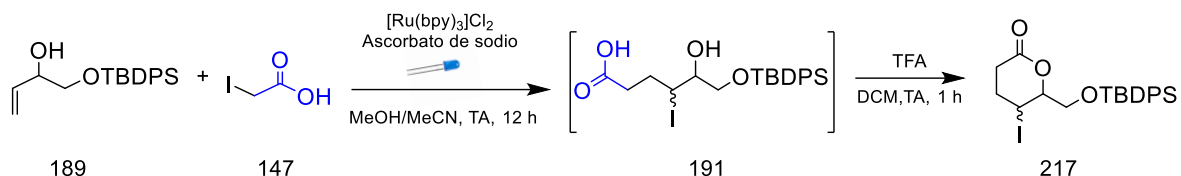
Esquema 57. Análisis retrosintético del producto natural (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxietil)furan- 2(*5H*)ona **201**.

Inicialmente se realizó la exploración de la ruta utilizando un sustrato racémico para posteriormente efectuar la síntesis de los compuestos de interés utilizando el enantiómero (*S*)-glicidol **216** como materia prima.

3.5 Resultados y discusión

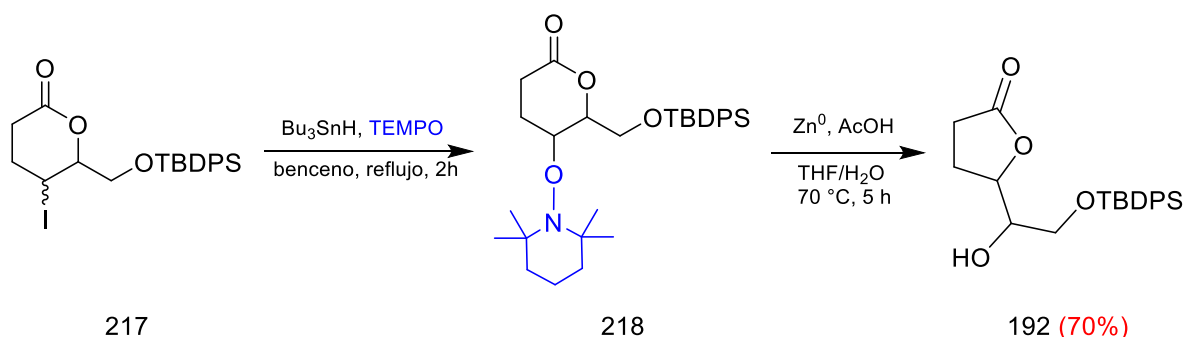
La ruta de síntesis comenzó con el alcohol alílico **189**, obtenido previamente a partir del glicidol racémico (Sección 2.5, Esquema 42). Éste fue sometido a las condiciones de yodolactonización radicalaria mediada por catálisis fotoredox, para la obtención de la γ -yodo- δ -lactona **217**. Estas condiciones consisten en tratar el alcohol alílico **189** y el ácido yodoacético **147** con el fotocatalizador $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ (2% mol) y ascorbato de sodio (en cantidades estequiométricas), en presencia de luz

LED azul. En un segundo paso, al aducto formado **191** se trató con ácido trifluoroacético para la obtención de γ -yodo- δ -lactona **217** (Esquema 58).



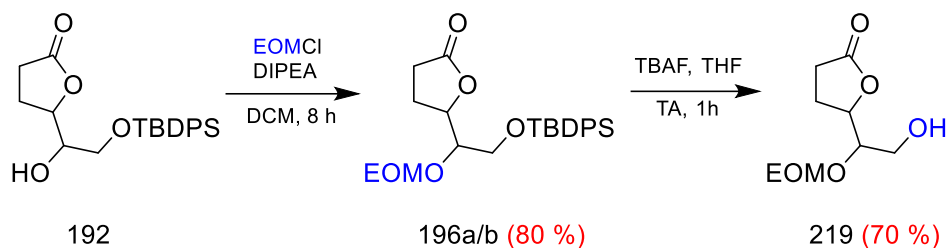
Esquema 58. Síntesis fotoredox de la γ -yodo- δ -lactona **217**.

Después, el crudo de reacción de la γ -yodo- δ -lactona **217** fue sometida al intercambio del átomo de yodo por el grupo TEMPO, usando hidruro de tributilestaño como propagador radicalario, obteniendo el intermediario **218**. Utilizando el crudo de reacción de la lactona **218** se realizó la reducción del grupo TEMPO y su posterior transesterificación con Zn y ácido acético y se obtuvo la γ -lactona **192** en 70% (Esquema 59).



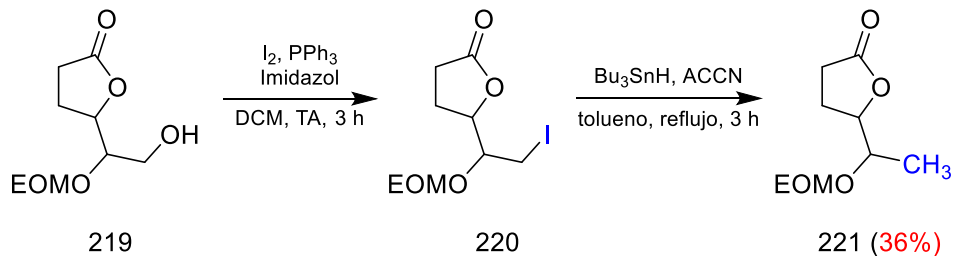
Esquema 59. Síntesis de la δ -lactona **218** y obtención de la γ -lactona **192**.

Posteriormente, el grupo hidroxilo de la γ -lactona **192** fue protegido con clorometiletil éter para conseguir la mezcla de diastereoisómeros 1:1 de las lactonas **196a/b** en 80%. Luego, se realizó la remoción del grupo TBDPS de la lactona **196a/b** mediante el tratamiento con TBAF para obtener la γ -lactona **219** en 70% (Esquema 60).



Esquema 60. Síntesis de las lactonas **196a/b** y obtención de la lactona **219**.

Finalmente, se realizó la yodación del alcohol de la lactona **219**, mediante la reacción de Garegg-Samuels para obtener la yodolactona **220**. Posteriormente, el crudo de reacción fue tratado con hidruro de tributilestaño en presencia del iniciador radicalario térmico 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (ACCN), consiguiendo así la reducción de **220** para obtener la lactona **221** en 36% (Esquema 61).

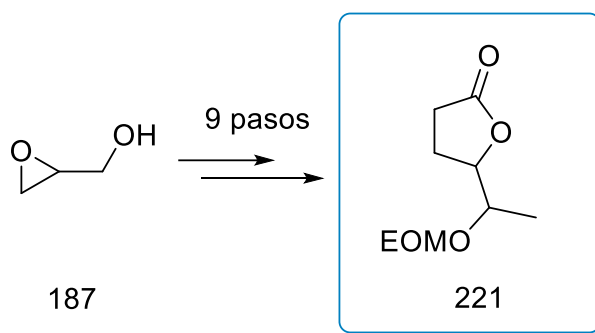


Esquema 61. Síntesis de la yodolactona **220** y de la lactona reducida **221**.

3.6 Conclusiones

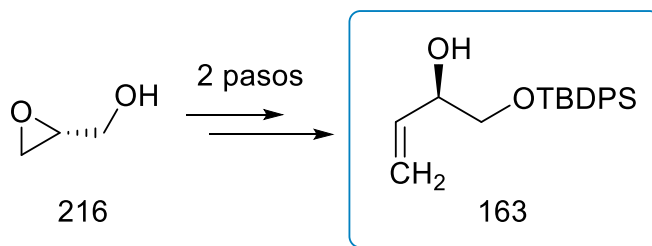
Se realizaron avances importantes en la síntesis del producto natural (*R*)-5-((*S*)-1-hidroxietil)furan-2(5*H*)ona **201**. En primera instancia, utilizando como materia prima el glicidol racémico **187** se logró explorar los primeros nueve pasos de la ruta sintética. Se sintetizó la γ -lactona intermediaria **192** en una etapa clave, a través de

la yodolactonización radicalaria mediada por catálisis fotoredox. Más adelante, se accedió al intermediario reducido **221**, el cual permitió explorar el plan de síntesis original. Por lo tanto, en la ruta racémica se logró explorar hasta el intermediario **221** (Esquema 62).



Esquema 62. Avance en la ruta racémica utilizando glicidol racémico **187**.

En cuanto a la ruta enantiopura, utilizando como materia prima el (*S*)-glicidol **216**, se exploraron de manera exitosa los primeros dos pasos de reacción, logrando la caracterización hasta el alcohol alílico **163** (Esquema 63).



Esquema 63. Avance en la ruta enantiopura utilizando (*S*)-glicidol **216**.

3.7 Parte experimental

3.7.1 Condiciones experimentales

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 DCM anhidro se obtuvo por medio de destilación bajo atmósfera de nitrógeno, usando hidruro de calcio como desecante. Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

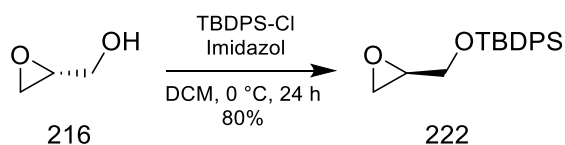
Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas de aluminio recubiertas de sílice E. Merck 60 F 254 (0.25mm) visualizándose por fluorescencia UV y utilizando reveladores como *p*-anisaldehído, vainillina, molibdato de amonio y permanganato de potasio. La cromatografía 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. 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 (cm^{-1}). La espectroscopia RMN se obtuvo con un espectrómetro JEOL Eclipse (300 MHz) y Bruker Avance III (400 MHz), usando CDCl_3 como disolvente; el desplazamiento químico se expresa en ppm, con 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 nitrógeno.

3.7.2 Procedimientos y caracterización

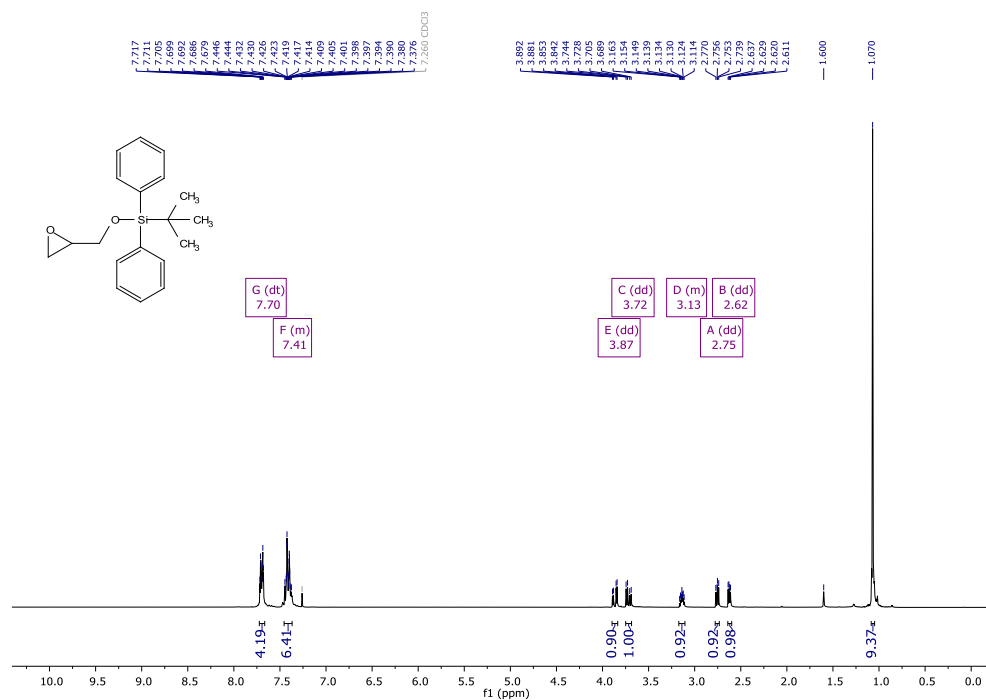
(*R*)-*tert*-Butil(oxiran-2-ilmetoxi)difenilsilano (**222**)



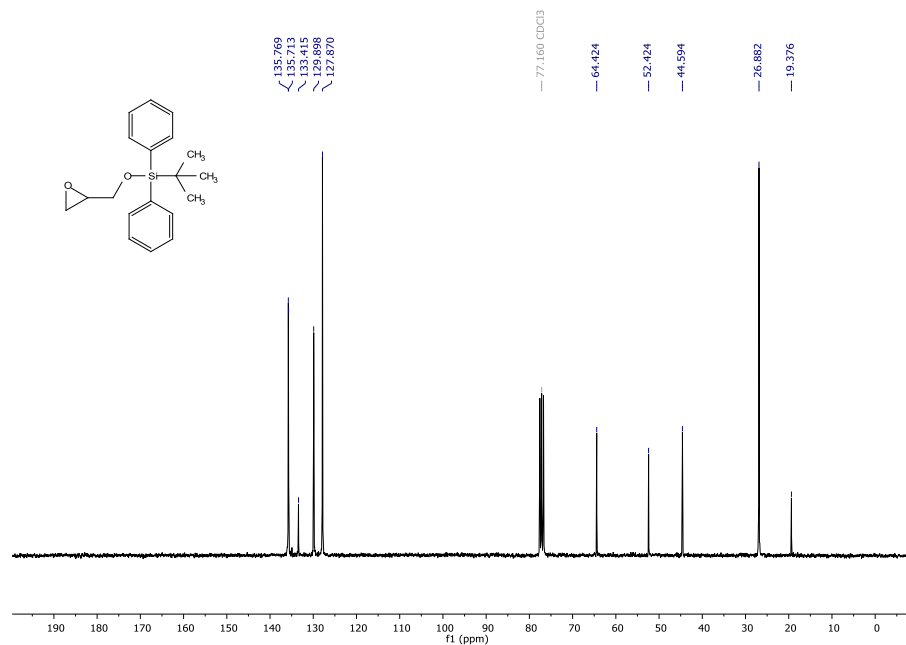
A una solución de (*S*)-glicidol **216** (5 mL, 67.5 mmol) e imidazol (9 g, 135 mmol) en DCM anhidro (150 mL) a 0 °C, le fue adicionado lentamente TBDPSCI (26 mL, 101 mmol). La suspensión resultante se dejó llegar a temperatura ambiente y fue agitada por 24 h. Se agregó agua (80 mL) y la mezcla fue extraída con DCM (3 × 50 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y fueron concentradas a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (sílica gel; hexano/AcOEt, 199:1) obteniendo 16 g (80%) de **222** como un aceite incoloro.

¹H RMN (301 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.68 (m, 4H), 7.46 – 7.37 (m, 6H), 3.87 (dd, *J* = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 2.75 (dd, *J* =

5.1, 4.1 Hz, 1H, 2.62 (dd, $J = 5.2, 2.7$ Hz, 1H, 1.07 (s, 9H). ^{13}C RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 135.8, 135.7 133.4, 129.9, 127.9, 64.4, 52.4, 44.6, 26.9, 19.4. IR (FTIR-ATR, cm^{-1}) = 2930.3, 1427.9, 1111.7, 823.3. MS (DART): m/z (M+ NH_4) $^+$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}^+ = 330.1889$. Encontrada = 330.1894 (M+ NH_4) $^+$. $[\alpha]_D^{20} = +2.7$ ($c = 1, \text{CHCl}_3$).

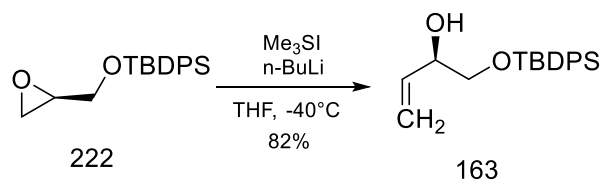


Espectro 6. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) del compuesto (*R*)-*tert*-butil(oxiran-2-ilmetoxi)difenilsilano (**222**).



Espectro 7. RMN ¹³C (76 MHz, CDCl₃, δ ppm) del compuesto (*R*)-*tert*-butil(oxiran-2-ilmetoxi)difenilsilano (**222**).

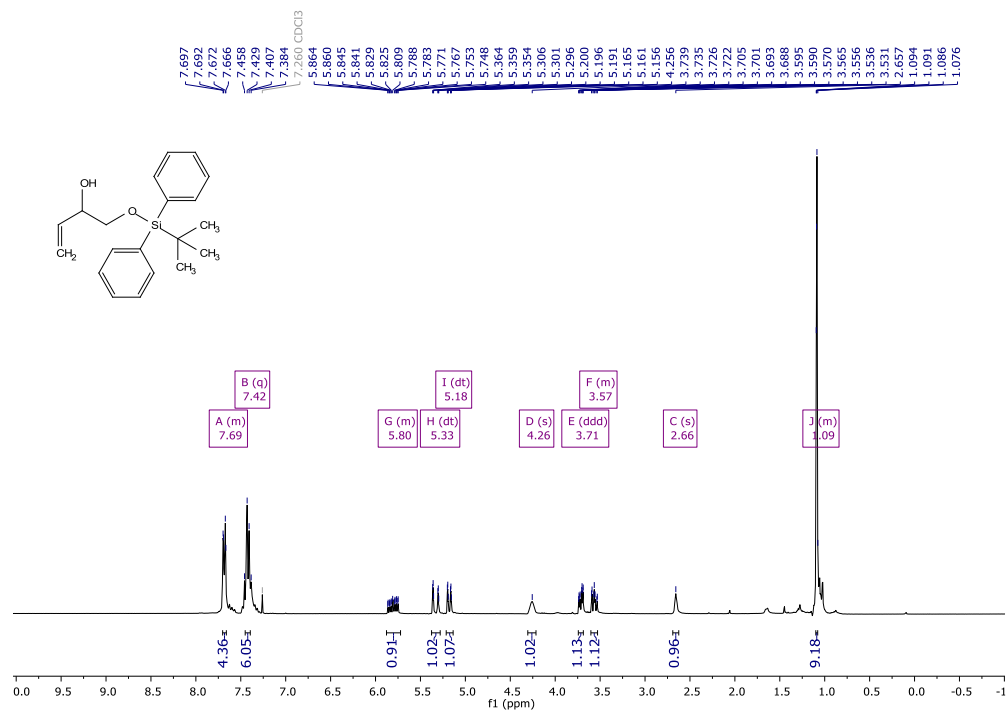
(*R*)-1-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)but-3-en-2-ol (163**)**



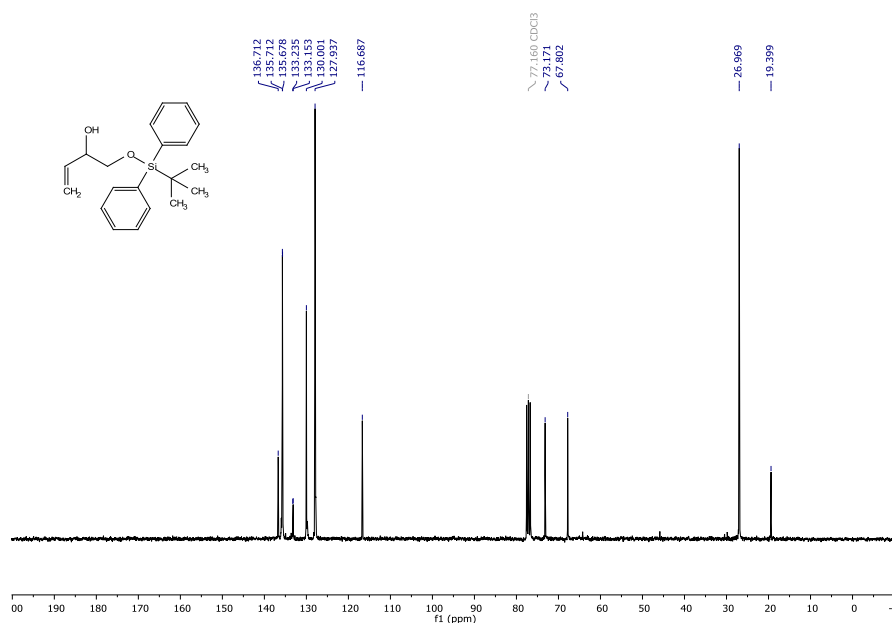
A una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio (9.7 g, 47.5 mmol) en THF anhidro (153 mL), a -40°C y bajo atmósfera de N_2 , le fue adicionado lentamente *n*-BuLi (17 mL, solución 2.5 M en hexanos). Después de agitar por 30 min, una solución de **222** (5.5 g, 17.6 mmol) en THF anhidro (76 mL) fue transferida vía cánula al matraz de reacción. A la mezcla resultante se le dejó llegar a 0°C y se agitó toda la noche. Finalizada la reacción, se adicionó solución acuosa saturada de NH_4Cl (80 mL) y la

mezcla se extrajo con Et₂O (3 × 100 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash (sílica gel; hexano/AcOEt/tolueno 199.8:0.1:0.1) para obtener 8 g (82%) del alcohol alílico **163** como un aceite amarillo claro.

¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.66 (m, 4H), 7.46 – 7.39 (m, 6H), 5.86 – 5.75 (m, 1H), 5.33 (dt, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.18 (dt, *J* = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 4.26 (sa, 1H), 3.71 (ddd, *J* = 10.1, 3.8, 1.3 Hz, 1H), 3.57 (ddd, *J* = 17.7, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 2.66 (sa, 1H), 1.09 (m, 9H). **¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃)** δ 136.7, 135.7, 133.2, 133.1, 130.0, 127.9, 116.7, 73.2, 67.8, 27.0, 19.4. **IR (FTIR-ATR, cm⁻¹)** = 3071.7, 2930.9, 2858.0, 1472.2, 1427.7, 1104.9, 988.8, 925.7, 822.6, 699.3. **MS (DART): *m/z*** (M+NH₄)⁺ calculada para C₂₀H₃₀NO₂Si⁺ = 344.2045. Encontrada = 330.1894 (M+NH₄)⁺. **[α]_D²⁰** = + 3.9 (*c* = 1.02, CHCl₃).

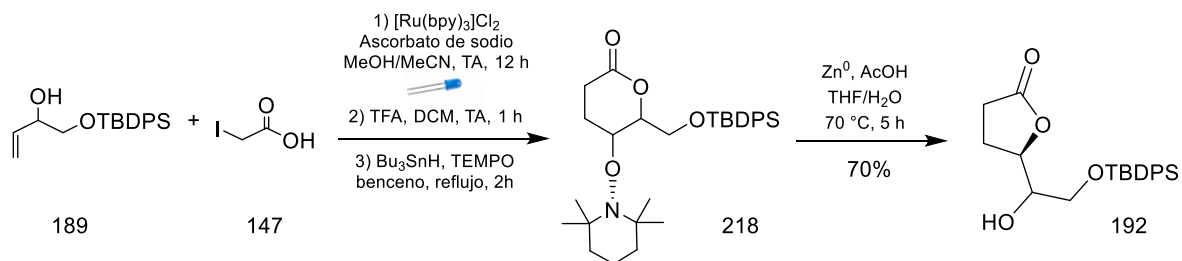


Espectro 8. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) del compuesto (*R*)-1-(*tert*-butildifenilsililoxy)but-3-en-2-ol (**163**).



Espectro 9. RMN ¹³C (76 MHz, CDCl₃, δ ppm) del compuesto (*R*)-1-(*tert*-butildifenilsililoxy)but-3-en-2-ol (**163**).

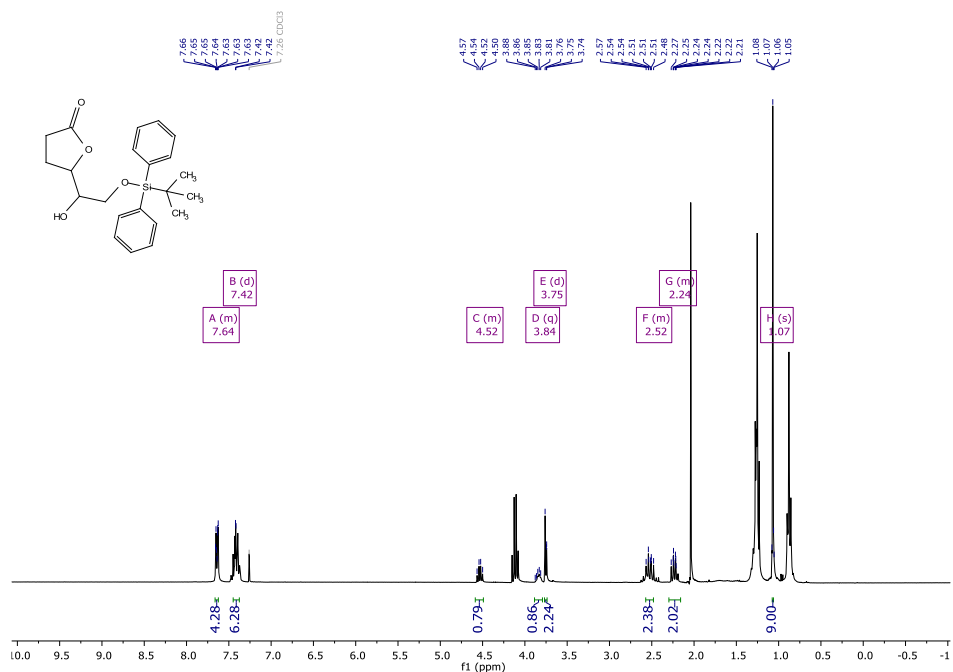
5-(2-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxietil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (192)



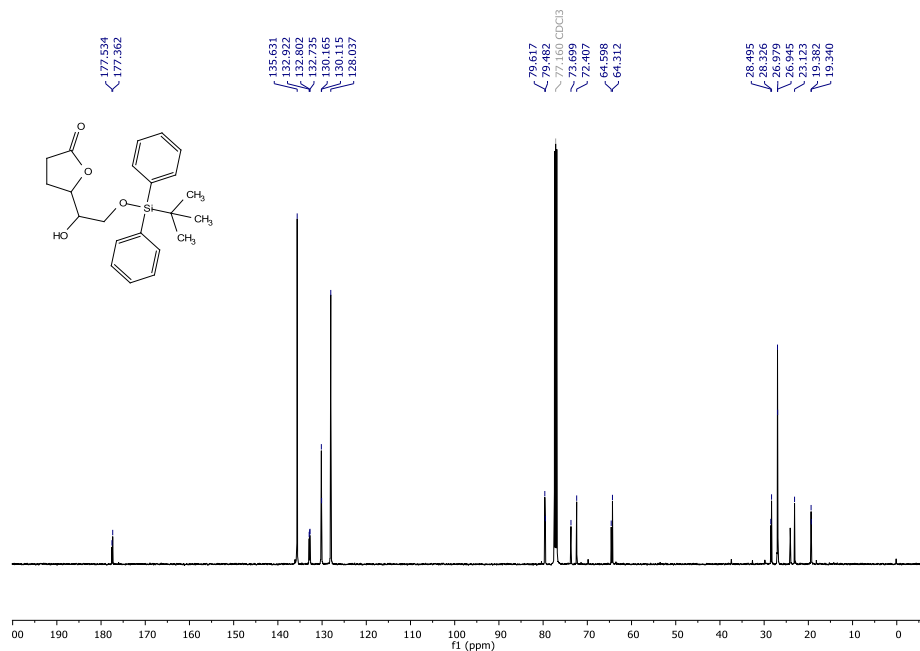
En un matraz bola A se adicionó MeCN (1.4 mL) y MeOH (1.4 mL) y se selló con un septum de goma. El sistema se congeló con nitrógeno líquido y se purgó con una bomba de vacío hasta que el disolvente se descongelara totalmente. El procedimiento de desoxigenación se repitió hasta que no se observó burbujeo dentro del sistema; enseguida, se saturó con atmósfera de nitrógeno. Por separado, en un matraz bola B se adicionó el alcohol alílico **189** (0.2 g, 0.61 mmol), ácido yodoacético **147** (0.34 g, 1.84 mmol) y ascorbato de sodio (0.24 g, 1.23 mmol), sellados con un septum de goma y congelados con nitrógeno líquido. Se realizó una purga con una bomba de vacío. Posteriormente, al matraz bola B se le adicionó el fotocatalizador [Ru(bpy)₃]Cl₂·6H₂O (9.2 mg, 2 %), se selló con el septum de goma y parafilm, se congeló con nitrógeno líquido y se purgó con una bomba de vacío. Finalmente, el matraz A se transfirió al matraz B vía cánula, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada toda la noche bajo irradiación de luz LED azul a temperatura ambiente. Posteriormente, el disolvente fue removido al vacío y el residuo fue filtrado por una capa delgada de celita y ésta fue lavada con DCM. El disolvente se removió a presión reducida, se disolvió una vez más en DCM (6.7 mL) y se le agregó ácido trifluoroacético (20%). Después de agitar a temperatura ambiente por 7 h, la reacción se terminó adicionando solución saturada

de Na₂CO₃ hasta llegar a pH 7. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 60 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron a presión reducida. El crudo de reacción (0.8 g, 1.62 mmol) se disolvió en benceno (18 mL) y se le adicionó TEMPO (0.76 g, 4.85 mmol). Esta solución fue burbujeada con N₂ y se agregó Bu₃SnH (0.22 ml, 1.94 mmol). La mezcla de reacción resultante se mantuvo en reflujo bajo atmósfera de N₂ por una hora y después se agregó otra porción de Bu₃SnH (0.22 ml, 1.94 mmol). El reflujo se mantuvo por una hora más. El disolvente fue removido al vacío y el crudo de reacción de la lactona **218** (0.8 g, 1.62 mmol) se disolvió en AcOH/THF/H₂O 3:1:1 (1.8 mL) y se le fue adicionado polvo de Zn⁰ (6 g). La suspensión resultante fue agitada a 70 °C por 5 h. La reacción fue terminada agregando solución saturada de Na₂CO₃ hasta alcanzar pH 7. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (sílica gel; hexano/AcOEt, 93:7) para obtener 0.44 mg (70%) de una mezcla inseparable de diastereoisómeros de la lactona **192** como un aceite amarillo.

¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.62 (m, 4H), 7.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 6H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 3.84 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.64 – 2.41 (m, 2H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 1.07 (s, 9H). **¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃)** δ 177.5, 177.2, 135.6, 132.9, 132.8, 132.7, 130.1, 130.0, 128.0, 79.6, 79.5, 73.7, 72.4, 64.6, 64.3, 28.5, 28.3, 27.0, 26.9, 24.1, 23.1, 19.4, 19.3.

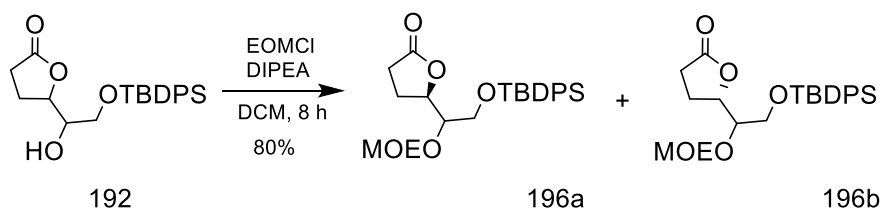


Espectro 10. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) del compuesto 5-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxi-etil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (192).



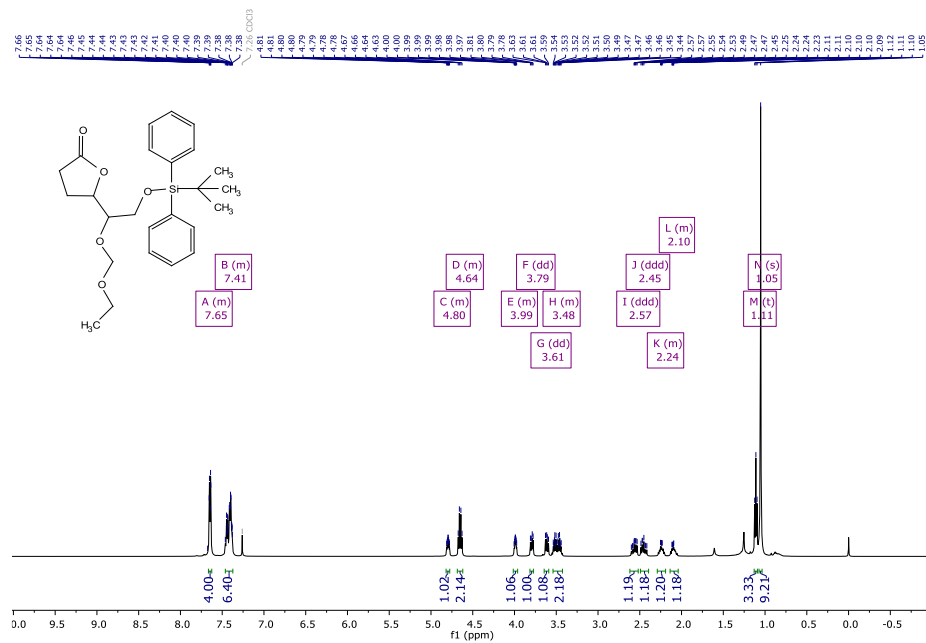
Espectro 11. RMN ¹³C (76 MHz, CDCl₃, δ ppm) del compuesto 5-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxi-etil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (192).

5-(2,2-Dimetil-3,3-difenil-4,7,9-trioxa-3-silaundecan-6-il)dihidrofuran-2(3H)-ona (196a/b).

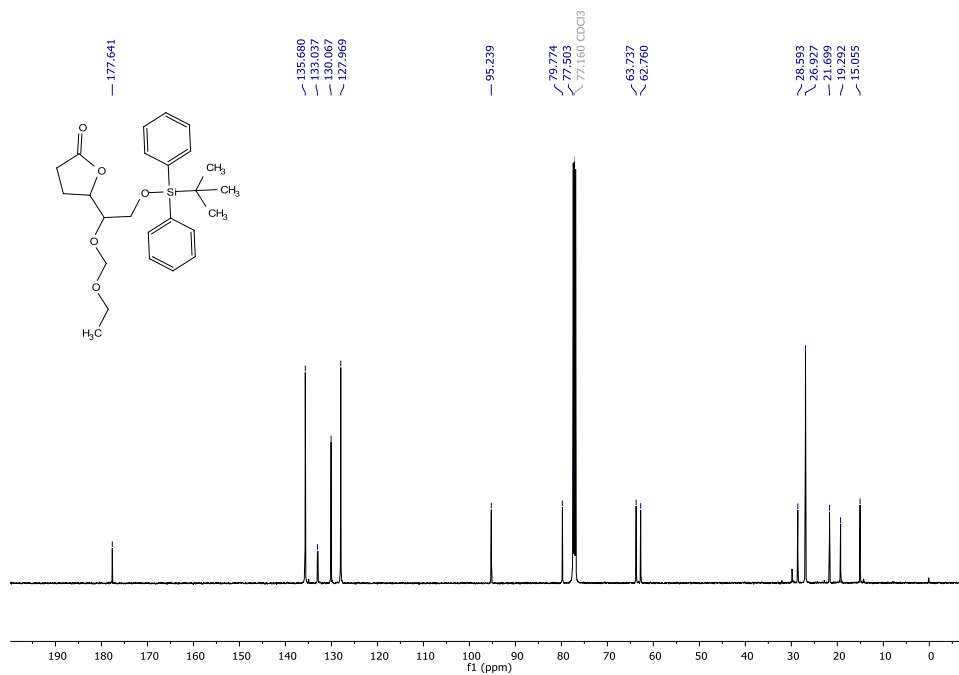


A una solución en agitación de la lactona **192** (1.5 g, 3.9 mmol) y DIPEA (1.36 mL, 7.8 mmol) en DCM seco (19 mL) a temperatura ambiente se agregó clorometil éter (0.54 mL, 5.9 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo por 8 h. Finalizada la reacción, se adicionó agua y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (silica gel; hexano/AcOEt, 92:8) obteniendo 1.38 g (80%, 3.01 mmol) de las lactonas **196a/b** como un aceite incoloro, y como una mezcla separable de diastereoisómeros (1:1).

¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) 22a: δ 7.67 – 7.62 (m, 4H), 7.47 – 7.37 (m, 6H), 4.82 – 4.77 (m, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 2H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.8, 5.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.8, 7.0 Hz, 1H), 3.56 – 3.42 (m, 2H), 2.57 (ddd, *J* = 17.8, 10.2, 6.4 Hz, 1H), 2.45 (ddd, *J* = 17.6, 10.3, 7.0 Hz, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). **¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃)** δ 177.5, 135.6, 132.9, 129.9, 127.8, 95.1, 79.7, 77.4, 63.6, 62.6, 28.5, 26.8, 21.6, 19.2, 14.9.

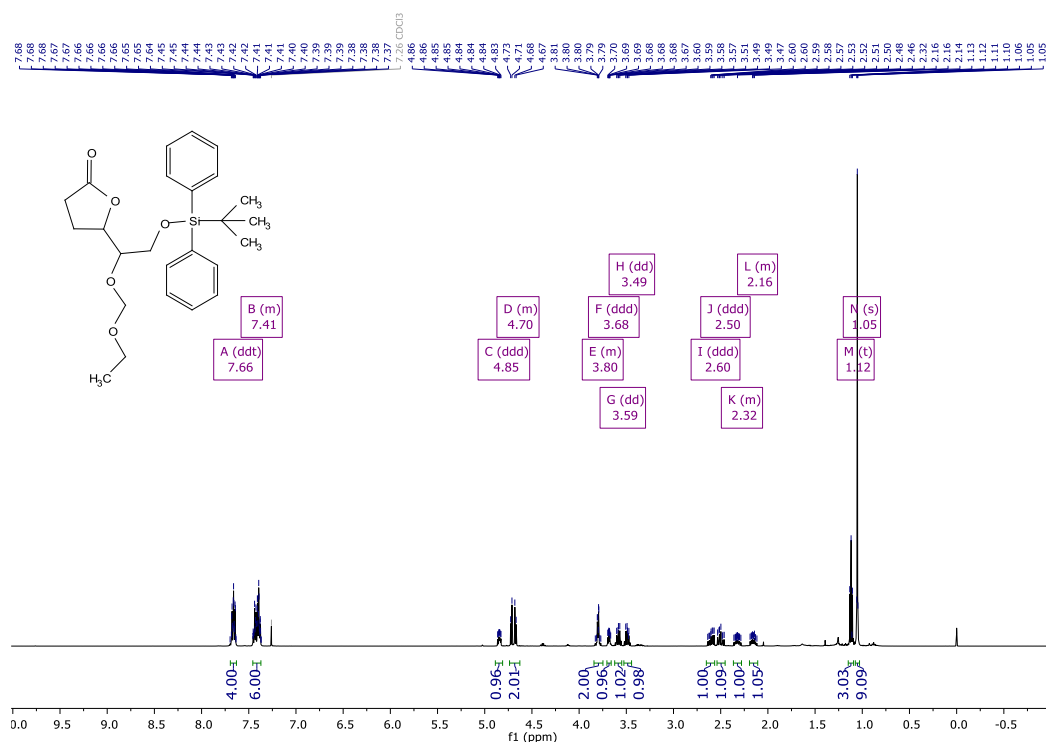


Espectro 12. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) del compuesto 5-(2,2-dimetil-3,3-difenil-4,7,9-trioxa-3-silaundecan-6-il)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**196a**).

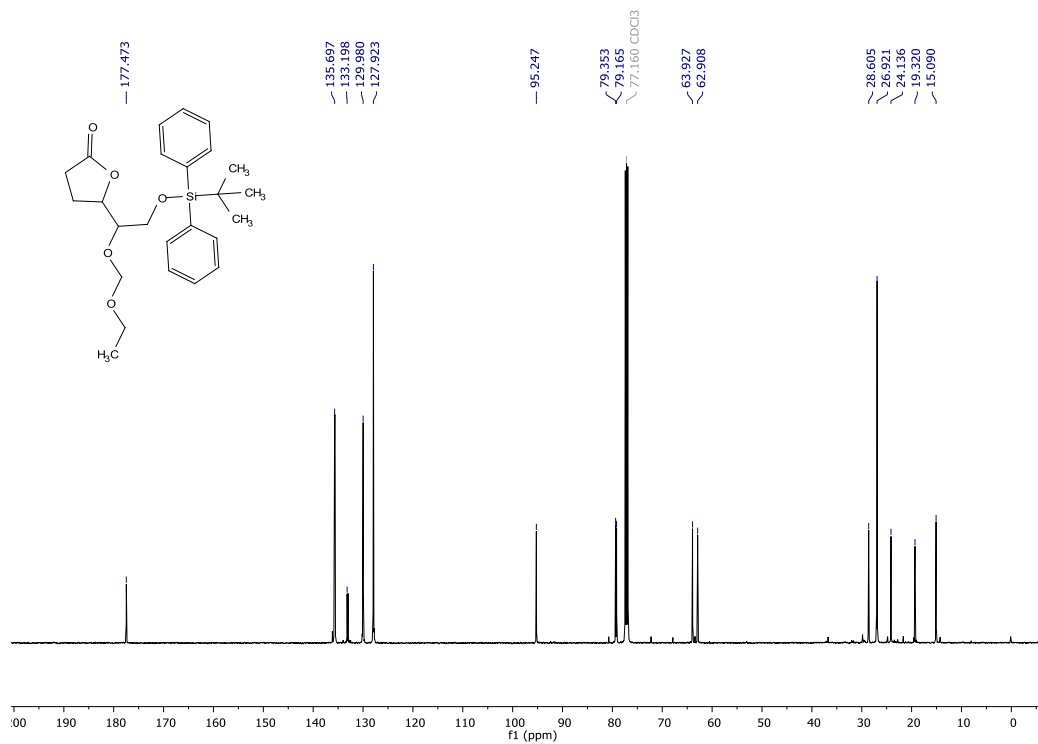


Espectro 13. RMN ^{13}C (76 MHz, CDCl_3 , δ ppm) del compuesto 5-(2,2-dimetil-3,3-difenil-4,7,9-trioxa-3-silaundecan-6-il)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**196a**).

¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) 22b: δ 7.66 (ddt, *J* = 9.5, 6.5, 1.6 Hz, 4H), 7.46 – 7.37 (m, 6H), 4.85 (ddd, *J* = 7.8, 6.1, 3.6 Hz, 1H), 4.73 – 4.66 (m, 2H), 3.83 – 3.77 (m, 2H), 3.68 (ddd, *J* = 6.6, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 17.7, 10.1, 6.3 Hz, 1H), 2.50 (ddd, *J* = 17.5, 10.0, 7.2 Hz, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). **¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃)** δ 177.5, 135.7, 135.6, 133.2, 133.0, 129.9, 127.9, 95.2, 79.3, 79.2, 63.9, 62.9, 28.6, 26.9, 24.1, 19.3, 15.1.

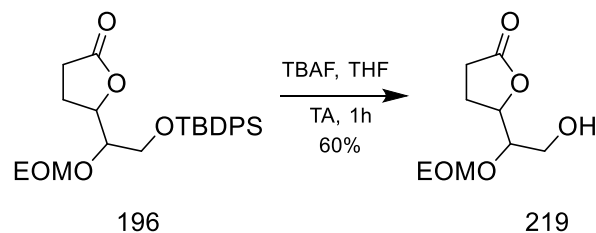


Espectro 14. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) del compuesto 5-(2,2-dimetil-3,3-difenil-4,7,9-trioxa-3-silaundecan-6-il)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**196b**).



Espectro 15. RMN ^{13}C (76 MHz, CDCl_3 , δ ppm) del compuesto 5-(2,2-dimetil-3,3-difenil-4,7,9-trioxa-3-silaundecan-6-il)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**196b**).

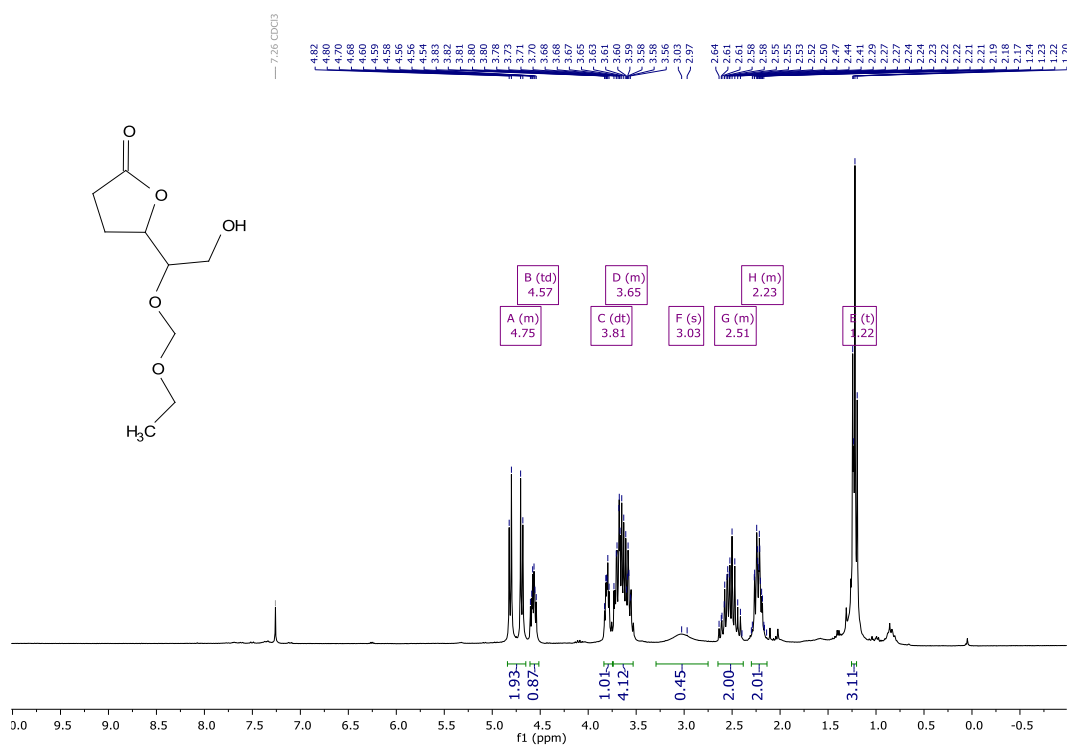
5-(1-(Etoximetoxi)-2-hidroxi-etil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**219**)



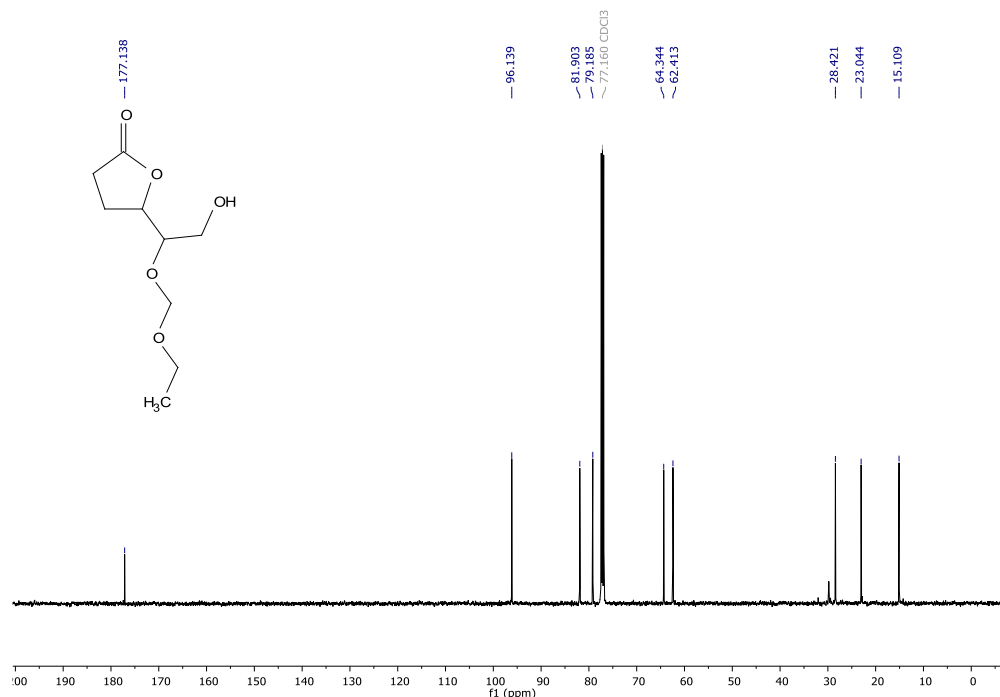
A una solución de la lactona **196** (50 mg, 0.11 mmol) en THF anhidro (0.85 ml) a -10 °C se le agregó TBAF (0.12 ml, 1 M en THF, 1.12 mmol) en agitación y se dejó llevar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se trató con agua y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

flash (sílica gel; hexano/AcOEt, 90:10 a 60:40) para obtener 14 mg (60%) de la lactona **219** como un aceite opaco.

$^1\text{H NMR}$ (301 MHz, CDCl_3) δ 4.85 – 4.65 (m, 2H), 4.57 (td, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.81 (dt, $J = 6.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.74 – 3.51 (m, 4H), 3.03 (s, 1H), 2.65 – 2.38 (m, 2H), 2.30 – 2.13 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ 177.1, 96.1, 81.9, 79.2, 64.3, 62.4, 28.4, 23.0, 15.1.

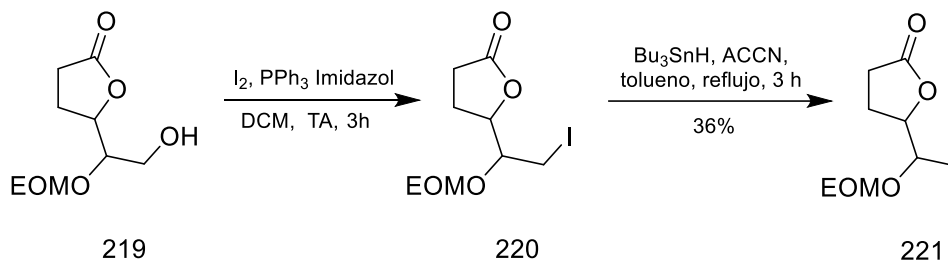


Espectro 16. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm) del compuesto 5-(1-(etoximetoxi)-2-hidroxi-etil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**219**).



Espectro 17. RMN ^{13}C (76 MHz, CDCl_3 , δ ppm) del compuesto 5-(1-(etoximetoxi)-2-hidroxietyl)dihidrofuran-2(3H)-ona (**219**).

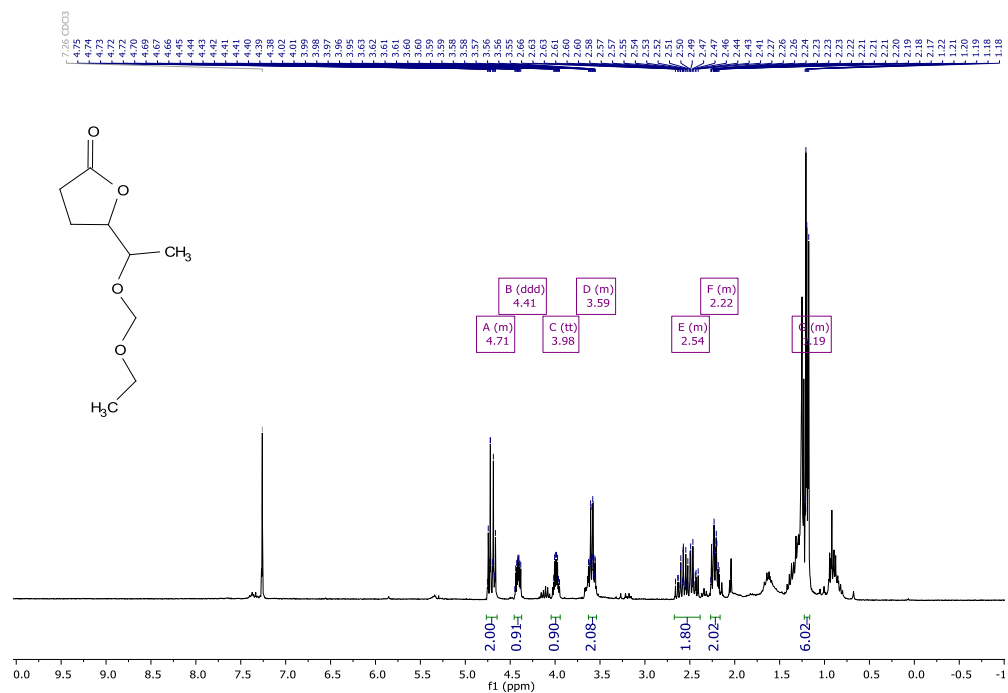
5-(1-(Etoximetoxi)etyl)dihidrofuran-2(3H)-ona (221**)**



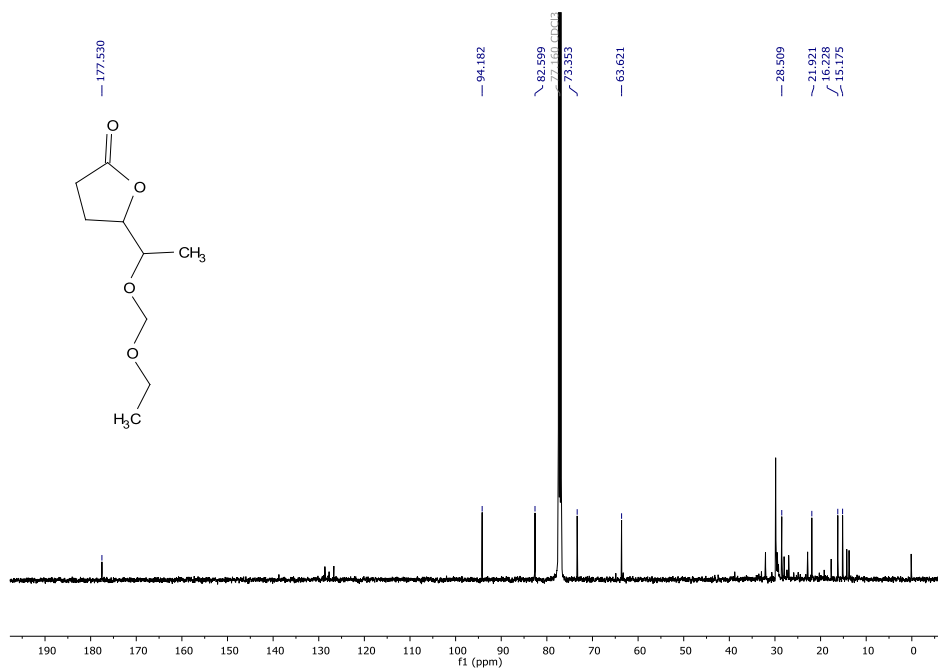
La lactona **219** (0.19 g, 0.95 mmol), trifenilfosfina (0.38 g, 1.47 mmol) e imidazol (0.22 g, 3.23 mmol) fueron colocados en un matraz bola y disueltos en DCM anhidro (16 ml). A la mezcla resultante se le agregó I_2 (0.36 g, 1.47 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 h. La reacción se terminó adicionando solución saturada de tiosulfato de sodio (10 mL). La agitación se

mantuvo hasta la desaparición el color café oscuro y la formación de una suspensión. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 mL), La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El crudo de reacción de la lactona **220** (0.19 g, 0.60 mmol) se disolvió en tolueno (5 mL) se burbujeó N₂ y se llevó a reflujo bajo atmósfera de N₂. Después, se adicionó Bu₃SnH (0.37 ml, 1.39 mmol) y ACCN (10 %) 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 (sílica gel; hexano a hexano/AcOEt, 80:20) para obtener 40 mg (36%) de la lactona **221** como un aceite amarillo.

¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 4.77 – 4.63 (m, 2H), 4.41 (ddd, *J* = 7.4, 6.3, 3.5 Hz, 1H), 3.98 (tt, *J* = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 2.67 – 2.40 (m, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 1.22 – 1.17 (m, 6H). **¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃)** δ 177.5, 94.2, 82.6, 73.3, 63.6, 28.5, 21.9, 16.2, 15.2.



Espectro 18. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) del compuesto 5-(1-(etoximetoxi)etil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**221**).



Espectro 19. RMN ¹³C (76 MHz, CDCl₃, δ ppm) del compuesto 5-(1-(etoximetoxi)etil)dihidrofuran-2(3H)-ona (**221**).

3.8 Referencias

69. Numata, A.; Hokimoto, K.; Takemura, T.; Fukui, S. *Appl. Entomol. Zool.* **1983**, *18*, 129-131.
70. Numata, A.; Hokimoto, K.; Takemura, T.; Katsuno, T.; Yamamoto, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2815-2820.
71. Hollenbeak, K.H; Kuehne, M.E. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2307-2316.
72. Buchanan, M.S; Hashimoto, T.; Takaoka, S.; Asakawa Y. *Phytochem.* **1995**, *40*, 1251-1257.
73. Mazur, M.; Masłowiec, D. *Antibiotics* **2022**, *11*, 1327.
74. Hjelmgaard, T.; Persson, T.; Rasmussen, T. B.; Givskov, M.; Nielsen, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3261-3271.
75. Cimmino, A.; Scafato, P.; Mathieu, V.; Ingels, A.; D'Amico, W.; Pisani, L.; Evidente, A. *Nat. Prod. Communications.* **2016**, *11*, 1471- 1474.
76. Fujisawa, T.; Kojima, E.; Sato, T. *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 2227-2228.
77. Sánchez-Sancho, F.; Valverde, S.; Herradón, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3209-3246.
78. Singh, R. P.; Foxman, B. M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9558-9560.
79. Ono, M.; Kato, K.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 464-470.