



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ESTUDIO SINTÉTICO DE LA CITOSPOLIDA Q

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. René Eduardo Campos González

TUTOR

Dr. Alejandro Cordero Vargas
Instituto de Química, UNAM

Ciudad de México, Abril 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Estudio Sintético de la Citospolida Q

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. René Eduardo Campos González



Ciudad de México, 2024

HONORABLE JURADO

PRESIDENTE	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
VOCAL	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
VOCAL	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
VOCAL	Dr. Silvano Cruz Gregorio	BUAP
SECRETARIO	Dr. Luis Angel Polindara García	Instituto de Química, UNAM

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorio 2-2, Departamento de Química Orgánica, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. Alejandro Cordero Vargas, con el apoyo económico proporcionado por el CONAHCYT (CVU 970808).

DIVULGACIÓN

Parte de los resultados obtenidos fueron presentados en los siguientes eventos:

- Simposio interno del Instituto de Química, Diciembre 2022.
- Simposio de Innovación Científica y Tecnológica Merck, Junio 2023.
- Simposio online LatinXChem, Octubre 2023.
- Simposio interno del Instituto de Química, Diciembre 2023.

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por brindar las instalaciones y recursos para poder realizar mis estudios de posgrado.

Al **Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT)**, por la beca otorgada durante mis estudios de Maestría (CVU 970808).

A todo el personal que forma parte del **Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM**, por su disposición y ayuda a lo largo de este proceso.

Al **Instituto de Química de la UNAM**, por abrirme las puertas de sus instalaciones y servicios para desarrollar este trabajo.

Al **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, por la oportunidad de integrarme a su grupo de investigación y compartirme todas sus valiosas enseñanzas.

A todo el **equipo de técnicas y técnicos académicos** del Instituto de Química de la UNAM, por las capacitaciones, asesorías y su constante y eficaz apoyo en los servicios de técnicas espectrométricas y espectroscópicas: Q. María de los Ángeles Peña González, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, Dra. Beatriz Quiroz García, Dra. Adriana Romo Pérez, Q.F.B María del Rocío Patiño Maya, Dra. María del Carmen García González, M. en C. Héctor Ríos Olivares.

Al **Honorable Jurado**, por su valiosa contribución y revisión detallada de esta tesis.

DEDICATORIA

A mi familia: mis padres, Wendy A. González Muciño y René E. Campos Silva; mi hermano, Erick Campos González; y mis gatos, Carboncita y Macchiato. Este trabajo es reflejo de su amor y apoyo.

A mis mejores amigos: Gonzalo Osnaya, Víctor Ramírez y Luis Silva. Llevo en el corazón todos los buenos momentos y sus grandes consejos.

A mis compañeros del Instituto de Química: Derek Mota, Luis Vázquez, Arely Solís, Jorge Victoria, Diego Espejel, Manuel Pastrana y Jazmín García. Hicieron de mi estadía una experiencia muy agradable.

A todos mis amigos cercanos.

A la música. A Richard D. James.

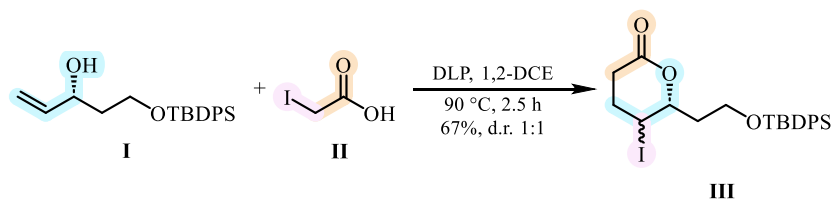
CONTENIDO

Resumen	1
Abstract	2
1. Antecedentes	3
1.1. Síntesis de tetrahidrofuranos (THF)	3
1.1.1. Formación de enlace C3–C4: Ciclación radicalaria	5
1.1.2. Formación de enlace C3–C4: Cicloisomerización mediada por metales	5
1.1.3. Formación de enlace C2,5–O: Apertura de epóxidos	5
1.1.4. Formación de enlace C2,5–O: Sustitución de halógenos	6
1.1.5. Formación de enlaces C–C y C2,5–O: Cicloadición [3+2]	6
1.1.6. Otras síntesis de THF: Adición nucleofílica sobre intermediarios oxonio	7
1.2. Síntesis de γ-lactonas	8
1.2.1. Formación de enlace C2–O: Oxidación de 1,4-dioles mediada por metales	9
1.2.2. Formación de enlace C5–O: Catálisis fotoredox	9
1.2.3. Formación de enlace C3–C4: Secuencia de inserción C–H/olefinación	10
1.2.4. Formación de enlaces C3–C4 y C5–O: Adición Radicalaria por Transferencia de Átomo (ATRA)	11
1.2.5. Formación de enlaces C4–C5 y C2–O: Cicloadición [3+2]	12
1.3. Síntesis previas de la citospolida Q	12
1.3.1. Síntesis total de la citospolida Q por Ehrlich y Stark	12
1.3.2. Síntesis total de la citospolida Q por Chatterjee, Mandal y Goswami	13
2. Objetivos	14
3. Propuesta sintética	14
4. Resultados y discusión	15
5. Conclusiones	25
6. Perspectivas	25
7. Consideraciones experimentales generales	26
8. Procedimiento experimental	26
9. Referencias	34

Resumen

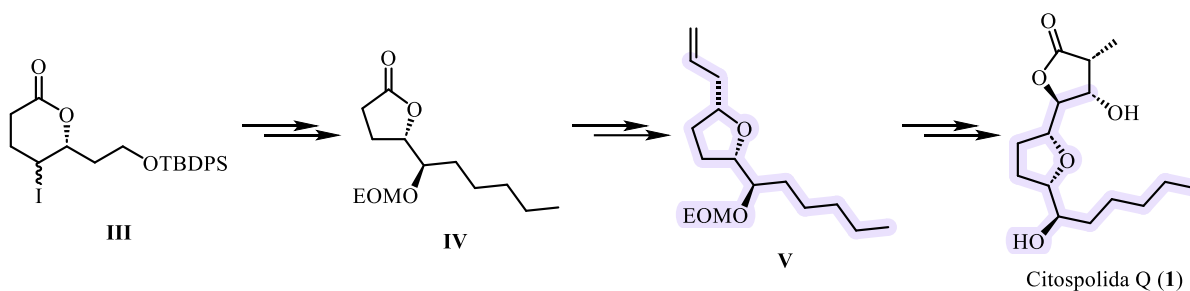
La síntesis de productos naturales, que implica la construcción de estructuras moleculares complejas mediante transformaciones orgánicas, se considera a menudo uno de los campos más exigentes y gratificantes de las ciencias químicas.^{1,2}

En el presente trabajo, se muestra una aproximación a la síntesis de la citospolida Q (**1**), una molécula natural de interés con propiedades citotóxicas. El proceso comienza con la elaboración de una δ -lactona yodada **III**, abordada a través de la Adición Radicalaria por Transferencia de Átomo (ATRA) (**Esquema A**).



Esquema A. Construcción del núcleo de yodo δ -lactona a través de la reacción ATRA.

Mediante una serie de pasos sintéticos, se transformó la yodolactona **III** en la γ -lactona correspondiente **IV**, que sirvió como estructura base para la construcción estereoselectiva del tetrahidrofurano presente en el intermediario avanzado clave **V** y en el producto natural **1** (**Esquema B**).

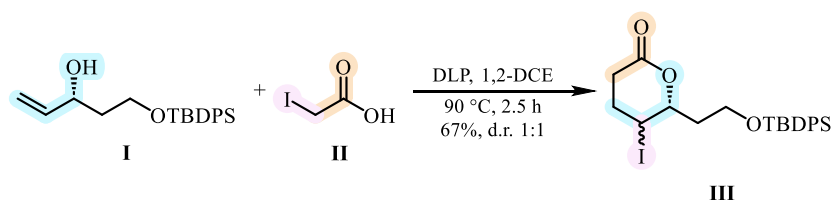


Esquema B. Aproximación a la citospolida Q (**1**).

Abstract

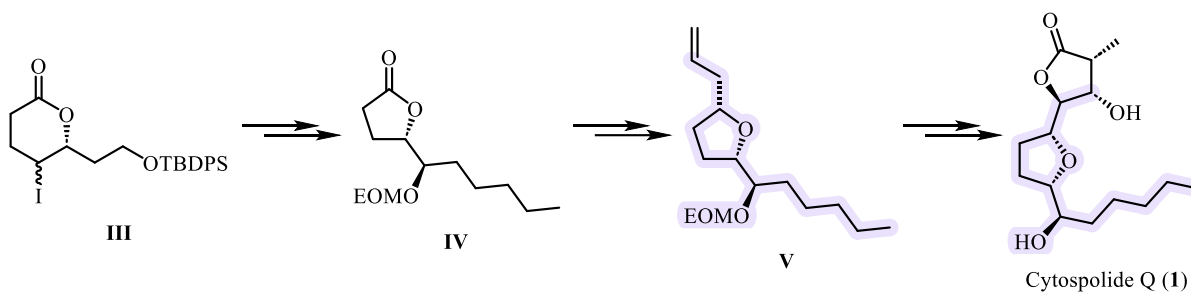
The synthesis of natural products, involving the construction of complex molecular structures through organic transformations, is often considered one of the most challenging and rewarding fields in the chemical sciences.^{1,2}

In the context of this research, a detailed approach to the synthesis of cytospolide Q (**1**), a molecule of natural origin with cytotoxic properties, is presented. The synthetic pathway commences with the preparation of an iodinated δ -lactone **III**, addressed through Atom-Transfer Radical Addition (ATRA) (**Scheme A**).



Scheme A. Formation of the iodinated δ -lactone core via Atom-Transfer Radical Addition (ATRA) reaction.

Through a series of synthetic steps, iodolactone **III** was transformed into the corresponding γ -lactone **IV**, serving as the foundational structure for the stereoselective construction of the tetrahydrofuran moiety present in both the key intermediate **V** and the natural product **1** (**Scheme B**).

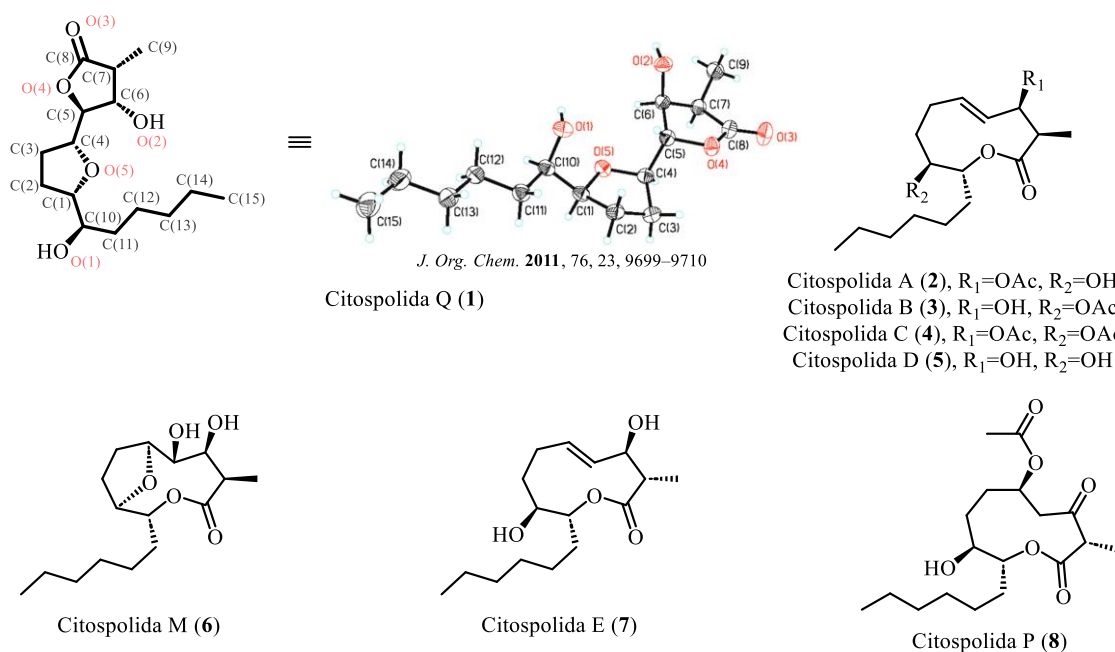


Scheme B. Synthetic approach to cytospolide Q (**1**).

1. Antecedentes

Las citospolidas son un grupo de nonanolidas, aisladas por Zhang y colaboradores en 2011 a partir del hongo endófito *Cytospora sp.*³⁻⁵ Estas moléculas han exhibido propiedades citotóxicas en diversas cepas celulares de cáncer en seres humanos. En específico, la citospolida Q (**1**) ha mostrado actividad citotóxica frente a adenocarcinoma pulmonar, células de cáncer de colon y cáncer de hígado (**Esquema 1**).

Desde una perspectiva estructural, **1** presenta un esqueleto único de 15 carbonos en donde coexisten un anillo de tetrahidrofurano (THF) y una γ -butirolactona. Su estructura, así como la estereoquímica absoluta de esta molécula fueron determinadas y confirmadas mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal (**Esquema 1**).^{5,6}

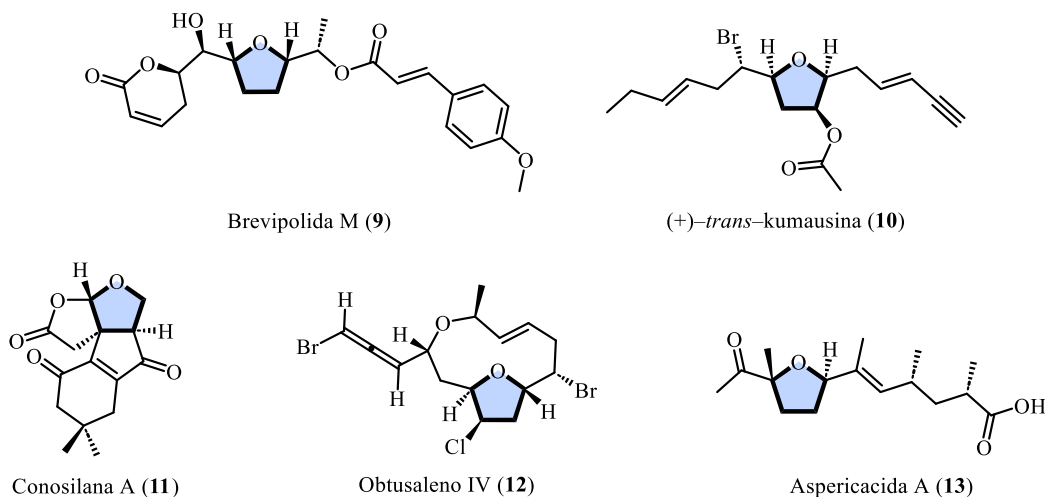


Esquema 1. Citospolidas A–E, M, P, Q.

Hasta ahora, sólo dos síntesis totales de la citospolida Q (**1**) han sido reportadas: en 2016 por el grupo de Stark implementando como paso clave la transesterificación intramolecular de la citospolida M (**6**) bajo condiciones suaves (**Esquema 17**);⁷ y en 2018 por el grupo de Goswami efectuando una cascada de cicloeterificación–lactonización como paso fundamental de su síntesis (**Esquema 18**).⁶

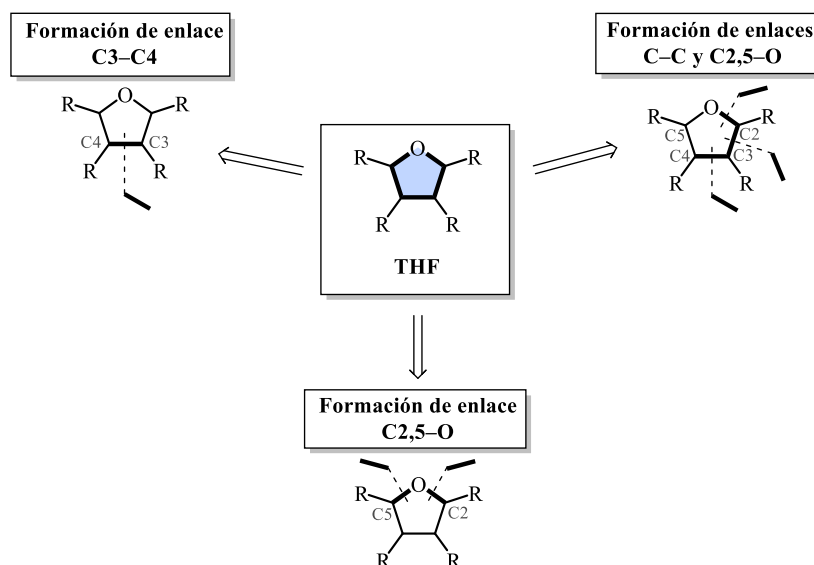
1.1. Síntesis de tetrahidrofuranos (THF)

Los tetrahidrofuranos son estructuras presentes en una diversidad de compuestos naturales y otras moléculas biológicamente activas. Las unidades de tetrahidrofurano se encuentran en varias categorías de compuestos naturales tales como lignanos, poliéteres ionóforos y macrodiólidos, y presentan una amplia gama de actividades biológicas que abarcan propiedades antitumorales, antihelmínticas, antimaláricas, antimicrobianas y antiprotozoarias (**Esquema 2**).⁸



Esquema 2. Productos naturales que contienen el núcleo de tetrahidrofurano dentro de su estructura.

Estos compuestos bioactivos presentan tetrahidrofuranos en configuración *cis* o *trans*, además de contar con sustituyentes en el anillo cuyo número varía de uno a cuatro. Por ende, estos productos naturales han desempeñado un papel relevante en la investigación de la química orgánica y han impulsado el desarrollo de novedosos métodos sintéticos.⁹ Por ejemplo, se han implementado metodologías como reacciones intramoleculares de tipo S_N2 y S_N1 de nucleófilos hidroxilo con haluros de alquilo y otros grupos electrofílicos,^{10,11} adiciones intramoleculares de alcoholes a epóxidos,¹² cicloadiciones [3+2],¹³ hidroeterificación de alquenos,¹⁴ metátesis de olefinas,¹⁵ formación de enlace C–C vía radicales libres,¹⁶ entre otras. Todas estas metodologías se clasifican de acuerdo con la formación de los enlaces que dan lugar al THF, es decir, se catalogan como: 1) formación de enlace C3–C4, 2) formación de enlace C2,5–O y 3) formación simultánea de enlaces C–C y C2,5–O (**Esquema 3**), y en el presente texto se abordarán sólo algunas de ellas.

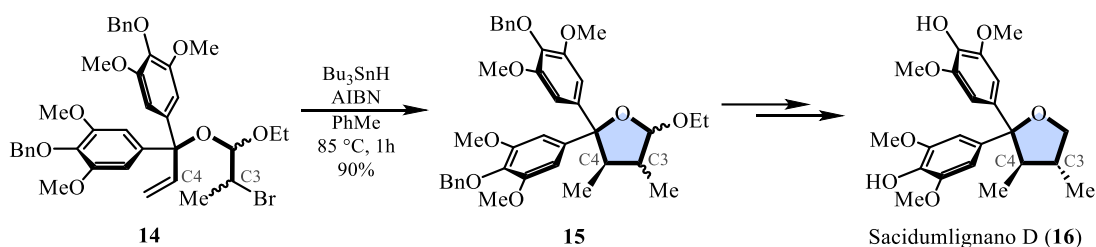


Esquema 3. Principales estrategias sintéticas para acceder al núcleo de THF.

1.1.1. Formación de enlace C3–C4: Ciclación radicalaria

Una de las metodologías más empleadas en la construcción de tetrahidrofuranos es la formación de enlaces carbono-carbono vía radicales libres, generalmente a partir de haloacetales (reacción de Ueno–Stork).¹⁷ En estos procesos se utilizan sistemas tales como TMS₃SiH o Bu₃SnH con AIBN o Et₃B,⁹ aunque también se implementan otros como InCl₂H o GaCl₂H con Et₃B.¹⁸

Una muestra distintiva de estas metodologías es la que utilizó el grupo de Wang en 2013 para la construcción del producto natural sacidumlignano D (**16**) a partir del haloacetal clave **14**, el cual fue transformado en **15** con un sistema de Bu₃SnH/AIBN (**Esquema 4**).¹⁹



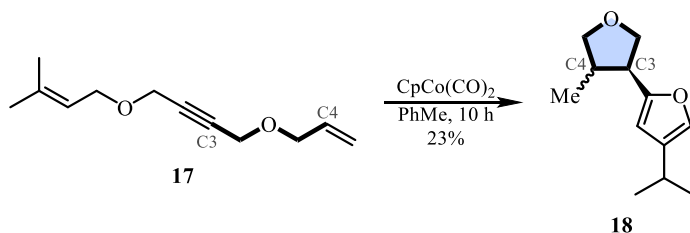
Org. Biomol. Chem. 2013, 11, 2498–2513

Esquema 4. Síntesis de THF vía una ciclación radicalaria.

1.1.2. Formación de enlace C3–C4: Cicloisomerización mediada por metales

La cicloisomerización catalizada por metales de transición ha emergido como una herramienta muy útil en los últimos años. Usualmente, estas reacciones se llevan a cabo entre éteres dialílicos o alilpropargílicos y se usan metales como paladio, rutenio, oro, platino, cobalto y rodio.²⁰

Esta cicloisomerización se ejemplifica con el trabajo de Vollhardt y colaboradores donde mediante una catálisis mediada por cobalto transforman el enino **17** en el THF **18** (**Esquema 5**).²¹



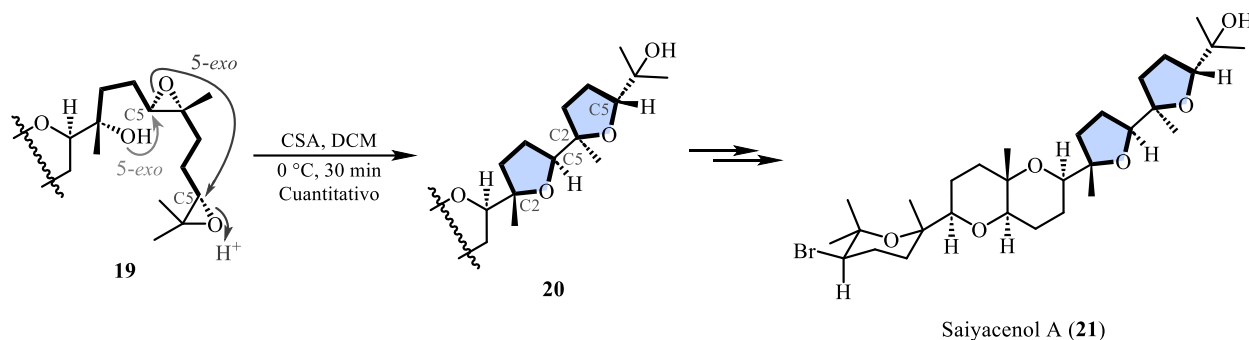
Synthesis 2021, 53, 4279–4289

Esquema 5. Síntesis de THF vía una cicloisomerización catalizada por cobalto.

1.1.3. Formación de enlace C2,5–O: Apertura de epóxidos

La apertura de epóxidos es una reacción ampliamente empleada en la síntesis total para la formación de unidades de tetrahidrofuranos. Esta estrategia, de hecho, posibilita la preconfiguración de los centros estereogénicos a través de reacciones de epoxidación asimétrica y, por lo general, sólo necesita condiciones ácidas o básicas a temperatura ambiente para inducir el proceso de ciclación.⁹ Estas reacciones fueron inicialmente estudiadas por el grupo de Kishi en 1978 con la síntesis de ionóforos.²²

Un ejemplo representativo de esta metodología se ilustra en la síntesis total del saiyacenol A (**21**) en 2022. En esta, se utiliza ácido canforsulfónico (CSA) en diclorometano (DCM) como disolvente a 0 °C por 30 minutos para llevar a cabo una apertura doble de epóxido–ciclación 5-*exo-tet*, dando como resultado la transformación del compuesto **19** al intermediario **20** para su eventual transformación en el saiyacenol A (**21**) (**Esquema 6**).²³



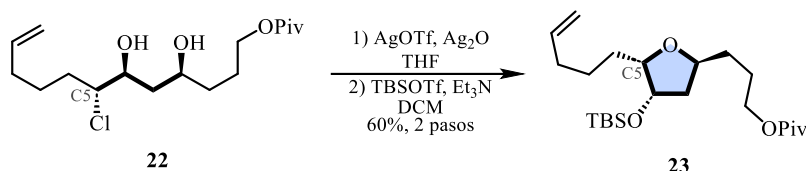
Chem Asian J. 2022, 17, e202101137

Esquema 6. Apertura de epóxidos para la síntesis de THF.

1.1.4. Formación de enlace C2,5-O: Sustitución de halógenos

Numerosos métodos tradicionales para la formación de éteres cíclicos involucran reacciones intramoleculares de tipo S_N2, en las cuales un grupo hidroxilo reacciona con un grupo saliente, como un haluro o un sulfonato, que está presente a la misma molécula.⁸ Para la construcción de tetrahidrofuranos, se utilizan generalmente γ -halohidrinan.²⁴

En 2023, Britton y su grupo de investigación utilizaron este tipo de transformación para la construcción del intermediario **23**, compuesto de relevancia para la posterior síntesis de la eribulina. En este ejemplo, la γ -halohidrina **22** se hace reaccionar con triflato de plata (AgOTf) y óxido de plata (Ag₂O) para construir el THF ya mencionado (**Esquema 7**).²⁵



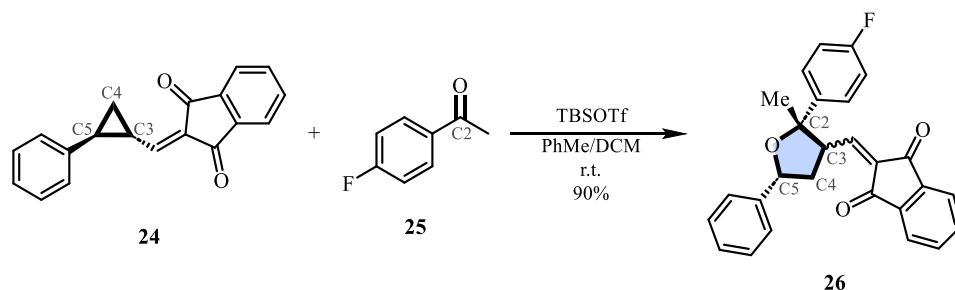
Nature Communications, 2023, 14, 1904

Esquema 7. Sustitución de halógeno para formación de THF.

1.1.5. Formación de enlaces C–C y C2,5–O: Cicloadición [3+2]

Las cicloadiciones 1,3-dipolares son una de las técnicas más efectivas y ampliamente empleadas en la síntesis de tetrahidrofuranos. Los ciclopropanos con grupos donantes y aceptores en posiciones vecinas son valiosos sintones para la generación de anillos tanto carbocíclicos como heterocíclicos, y esta estrategia ha tenido una aplicación extensiva en la síntesis de productos naturales.²⁶

Estas reacciones pueden ser efectuadas usando metales de transición,²⁷ o bien, ácidos de Lewis o Brønsted como es el caso del trabajo reportado por Werz, donde ciclopropanos activados como **24** se hacen reaccionar con la cetona **25**, o aldehídos, brindando así núcleos de THF **26** con rendimientos de buenos a excelentes (**Esquema 8**).²⁸

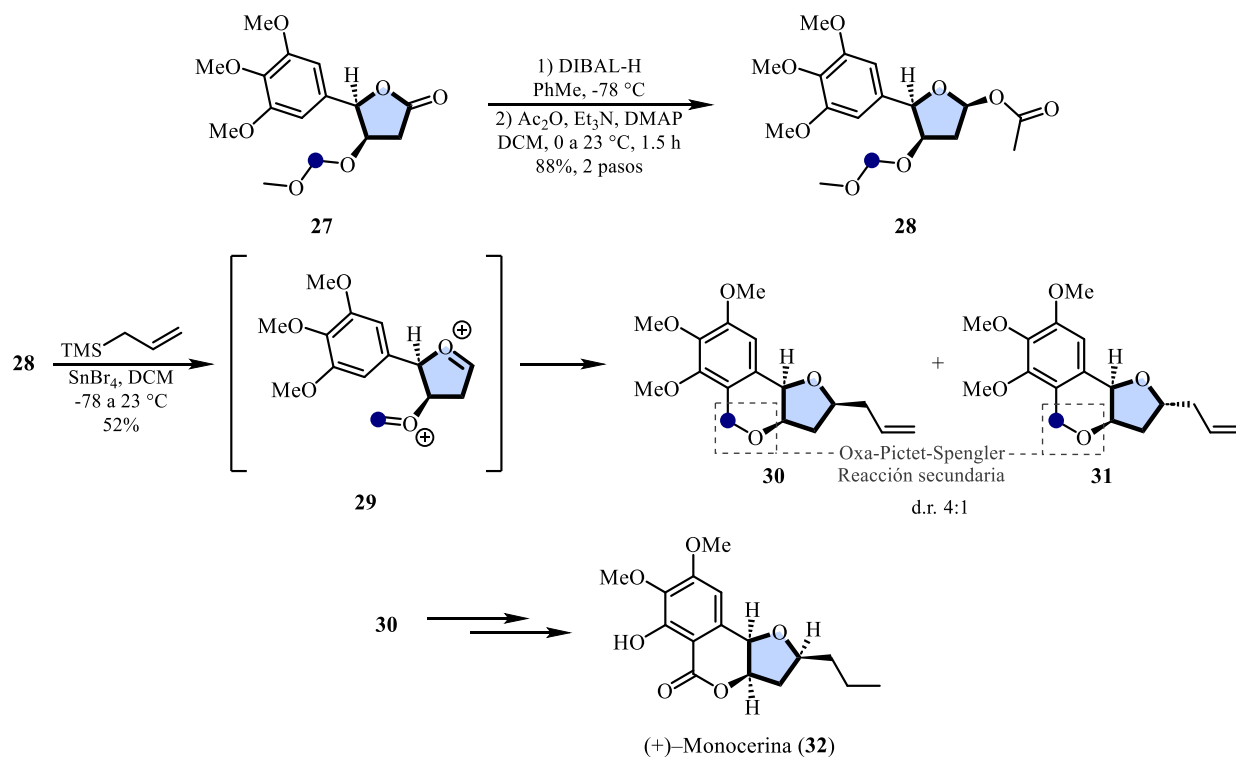


Angew. Chem. Int. Ed. **2023**, *62*, e2022143

Esquema 8. Síntesis de THF mediante una cicloadición [3+2].

1.1.6. Otras síntesis de THF: Adición nucleofílica sobre intermediarios oxonio

La incorporación de nucleófilos como los reactivos de Grignard, organosilanos y los enolatos de titanio a los iones oxocarbenio derivados de γ -lactoles, que a su vez son provenientes de γ -lactonas, se ha empleado extensivamente en la formación estereoselectiva de tetrahidrofuranos.⁸ Probablemente, el ejemplo más representativo de estas adiciones sea la reacción de Hosomi–Sakurai: la alilación estereoselectiva de iones oxocarbenio generados a partir de acetales y lactoles en presencia de un ácido de Lewis como TMSOTf, $TiCl_4$, $SnCl_4$, $BF_3 \cdot OEt_2$ o $ZnBr_2$.^{29,30}



J. Org. Chem. **2019**, *84*(10), 6191

Esquema 9. Síntesis de THF a partir de ion oxocarbenio.

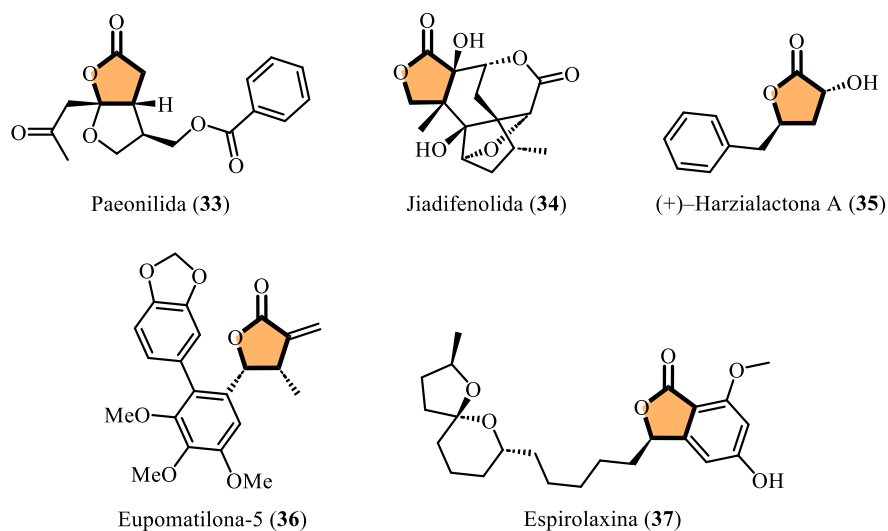
Un uso característico de esta última estrategia se ejemplifica en el trabajo reportado por Ghosh y Lee en 2019 para la síntesis total de la (+)-monocerina (**32**), quienes a partir de la γ -lactona **27**, generan el acetal **28**, que a su vez es transformado a los productos alilados **30** y **31** en una proporción diastereomérica 4:1 mediante la inserción de AlilTMS al intermediario oxocarbenio **29** mediado por el ácido de Lewis $SnBr_4$. Es importante señalar que otro oxocarbenio es generado en la misma molécula, específicamente en acetal del grupo protector

MOM (carbono azul), el cual es posteriormente atacado por el sistema aromático para dar lugar a la formación del nuevo ciclo (**Esquema 9**).³¹

1.2. Síntesis de γ -lactonas

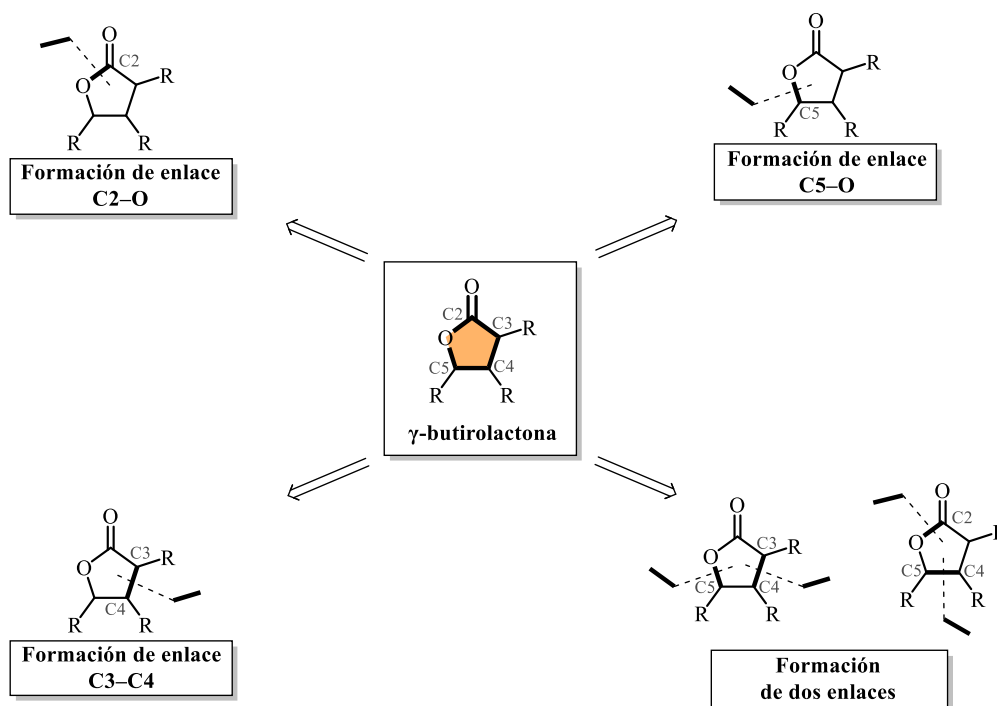
De acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC, las lactonas se definen como ésteres cíclicos de ácidos hidroxicarboxílicos, caracterizadas por presentar la unidad denominada 1-oxacicloalcan-2-ona.³² Estas son ejemplos destacados de metabolitos secundarios, gracias a sus notables actividades biológicas y complejas estructuras químicas. Asimismo, son compuestos sintetizados por una variedad de organismos, incluyendo plantas, bacterias, hongos, esponjas marinas y otros.³³

Las γ -lactonas, o γ -butirolactonas, son muy comunes en la naturaleza y se encuentran presentes en aproximadamente el 10% de todos los compuestos naturales. La mayoría de ellas exhiben un amplio espectro de actividades biológicas, que abarcan desde potentes propiedades antibióticas, antihelmínticas, antifúngicas, antitumorales, antivirales, antiinflamatorias y hasta efectos citostáticos, lo que las convierte en estructuras sumamente interesantes para el desarrollo de nuevos medicamentos. Debido a su amplia distribución en la naturaleza y su diversidad de propiedades biológicas, se ha prestado una gran atención a la síntesis de este tipo de anillos (**Esquema 10**).^{34,35}



Esquema 10. Productos naturales con γ -lactona dentro de su estructura.

El método de síntesis comúnmente empleado para obtener γ -butirolactonas implica la esterificación intramolecular, lo cual es especialmente conveniente cuando se trabaja con sustratos que contienen la funcionalidad de ácido γ -hidroxibutanoico. No obstante, han surgido numerosas estrategias sintéticas en función del descubrimiento de compuestos naturales o sintéticos que poseen lactonas biológicamente activas.³⁶ Como resultado, se han dirigido considerables esfuerzos hacia la creación de métodos sintéticos eficaces para la síntesis de γ -butirolactonas como ciclaciones fotoquímicas,³⁷ oxalilaciones mediadas por metales de transición,³⁸ halolactonizaciones de ácido pentenoico,³⁹ adiciones radicalarias por transferencia de átomo⁴⁰ y lactonizaciones carbonílicas,⁴¹ entre otras. Todas estas transformaciones obedecen y se clasifican de acuerdo con la formación del enlace de la lactona en cuestión, siendo así: 1) formación de enlace C2-O, 2) formación de enlace C5-O, 3) formación de enlace C3-C4 y 4) formación de dos enlaces (**Esquema 11**). Por razones prácticas, nos centraremos únicamente en algunos ejemplos de estas estrategias.

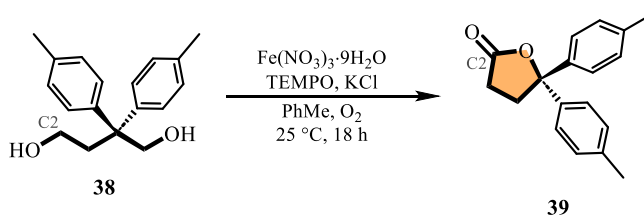


Esquema 11. Principales estrategias para la formación de enlaces para la obtención de γ -butirolactonas.

1.2.1. Formación de enlace C2-O: Oxidación de 1,4-dioles mediada por metales

La conversión oxidativa de 1,4-butanodiolos en γ -lactonas, empleando un sistema catalítico altamente efectivo, ha ocupado un lugar preeminente en la investigación e industria debido a sus notables ventajas. Además, es destacable que los 1,4-butanodiolos puedan obtenerse a partir de fuentes renovables, como la glucosa. Por consiguiente, no resulta sorprendente que numerosos grupos de investigación se hayan enfocado en la optimización de esta vía con el fin de lograr una mayor eficiencia y una menor huella ecológica en comparación con los métodos tradicionales.³⁶

Un ejemplo de esta metodología fue demostrado por Ma y colaboradores en 2023 empleando 1,4-butanodiolos funcionalizados para construir γ -lactonas mono- o di-sustituídas en C5, con rendimientos de buenos a excelentes, haciendo uso de un catalizador de Fe, TEMPO como cooxidante, KCl y tolueno (PhMe) como disolvente (**Esquema 12**).⁴²



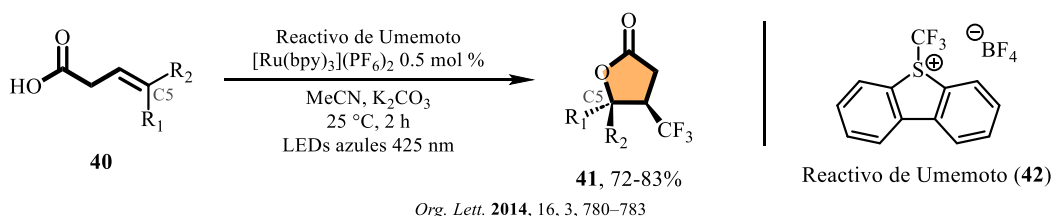
Chin. J. Chem. 2023, 41, 1963

Esquema 12. Oxidación de 1,4-dioles mediada por Fe.

1.2.2. Formación de enlace C5–O: Catálisis fotoredox

La aplicación de la catálisis fotoredox basada en la transferencia monoeléctrica, o de un solo electrón, (SET, por sus siglas en inglés) ha generado un gran interés en la comunidad de la química orgánica. Por ende, no es de extrañar que se haya llevado a cabo una extensa exploración de su uso en reacciones de formación de anillos, incluyendo la síntesis de γ -butirolactonas.

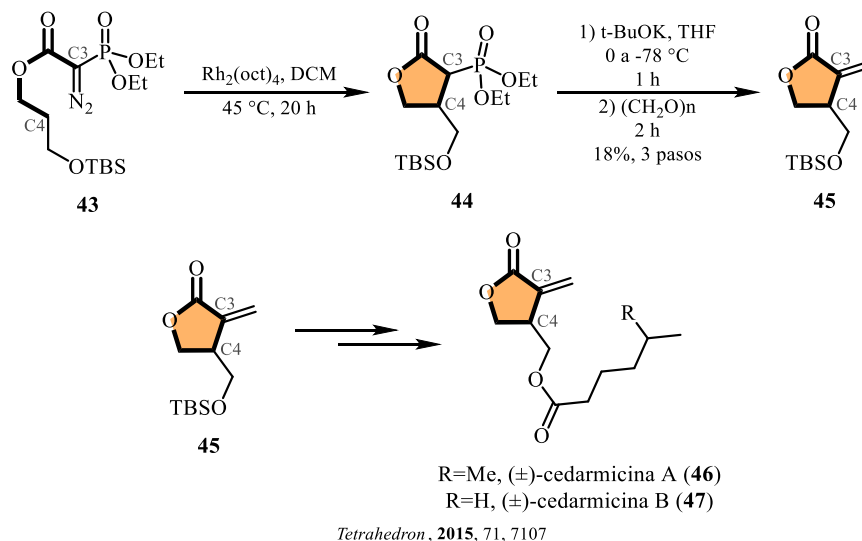
Para su construcción, se han empleado diversos métodos, de los cuales uno de ellos es la lactonización de ácidos alquenoicos mediante catálisis fotoredox, en la cual se hace uso de precursores tales como ésteres de *N*-hidroxifalimida (NHP),⁴³ sales de arildiazonio,⁴⁴ o los reactivos de Togni y Umemoto.⁴⁵ Un ejemplo destacado de estas metodologías fue llevado a cabo por Akita y colaboradores en 2014, realizando una reacción de lactonización trifluorometilativa y diastereoselectiva en ácidos alquenoicos **40** utilizando catálisis fotoredox, y un fotocatalizador de rutenio y el reactivo de Umemoto **42**, obteniendo γ -butirolactonas **41** con rendimientos de 72 a 83% (**Esquema 13**).⁴⁵



Esquema 13. Lactonización fotoredox de ácidos alquenoicos.

1.2.3. Formación de enlace C3–C4: Secuencia de inserción C–H/olefinación

En las últimas décadas, la investigación en torno a la inserción intramolecular de enlaces C–H catalizada por metales de transición ha sido objeto de una intensa exploración y se ha consolidado como una herramienta poderosa para la síntesis de compuestos cíclicos, siendo las γ -butirolactonas estructuras clave.



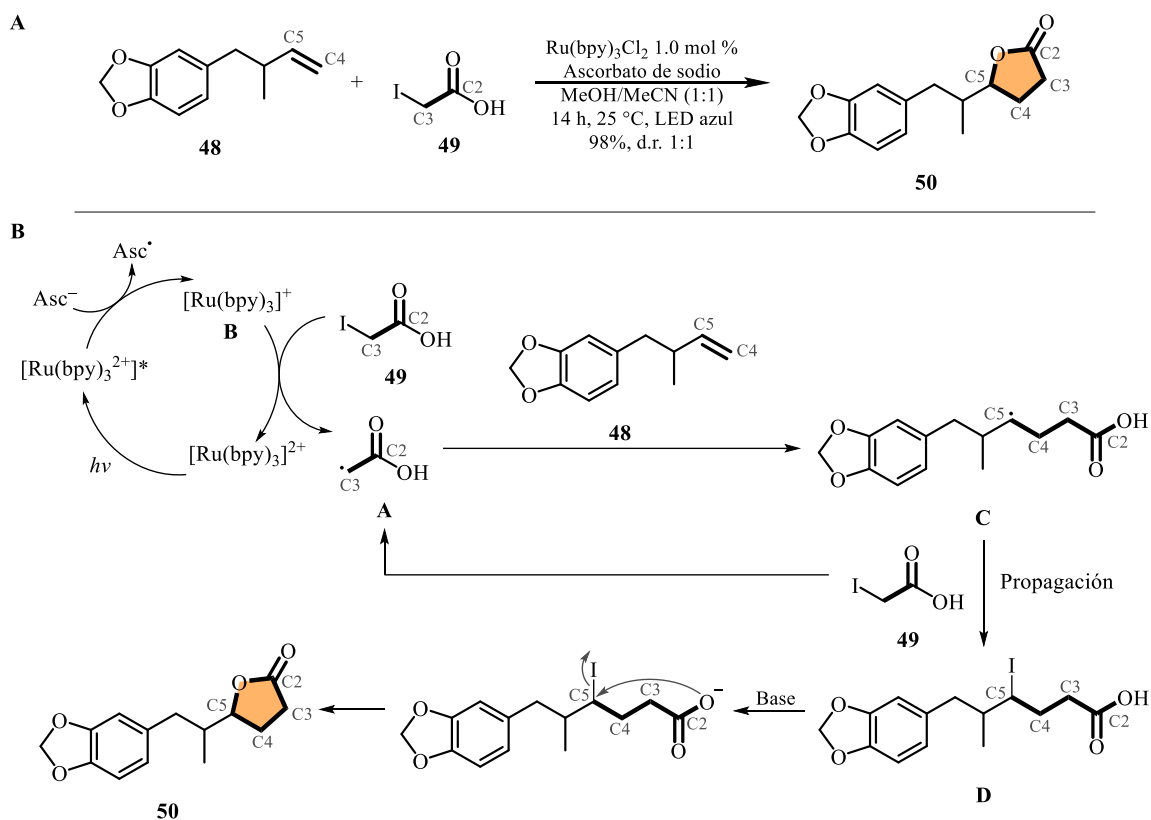
Esquema 14. Secuencia de inserción C–H/olefinación para formación de α -metilen- γ -lactonas.

Unsworth y colaboradores desarrollaron en 2015 una secuencia de reacciones de inserción de enlaces C–H y olefinación en una sola etapa, que les permitió obtener α -alquiliden- γ -butirolactonas. En este trabajo, la

inserción de C–H catalizada por Rh del compuesto diazo **43** resultó en la γ -lactona α -fosfonada **44**, que posteriormente se convirtió en la α -metiliden- γ -lactona **45** mediante una olefinación de tipo Horner–Wadsworth–Emmons. Esta metodología se implementó para la síntesis total de las (\pm)-cedarmicinas A (**46**) y B (**47**) (**Esquema 14**).⁴⁶

1.2.4. Formación de enlaces C3–C4 y C5–O: Adición Radicalaria por Transferencia de Átomo (ATRA)

Un caso especial relacionado a la síntesis de γ -butirolactonas a través de catálisis fotoredox es la Adición Radicalaria por Transferencia de Átomo (ATRA, por sus siglas en inglés). Este método fue desarrollado por Kokotos y su equipo en el año 2018.



Org. Lett. **2018**, *20*, 36-39

Esquema 15. A. Yodolactonización mediante Adición Radicalaria por Transferencia de Átomo. **B.** Propuesta del mecanismo de reacción.

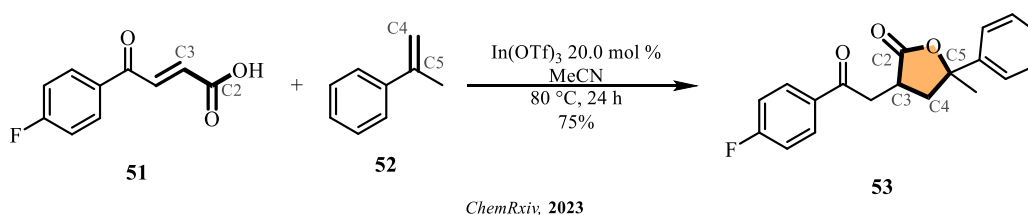
Esta estrategia se ha destacado como una herramienta valiosa para la formación de enlaces C–C y C–O en un solo paso, al ensamblar olefinas y haloalcanos seguido de una ciclación *in situ*, implementando $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ como catalizador fotoredox. En su trabajo, este catalizador fue empleado para convertir alquenos y ácido α -yodoacético **49** en γ -butirolactonas **50** bajo la irradiación de luz LED azul o verde (**Esquema 15A**). El mecanismo de esta reacción se muestra en el **Esquema 15B**, donde es importante observar que, al irradiar el fotocatalizador, se genera la especie **B** al ser reducida previamente por el ascorbato de sodio, que a su vez reacciona con el ácido yodoacético **49** generando el radical estabilizado **A**. De acuerdo con experimentos de espectrometría de masas de alta resolución, se evidenció la generación de la especie **C** generada por la adición de **A** en **48**. Después, la propagación con el exceso de ácido yodoacético en el sistema resulta en la formación del compuesto **D**, el cual es eventualmente ciclado por una base (ascorbato de sodio) para generar la γ -butirolactona **50**.⁴⁷ A pesar de la eficiencia del método de Kokotos para la rápida preparación de estas lactonas,

su limitación radica en que la reacción carece de estereoselectividad y, por lo tanto, siempre se obtiene una mezcla racémica de las lactonas.

1.2.5. Formación de enlaces C4–C5 y C2–O: Cicloadición [3+2]

La formación de γ -butirolactonas empleando cicloadiciones [3+2] mediadas por metales de transición, que dan lugar a la generación de los enlaces C4–C5 y C2–O, ha sido uno de los enfoques más estudiados en los últimos años.^{48–50}

En 2023, el grupo de Gnanaprakasama reportó la síntesis de γ -butirolactonas C3,5 sustituidas **53** a partir de una cicloadición [3+2] mediada por $\text{In}(\text{OTf})_3$. En esta se hace uso de ácidos cetocarboxílicos α,β -insaturados **51** y alquenos con alta densidad electrónica **52**. Este método se aplicó a diversos sustratos y produjo eficazmente productos con buenos rendimientos y una alta selectividad (**Esquema 16**).⁵⁰



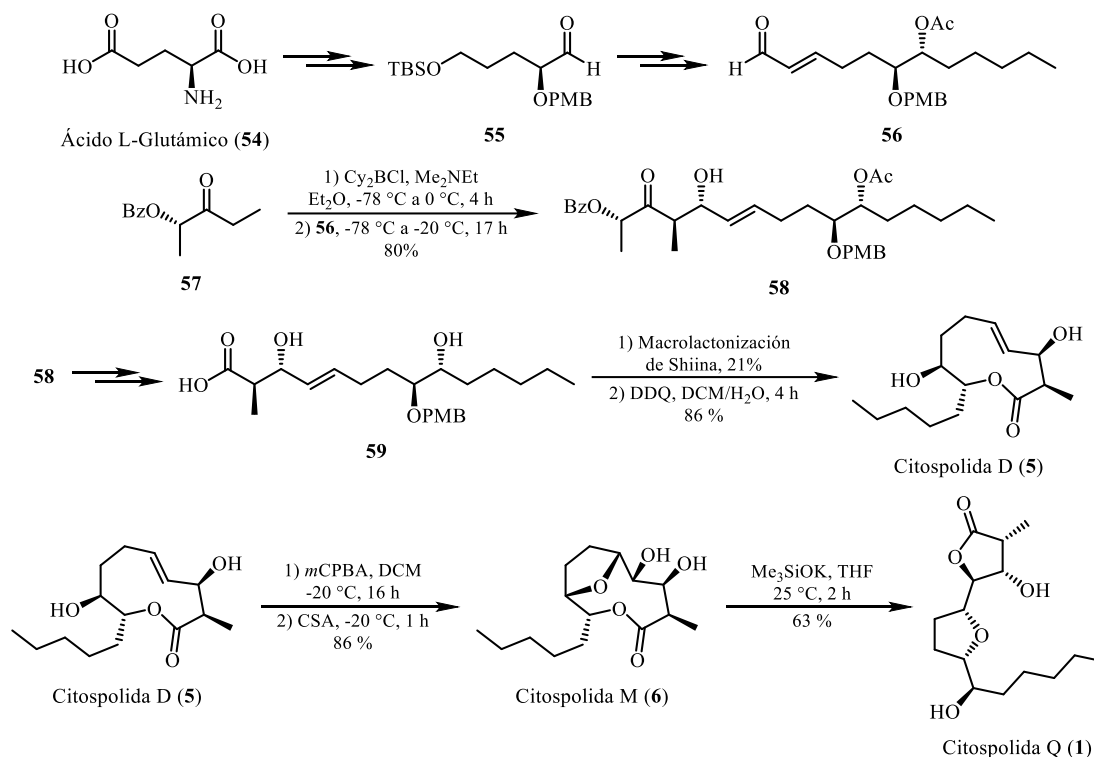
Esquema 16. Cicloadición [3+2] mediada por $\text{In}(\text{OTf})_3$ para síntesis de γ -butirolactonas.

1.3. Síntesis previas de la citospolida Q

Considerando el reciente descubrimiento de la citospolida Q (**1**) y su estructura notablemente compleja, se han registrado sólo dos síntesis totales hasta la fecha.^{6,7} En este texto, se llevará a cabo una breve revisión de las síntesis previamente documentadas de este compuesto natural.

1.3.1. Síntesis total de la citospolida Q por Ehrlich y Stark

En 2016, Ehrlich y Stark reportaron la síntesis total de la citospolida Q (**1**) a partir de la transesterificación intramolecular de la citospolida M (**6**), que a su vez fue obtenida de la citospolida D (**5**). El enfoque sintético se fundamentó en la construcción del aldehído **55** a partir del ácido (L)-glutámico **54**. Este aldehído fue sometido a tres transformaciones consecutivas para generar el siguiente aldehído clave **56**. Con el aldehído **56** en mano, se llevó a cabo una reacción *anti*-aldol de Peterson con **57**, formando así la cetona **58**. Esta última se sometió a reacciones de protección y desprotección de los grupos hidroxilos para posteriormente funcionalizar la cetona en ácido carboxílico **59**. A pesar de los esfuerzos de los autores por aplicar la macrolactonización de Yamaguchi para la obtención de la citospolida D (**5**), no lograron resultados satisfactorios, ya que el rendimiento máximo alcanzado fue del 5%, obteniendo principalmente productos de dimerización y polimerización. En su lugar, optaron por la macrolactonización de Shiina utilizando MNBA y DMAP en tolueno por 44 h, dando como resultado la citospolida D (**5**) en un 21% de rendimiento. Posteriormente, **5** se trató en condiciones básicas para llevar a cabo la transesterificación intramolecular resultando así en la citospolida Q (**1**) con 63 % de rendimiento (**Esquema 17**).⁷

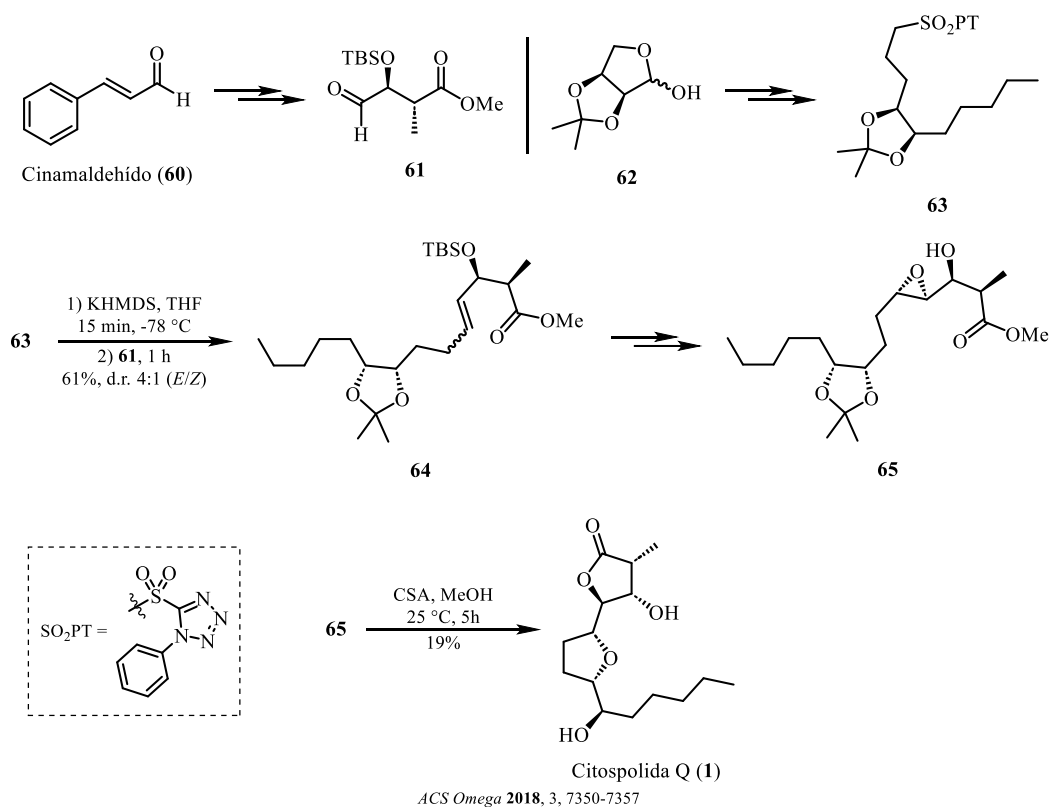


Org. Lett. 2016, 18, 4802-4805

Esquema 17. Síntesis total de la citospolida Q por Ehrlich y Stark.

1.3.2. Síntesis total de la citospolida Q por Chatterjee, Mandal y Goswami

Posteriormente, en 2018, Chatterjee, Mandal y Goswami efectuaron la síntesis total de la citospolida Q (1). En esta, se comienza con el cinamaldehído (60), que mediante una serie de reacciones tales como aldolización con la oxazolidinona de Evans, protección del grupo hidroxilo, saponificación del intermediario oxazolidinona, esterificación del ácido correspondiente y, finalmente, ozonólisis del doble enlace, se obtiene el aldehído 61. Por otra parte, el fragmento 63 fue construido a partir del lactol 62, proveniente de la L-(+)-arabinosa. Para construir el alqueno 64, se llevó a cabo la olefinación de Julia-Kocienski entre 61 y 63. En esta reacción se obtuvo una mezcla inseparable de isómeros en proporción 4:1 (*E/Z*) con un 61% de rendimiento. Posteriormente, se llevó a cabo la desprotección del grupo hidroxilo seguido de la epoxidación de Sharpless, dando como resultado el producto 65. En una etapa posterior, el intermediario 65 fue sometido a una secuencia de reacciones en cadena en la que se utilizó ácido canforsulfónico (CSA) para llevar a cabo la desprotección del grupo cetal y la apertura del epóxido, que a su vez conduce a la formación de la lactona como paso final, obteniendo así la citospolida Q (1) en un rendimiento global de 2.8% (Esquema 18).⁶



Esquema 18. Síntesis total de la citospolida Q por Chatterjee, Mandal y Goswami.

Dado que hasta la fecha solo se han publicado dos métodos para la síntesis de la citospolida Q (**1**) y considerando la complejidad sintética y la importancia biológica asociada, nuestro interés se centró en su construcción. Para lograrlo, se llevaron a cabo reacciones clave como la Adición Radicalaria por Transferencia de Átomo (ATRA), desarrollada previamente en nuestro grupo de investigación, junto con el intercambio yodo-oxígeno bajo condiciones de TEMPO/ Bu_3SnH y la reducción-adición enantioselectiva de γ -butirolactonas.

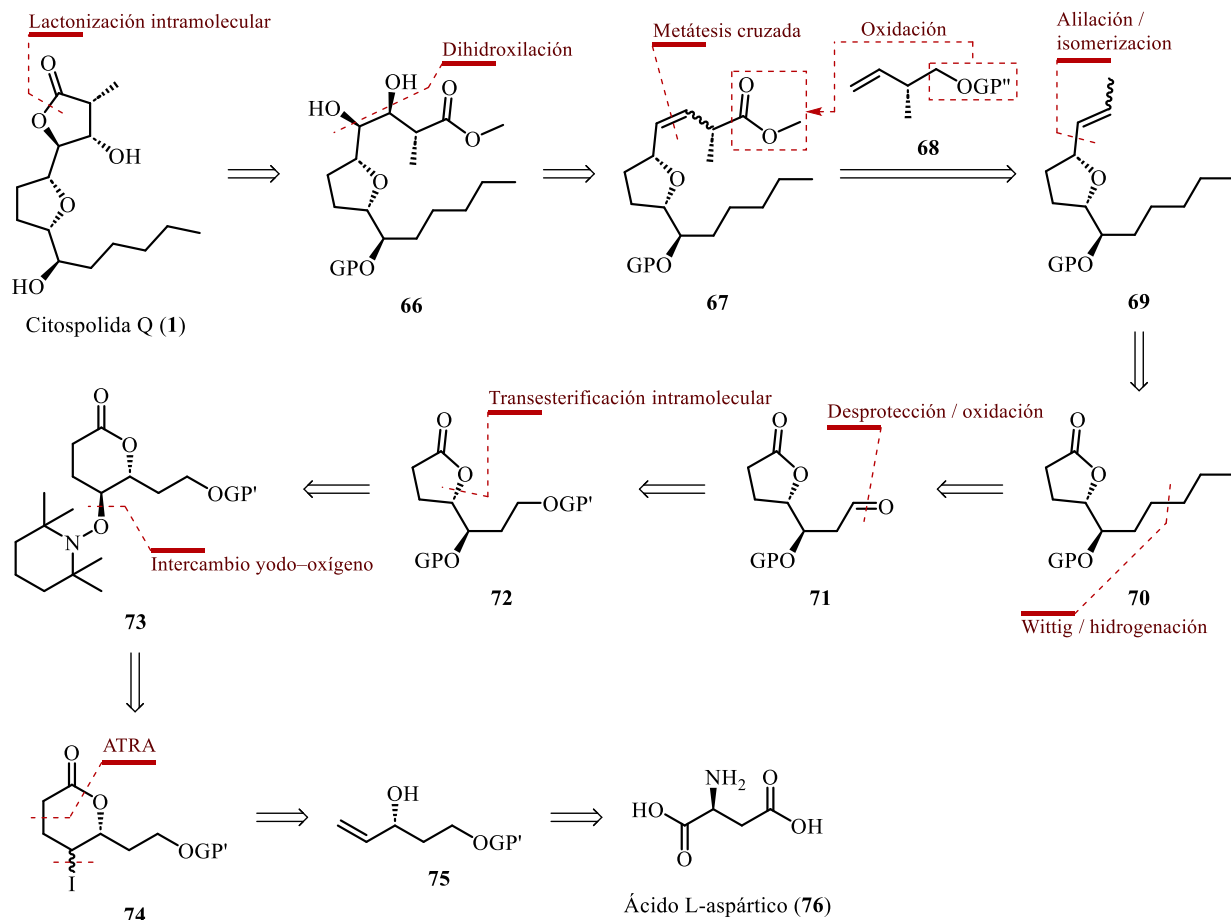
2. Objetivos

- 1) Desarrollar una estrategia para la síntesis total diastereoselectiva de la citospolida Q (**1**).
- 2) Implementar una reacción de Adición Radicalaria por Transferencia de Átomo (ATRA) como paso clave durante la ruta sintética.
- 3) Evaluar la inserción estereoselectiva de nucleófilos a intermediarios de oxonio provenientes de γ -butirolactonas para la construcción de tetrahidrofuranos 2,5-*cis*.

3. Propuesta sintética

Nuestra propuesta sintética para la obtención de la citospolida Q (**1**) aborda como un último paso la lactonización intramolecular del producto dihidroxilado **66**. A su vez, éste provendría del alqueno **67** procedente de una metátesis cruzada entre el tetrahidrofurano **69** y el alqueno **68**, el cual presentaría una posterior oxidación. Por otro lado, un paso clave en esta ruta sintética sería la reducción y adición diastereoselectiva del grupo alilo a la lactona **70**, así como su eventual isomerización en propenilo. La síntesis de esta última se llevaría a cabo a partir del aldehído **71**, utilizando una olefinación de Wittig seguida de una hidrogenación. **71**, por su parte, se obtendría mediante una desprotección selectiva del alcohol primario y la subsiguiente oxidación de la lactona **72**, derivada de la δ -lactona **73**, a través de la ruptura del enlace N-O y sucesiva transesterificación intramolecular, misma

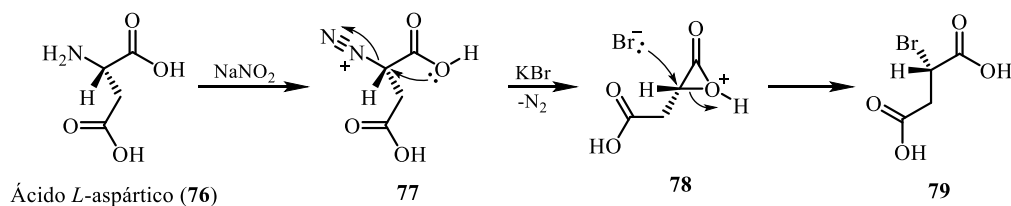
que procede del intercambio yodo–oxígeno en la lactona **74**. Por último, para conseguir **74**, se llevaría a cabo una reacción ATRA con ácido yodoacético y el alcohol alílico **75**, resultante de diversas transformaciones del ácido L–aspártico **76** (**Esquema 19**).



Esquema 19. Propuesta sintética para la obtención de la citospolida Q (1).

4. Resultados y discusión

Para la síntesis del alcohol alílico enantiopuro **75** se partió del ácido L–aspártico (**76**), el cual mediante diversas transformaciones previamente reportadas por el grupo de Jasyts fue posible aislarlo.⁵¹

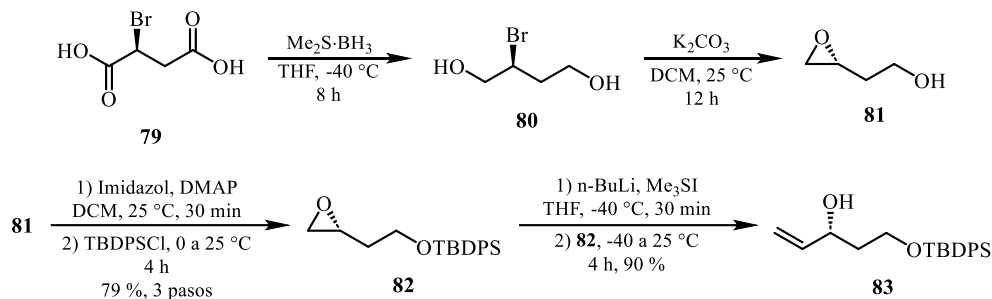


Esquema 20. Propuesta mecánica para la obtención del diácido bromado **79**.

El primer paso de esta ruta se basa en una diazotización–bromación deaminativa de **76** para generar el compuesto bromado **79**. De acuerdo con investigaciones previas sobre estas condiciones en aminoácidos (NaNO_2 y KBr en H_2SO_4 6 N a baja temperatura), se ha observado una retención de la configuración del 100%

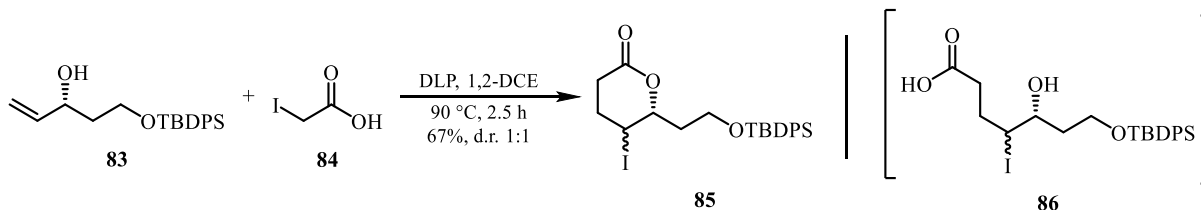
causada por una doble inversión, lo que ha llevado a la proposición de mecanismos que presuponen la existencia de un intermediario de α -lactona **78** (**Esquema 20**).⁵²⁻⁵⁴

Una vez con **79** en mano, se procedió a seguir la ruta ya descrita por Jasy, como se mencionó anteriormente. El segundo paso de esta síntesis requirió la transformación de **79** en el diol **80**, el cual fue eventualmente transformado en el epóxido **81** y posteriormente protegido para obtener **82** para así, por último, llegar a **83** mediante la reacción tipo retro-Corey-Chaykovsky de apertura de epóxidos a alcoholes alílicos (**Esquema 21**).



Esquema 21. Síntesis del alcohol alílico **83**.

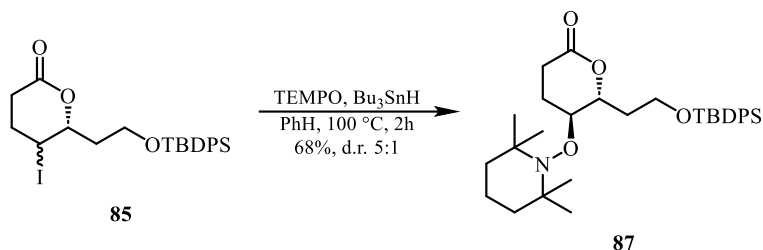
Después de obtener **83**, seguimos con la ruta sintética aplicando la secuencia radicalaria-iónica previamente desarrollada por nuestro grupo de investigación.⁵⁵ En esta, se hace uso de ácido yodoacético **84** y peróxido de dilauroilo (DLP) en cantidades subestequiométricas para generar el aducto ATRA **86**. Este aducto, *in situ*, lleva a cabo una lactonización mediada por el ácido en exceso obteniendo así **85** como una mezcla inseparable de diastereómeros en proporción 1:1 (**Esquema 22**).



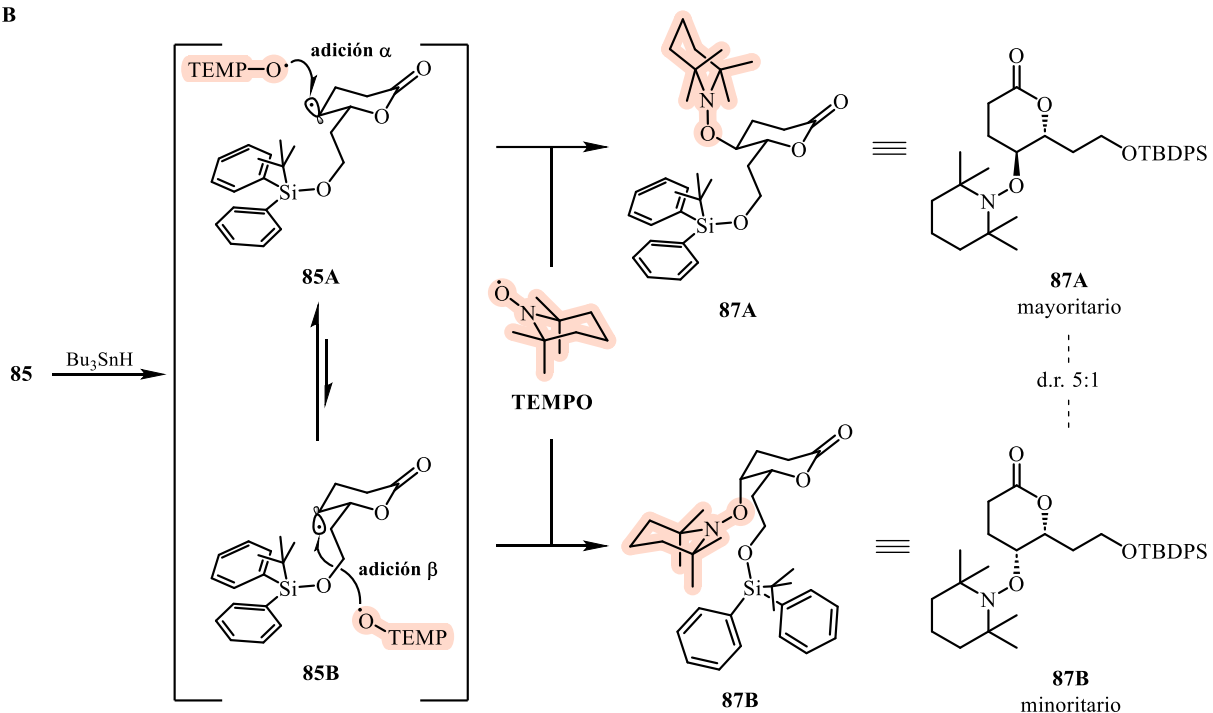
Esquema 22. Síntesis de la yodolactona **85**.

Posteriormente, la mezcla de diastereómeros **85** fue sometida a un intercambio yodo-oxígeno bajo condiciones de TEMPO/ Bu_3SnH en benceno a reflujo, (**Esquema 23A**). En esta conversión es importante mencionar que se obtiene una mezcla inseparable de productos **87** con una proporción diastereomérica 5:1 causada por el equilibrio propuesto entre **85A** y **85B**, donde es posible evidenciar que la conformación ecuatorial se favorece provocando que la **adición α** sea predominante, resultando en **87A** como producto mayoritario, concluido por RMN de ^1H y análisis de constantes de acoplamiento (**Esquema 23B**).

A



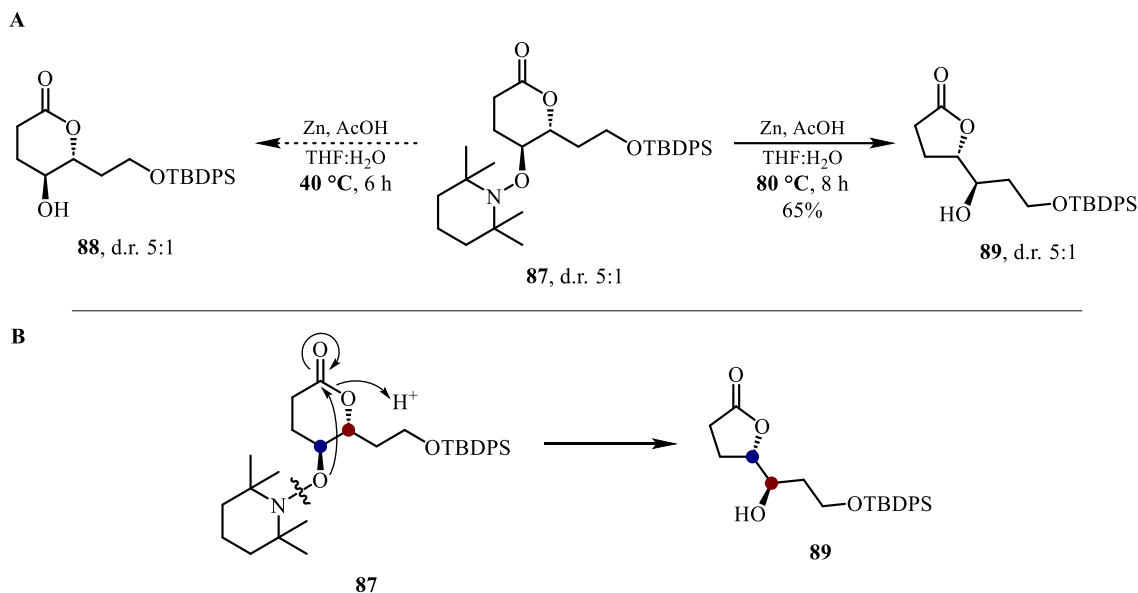
B



Esquema 23. A. Intercambio yodo–oxígeno para síntesis de **87**.

B. Propuesta de la adición de TEMPO a los radicales **85A** y **85B**.

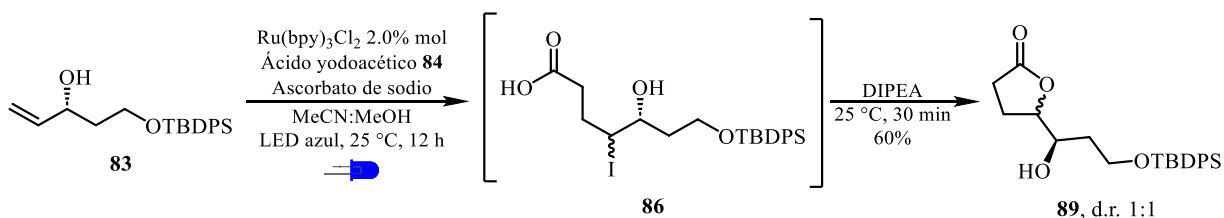
Una vez que se aisló **87**, esta lactona fue sometida a una reducción del enlace N–O con Zn en ácido acético, teniendo en cuenta que es una manera sencilla y práctica de llevar a cabo esta ruptura.^{56,57} En esta reacción, se observó que a 80 °C se obtenía únicamente la lactona de interés **89**, mientras que a temperaturas más bajas se obtenía mayoritariamente la lactona **88**, (**Esquema 24A**). Cabe destacar que la generación de la γ -lactona **89** sucede a partir de la reducción del enlace N–O y una posterior transesterificación intramolecular, favorecida por la temperatura (**Esquema 24B**).



Esquema 24. A. Síntesis de la lactona **89** mediante ruptura de enlace N–O.

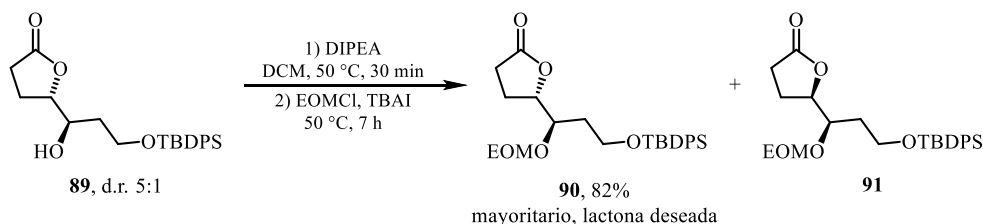
B. Propuesta mecanística de formación de **87** a **89**.

A su vez, la lactona **89** también pudo ser sintetizada mediante la metodología previamente descrita por el grupo de Kokotos.⁴⁷ En esta, se hace uso de luz visible (LED azul) y $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ como fotocatalizador con sustratos como alquenos y ácido yodoacético **84**. Para esta reacción, se propone un mecanismo que procede en una reacción ATRA, generando el yodoácido **86**, que posteriormente experimenta una ciclación $\text{S}_{\text{N}}2$ entre el carboxilato, promovido por medio básico, y el yodo transferido (**Esquema 25**).



Esquema 25. Metodología fotoredox para la obtención de la lactona **89**.

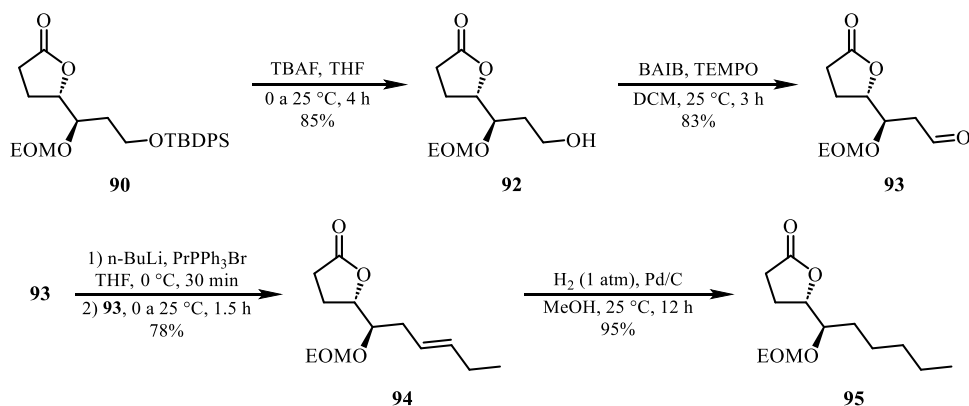
Es posible observar que, en esta metodología, la lactona **89** se obtiene directamente desde el alcohol alílico **83**, evitando la síntesis de los intermediarios **85** y **87**, haciéndola así una ruta sintética más corta. Sin embargo, como se muestra en el **Esquema 25**, la proporción diastereomérica obtenida es de 1:1 resultando en una inexistente diastereoselectividad. Debido a este comportamiento, decidimos continuar la ruta sintética planteada anteriormente (**Esquemas 22–24**).



Esquema 26. Protección de **89** y separación de diastereómeros.

Con la mezcla de diastereómeros **89**, proveniente de **87**, se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo con clorometil etil éter (EOMCl), haciendo posible la separación de los productos mediante cromatografía en columna, aislando **90** en un 82% de rendimiento (**Esquema 26**).

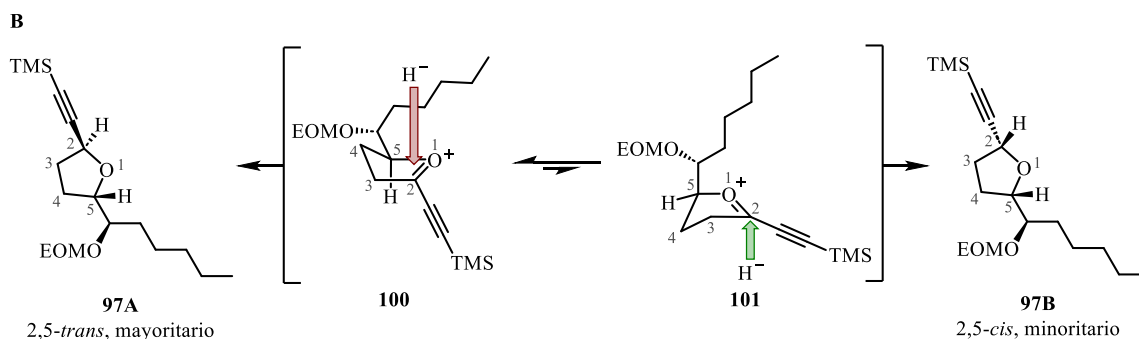
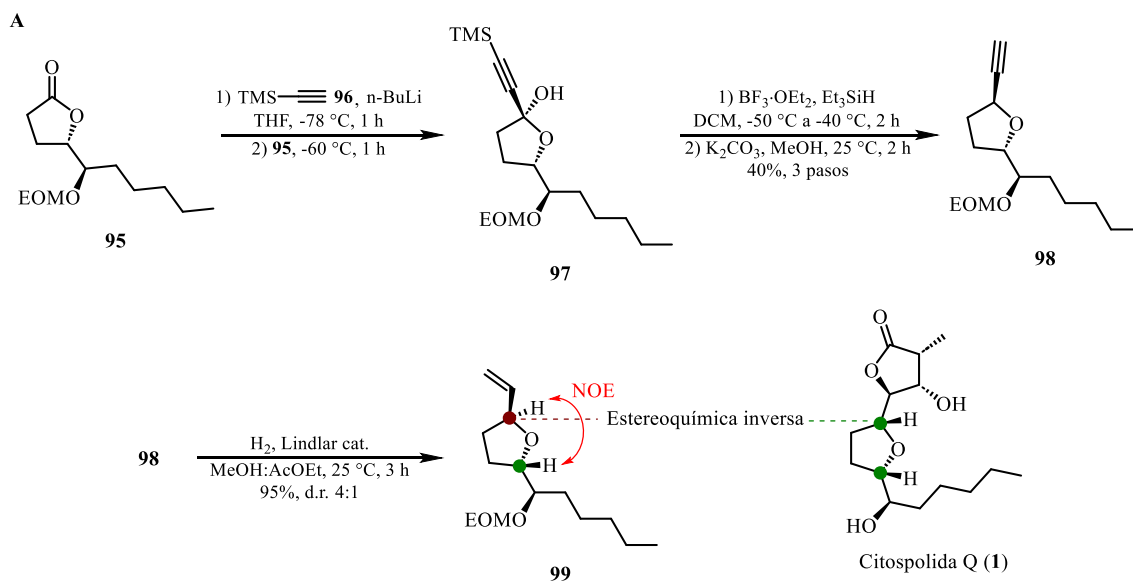
Tras conseguir la lactona enantiopura protegida **90**, se efectuó la desprotección selectiva del grupo TBDPS con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) para asegurar **92** en un 85% de rendimiento, seguido de una oxidación con BAIB/TEMPO⁵⁸ para adquirir el aldehído **93** en un 83% de rendimiento. A continuación, la preparación del alqueno **94** se efectuó mediante la olefinación de Wittig resultando en la extensión de la cadena lateral con un rendimiento de 78% seguido de la reducción del enlace doble con hidrógeno a 1 atm en presencia de Pd/C, aislando así **95** en un 95% de rendimiento (**Esquema 27**).



Esquema 27. Síntesis de la lactona **95**.

Al disponer de la lactona clave **95**, se procedió a realizar la conversión de dicha lactona al THF correspondiente, logrando así la síntesis primer fragmento del producto final **1**. Es esencial señalar que, en experimentaciones previas realizadas en nuestro grupo de investigación, se detectó una diastereoselectividad inversa a la esperada durante la inserción del trimetilsililacetileno **96** en la lactona **95**, originando el lactol **97**, el cual al ser reducido generó el tetrahidrofurano **99**, que presenta la estereoquímica inversa a la deseada (**Esquema 28A**).

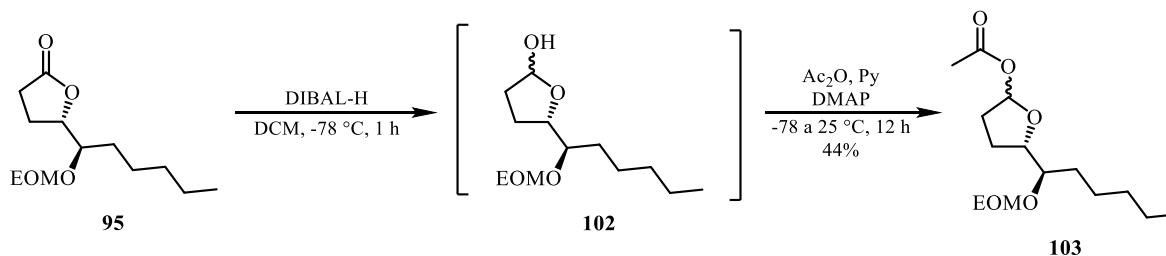
Inicialmente, siguiendo el modelo propuesto por Woerpel,⁵⁹ se considera que un sustituyente alquilo en la posición 5 no genera interacciones desestabilizadoras sustanciales en el estado de transición para la adición de un nucleófilo, ni influiría de manera significativa en la selectividad en el ion oxocarbenio. No obstante, se evidenció que la conformación **100**, con la pseudoecuatorialidad del sustituyente en la posición 5, es la predominante en el equilibrio de este ion. Es precisamente en esta conformación donde el nucleófilo hidruro realiza la adición en la cara interna (**Esquema 28B**).



Esquema 28. A. Trabajo previo: inserción del nucleófilo y posterior reducción de la lactona **95**.

B. Conforméromos del ion oxocarbenio generado en **97**.

Tomando en cuenta lo anterior, en nuestra nueva estrategia decidimos llevar a cabo la reducción de la lactona **95** al lactol **102** y, seguidamente, la acetilación *in situ* generando así el lactol protegido **103**. Es decir, el orden de adición de los nucleófilos (hidruro y carbono) se invertirían. Este enfoque fue diseñado con la finalidad de facilitar la obtención de la configuración 2,5-*cis* después de la inserción del nucleófilo en etapas siguientes (**Esquema 29**).

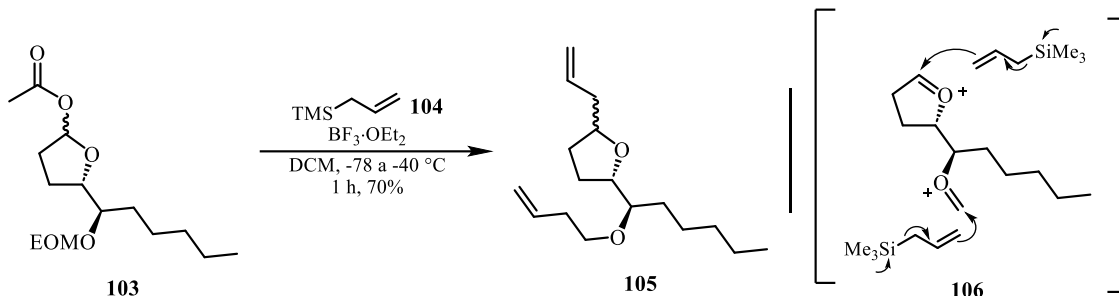


Esquema 29. Este trabajo: previa reducción de la lactona **95**.

En la etapa consecutiva, se llevó a cabo la evaluación de la inserción del nucleófilo sililado en **103**, que posteriormente fungiría como componente para la formación de la γ -butirolactona, segunda parte del producto final **1**. Para esta nueva aproximación, decidimos usar como nucleófilo aliltrimetilsilano **104**, pues según

observaciones de Schmitt y Reissig, éste ofrece una mayor selectividad 2,5-*cis* en intermediarios derivados de γ -lactoles 5-sustituídos.⁶⁰

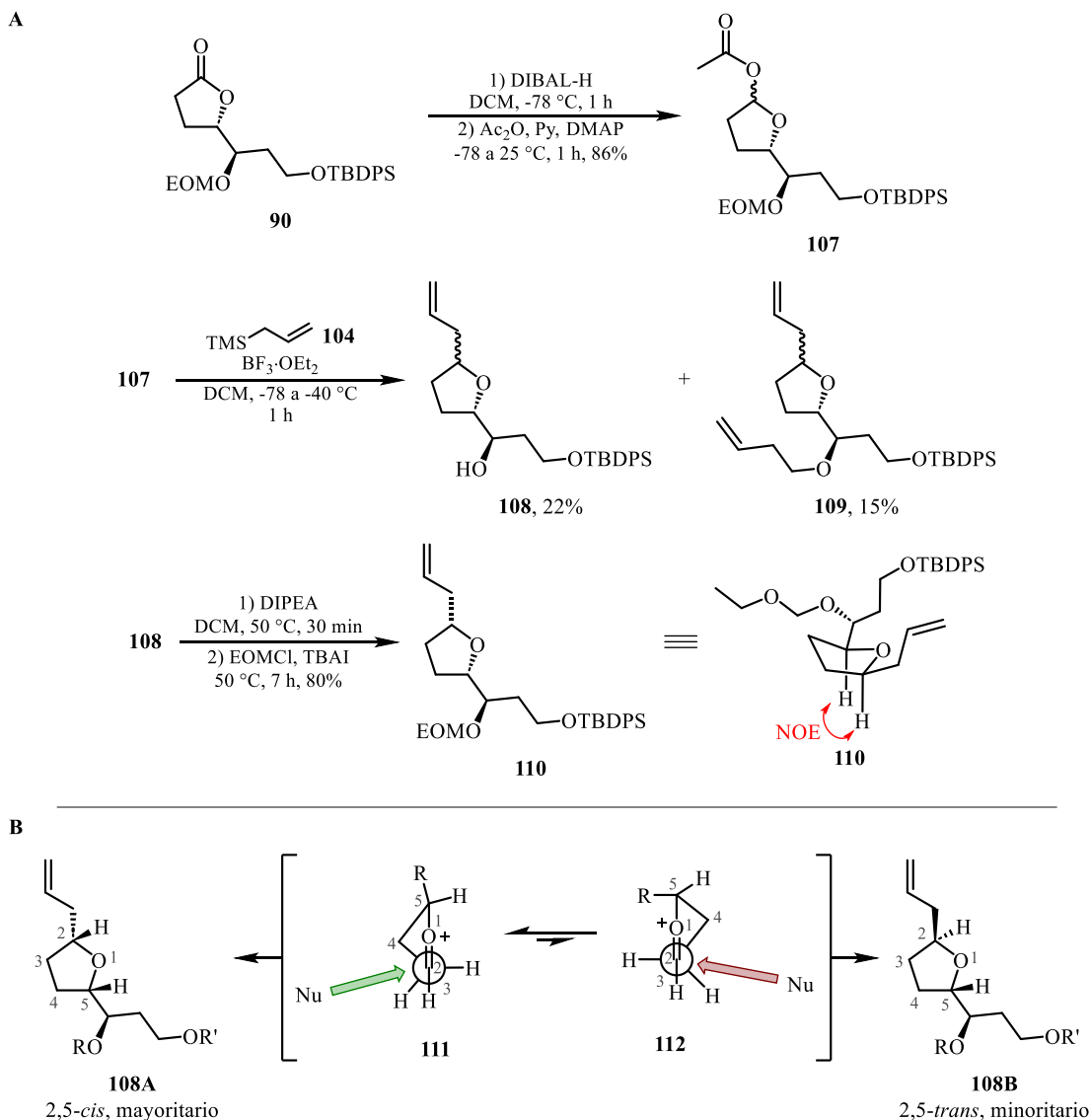
En condiciones de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis, de -78 a -40 °C durante 1 h se observó sólo un producto con 70% de rendimiento, y mediante técnicas como RMN ^1H , ^{13}C y espectros de masas de alta resolución se llegó a la conclusión de que el compuesto obtenido correspondía al THF **105**. Se puede evidenciar que el ácido de Lewis no sólo generó el ion oxocarbenio en el anillo proveniente del lactol protegido, sino que también lo hizo en el acetal del grupo protector EOM (intermediario **106**), provocando una cadena elongada de cuatro carbonos difícil de remover (**Esquema 30**).



Esquema 30. Alilación del lactol protegido **103**.

Con el objetivo de ahorrar pasos en la síntesis para evaluar la inserción del nucleófilo, decidimos estudiar su comportamiento a partir de la lactona **90**. Al ajustar las mismas condiciones presentadas en el **Esquema 30** con el lactol protegido **107**, se aislaron **108** y **109** con rendimientos de 22 y 15%, respectivamente. A pesar de obtener el producto secundario **109**, **108** se pudo reprotger con las mismas condiciones previamente descritas, aislando así el compuesto alilado **110** como diastereómero mayoritario comprobado por RMN (**Esquema 31A**).

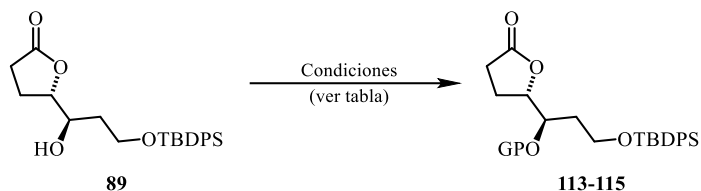
Este comportamiento puede explicarse mediante el modelo de Felkin-Ahn considerando las observaciones de Schmitt y Reissig, que demuestran que los intermediarios de oxocarbenio con sustituyentes no voluminosos directamente conectados en posición 5 prefieren adoptar una conformación **111** sobre **112**. En la conformación **111**, los sustituyentes en 5 se encuentran pseudoecuatoriales, lo que también aleja el sustituyente R del centro de reacción. Esto facilita que el nucleófilo alilado se añada al oxocarbenio, generando así mayoritariamente el producto 2,5-*cis* (**Esquema 31B**).⁶¹ Aunque logramos progresar en esta etapa, optamos por realizar modificaciones en la protección de la lactona **89**. Esto se debe a que tanto los productos obtenidos como los rendimientos no resultaron óptimos para continuar explorando la ruta sintética propuesta.



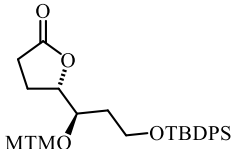
Esquema 31. A. Alilación del lactol protegido **107**.

B. Efecto estérico del sustituyente R en C5 de oxocarbenio para la adición de nucleófilos.

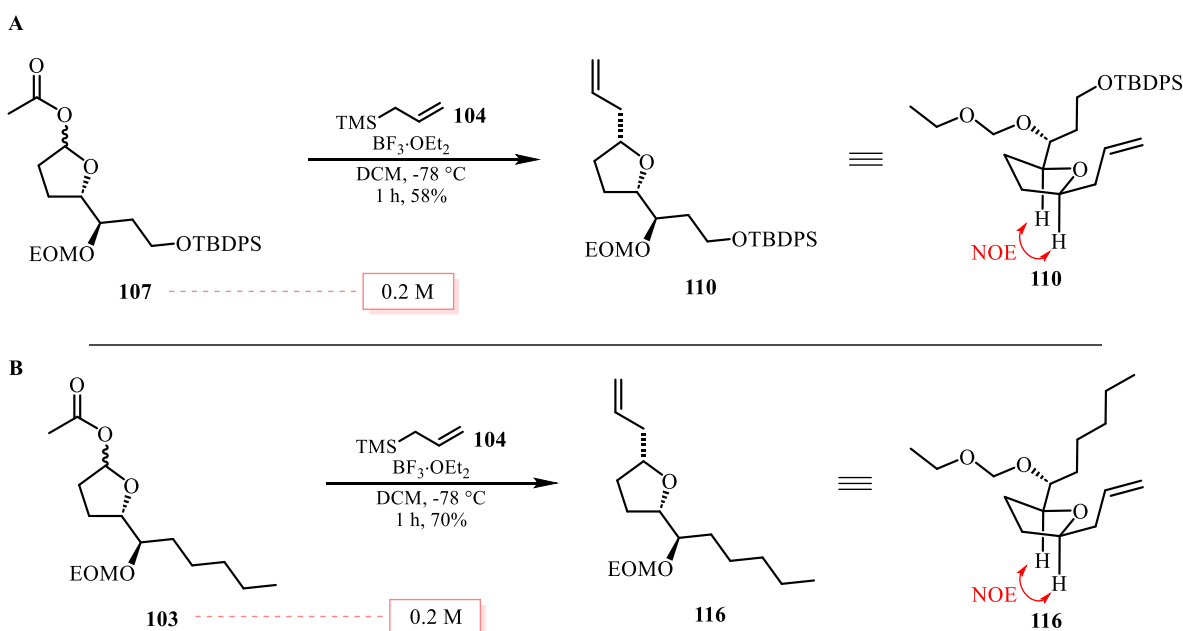
Ante la posibilidad de que el grupo protector del alcohol secundario pudiera influir en los intentos de la reacción de alilación, se analizaron diversas opciones de grupos protectores: inicialmente se llevó a cabo la protección de éste con TBDPSCl (**113**), en donde la desprotección selectiva del alcohol primario con HF·Py⁶² permitiría su funcionalización para eventualmente obtener la cadena hidrocarbonada. Sin embargo, se observó un rendimiento bajo en los ensayos de esta reacción (33%), por lo que nos llevó a probar la protección con el grupo bencilo (Bn, **114A–E**). En este punto, los rendimientos obtenidos iban del 12 al 30% (**114A–C**, **114E**) e, inclusive, ensayos para la protección con Bn en presencia de Ag₂O resultaron en una nula reactividad (**114D**). Por último, no habiendo conseguido satisfactoriamente una protección con rendimientos buenos o excelentes con los grupos ya descritos, optamos por metiltiometiléter (MTM) tanto con Me₂S y (PhCO₂)₂ como DMSO en AcOH/Ac₂O y, en ambos casos, no se evidenció una transformación de la materia prima (**115A–B**) (**Tabla 1**). Con estos resultados, decidimos reexplorar con la lactona **90** protegida con el grupo funcional EOM, aunque contemplando una modificación en las condiciones previamente indicadas en el **Esquema 31A**.

Tabla 1. Condiciones de protección de la lactona **89**.

Entrada	Reactivos	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Producto	Rendimiento
1	TBDPSCI Imidazol	DCM	0 a 25 °C	12 h	 113	33%
2	BnBr NaH, TBAI	THF	0 a 25 °C	8 h	 114A	30%
3	BnBr NaH	THF/DMF	0 a 25 °C	48 h	 114B	12%
4	 TBS-OTf	DCM	0 a 25 °C	24 h	 114C	13%
5	BnBr Ag ₂ O	DMF	25 °C	72 h	 114D	No hubo reacción
6	BnBr Cs ₂ CO ₃ , TBAI	DMF	25 °C	48 h	 114E	13%
7	Me ₂ S (PhCO ₂) ₂	MeCN	0 °C	6 h	 115A	No hubo reacción

8	DMSO AcOH, Ac ₂ O	N/A	40 °C	2 h	 115B	No hubo reacción
---	---------------------------------	-----	-------	-----	----------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------

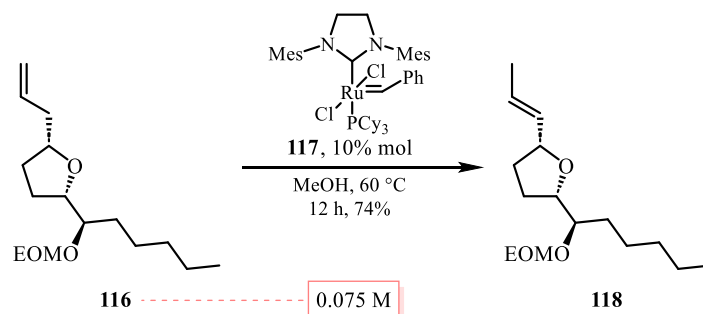
Basándonos en las razones previamente discutidas, llevamos a cabo experimentos adicionales para la transformación del lactol protegido **107** al correspondiente THF alilado. Durante este proceso, observamos que el avance de esta reacción estaba asociado con el tiempo transcurrido después de la adición del ácido de Lewis, con la dilución de la mezcla y con la temperatura: en concentración 1 M se generaban simultáneamente los productos **108** y **109** durante 1 h de reacción de -78 a -40 °C; y a una concentración de 0.2 M durante también 1 h de reacción a -78 °C se observó únicamente **110**, con un rendimiento de 58% (**Esquema 32A**). Entonces, habiendo identificado las condiciones necesarias para evitar subproductos o modificaciones a otros grupos funcionales, éstas fueron replicadas en **103** para sintetizar **116**, como se tenía previsto, obteniéndose con un 70% de rendimiento y, al igual que en el producto obtenido **110**, en **116** también se encontró una diastereoselectividad prioritaria del nucleófilo sobre el intermediario oxonio, generando así mayoritariamente el producto *cis*, comprobado por RMN (**Esquema 32B**).



Esquema 32. A. Reproducción de alilación en **107** con condiciones optimizadas.

B. Reproducción de alilación en **103** con condiciones optimizadas.

Tras avanzar de manera satisfactoria conforme a la estrategia sintética modificada, procedimos a analizar la isomerización del grupo alilo a propenilo tomando como referencia el trabajo de Larsson y colaboradores donde se indica que los compuestos que contienen este grupo, al ser calentados a 60 °C en MeOH a una concentración de 0.075 M, en presencia de 10% mol del catalizador de Grubbs de segunda generación **117**, experimentan una isomerización en la insaturación, dando como resultado el producto derivado de 2-propenilo sin evidencia significativa de dimerización.⁶³ Así, **116** fue sometido a estas condiciones durante 12 h obteniendo **118** con un 74% de rendimiento (**Esquema 33**).



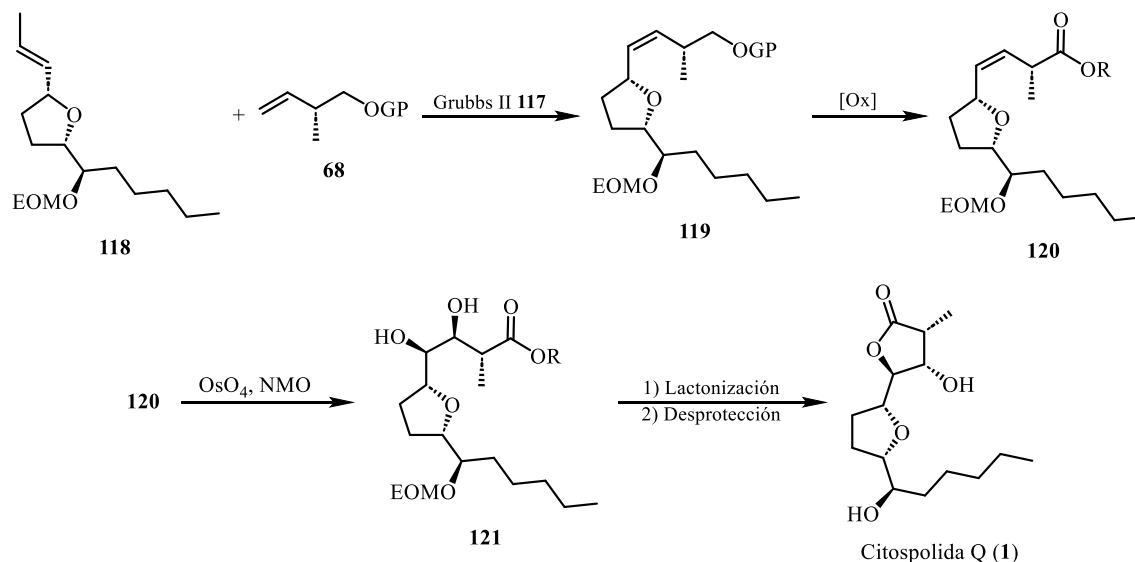
Esquema 33. Isomerización del grupo alilo a propenilo.

5. Conclusiones

- Fue posible realizar avances significativos en la ruta sintética que se planteó para obtener la citospolida Q (1), consiguiendo construir el primer fragmento propuesto de este compuesto de origen natural.
- La reacción ATRA para conseguir la yodolactona **85** logró ser reproducible consiguiendo un buen rendimiento de 67%.
- Se estudió la efectividad de diversos grupos protectores para alcoholes, así como su estabilidad para las transformaciones clave dentro de la ruta sintética, determinando así cuáles de estos cumplen dichos requisitos óptimamente.
- Se observó que en adiciones de nucleófilos a iones oxocarbenio derivados de lactoles se generaban mayoritariamente los productos 2,5-*cis*, lo que llevó a construir de manera estereoselectiva el núcleo de THF de la citospolida Q (1).

6. Perspectivas

Se planea optimizar la obtención del producto isomerizado **118**, pues a partir de este punto podrá ser factible realizar la metátesis cruzada entre este alqueno y **68** para que dé lugar al alqueno **119** y, eventualmente, a su variante oxidada **120**. Esta última se espera dihidroxilar a través de la reacción de Upjohn con OsO_4 y NMO obteniendo **121** y posteriormente la γ -lactona. Una eventual desprotección del alcohol secundario nos llevaría al producto final **1** (**Esquema 34**).



Esquema 34. Planteamiento del proyecto a futuro para la síntesis de la citospolida Q (1).

7. Consideraciones experimentales generales

Todas las reacciones mencionadas en el presente trabajo se realizaron en material de vidrio bajo atmósfera de nitrógeno a menos que se indique lo contrario. Los reactivos comercialmente disponibles se utilizaron directamente sin ningún proceso de purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Todos los disolventes y bases se secaron de acuerdo con las técnicas reportadas en la literatura.

Las reacciones se monitorearon mediante cromatografía en capa fina (CCF) empleando placas recubiertas de gel de sílice marca Merck 60 F254 (0.25 mm) y dichas cromatoplasas se visualizaron mediante luz UV, así como mediante reveladores (*p*-anisaldehído, molibdato cérico amoniacal, vainillina o permanganato de potasio). Las cromatografías en columna se realizaron con gel de sílice 60 (tamaño de partícula 230–400 ATSM) de Mancherey–Nagel GmbH & Co.

Los espectros de RMN (^1H , ^{13}C , NOE 1D) se efectuaron utilizando CDCl_3 como disolvente con TMS como patrón interno. Los experimentos se realizaron en los espectrómetros JEOL Eclipse 300 MHz, Fourier 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz, JEOL JNM–ECZ400S 400 MHz, Bruker AVANCE III HD 500 MHz o Bruker AVANCE III HD 700 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm y las multiplicidades de las señales se indican como: s: señal simple, d: señal doble, dd: señal doble de dobles, ddd: señal doble de doble de dobles, dt: señal doble de triples, t: señal triple, q: señal cuádruple y m: señal múltiple. Las constantes de acoplamiento se expresan en Hz. En algunos casos, se complementó la caracterización de los compuestos con espectros bidimensionales de RMN (COSY, NOESY, HMBS y HSQC).

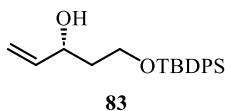
Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en un equipo JEOL DART AccuTOF JMS–T100CC y los valores de las señales se encuentran expresados en unidades de masa/carga (m/z).

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un equipo Perkin–Elmer Frontier FT–IR mediante la técnica de Reflexión Atenuada Total (ATR–FTIR) y los valores se encuentran expresados en números de onda (cm^{-1}).

Los valores de rotación óptica fueron obtenidos en un polarímetro Perkin Elmer 343.

8. Procedimiento experimental

(*R*)-5-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)pent-1-en-3-ol (**83**)

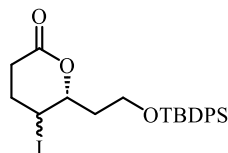


A una suspensión de Me_3Si (22.69 g, 111.18 mmol) en THF seco (111 mL) a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, se adicionó *n*-BuLi (37.06 mL, 2.5 M, 92.65 mmol). La suspensión resultante se dejó en agitación durante 30 min y posteriormente se añadió lentamente (*R*)-*tert*-butil(2-(oxiran-2-il)etoxi)difenilsilano **82** (12.1 g, 37.06 mmol) en THF seco (30 mL) vía cánula. A continuación, la mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente lentamente durante 4 h más. Una vez culminada la reacción, ésta fue tratada con NH_4Cl ac. y extraída con AcOEt (3 x 50 mL). Las fases orgánicas fueron secadas con Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (95:5 a 90:10 Hexano–AcOEt) obteniendo 11.4 g (90%, 33.48 mmol) del producto **83** como un aceite incoloro.

8. Procedimiento experimental

$[\alpha]_D^{20}$ -10.5 (c 3.2, CHCl_3), (lit. $[\alpha]_D^{25} = -10.65$ (c 1.95, CHCl_3))⁶⁴. **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 3365, 2930, 2857, 1427, 1110, 700. **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 – 7.67 (m, 4H), 7.47 – 7.37 (m, 6H), 5.91 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 5.32 (dt, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.14 (dt, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.49 – 4.42 (m, 1H), 3.97 – 3.79 (m, 2H), 3.23 (brs, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.07 (s, 9H). **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 140.7, 135.7, 135.0, 129.7, 127.8, 114.5, 72.3, 62.7, 38.4, 26.7, 19.1. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 341.19368; encontrada 341.19258.

(*R*)-6-(2-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)etil)-5-yodotetrahidro-2*H*-piran-2-ona (**85A/B**)



85A/B

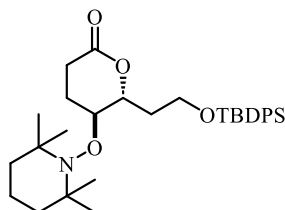
Se preparó una disolución que contenía alcohol alílico **83** (1 g, 2.94 mmol) y ácido yodoacético **84** (1.09 g, 5.87 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE), (14.7 mL). La mezcla se llevó a calentamiento a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 10 min. Luego, se añadió peróxido de lauroilo (DLP), (117 mg, 0.294 mmol) cada hora hasta el consumo total de **83**. Una vez finalizada la reacción, se retiró el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (fase estacionaria: SiO_2 /alúmina básica, 95:5; fase móvil: 90:10 a 80:20 Hexano–AcOEt) obteniendo 1.02 g (68%, 2.01 mmol) del producto **85** como un aceite incoloro y una mezcla inseparable de diastereoisómeros (d.r. 1:1).

IR (cm^{-1}): ν_{max} 2929, 2856, 1737, 1428, 1194, 1106, 822, 737, 700. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{INO}_3\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$: 526.12744; encontrada 526.12807.

85A $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.66 (m, 4H), 7.46 – 7.42 (m, 6 H), 4.77 (td, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.21 (td, $J = 8.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.93 – 3.90 (m, 1H), 3.78 – 3.74 (m, 1H), 2.67 – 2.63 (m, 1H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 2.51 – 2.45 (m, 1H), 2.43 – 2.36 (m, 1H), 2.28 – 2.25 (m, 1H), 1.87 (ddt, $J = 14.6, 8.6, 4.3$ Hz, 1H), 1.05 (m, 9H). **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 135.6, 133.5, 133.4, 129.9, 127.9, 82.4, 59.1, 37.4, 31.9, 30.6, 27.0, 23.0, 19.3.

85B $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 – 7.63 (m, 4H), 7.41 – 7.37 (m, 6 H), 4.40 (q, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.90 – 3.87 (m, 1H), 3.81 (dt, $J = 10.3, 5.0$ Hz, 1H), 3.73 – 3.70 (m, 1H), 2.88 (ddd, $J = 18.8, 10.6, 8.2$ Hz, 1H), 2.69 – 2.67 (m, 1H), 2.35 – 2.31 (m, 2H), 1.99 (dddd, $J = 14.4, 7.4, 5.9, 4.1$ Hz, 1H), 1.77 (ddt, $J = 13.2, 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 1.06 (s, 9H). **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 135.7, 135.6, 133.5, 133.4, 130.0, 127.8, 78.8, 59.3, 40.6, 31.0, 30.7, 28.4, 27.0, 23.0, 19.3.

(5*S*,6*R*)-6-(2-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)etil)-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (**87**)

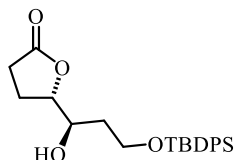


87

Una disolución de las lactonas **85A/B** (11 g, 21.63 mmol), TEMPO (10.14 g, 64.90 mmol) y Bu₃SnH (5.82 mL, 21.63 mmol) en Benceno (433 mL) se llevó a calentamiento a reflujo en atmósfera de nitrógeno por 30 min. Después, se adicionó un equivalente más de Bu₃SnH (5.82 mL, 21.63 mmol) y se dejó reaccionar por 1.5 h más. Una vez finalizada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, purificando el crudo de reacción mediante cromatografía en columna (100 Hexano a 90:10 Hexano-AcOEt) obteniendo un aceite ligeramente amarillo correspondiente a 7.9 g (68%, 14.69 mmol) de **87** como una mezcla inseparable de diastereómeros (d.r. 5:1). Únicamente se describe el diastereómero mayoritario.

IR (cm⁻¹): ν_{\max} 2932, 2856, 1742, 1428, 1111, 739, 703. **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 – 7.57 (m, 4H), 7.38 – 7.28 (m, 6H), 4.97 (dt, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H), 3.90 (dt, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.85 (ddd, $J = 9.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.71 (ddd, $J = 10.2, 5.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.65 (ddd, $J = 17.8, 11.0, 6.7$ Hz, 1H), 2.36 (ddd, $J = 17.4, 6.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 2.03 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.69 (ddt, $J = 9.6, 4.7$ Hz, 1H), 1.56 – 1.50 (m, 3H), 1.43 – 1.37 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.09 – 1.03 (m, 8H), 0.99 (s, 9H). **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 135.6, 133.8, 133.6, 129.8, 127.8, 78.2, 76.7, 60.3, 59.7, 40.4, 40.3, 37.5, 34.5, 34.0, 27.0, 26.5, 22.3, 20.6, 20.5, 19.3, 17.2. **MS (DART)** m/z calculada para C₃₂H₄₈NO₄Si⁺ [M+H⁺]: 538.33526; encontrada 538.33415.

(*S*)-5-((*R*)-3-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxiopropil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**89**)



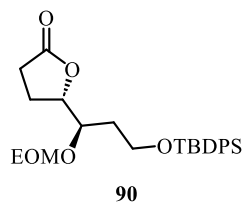
89

A una disolución de **87** (8 g, 14.87 mmol) en AcOH (80 mL) y THF:H₂O (27:27 mL) se le adicionó Zn en polvo (9.73 g, 148.75 mmol) y ésta se llevó a calentamiento a 80 °C por 8 h. Después, la reacción fue neutralizada con K₂CO₃, se filtró y posteriormente se extrajo con AcOEt (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna (95:5 a 70:30 Hexano-AcOEt), aislando un aceite incoloro atribuible a 3.8 g (65%, 9.66 mmol) de **89** como una mezcla inseparable de diastereómeros (d.r. 5:1).

IR (cm⁻¹): ν_{\max} 3458, 2931, 2858, 1770, 1428, 1186, 1106, 822, 735, 700. **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61 – 7.55 (m, 4H), 7.41 – 7.31 (m, 6H), 4.33 (td, $J = 7.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 3H), 3.30 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.58 – 2.38 (m, 2H), 2.23 – 2.16 (m, 2H), 1.75 – 1.59 (m, 2H), 0.99 (s, 9H). **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 177.5, 135.7, 132.9, 132.8, 130.2, 130.1, 128.0, 82.4, 72.2, 62.8, 34.3, 28.5, 27.0, 22.8, 19.2. **MS (DART)** m/z calculada para C₂₃H₃₄NO₄Si⁺ [M+NH₄⁺]: 416.22571; encontrada 416.22728.

8. Procedimiento experimental

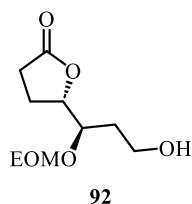
(*S*)-5-((*R*)-2,2-Dimetil-3,3-difenil-4,8,10-trioxa-3-siladodecan-7-il)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**90**)



A una disolución de la lactona **89** (2.4 g, 6.02 mmol) en DCM seco (30.1 mL) a reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno, se le adicionó DIPEA (1.26 mL, 7.23 mmol). Después de 30 min, se añadió EOMCl (0.84 mL, 9.03 mmol), acompañado de TBAI (0.222 g, 0.602 mmol) disuelto en DCM (2 mL). La mezcla de reacción procedió a reflujo por 7 h más hasta el consumo total de la materia prima. Una vez finalizada, se adicionó agua y fue extraída con DCM (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna (95:5 a 90:10 Hexano-AcOEt), aislando 2.25 g de **90** como un aceite incoloro (82%, 4.93 mmol).

$[\alpha]_D^{20} +30.9$ (c 2.7, CHCl₃). **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 2930, 2858, 1777, 1428, 1180, 1103, 1035, 822, 738, 701. **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 – 7.63 (m, 4H), 7.46 – 7.37 (m, 6H), 4.70 – 4.67 (m, 2H), 4.61 (ddd, $J = 7.9, 6.3, 2.8$ Hz, 1H), 4.06 (ddd, $J = 7.1, 5.9, 2.8$ Hz, 1H), 3.77 – 3.74 (m, 2H), 3.58 – 3.50 (m, 2H), 2.58 (ddd, $J = 17.8, 10.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 17.7, 10.3, 7.4$ Hz, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 10H). **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 177.4, 135.5, 135.5, 133.4, 129.8, 127.8, 95.5, 81.8, 75.6, 63.8, 60.2, 33.8, 28.5, 26.9, 21.6, 19.2, 15.0. **MS (DART)** m/z calculada para C₂₆H₄₀NO₅Si⁺ [M+NH₄⁺]: 474.26757; encontrada 474.26630.

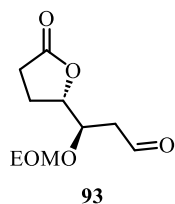
(*S*)-5-((*R*)-1-(Etoximetoxi)-3-hidroxiopropil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**92**)



A una disolución de la lactona **90** (2.1 g, 4.6 mmol) en 13.8 mL de THF seco a 0 °C se le adicionó TBAF (5.52 mL, 1 M, 5.52 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y procedió así durante 4 h más. Una vez finalizada, se añadió NH₄Cl ac. y se extrajo con AcOEt (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna (90:10 a 70:30 Hexano-AcOEt) aislando **92** (0.852 g, 85%, 3.9 mmol) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} +65.0$ (c 5.0, CHCl₃). **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 3447, 2941, 2889, 1772, 1391, 1180, 1152, 1096, 1031, 1007, 916, 845, 811. **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.78 – 4.73 (m, 2H), 4.54 (ddd, $J = 7.8, 6.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J = 9.6, 4.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 2H), 3.70 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.57 (dq, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 1H), 2.67 (sa, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.55 – 2.46 (m, 1H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 177.2, 96.6, 82.0, 76.1, 64.2, 58.5, 33.1, 28.4, 21.6, 14.9. **MS (DART)** m/z calculada para C₁₀H₂₂NO₅⁺ [M+NH₄⁺]: 236.14980; encontrada 236.14924.

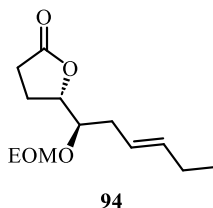
(*R*)-3-(Etoximetoxi)-3-((*S*)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)propanal (**93**)



A una disolución de la lactona **92** (520 mg, 2.38 mmol) en 2.38 mL de DCM seco se añadió TEMPO (37.2 mg, 0.238 mmol) y BAIB (844 mg, 2.62 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 h a temperatura ambiente. Una vez finalizada, la mezcla se diluyó con 10 mL de DCM, se adicionaron 10 mL de Na₂S₂O₃ y se extrajo con DCM (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna (90:10 a 70:30 Hexano-AcOEt) aislando 430 mg de **93** (83%, 1.99 mmol) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} +7.3$ (c 3.1, CHCl₃). **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 3515, 2979, 2896, 1771, 1724, 1178, 1151, 1098, 1033, 1008, 919, 845, 811. **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (dd, $J = 2.3, 1.2$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.48 (ddd, $J = 7.6, 6.6, 4.1$ Hz, 1H), 4.30 (ddd, $J = 7.3, 4.9, 4.1$ Hz, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 2.70 (ddd, $J = 17.0, 7.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.51 – 2.41 (m, 1H), 2.24 – 2.08 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 199.2, 176.7, 95.7, 80.8, 73.5, 64.0, 45.4, 28.2, 22.5, 14.9. **MS (DART)** m/z calculada para C₁₀H₂₀NO₅⁺ [M+NH₄⁺]: 234.13415; encontrada 234.13419.

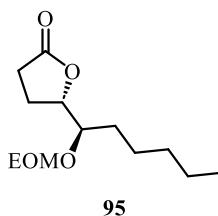
(*S*)-5-((*R,E*)-1-(Etoximetoxi)hex-3-en-1-il)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**94**)



A una suspensión de PrPPH₃Br (1.15 g, 2.98 mmol) en 29.8 mL de THF seco a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se adicionó *n*-BuLi (1.03 mL, 2.5 M en hexanos, 2.59 mmol). La mezcla de reacción procedió en estas condiciones por 30 min. Después, una solución del aldehído **93** (430 mg, 1.99 mmol) en 10 mL de THF seco fue transferida vía cánula a la reacción y esta siguió por 1.5 h más, llevándose lentamente a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna (98:2 a 90:10 Hexano-AcOEt) aislando 375 mg de **94** (78%, 1.55 mmol) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} -3.7$ (c 2.1, CHCl₃). **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 2967, 2936, 2884, 1776, 1460, 1371, 1178, 1097, 1036, 1014, 917, 846. **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.48 – 5.42 (m, 1H), 5.31 – 5.23 (m, 1H), 4.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.45 (ddd, $J = 7.9, 6.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.84 (ddd, $J = 7.5, 5.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.53 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.53 (ddd, $J = 17.6, 10.2, 6.2$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 17.7, 10.3, 7.1$ Hz, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 177.4, 134.9, 122.9, 94.8, 80.9, 77.2, 63.7, 28.9, 28.5, 21.9, 20.7, 15.0, 14.1. **MS (DART)** m/z calculada para C₁₃H₂₃O₄⁺ [M+H⁺]: 243.15963; encontrada 243.16006.

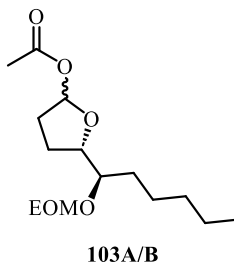
(*S*)-5-((*R*)-1-(Etoximetoxi)hexil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**95**)



Una suspensión del alqueno **94** (630 mg, 2.60 mmol) y Pd/C (63 mg, 10% w/w) en 26 mL de MeOH a temperatura ambiente, fue agitada durante 12 h bajo atmósfera de H₂ (1 atm). Después de este tiempo, una vez finalizada la reacción, la suspensión se filtró sobre celita y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna (100 Hexano a 90:10 Hexano–AcOEt) aislando 604 mg de **95** (95%, 2.47 mmol) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} +5.8$ (c 4.2, CHCl₃). **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 2959, 2927, 2861, 1776, 1461, 1379, 1180, 1110, 1097, 1033, 916, 845. **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.52 (ddd, $J = 7.9, 6.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.84 (ddd, $J = 7.1, 5.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.67 – 3.54 (m, 2H), 2.59 (ddd, $J = 17.8, 10.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.48 (ddd, $J = 17.8, 10.3, 7.5$ Hz, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H), 1.47 – 1.39 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 5H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 176.4, 94.2, 80.5, 76.7, 62.7, 30.8, 29.9, 28.7, 27.5, 24.0, 21.5, 14.0, 13.0. **MS (DART)** m/z calculada para C₁₃H₂₅O₄⁺ [M+H⁺]: 245.17528; encontrada 245.17463.

Acetato de (5*S*)-5-((*R*)-1-(etoximetoxi)hexil)tetrahidrofuran-2-ilo (**103A/B**)



A una solución de la lactona **95** (72 mg, 0.295 mmol) en 1.5 mL de DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno a –78 °C se le adicionó lentamente, gota por gota, DIBAL–H (0.35 mL, 1.0 M, 0.354 mmol) y la mezcla de reacción procedió a estas condiciones durante 2 h. Después, se preparó una solución de piridina (0.029 mL, 0.354 mmol) y DMAP (43 mg, 0.354 mmol) en 0.5 mL de DCM seco y esta fue transferida a la reacción vía cánula. Adicionalmente, se añadió Ac₂O (0.140 mL, 1.47 mmol) y se dejó llegar lentamente a temperatura ambiente hasta completar 1 h más de reacción. Al finalizar la reacción, se adicionaron 5 mL de NH₄Cl ac. y fue extraída con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna (95:5 a 90:10 Hexano–AcOEt) obteniendo 37 mg (44%, 0.128 mmol) del producto **103** como un aceite incoloro y una mezcla de diastereoisómeros (d.r. 1:1).

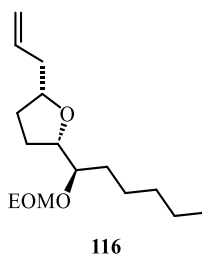
103A $[\alpha]_D^{20} -8.0$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 2954, 2927, 2857, 1739, 1457, 1375, 1236, 1171, 1103, 1035, 1008, 960, 849. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 6.31 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 20.6, 6.8$ Hz, 2H), 4.25 (ddd, $J = 8.8, 5.5, 3.4$ Hz, 1H), 3.73 – 3.53 (m, 3 H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.72 – 1.55 (m, 2H), 1.36 – 1.23 (m, 5H) 1.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.94 – 0.90 (m, 3H). **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ

8. Procedimiento experimental

170.7, 128.6, 99.5, 95.6, 82.6, 78.4, 63.6, 32.1, 29.9, 28.0, 25.4, 23.0, 22.7, 21.5, 15.2, 14.2. **MS (DART)** m/z calculada para $C_{15}H_{32}NO_5^+$ $[M+NH_4^+]$: 306.22805; encontrada 306.22753.

103B $[\alpha]_D^{20} +8.3$ (c 2.5, $CHCl_3$). **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 2956, 2926, 2856, 1739, 1467, 1375, 1235, 1105, 1036, 1009, 960, 851. **1H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (s, 1H), 6.24 – 6.22 (m, 1H), 4.74 (dd, $J = 23.5, 7.0$ Hz, 2H), 4.16 – 4.03 (m, 1H), 3.75 – 3.53 (m, 3H), 2.54 – 2.04 (m, 6H), 2.48 – 2.18 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.69 – 1.41 (m, 2H), 1.41 – 1.24 (m, 5H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 – 0.86 (m, 3H). **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170.5, 128.6, 98.8, 95.5, 84.1, 78.6, 63.6, 32.7, 32.1, 29.8, 25.1, 24.1, 22.7, 21.5, 15.2, 14.2. **MS (DART)** m/z calculada para $C_{15}H_{29}O_5^+$ $[M+H^+]$: 289.20154; encontrada 289.20166.

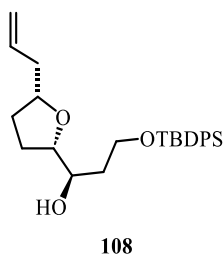
(2*R*,5*S*)-2-Alil-5-((*R*)-1-(etoximetoxi)hexil)tetrahidrofurano (**116**)



A una solución del lactol protegido **103** (50 mg, 0.173 mmol) en 0.9 mL de DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno a -78 °C se le adicionó Alil-TMS (0.110 mL, 0.693 mmol) seguido de $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.024 mL, 0.191 mmol), diluido en 0.2 mL de DCM seco. Después, la reacción se dejó proceder a -78 °C hasta el consumo total de **103** (1 h). Se adiciono Na_2HPO_4 ac. para finalizar la reacción y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (98:2 a 90:10 Hexano-AcOEt) obteniendo 33 mg del THF alilado **116** (70%, 0.122 mmol) como un aceite incoloro. Se describe únicamente el diastereómero mayoritario.

IR (cm^{-1}): ν_{max} 2959, 2930, 2874, 2861, 1462, 1377, 1108, 1097, 1038, 913. **1H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 (ddtd, $J = 17.2, 10.2, 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.09 – 5.01 (m, 2H), 4.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 1H), 3.87 (dtd, $J = 7.8, 6.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 2H), 3.62 – 3.57 (m, 1H), 2.36 – 2.18 (m, 2H), 2.03 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 3H), 1.58 – 1.50 (m, 2H), 1.49 – 1.37 (m, 2H), 1.36 – 1.26 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.3, 116.8, 95.4, 81.3, 79.0, 78.9, 63.5, 40.3, 32.1, 31.8 (2), 26.6, 25.4, 22.8, 15.2, 14.2. **MS (DART)** m/z calculada para $C_{16}H_{31}O_3^+$ $[M+H^+]$: 271.22732; encontrada 271.22821.

(*R*)-1-((2*S*,5*R*)-5-Aliltetrahidrofuran-2-il)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propan-1-ol (**108**)



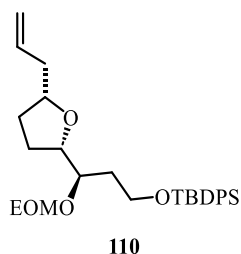
(Continúa en la siguiente página)

8. Procedimiento experimental

A una solución del lactol protegido **107** (68 mg, 0.136 mmol) en 1.36 mL de DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le adicionó aliltrimetilsilano (0.086 mL, 0.543 mmol) seguido de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.018 mL, 0.149 mmol). Después, la reacción se dejó proceder a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el consumo total de **107** (1 h). Se adiciono Na_2HPO_4 ac. para finalizar la reacción y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (90:10 a 80:20 Hexano–AcOEt) obteniendo 12.5 mg del THF alilado **108** (22%, 0.029 mmol) como un aceite incoloro. Se describe únicamente el diastereómero mayoritario.

IR (cm^{-1}): ν_{max} 3450, 2961, 2928, 2860, 1460, 1428, 1110, 1092, 1040, 820, 740, 700. **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.64 (m, 4H), 7.45 – 7.34 (m, 6H), 5.80 (tdd, $J = 17.1, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.13 – 5.01 (m, 2H), 4.08 – 3.99 (m, 1H), 3.98 – 3.78 (m, 4H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.41 – 2.15 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.52 (m, 3H), 1.05 (s, 9H). **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 135.1, 129.9, 127.9, 117.0, 81.9, 79.2, 72.4, 63.0, 40.4, 35.2, 31.6, 27.0, 26.6, 19.2. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 424.24351; encontrada 424.24387.

(*R*)-7-((2*S*,5*R*)-5-Aliltetrahidrofuran-2-il)-2,2-dimetil-3,3-difenil-4,8,10-trioxa-3-siladodecano (**110**)

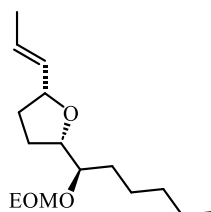


A una solución del acetato **107** (64 mg, 0.128 mmol) en 0.6 mL de DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se le adicionó Alil-TMS (0.081 mL, 0.511 mmol) seguido de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.017 mL, 0.141 mmol), diluido en 0.1 mL de DCM seco. Después, la reacción se dejó proceder a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el consumo total de **107** (1 h). Se adiciono Na_2HPO_4 ac. para finalizar la reacción y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (98:2 a 90:10 Hexano–AcOEt) obteniendo 36 mg del THF alilado **110** (58%, 0.075 mmol) como un aceite incoloro. Se describe únicamente el diastereómero mayoritario.

IR (cm^{-1}): ν_{max} 2959, 2925, 2856, 1463, 1428, 1108, 1095, 1032, 823, 737, 702. **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.63 (m, 4H), 7.44 – 7.34 (m, 6H), 5.79 (ddtd, $J = 17.2, 10.3, 7.0, 3.4$ Hz, 1H), 5.11 – 5.01 (m, 2H), 4.73 (dd, $J = 18.3, 6.5$ Hz, 2H), 4.02 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 3.7$ Hz, 1H), 3.96 (dq, $J = 8.3, 6.1$ Hz, 1H), 3.86 (dt, $J = 8.3, 4.6$ Hz, 1H), 3.79 – 3.75 (m, 2H), 3.58 – 3.49 (m, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 2.01 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 3H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H). **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 135.2, 134.1, 129.7, 127.8, 116.8, 95.6, 81.6, 79.1, 76.3, 63.6, 60.9, 40.3, 34.8, 31.7, 31.4, 29.9, 27.0, 19.3, 15.2. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_4\text{Si}^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 482.28530; encontrada 482.28552.

8. Procedimiento experimental

(2*S*,5*R*)-2-((*R*)-1-(Etoximetoxi)hexil)-5-((*E*)-prop-1-en-1-il)tetrahidrofurano (**118**)



A una solución del THF alilado **116** (15 mg, 0.055 mmol) en 3.7 mL de MeOH se le adicionó catalizador de Grubbs II (4.7 mg, 0.006 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y posteriormente fue llevada a agitación a 60 °C durante 12 h. Una vez completada la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción fue llevado a purificación mediante cromatografía en columna (100 Hexano a 95:5 Hexano–AcOEt) obteniendo 11.1 mg del producto isomerizado **118** (74%, 0.041 mmol) como un aceite incoloro. Se describe únicamente el diastereómero mayoritario.

IR (cm^{-1}): ν_{max} 3164, 2967, 2950, 1687, 1348, 1382, 1238, 1058, 955, 795, 720. **¹H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 5.73 – 5.58 (m, 1H), 5.50 – 5.40 (m, 1H), 4.77 (dd, $J = 25.0, 6.8$ Hz, 2H), 4.30 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.00 (ddd, $J = 15.2, 8.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.71 – 3.58 (m, 3H), 2.09 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 3H), 1.68 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 3H), 1.47 – 1.43 (m, 2H), 1.34 – 1.26 (m, 6H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl_3) δ 132.4, 127.7, 95.5, 81.3, 80.4, 79.2, 63.6, 33.1, 32.1, 29.9, 26.9, 25.4, 22.8, 17.8, 15.2, 14.2. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}_3^+$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 271.22732; encontrada 271.22820.

9. Referencias

- (1) Fay, N.; Kouklovsky, C.; Torre, A. de la. Natural Product Synthesis: The Endless Quest for Unreachable Perfection. *ACS Organic & Inorganic Au* **2023**. DOI: 10.1021/ACSORGINORGAU.3C00040.
- (2) Baran, P. S. Natural Product Total Synthesis: As Exciting as Ever and Here to Stay. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140(14), 4751–4755. DOI: 10.1021/jacs.8b02266.
- (3) Lu, S.; Kurtán, T.; Yang, G.; Sun, P.; Mándi, A.; Krohn, K.; Draeger, S.; Schulz, B.; Yi, Y.; Li, L.; Zhang, W. Cytospolides A–E, New Nonanolides from an Endophytic Fungus, *Cytospora sp.* *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, (28), 5452–5459. DOI: 10.1002/EJOC.201100675.
- (4) Dräger, G.; Kirschning, A.; Thiericke, R.; Zerlin, M. Decanolides, 10-Membered Lactones of Natural Origin. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13(5), 365–375. DOI: 10.1039/NP9961300365.
- (5) Lu, S.; Sun, P.; Li, T.; Kurtán, T.; Mándi, A.; Antus, S.; Krohn, K.; Draeger, S.; Schulz, B.; Yi, Y.; Li, L.; Zhang, W. Bioactive Nonanolide Derivatives Isolated from the Endophytic Fungus *Cytospora sp.* *J. Org. Chem.* **2011**, 76(23), 9699–9710. DOI: 10.1021/jo201755v.
- (6) Chatterjee, S.; Mandal, G. H.; Goswami, R. K. Total Synthesis of Cytospolide Q. *ACS Omega* **2018**, 3(7), 7350–7357. DOI: 10.1021/acsomega.8b00937.
- (7) Ehrlich, G.; Stark, C. B. W.; Letter, D. Total Synthesis of Cytospolide D and Its Biomimetic Conversion to Cytospolides M, O, and Q. *Org. Lett.* **2016**, 18, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02193.
- (8) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. Recent Advances in the Stereoselective Synthesis of Tetrahydrofurans. *Tetrahedron* **2007**, 63(2), 261–290. DOI: 10.1016/J.TET.2006.08.105.
- (9) de la Torre, A.; Cuyamendous, C.; Bultel-Poncé, V.; Durand, T.; Galano, J. M.; Oger, C. Recent Advances in the Synthesis of Tetrahydrofurans and Applications in Total Synthesis. *Tetrahedron* **2016**, 72(33), 5003–5025. DOI: 10.1016/J.TET.2016.06.076.
- (10) Li, P.; Yang, J.; Zhao, K. Double Intramolecular S(N)¹ O-Cyclization for Stereoselective Synthesis of Bistetrahydrofuran Core of Acetogenins. *J. Org. Chem.* **1999**, 64(7), 2259–2263. DOI: 10.1021/JO981771C.
- (11) Fujiwara, K.; Suzuki, Y.; Koseki, N.; Aki, Y. I.; Kikuchi, Y.; Murata, S. I.; Yamamoto, F.; Kawamura, M.; Norikura, T.; Matsue, H.; Murai, A.; Katoono, R.; Kawai, H.; Suzuki, T. Total Synthesis of Pectenotoxin-2. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53(3), 780–784. DOI: 10.1002/ANIE.201308502.
- (12) Hoyer, T. R.; Ye, Z. Highly Efficient Synthesis of the Potent Antitumor Annonaceous Acetogenin (+)-Parviflorin. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(7), 1801–1802. DOI: 10.1021/JA953781Q.
- (13) Hojo, M.; Aihara, H.; Hosomi, A. Unprecedented Reactions Mediated by Samarium: An Approach to Nonstabilized Carbonyl Ylides. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118(14), 3533–3534. DOI: 10.1021/JA954252P.
- (14) Yokota, M.; Toyota, M.; Ihara, M. A Novel Synthesis of Tetrahydrofuran via Alkoxy Radical Cyclisation. *Chem. Commun.* **2003**, 422–423. DOI: 10.1039/b211568a.
- (15) Crimmins, M. T.; Zhang, Y.; Diaz, F. A. Total Synthesis of (–)-Mucocin. *Org. Lett.* **2006**, 8(11), 2369–2372. DOI: 10.1021/OL060704Z.
- (16) Keum, G.; Kang, S. B.; Kim, Y.; Lee, E. Stereoselection in Radical Cyclization of β -Alkoxyvinyl Sulfoxides: Synthesis of Tetrahydrofuranyl Allyl Carbinols. *Org. Lett.* **2004**, 6(12), 1895–1897. DOI: 10.1021/OL049676F.
- (17) Salom-Roig, X. J.; Dénès, F.; Renaud, P. Radical Cyclization of Haloacetals: The Ueno–Stork Reaction. *Synthesis* **2004**, 2004(12), 1903–1928. DOI: 10.1055/S-2004-831161.
- (18) Takami, K.; Mikami, S.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. Triethylborane-Induced Radical Reactions with Gallium- and Indium Hydrides. *Tetrahedron* **2003**, 59(34), 6627–6635. DOI: 10.1016/S0040-4020(03)01016-0.
- (19) Zhang, J.-J.; Yan, C.-S.; Peng, Y.; Luo, Z.-B.; Xu, X.-B.; Wang, Y.-W. Total Synthesis of (\pm)-Sacidumignans D and A through Ueno–Stork Radical Cyclization Reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2498. DOI: 10.1039/c3ob00053b.
- (20) Zeng, J.; Fang, W.; Lin, B.; Chen, G.-Q.; Zhang, X. Highly Enantioselective Rhodium(I)-Catalyzed Alder–Ene-Type Cycloisomerization of 1,7-Enynes. *Org. Lett.* **2022**, 24, 57. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c04171.
- (21) Wong, J. J.; Chen, X.; Houk, K. N.; Vollhardt, K. P. C. The Trajectory of the (H5-Cyclopentadienyl)Cobalt-Mediated Cycloisomerization of Ene–Yne–Ene-Type Allyl Propargylic Ethers to Furans: A DFT Appraisal. *Synthesis* **2021**, 53(22), 4279–4289. DOI: 10.1055/A-1645-2632.

- (22) Fukuyama, T.; Vranesic, B.; Negri, D. P.; Kishi, Y. Synthetic Studies on Polyether Antibiotics. II. Stereocontrolled Syntheses of Epoxides of Bishomoallylic Alcohols. *Tetrahedron Lett.* 1978, 19(31), 2741–2744. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)94849-X.
- (23) Nishikibe, K.; Nishikawa, K.; Kumagai, M.; Doe, M.; Morimoto, Y. Asymmetric Total Syntheses, Stereostructures, and Cytotoxicities of Marine Bromotriterpenoids Aplysiol B (Laurenmariannol) and Saiyacenol A. *Chem. Asian J.* **2022**, 17(1). DOI: 10.1002/ASIA.202101137.
- (24) Holmes, M. T.; Britton, R. Total Synthesis and Structural Revision of Laurefurenynes A and B. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19(38), 12649–12652. DOI: 10.1002/CHEM.201302352.
- (25) Kaghad, A.; Panagopoulos, D.; Caballero-García, G.; Zhai, H.; Britton, R. An α -Chloroaldehyde-Based Formal Synthesis of Eribulin. *Nat. Commun.* **2023**, 14(1), 1–8. DOI: 10.1038/s41467-023-37346-7.
- (26) Gupta, A.; Kholiya, R.; Rawat, D. S. $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ -Mediated Highly Stereoselective Synthesis of Trisubstituted-Tetrahydrofuran via [3+2] Cycloaddition Reaction of 2-Arylcyclopropyl Ketones with Aldehydes. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6(8), 993–997. DOI: 10.1002/AJOC.201700244.
- (27) Sabbatani, J.; Maulide, N. Temporary Generation of a Cyclopropyl Oxocarbenium Ion Enables Highly Diastereoselective Donor–Acceptor Cyclopropane Cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55(23), 6780–6783. DOI: 10.1002/ANIE.201601340.
- (28) Ahlburg, N. L.; Hergert, O.; Jones, P. G.; Werz, D. B. Donor–Acceptor Cyclopropanes: Activation Enabled by a Single, Vinylogous Acceptor. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62(1), e202214390. DOI: 10.1002/ANIE.202214390.
- (29) Lee, J. H. Use of the Hosomi–Sakurai Allylation in Natural Product Total Synthesis. *Tetrahedron* **2020**, 76(33), 131351. DOI: 10.1016/J.TET.2020.131351.
- (30) Omar, C. A.; Fernando, S. P. Nucleophilic Substitution at the Anomeric Position of Furanose Carbohydrates. The Case of the C-Allylations. *Carbohydr. Res.* **2021**, 510, 108441. DOI: 10.1016/J.CARRES.2021.108441.
- (31) Ghosh, A. K.; Lee, D. S. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Monocerin, a Dihydroisocoumarin Derivative with Potent Antimalarial Properties. *J. Org. Chem.* **2019**, 84(10), 6191–6198. DOI: 10.1021/ACS.JOC.9B00414.
- (32) Lactones. *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology* **2014**, DOI: 10.1351/GOLDBOOK.L03439.
- (33) Sartori, S. K.; Diaz, M. A. N.; Diaz–Muñoz, G. Lactones: Classification, Synthesis, Biological Activities, and Industrial Applications. *Tetrahedron* **2021**, 84, 132001. DOI: 10.1016/J.TET.2021.132001.
- (34) Seitz, M.; Reiser, O. Synthetic Approaches towards Structurally Diverse γ -Butyrolactone Natural-Product-like Compounds. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 9(3), 285–292. DOI: 10.1016/J.CBPA.2005.03.005.
- (35) Gil, S.; Parra, M.; Rodriguez, P.; Segura, J. Recent Developments in γ -Lactone Synthesis. *Mini Rev. Org. Chem.* **2009**, 6(4), 345–358. DOI: 10.2174/157019309789371596.
- (36) Hur, J.; Jang, J.; Sim, J.; Wawrzé, C. A Review of the Pharmacological Activities and Recent Synthetic Advances of γ -Butyrolactones. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22(5), 2769. DOI: 10.3390/IJMS22052769.
- (37) Milyutin, C. V.; Komogortsev, A. N.; Lichitsky, B. V.; Melekhina, V. G.; Minyaev, M. E. Construction of Spiro- γ -Butyrolactone Core via Cascade Photochemical Reaction of 3-Hydroxypyran-4-One Derivatives. *Org. Lett.* 2021, 23(13), 5266–5270. DOI: 10.1021/ACS.ORGLETT.1C01814.
- (38) Wang, Y. H.; Zhu, L. L.; Zhang, Y. X.; Chen, Z. Diastereoselective γ -Vinyl Butyrolactone Synthesis via Gold Catalyzed Cyclization of Allylic Acetate. *Chem. Commun.* **2010**, 46(4), 577–579. DOI: 10.1039/B913348H.
- (39) Moriyama, K.; Sugie, T.; Nishinohara, C.; Togo, H. Divergent Synthesis of α,γ -Disubstituted γ -Butyrolactones through Diastereoselective Bromolactonization with Alkali Metal Bromide: Asymmetric Total Synthesis of (+)-Dubiusamine C. *J. Org. Chem.* **2015**, 80(18), 9132–9140. DOI: 10.1021/ACS.JOC.5B01497.
- (40) Mateus–Ruiz, J. B.; Cordero–Vargas, A. Stereoselective Total Synthesis of Aspergillide A: A Visible Light-Mediated Photoredox Access to the Trisubstituted Tetrahydropyran Core. *J. Org. Chem.* **2019**, 84(18), 11848–11855. DOI: 10.1021/ACS.JOC.9B01705.
- (41) Lopatka, P.; Markovič, M.; Koóš, P.; Ley, S. V.; Gracza, T. Continuous Pd-Catalyzed Carbonylative Cyclization Using Iron Pentacarbonyl as a CO Source. *J. Org. Chem.* **2019**, 84(22), 14394–14406. DOI: 10.1021/ACS.JOC.9B02453.
- (42) Li, J.; Liu, J.; Fu, C.; Ma, S. Fe(III)-Catalyzed Aerobic Oxidation of 1,4-Diols. *Chin. J. Chem.* **2023**, 41(16), 1963–1966. DOI: 10.1002/CJOC.202200768.

- (43) Guo, W.; Cheng, H.-G.; Chen, L.-Y.; Xuan, J.; Feng, Z.-J.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. De Novo Synthesis of γ,γ -Disubstituted Butyrolactones through a Visible Light Photocatalytic Arylation-Lactonization Sequence. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, DOI: 10.1002/adsc.201400041.
- (44) Anselmo, M.; Basso, A.; Protti, S.; Ravelli, D. Photoredox-Catalyzed Generation of Acetonyl Radical in Flow: Theoretical Investigation and Synthetic Applications. *ACS Catal.* **2019**, 9(3), 2493–2500. DOI: 10.1021/ACSCATAL.8B03875.
- (45) Yasu, Y.; Arai, Y.; Tomita, R.; Koike, T.; Akita, M. Highly Regio- and Diastereoselective Synthesis of CF₃-Substituted Lactones via Photoredox-Catalyzed Carbolactonization of Alkenoic Acids. *Org. Lett.* **2014**, DOI: 10.1021/ol403500y.
- (46) Lloyd, M. G.; D'Acunto, M.; Taylor, R. J. K.; Unsworth, W. P. α -Alkylidene- γ -Butyrolactone Synthesis via One-Pot C-H Insertion/Olefination: Substrate Scope and the Total Synthesis of (\pm)-Cedarmycins A and B. *Tetrahedron* **2015**, 71(39), 7107–7123. DOI: 10.1016/J.TET.2014.09.054.
- (47) Triandafillidi, I.; Kokotou, M. G.; Kokotos, C. G. Photocatalytic Synthesis of γ -Lactones from Alkenes: High-Resolution Mass Spectrometry as a Tool to Study Photoredox Reactions. *Org. Lett.* **2018**, 20(1), 36–39. DOI: 10.1021/ACS.ORGLETT.7B03256.
- (48) Lu, W.-Y.; Wang, Y.; You, Y.; Wang, Z.-H.; Zhao, J.-Q.; Zhou, M.-Q.; Yuan, W.-C. Copper-Catalyzed Decarboxylative [3+2] Annulation of Ethynylethylene Carbonates with Azlactones: Access to γ -Butyrolactones Bearing Two Vicinal Quaternary Carbon Centers. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 1779–1788. DOI: 10.1021/acs.joc.0c02621.
- (49) Han, J.-J.; Zhang, C.; Mei, G.-J.; Hua, Y.-Z.; Jia, S.-K.; Wang, M.-C. Zinc-Catalyzed Asymmetric [3 + 2] Annulations for the Construction of Chiral Spiro[1-Indanone- γ -Butyrolactones] via a C-N Bond Cleavage Process. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 5819–5824. DOI: 10.1039/d2qo01204a.
- (50) Boopathy, G.; Mohanta, N.; Ghosh, S.; Swaminathan, M.; Mishra, N. P. Indium(III)-Catalysed [3+2] Annulation Reaction of Alkenes with α,β -Unsaturated Keto-Carboxylic Acid Derivatives for the Synthesis of γ -Butyrolactones. *ChemRxiv* **2023**; DOI: 10.26434/chemrxiv-2023-42f96.
- (51) Volkmann, R. A.; Kelbaugh, P. R.; Nason, D. M.; Jasy, V. J. 2-Thioalkyl Penems: An Efficient Synthesis of Sulopenem, a (5r,6s)-6-(1(r)-Hydroxyethyl)-2-[(Cis-1-Oxo-3-Thiolanyl)Thio]-2-Penem Antibacterial. *J. Org. Chem.* **1992**, 57(16), 4352–4361. DOI: 10.1021/JO00042A010.
- (52) Murakami, Y.; Koga, K.; Sato, S. Stereochemical Studies. LI. Stereochemical Courses of Deaminative Bromination of L-Aspartic Acid and Its Esters. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1978**, 26(1), 307–308. DOI: 10.1248/CPB.26.307.
- (53) Samuels, E. R.; Sevrioukova, I. F. Direct Synthesis of α -Thio Aromatic Acids from Aromatic Amino Acids. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59(12), 1140–1142. DOI: 10.1016/J.TETLET.2018.02.030.
- (54) Feeny, H.; Sondheimer, P. P.; Simeone, E.; Shorey, J. B.; Mckelvey, H. H.; Jr, J. J.; Birch, M.; Jaenicke, C.; Muller-Schwarze, L.; Mozell; Albone, M.; Silverstein, E.; Young; Mattes. L.; Sheridan, K. C.; Kiun, R. S.; Amer; B) Mori, J.; Riley, K.; Silverstein, R. G.; Moser, R. M.; Borden, J. C.; Chong, J. G.; Mclean, L.; Slessor, J. A.; Mori, N.; Rossi, K.; Henrick, R.; Ravid, C. A.; Silverstein, U.; Smith, R. M. Glutamic Acid in Pheromone Synthesis: A Useful Chiral Synthone. *J. Chem. Educ.* **1979**, 56(10), 696–698. DOI: 10.1021/ED056P696.
- (55) León-Rayó, D. F.; Morales-Chamorro, M.; Cordero-Vargas, A. A Formal Intermolecular Iodolactonization Reaction Based on a Radical-Ionic Sequence. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016(9), 1739–1750. DOI: 10.1002/EJOC.201600051.
- (56) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Sternativo, S.; Santi, C.; Bagnoli, L.; Temperini, A. Optically Active Isoxazolidines and 1,3-Amino Alcohols by Asymmetric Selenocyclization Reactions of O-Allyl Oximes. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12(21), 3053–3059. DOI: 10.1016/S0957-4166(01)00543-2.
- (57) Werner, K. M.; De Los Santos, J. M.; Weinreb, S. M.; Shang, M. An Intramolecular Nitron-Olefin Dipolar Cycloaddition-Based Approach to Total Synthesis of the Cylindricine and Lepadiformine Marine Alkaloids. *J. Org. Chem.* **1999**, 64(13), 4865–4873. DOI: 10.1021/JO990266S.
- (58) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. A Versatile and Highly Selective Hypervalent Iodine (III)/2,2,6,6-Tetraniethyl-1-Piperidinyloxy-Mediated Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **1997**, 62(20), 6974–6977. DOI: 10.1021/JO971046M.
- (59) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. Stereoselective C-Glycosylation Reactions of Ribose Derivatives: Electronic Effects of Five-Membered Ring Oxocarbenium Ions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127(31), 10879–10884. DOI: 10.1021/JA0524043.

- (60) Schmitt, A.; Reißig, H.-U. Lewis Acid-Promoted Reactions of γ -Lactols with Silyl Enol Ethers—Stereoselective Formation of Functionalized Tetrahydrofuran Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001(6), 1169–1177. DOI: 10.1002/1099-0690(200103)2001:6<1169::AID-EJOC1169>3.0.CO;2-L.
- (61) Schmitt, A.; Reißig, H.-U. On the Stereoselectivity of γ -Lactol Substitutions with Allyl- and Propargylsilanes Synthesis of Disubstituted Tetrahydrofuran Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000(23), 3893–3901. DOI: 10.1002/1099-0690(200012)2000:23<3893::AID-EJOC3893>3.0.CO;2-E.
- (62) Congreve, M. S.; Holmes, A. B.; Hughes, A. B.; Looney, M. G. Ascidiatrienolide a Is a 10-Membered Lactone. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115(13), 5815–5816. DOI: 10.1021/JA00066A056.
- (63) Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. Efficient Allyl to Propenyl Isomerization in Functionally Diverse Compounds with a Thermally Modified Grubbs Second-Generation Catalyst. *Org. Lett.* **2006**, 8(24), 5481–5484. DOI: 10.1021/OL062167O.
- (64) Singh, O. V.; Han, H. Iridium(I)-Catalyzed Stereospecific Decarboxylative Allylic Amidation of Chiral Branched Benzyl Allyl Imidodicarboxylates. *Org. Lett.* **2007**, 9(23), 4801–4804. DOI: 10.1021/OL702115H.