



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS TOTAL DE LA ASPERGILLIDA A

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Jeferson Bernardo Mateus Ruiz

Tutor principal

Dr. Alejandro Cordero Vargas, Instituto de Química, UNAM

Comité tutor

Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Facultad de Química, UNAM
Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina, Instituto de Química, UNAM

Ciudad de México, Marzo de 2020



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS TOTAL DE LA ASPERGILLIDA A

**T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. Jeferson Bernardo Mateus Ruiz

Tutor principal

Dr. Alejandro Cordero Vargas, Instituto de Química, UNAM



Ciudad de México, Marzo de 2020

Honorable Jurado

Presidente	Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa	ENCB, IPN
Vocal	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Jesús Armando Luján Montelongo	CINVESTAV, IPN
Secretario	Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina	Instituto de Química, UNAM

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-2 perteneciente al departamento de Química Orgánica del Instituto de Química, UNAM. Bajo la asesoría del **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, con el apoyo económico otorgado por DGAPA-UNAM (IN205318) y CONACyT (proyecto N° A1-S-7825 y N° Becario/CVU 308208/591605)

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

- Congreso de Estudiantes de posgrado en Ciencias Químicas “QuimiUNAM” 2018.
- Simposio interno de Instituto de Química UNAM 2019.
- Simposio Internacional "Química y Materiales en el Siglo XXI" Future of Science, Instituto de Química UNAM 2019.
- 21st European Symposium on Organic Chemistry, Vienna, Austria, 2019.

Adicionalmente, parte de los resultados fueron publicados en:

Jeferson B. Mateus-Ruiz and Alejandro Cordero-Vargas. Stereoselective Total Synthesis of Aspergillide A: A Visible Light-Mediated Photoredox Access to the Trisubstituted Tetrahydropyran Core. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11848-11855.

A mis padres Bernardo Mateus y Marcela Ruiz

A mis hermanos Gilder, Merly y Sebastian

A mi sobrina Evaluna

A Martha Mayorquín

AGRADECIMIENTOS

- Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** (CONACyT) por la beca otorgada durante mis estudios de doctorado (Nº Becario/CVU 308208/591605).
- A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por la formación profesional recibida.
- Al programa y personal del **Posgrado en Ciencias Química UNAM**, que siempre estuvieron dispuestos a ayudarme.
- Al **Instituto de Química UNAM**, por abrirme las puertas de sus instalaciones y darme la posibilidad de desarrollar mi trabajo de doctorado.
- Al grupo de **técnicos académicos** del Instituto de Química, por prestar de manera eficiente los servicios relacionados a las técnicas espectroscópicas y espectrométricas. Especialmente a la Q. **María de los Ángeles Peña González**, la M. en C. **Elizabeth Huerta Salazar**, a la Dra. **Beatriz Quiroz García** y la Q.F.B **María del Rocío Patiño Maya**.
- Al **Honorable Jurado** asignado, por los aportes realizados durante la revisión de este trabajo.
- A mi asesor el **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, por la orientación, amistad, humor, disposición y colaboración durante el desarrollo de este proyecto.
- A los **integrantes de mi comité tutor**, el **Dr. José Alfredo Vázquez Martínez** y el **Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina** por los aportes realizados a lo largo de mi estadía doctoral.
- A todos los **compañeros** actuales y titulados del **laboratorio 2-2**, por los diferentes momentos de alegría durante mi estancia.
- A todos los **amigos conocidos** durante mi estancia en **México**, por los momentos de alegría y desestrés.
- A los **amigos** que desde la distancia siempre aportan su granito de alegría.
- A mi familia **Colombiana y Mexicana**, por cada palabra y momento de apoyo.

Tabla de contenido

RESUMEN GENERAL	1
GENERAL ABSTRACT	3
CAPÍTULO I	5
Síntesis total de la aspergillida A.....	5
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	6
1.1 TETRAHIDROPIRANOS EN PRODUCTOS NATURALES	7
1.2 MÉTODOS SINTÉTICOS DE TETRAHIDROPIRANOS	8
1.2.1 Reacción hetero Diels-Alder.....	8
1.2.2 Reordenamiento de Petasis-Ferrier.....	9
1.2.3 Ciclación radicalaria.....	10
1.2.4 Ciclación de Prins.....	11
1.2.5 Ciclación de 5-hidroxiépóxidos.....	11
1.2.6 Ciclación mediada por metales.....	12
1.2.7 Reacción intramolecular oxa-Michael.....	12
1.2.8 Reducción de hemiacetales cíclicos.....	13
1.3 SÍNTESIS PREVIAS DE LA ASPERGILLIDA A	14
1.3.1 Síntesis total de la aspergillida A por el grupo de Marco.....	15
1.3.2 Síntesis total de la aspergillida A por el grupo de Fuwa.....	16
1.3.3 Síntesis total de la aspergillida A por el grupo de Shishido.....	17
1.3.4 Síntesis formal de la aspergillida A por el grupo de Loh.....	18
1.4 TRABAJO PREVIO REALIZADO EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN	19
2. OBJETIVOS	21
3. PROPUESTA SINTÉTICA	21
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
4.1 Síntesis de la γ -hidroxi- δ -valerolactona 90.....	23
4.2 Resolución cinética del alcohol 88.....	26
4.3 Primera aproximación a la síntesis de la aspergillida A.....	26
4.3.1 Síntesis del alqueno 134.....	34
4.3.2 Síntesis del análogo 148 de la aspergillida A.....	35
4.4 Síntesis total de la aspergillida A (1).....	40
5. CONCLUSIONES	48
6. CONSIDERACIONES EXPERIMENTALES GENERALES	49
6.1 Consideraciones experimentales.....	49
6.2 Abreviaturas.....	49

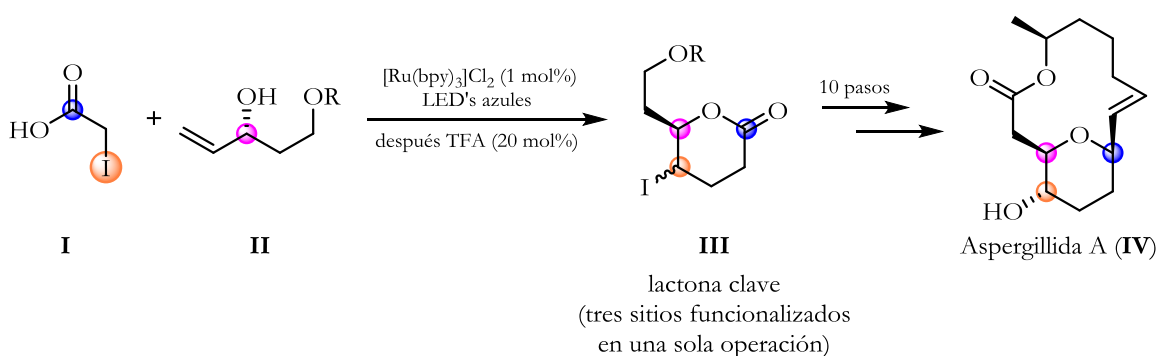
7. PARTE EXPERIMENTAL	51
CAPÍTULO II	73
Aproximación a la síntesis total del citospolide Q.....	73
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	74
1.1 TETRAHIDROFURANOS EN PRODUCTOS NATURALES	75
1.2 MÉTODOS SINTÉTICOS DE TETRAHIDROFURANOS	76
1.2.1 Síntesis de THFs mediante la formación de enlaces C–O	76
1.2.1.1 Adición intramolecular de alcoholes sobre epóxidos	77
1.2.1.2 Haloeterificación y sustitución de halógeno	77
1.2.1.3 Ciclación de alcoholes insaturados mediada por metales	78
1.2.1.4 Reacción intramolecular oxa-Michael	79
1.2.2 Síntesis de THFs mediante la formación de enlaces C–C	80
1.2.2.1 Formación radicalaria de enlaces C-C	80
1.2.2.2 Reacción de cicloisomerización	80
1.2.2.3 Reacción de metátesis de olefinas	81
1.2.3 Síntesis de THFs mediante la formación simultánea de enlaces C–C y C-O	81
1.2.3.1 Reacciones de cicloadición [3+2]	81
1.2.3.2 Adición nucleofílica sobre un intermediario oxonio	82
1.3 SÍNTESIS PREVIAS DEL CITOSPOLIDE Q	83
1.3.1 Síntesis total del citospolide Q por el grupo de Stark	83
1.3.2 Síntesis total del citospolide Q por el grupo de Goswami	84
2. OBJETIVOS	86
3. PROPUESTA SINTÉTICA	86
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	88
5. CONCLUSIONES	93
6. PROSPECTIVAS	93
7. PARTE EXPERIMENTAL	95
CAPÍTULO III	102
Aproximación a la síntesis total de la viriditoxina.....	102
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	103
1.1 NAFTOPIRANONAS EN PRODUCTOS NATURALES	103
1.2 MÉTODOS SINTÉTICOS DE NAFTOPIRANONAS	104
1.3 SÍNTESIS PREVIAS DE LA VIRIDITOXINA	104
1.4 TRABAJO PREVIO REALIZADO EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN	105
2. OBJETIVOS	109

3. PROPUESTA SINTÉTICA	109
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	111
4.1 Síntesis de la lactona α,β -insaturada 305.....	111
4.2 Síntesis del acetato de benzociclobutilo 319.....	111
4.3 Síntesis del benzociclobutenol 327.....	113
4.4 Reacción de cicloadición 4+2.....	114
4.5 Modificación de la ruta sintética.....	117
5. CONCLUSIONES	123
6. PROSPECTIVAS	123
7. PATE EXPERIMENTAL	125
ANEXO I	143
Publicación derivada del trabajo.....	143

RESUMEN GENERAL

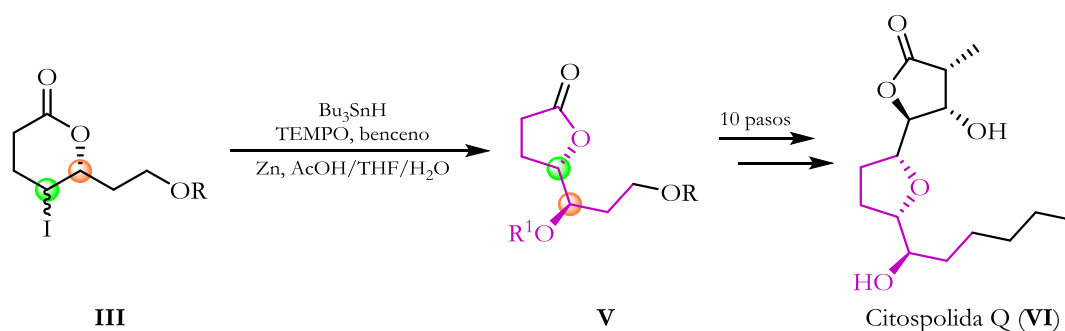
Este trabajo de tesis presenta el desarrollo de tres proyectos independientes, por lo cual, el manuscrito se encuentra dividido en tres capítulos.

En el primer capítulo se describe la síntesis total estereoselectiva de la aspergillida A (**IV**), un producto natural aislado del hongo marino *Aspergillus ostianus* y que ha mostrado tener una importante actividad citotóxica contra células de leucemia linfocítica. En esta síntesis se lleva a cabo, como estrategia principal, la construcción del tetrahidropirano trisustituido clave mediante una reacción de lactonización fotoredox mediada por luz visible entre un alcohol alílico **II** y el ácido yodoacético **I**. Por otro lado, la lactona formada **III** posee en su estructura tres sitios funcionalizados, que a través de reacciones como el intercambio yodo-hidroxilo, la adición/reducción enantioselectiva y macrolactonización de Yamaguchi, permitieron la subsiguiente conexión con los fragmentos requeridos en el producto final y de esta forma concluir la síntesis total de la aspergillida A (**IV**) (Esquema I).



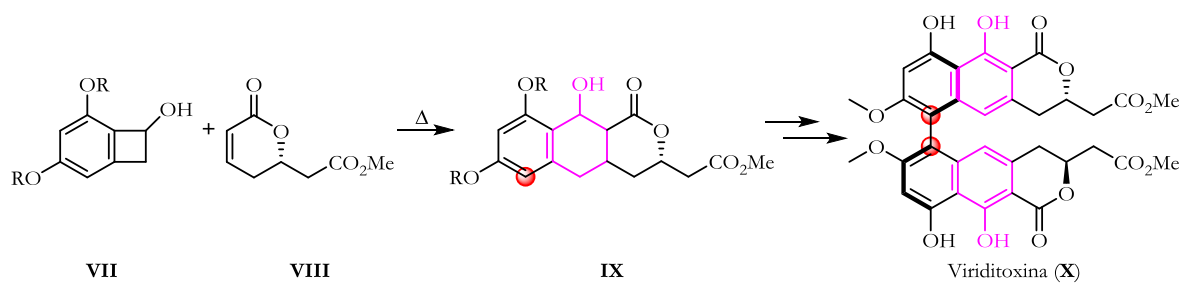
Esquema I. Síntesis total estereoselectiva de la aspergillida A (**IV**).

En el segundo capítulo, se presenta una aproximación a la síntesis total de la citospolida Q (**VI**), un producto natural aislado de los hongos *Cytospora sp.*, que ha mostrado actividad citotóxica contra adenocarcinoma pulmonar. En esta síntesis, se hace uso de la yodolactona **III**, como intermediario clave en la construcción de hidroxilactonas de cinco miembros. De esta forma, la lactona formada **V** posee sitios modificables (Esquema II), que a través de reacciones como el intercambio yodo-hidroxilo, la adición/reducción enantioselectiva y una dihidroxilación/lactonización llevaron a intermediarios avanzados para la síntesis total de la citospolida Q (**VI**).



Esquema II. Propuesta sintética para la síntesis total de la citospolida Q (**VI**).

En el capítulo tres se presenta una aproximación a la síntesis total de la viriditoxina (**X**), un producto natural aislado del hongo marino *Aspergillus viridinutans* y que bloquea la polimerización de la proteína FtsZ; además de poseer un amplio espectro de actividad antibiótica contra células patógenas *Gram*-positivas. Para esta síntesis, se planteó como etapa clave la cicloadición térmica entre el benzociclobutenol **VII** y la lactona α,β -insaturada **VIII** para la formación del intermediario **IX** (Esquema III), que a través de un acoplamiento oxidativo llevaría a la viriditoxina (**X**). De esta forma se presentan algunas rutas para la síntesis del benzociclobutenol **VII**, que fueron exploradas con la colaboración del Dr. David F. León Rayo, y una aproximación a la síntesis de la molécula objetivo.

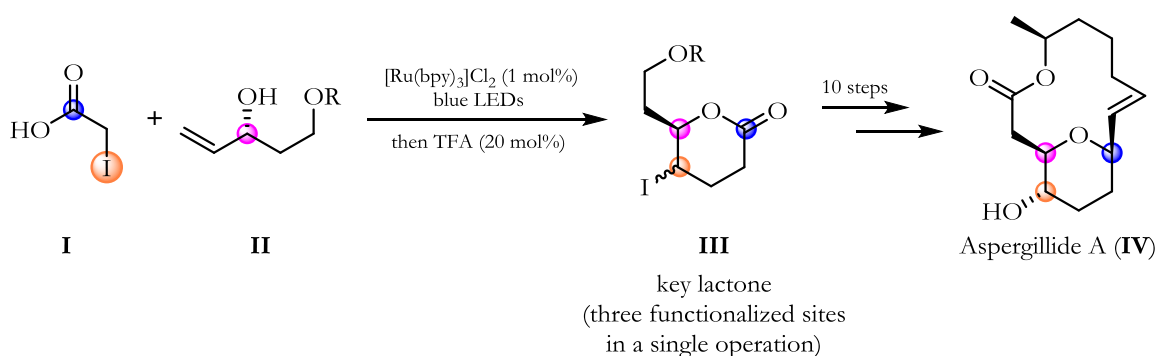


Esquema III. Aproximación sintética a la viriditoxina (**X**).

GENERAL ABSTRACT

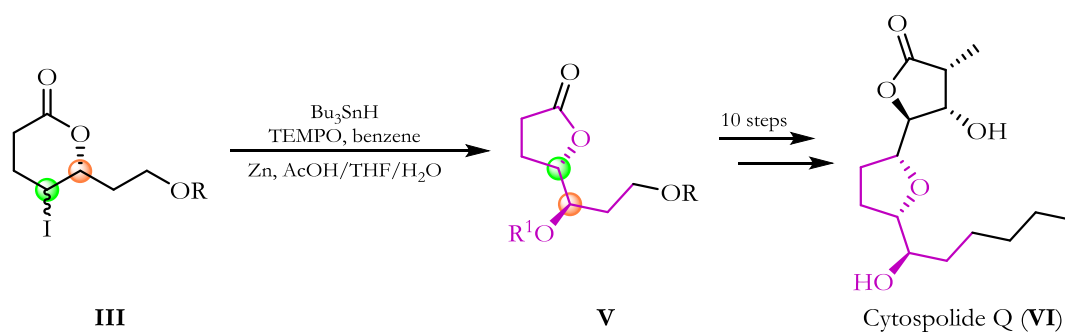
This thesis describes the development of three independent projects; therefore, this manuscript is divided into three chapters.

In the first chapter, the total stereoselective synthesis of aspergillide A (**IV**) is described. Aspergillide A (**IV**) is a natural product isolated from the marine fungus *Aspergillus ostianus*, featuring important cytotoxic activity against lymphocytic leukemia cells. The main synthetic strategy relies on the construction of a key trisubstituted tetrahydropyran by means of a visible light-mediated photoredox iodolactonization reaction between the allyl alcohol **II** and iodoacetic acid **I** (Scheme I). The formed lactone **III** has three functionalized sites that through reactions such as iodine-hydroxyl exchange, enantioselective addition / reduction and macrolactonization of Yamaguchi, allowed subsequent connectivity with fragments required for the constitution of the final product, thus completing the total synthesis of aspergillide A (**IV**).



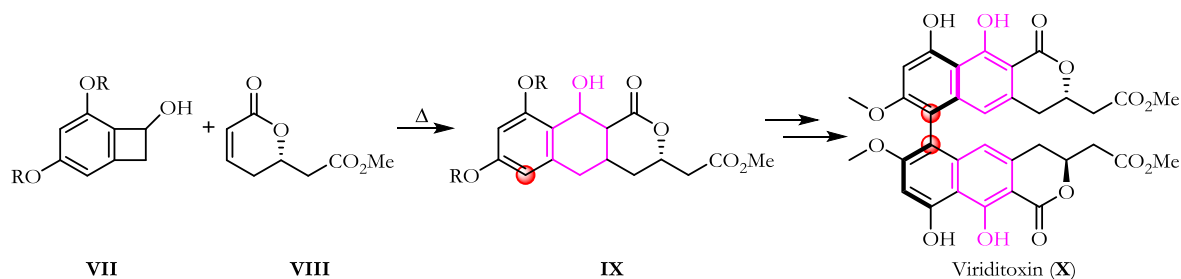
Scheme I. Stereoselective total synthesis of aspergillide A (**IV**).

In the second chapter, an approach to the total synthesis of cytospolide Q (**VI**) is presented. Cytospolide Q (**VI**) is a natural product isolated from fungus *Cytospora sp* featuring cytotoxic activity against pulmonary adenocarcinoma. Our synthetic blueprint features the iodolactone **III** as key intermediate, which was built in the previous chapter. In this way, lactone **V** has modifiable sites that through reactions such as iodine-hydroxyl exchange, enantioselective addition / reduction and dihydroxylation / lactonization led to precursors of cytospolide Q (**VI**) (Scheme II).



Scheme II. Synthetic proposal for cytospolide Q (VI).

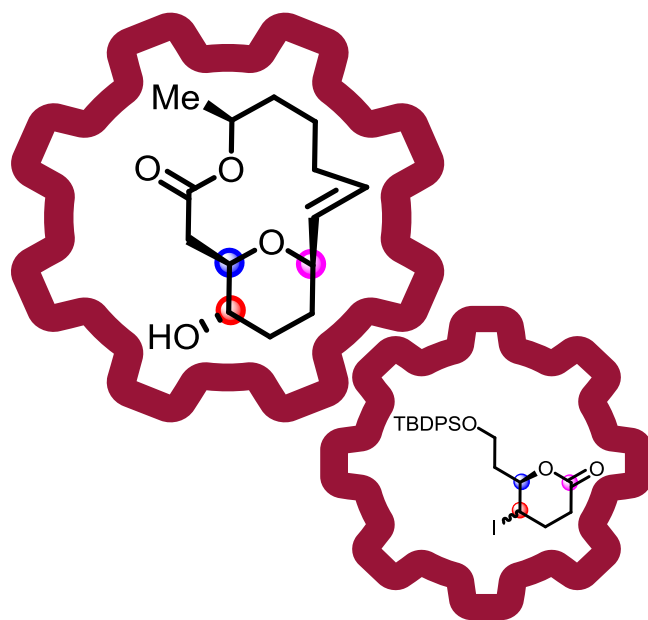
In chapter three, an approach to the total synthesis of viriditoxin (**X**) is presented. Viriditoxin (**X**) is a natural product isolated from the marine fungus *Aspergillus Viridinutans* that has shown to block the polymerization of the FtsZ protein and also features a broad spectrum of antibiotic activity against Gram-positive pathogenic cells. The key step for this synthesis is the thermal cycloaddition between benzocyclobutenol **VII** and α,β -unsaturated lactone **VIII** leading to intermediate **IX**. **IX** is expected to lead to viriditoxin **X** (Scheme III). Thus, various routes for the synthesis of benzocyclobutenol **VII**, which were explored with the collaboration of Dr. David F. León Rayo, and an approach to the synthesis of the target molecule are presented.



Scheme III. Synthetic approach to viriditoxin (X).

CAPÍTULO I

Síntesis total de la aspergillida A



1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las aspergillidas A-C (**1-3**, figura 1) fueron aisladas por el grupo de Kusumi en 2008 del hongo marino *Aspergillus ostianus* y han mostrado una importante actividad citotóxica contra células de leucemia linfocítica.¹ Hasta la fecha, seis síntesis totales² y siete síntesis formales³ de la aspergillida A (**1**) han sido descritas en la literatura. La estructura de estos compuestos es de relativa complejidad, al contar con una macrolactona de 14 átomos dentro de la cual se encuentra un tetrahidropirano 2,6-*cis*-disustituido. Además de estas 2 características, la estructura de las aspergillidas está complementada con 4 centros estereogénicos, un alqueno de configuración *E* y un grupo hidroxilo. Es importante mencionar que 3 de los 4 centros estereogénicos se encuentran en el anillo de tetrahidropirano.

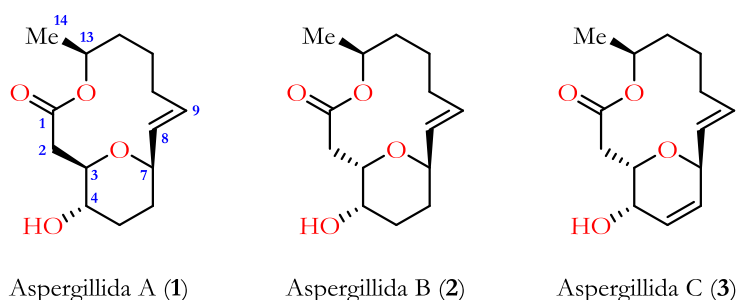


Figura 1. Aspergillidas A-C (**1-3**)

Aunque se han desarrollado diferentes metodologías para acceder a tetrahidropiranos (THPs), muchas de éstas presentan diferentes limitaciones. Entre los inconvenientes observados se encuentran: la dificultad para acceder a las materias primas, la baja diastereoselectividad y rendimiento, la dificultad para obtener THPs altamente sustituidos y la compatibilidad con diferentes grupos funcionales, entre otras.

De esta forma, en las siguientes secciones se realizará un breve repaso de THPs en productos naturales y de algunos de los métodos más usados en la síntesis de dicho núcleo.

¹ Kito, K.; Ookura, R.; Yoshida, M.; Namikoshi, T.; Oodi, T.; Kusumi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 225.

² a) Díaz-Oltra, S.; Angulo-Pachon, C. A.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1775-1778. b) Fuwa, H.; Yamaguchi, H.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1848-1851. c) Fuwa, H.; Yamaguchi, H.; Sasaki, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7492-7503. d) Kanematsu, M.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2618-2620. e) Díaz-Oltra, S.; Angulo-Pachon, C. A.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 675-688. f) Kanematsu, M.; Shishido, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2012**, *70*, 1196-1205.

³ a) Sabita, G.; Reddy, D. V.; Rao, A. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4195-4198. b) Zúñiga, A.; Pérez, M.; Gómez, G.; Fall, Y. *Synthesis* **2011**, 3301-3306. c) Izuchi, Y.; Kanomata, N.; Koshino, H.; Hongo, Y.; Nakata, T.; Takahashi, S. *Tetrahedron: Asymmetric* **2011**, *22*, 246-251. d) Sharma, G. V.; Manohar, V. *Tetrahedron: Asymmetric* **2012**, *23*, 252-263. e) Zenh, J.; Ma, J.; Xiang, S.; Cai, S.; Liu, X. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5134-5137. f) Kammari, B. R.; Bejjanki, N. K.; Kommu, N. *Tetrahedron: Asymmetric* **2015**, *26*, 296-303. g) Koh, P. F.; Loh, T. P. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3746-3750.

1.1 TETRAHIDROPIRANOS EN PRODUCTOS NATURALES.

El anillo de tetrahidropirano (THP) es una estructura presente en numerosos productos naturales biológicamente activos,⁴ entre ellos los policétidos (Figura 2). Adicionalmente, los productos naturales que presentan anillos de THP tienen diferentes actividades farmacobiológicas como antitumorales, anticancerígenos, antibióticos o antivirales, entre otras.⁵

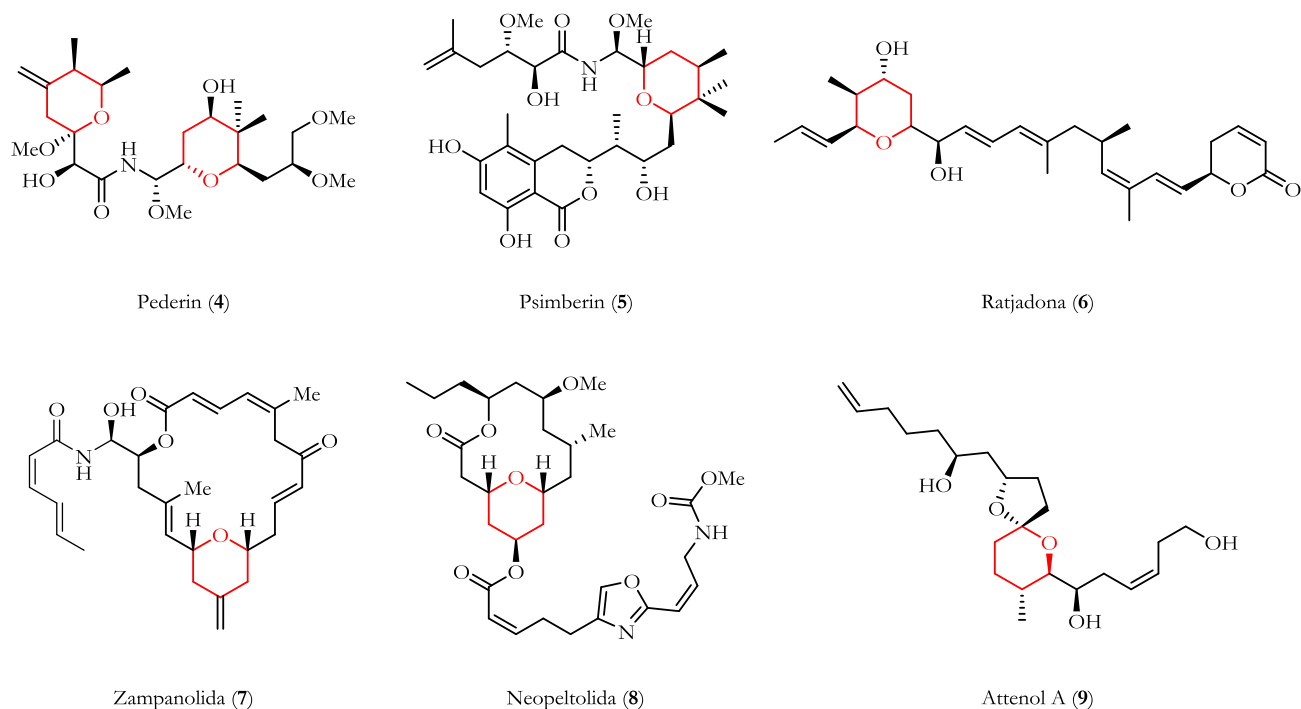


Figura 2. Productos naturales que contienen tetrahidropiranos.

Debido a estas interesantes actividades y a la escasa cantidad de material obtenido mediante aislamiento de fuentes naturales, se ha puesto un gran énfasis en la síntesis de dicho núcleo. Algunas de estas estrategias sintéticas están basadas principalmente en la reacción de Prins, cicloadición hetero-Diels-Alder, ciclación radicalaria, ciclación mediada por metales de transición, ciclación de 5-hidroxiepóxidos y ciclaciones oxa-conjugadas, entre otras.⁶

⁴ a) Smith, A. B.; Fox, R. J.; Razler, T. M. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 675-687. b) Faul, M. M.; Huff, B. E. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407-2473. c) Wender, P. A.; Loy, B. A.; Schrier, A. J. *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 453-472. d) Mulzer, J.; Ohler, E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3753-3786. e) Yeung, K. S.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237-4313.

⁵ Bhatt, U.; Christmann, M.; Quitschalle, M.; Claus, E.; Kalesse, M. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 1885-1893. b) Pel, J.; Butzke, D.; Fusetani, N.; Hui, D.; Platzer, M.; Wen, G.; Matsunaga, S. J. *Nat. Prod.* **2005**, *68*, 472-479. c) Larsen, E. M.; Wilson, M. R.; Zajicek, J.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5246-5249. d) Cui, Y.; Balachandran, R. Day, B. W.; Floreancing, P. E. J. *Org. Chem.* **2012**, *77*, 2225-2235. e) Ren, J.; Wang, J.; Tong, R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 744-747.

⁶ a) Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045-2053. b) Nasir, N. M.; Ermanis, K.; Clarke, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3323-3335. c) Fuwa, H. *Mar. Drugs.* **2016**, *14*, 65-105.

1.2 MÉTODOS SINTÉTICOS DE TETRAHIDROPIRANOS.

En los últimos años, diferentes metodologías han sido desarrolladas para acceder al núcleo de THP, tanto de forma asimétrica como racémica.⁶ En esta sección trataremos de forma resumida los métodos descritos en la literatura (Figura 3).

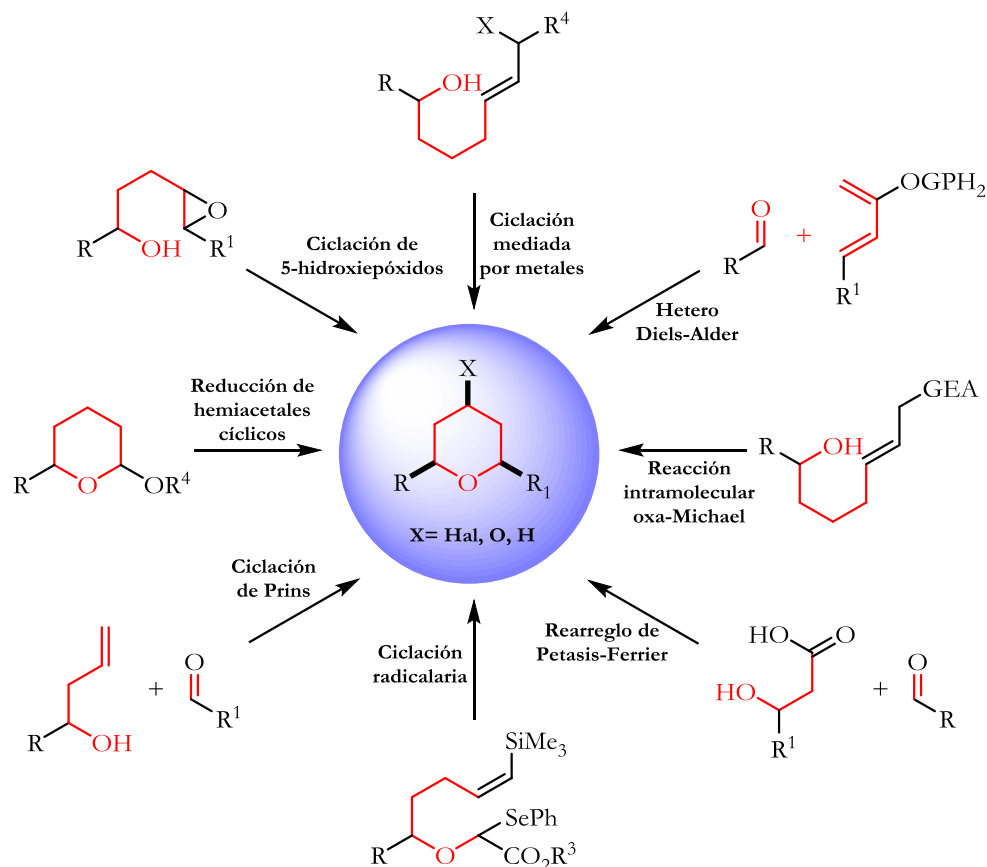
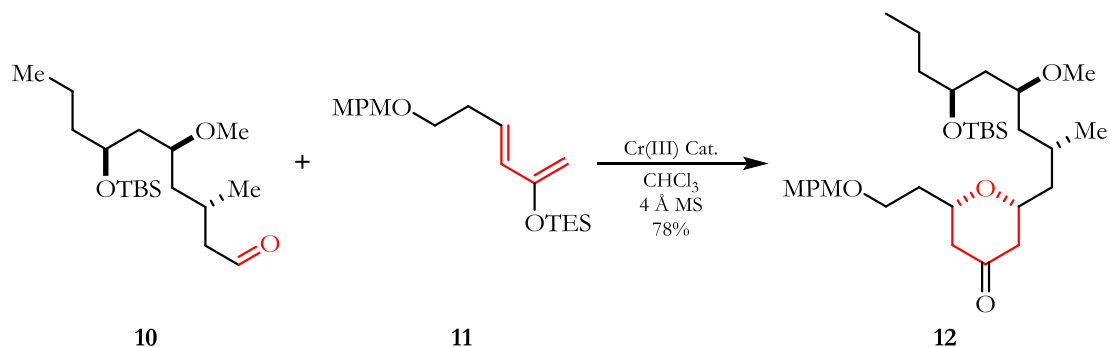


Figura 3. Metodologías para acceder a tetrahidropiranos.

1.2.1 Reacción hetero Diels-Alder.

Las reacciones pericíclicas han sido muy exploradas en síntesis orgánica. Entre ellas, la más conocida es la reacción de Diels-Alder. Una de las variantes a dicha reacción es la de hetero-Diels-Alder (HDA), que ha sido usada frecuentemente para acceder a THPs altamente funcionalizados. Dicha reacción se lleva a cabo entre aldehídos y dienos, que bien pueden ser simétricos o asimétricos. Una notoria ventaja de esta reacción es que permite llevar a cabo un estereocontrol de los dos nuevos centros asimétricos formados. Un ejemplo es el realizado por Paterson *et al.*, quienes durante la síntesis de la (+)-neopeltolida hizo

reaccionar el aldehído **10** con el dieno **11** en un medio catalizado por cromo(III), para obtener así el THP **12** con alta diastereoselectividad (Esquema 1).⁷



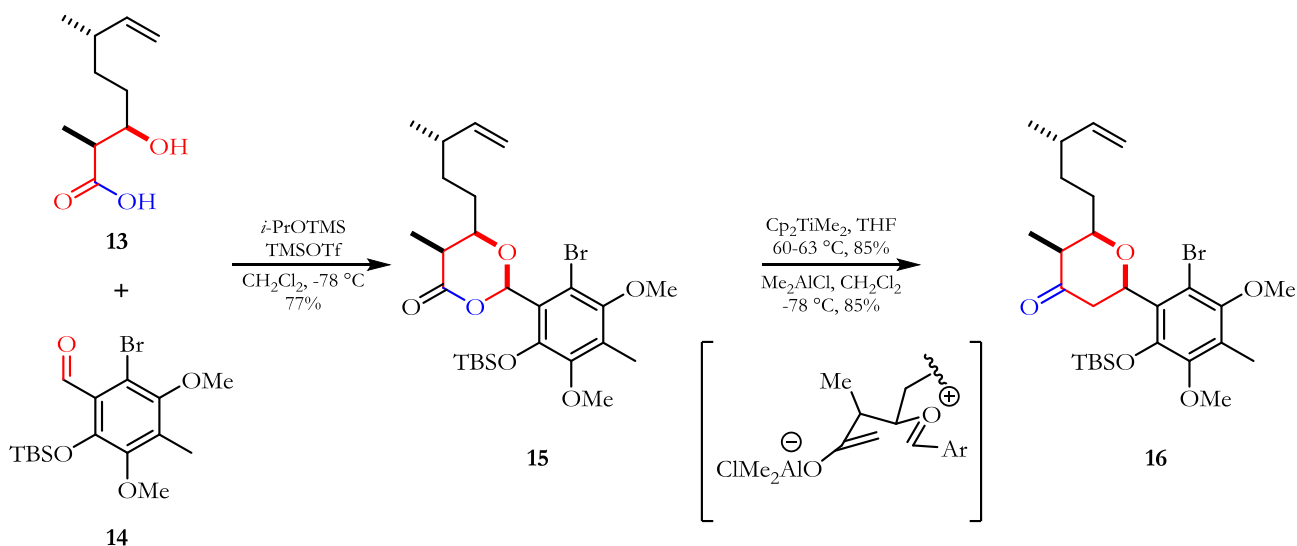
Esquema 1. Síntesis de 2,6-*cis*-tetrahidropiranos vía HDA.

1.2.2 Reordenamiento de Petasis-Ferrier.

Otro método que incluye aldehídos en la formación de THPs es la reacción o reordenamiento de Petasis-Ferrier, que involucra una condensación entre un β -hidroxiácido y un aldehído para formar un dioxano intermediario, el cual mediante la posterior olefinación carbonílica y subsecuente transposición promovida por ácidos de Lewis, que involucra la formación de un ion oxocarbenio, lleva al correspondiente THP 2,6-*cis*-disustituido. La versatilidad de dicha reacción se ha observado en diferentes síntesis de productos naturales. Uno de estos ejemplos lo vemos en la síntesis de la (-)-kendomicina, trabajo realizado por Smith y colaboradores, en la cual se lleva a cabo la condensación entre el hidroxiácido **13** y el aldehído **14** para generar el dioxano **15** (Esquema 2). Finalmente, a través de una olefinación de Tebbe y posterior tratamiento con un ácido de Lewis lleva al THP 2,6-*cis*-disustituido **16** como único diastereoisómero.⁸

⁷ Paterson, I.; Miller, N. A.; *Chem. Commun.*, **2008**, 4708-4710

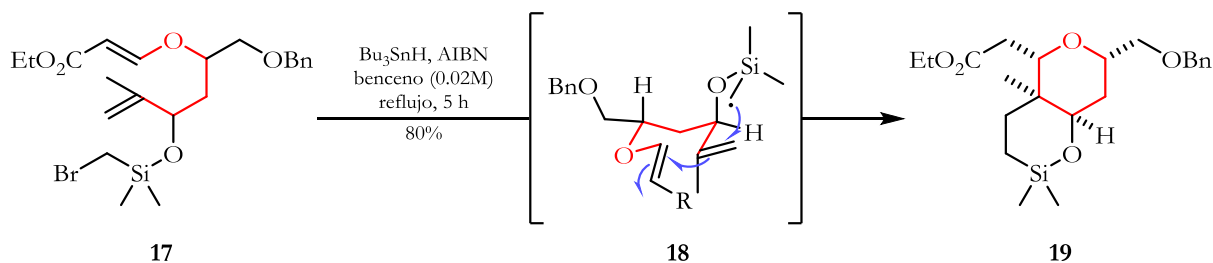
⁸ a) Smith, A. B.; Mesaros, E. F.; Meyer, E. A. *J Am Chem Soc*, **2005**, *127*, 6948–6949. b) Smith, A. B.; Mesaros, E. F.; Meyer, E. A. *J Am Chem Soc*, **2006**, *128*, 5292–5299.



Esquema 2. Reordenamiento de Petasis-Ferrier en la síntesis de la (-)-kendomicina.

1.2.3 Ciclación radicalaria.

En las últimas décadas, las reacciones radicalarias han tenido un gran auge en la síntesis orgánica por su aplicabilidad en la formación de pequeños y medianos ciclos. Debido a la gran compatibilidad con diferentes grupos funcionales y su gran poder de formación de enlaces, las reacciones de ciclación radicalarias se han usado con gran atractivo en la construcción de THPs sustituidos. Unos de los grandes exploradores de dicha reacción han sido Lee y colaboradores, quienes hacen reaccionar el β -alcoxiacrilato **17** para generar así el bicyclo **19** utilizando al grupo bromometilsililoxi como fuente radicalaria, presentando un excelente control diastereoselectivo en la síntesis de la lasonolida A (Esquema 3).⁹



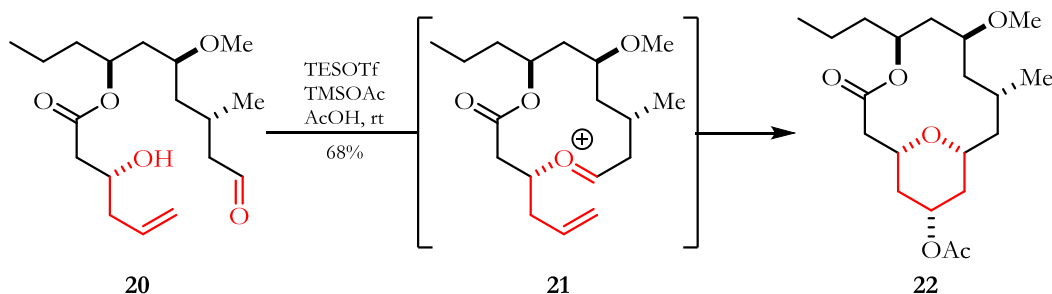
Esquema 3. Síntesis de THP vía ciclación radicalaria.

⁹ a) Lee, E.; Song, H. Y.; Kang, J. W.; Kim, D. S.; Jung, C. K.; Joo, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 384-385. b) Song, H. Y.; Joo, J. M.; Kang, J. W.; Kim, D. S.; Jung, C. K.; Kwak, H. S.; Park, L. H.; Lee, E.; Hong, C. Y.; Jeong, S. W.; Jeon, K.; Park, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8080-8087.

1.2.4 Ciclación de Prins.

La ciclación de Prins es una de las reacciones más usadas en la formación de *O*-heterociclos. Es por esta razón que se ha aprovechado su poder y versatilidad en la síntesis de THPs 2,6-*cis*-disustituídos. La mayoría de las reacciones de Prins involucran una condensación catalizada por ácidos de Lewis o Brønsted, entre un alcohol homoalílico y un aldehído para generar THPs. El intermediario clave de dicha reacción involucra la adición de un alqueno a un ion oxocarbenio, producto del hemiacetal formado en la etapa de condensación.

Un ejemplo de esta reacción se observa en la síntesis de la neopeltolida, realizada por Lee y colaboradores, en la cual se utiliza una ciclación de Prins intramolecular en el compuesto **20** para generar así el ion oxocarbenio **21** que es atacado por el doble enlace generando el THP **22** (Esquema 4).¹⁰



Esquema 4. Síntesis de la neopeltolida vía ciclación de Prins.

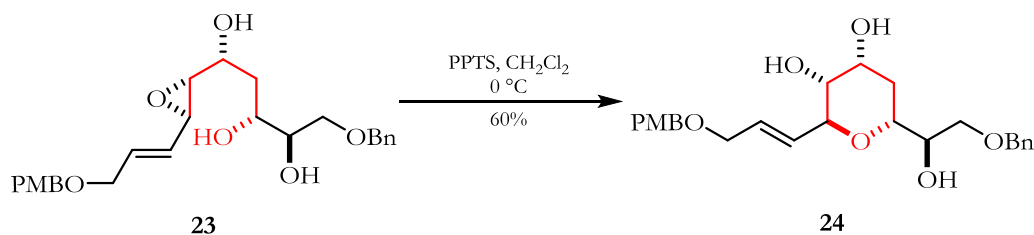
1.2.5 Ciclación de 5-hidroxiépóxidos.

Desde que Nicolaou dirigió de forma regio y estereoselectiva la formación de *O*-heterociclos de seis miembros a partir de hidroxiepóxidos (mediada por ácidos de Lewis o de Brønsted) en 1989,¹¹ su estrategia ha sido muy usada en la síntesis de THPs en el ámbito de la síntesis de productos naturales. Un ejemplo de esta aplicación es el reportado por Oishi y colaboradores en la síntesis del fragmento C31-C40/C43-C52 del anfidinol, donde se hace reaccionar el hidroxiepóxido **23** con *p*-toluensulfonato de piridinio, que lleva a cabo una ciclación 6-*endo-tet* para generar el THP **24** (Esquema 5).¹²

¹⁰ Woo, S. K.; Kwon, M. S.; Lee, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3242–3244.

¹¹ a) Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330-5334. b) Nicolaou, K. C.; Duggan, M. E.; Hwang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6666-6675.

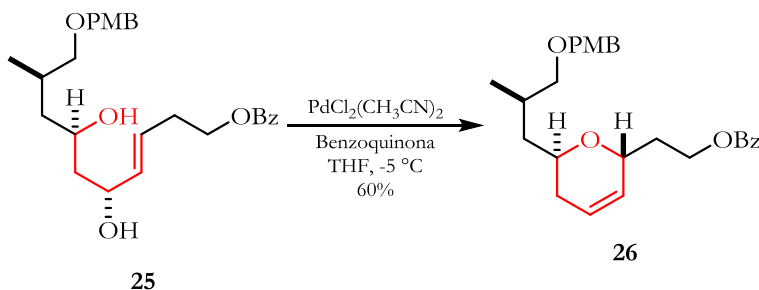
¹² Kanemoto, M.; Murata, M.; Oishi, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8810-8813



Esquema 5. Síntesis de THPs mediante ciclación de 5-hidroxiépoxidos.

1.2.6 Ciclación mediada por metales.

Desde los inicios de la catálisis mediada por metales de transición, el uso de los mismos en el ámbito de la síntesis de THPs sustituidos ha recibido gran atención, convirtiéndose en una herramienta muy útil. Los sustratos más comunes usados en este tipo de reacción son δ -hidroxialquenos que conducen directamente a THPs con alta estereoselectividad. La función de los metales en dicha reacción es activar el doble enlace y permitir el ataque nucleofílico de un grupo hidroxilo. Un gran número de metales han sido empleados; sin embargo, el paladio ha tenido mayor auge.¹³ Un ejemplo de dicha metodología es el reportado por Uenishi y colaboradores en la síntesis de la (-)-laurimalida, quienes llevaron a cabo la ciclación intramolecular 6-*endo-trig* del alcohol alílico **25**, para general el THP 2,6-*trans* disustituido **26** mediante un proceso *syn*-S_N2' (Esquema 6).¹⁴



Esquema 6. Síntesis de THPs mediada por paladio.

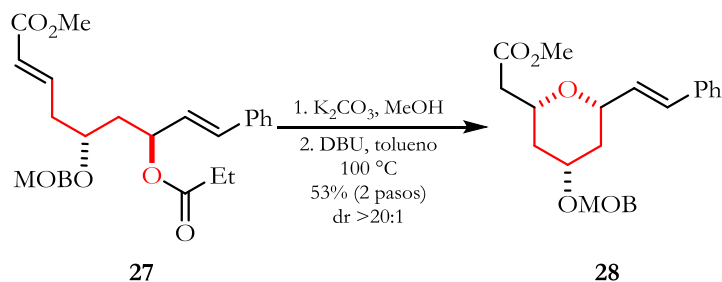
1.2.7 Reacción intramolecular oxa-Michael.

Gracias a su excelente nucleofilicidad, la reacción intramolecular de grupos hidroxilo con sistemas carbonílicos α,β -insaturados es una herramienta de gran utilidad en la construcción de THPs altamente funcionalizados. Dicha reacción, conocida como oxa-Michael, generalmente es catalizada por una base,

¹³ a) Qian, H.; Han, X.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9536-9537. b) Coulombel, L.; Favier, I.; Duñach, E. *Chem. Commun.* **2005**, 2286-2288. c) Yang, C. G.; Reich, N. W.; Shi, Z.; He, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4553-4556. d) Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5955-6008.

¹⁴ Uenishi, J.; Ohmi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2756-2760.

aunque puede llevarse a cabo en condiciones ácidas con consecuencias estereodivergentes (en el último caso se genera el THP 2,6-*trans* disustituido en condiciones cinéticas). Sin embargo, dicha diastereoselectividad se puede modificar bajo un régimen termodinámico.¹⁵ Un ejemplo del control termodinámico diastereoselectivo es el reportado por el grupo de Fuwa en la síntesis de la neopeltolida, en la cual llevan a cabo la desprotección del alcohol alílico **27** seguido de calentamiento en medio básico para generar así el THP 2,6-*cis* disustituido **28** (Esquema 7).¹⁶



Esquema 7. Síntesis de THPs vía reacción Oxa-Michael.

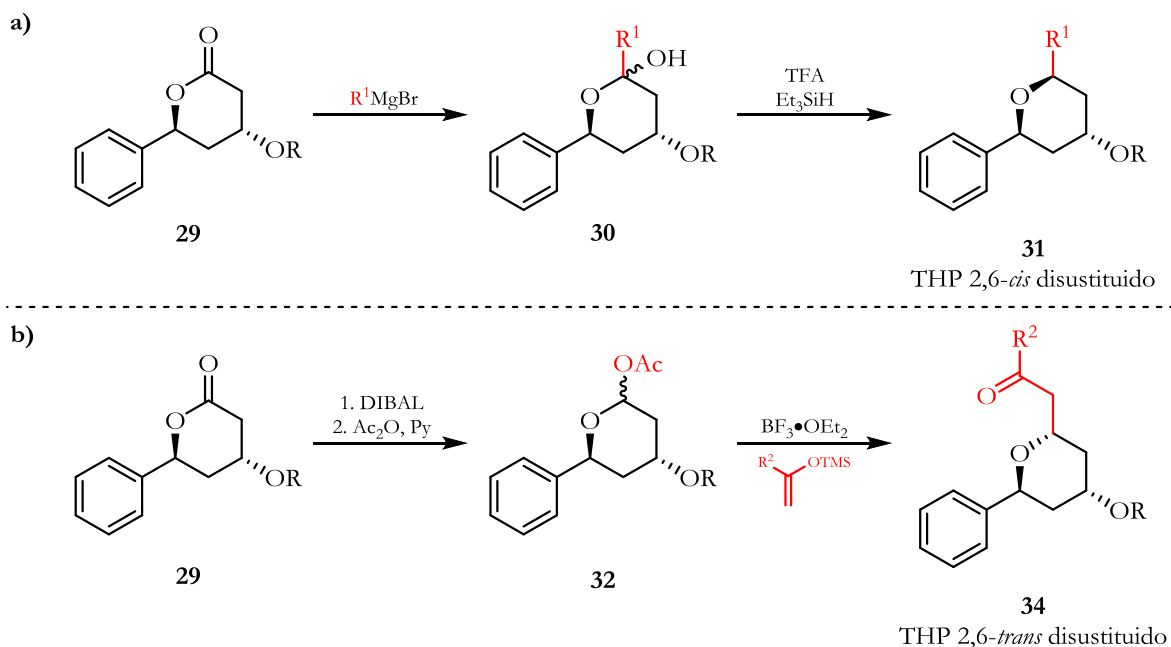
1.2.8 Reducción de hemiacetales cíclicos.

La reducción de hemiacetales cíclicos se ha convertido en un método confiable para la síntesis de THPs 2,6-disustituidos. En general, esta reacción involucra la adición de un nucleófilo organometálico sobre una lactona para generar el hemiacetal, que por tratamiento con ácido lleva a un intermediario de tipo oxocarbenio cíclico. Este ion oxocarbenio es posteriormente atrapado por un segundo nucleófilo, que puede ser un hidruro. La adición nucleofílica sobre el ion oxocarbenio normalmente ocurre de forma pseudo-axial. Adicionalmente, dependiendo del orden de adición de los nucleófilos se puede obtener uno u otro diastereoisómero; por ejemplo, si se lleva a cabo la adición seguida de la reducción se pueden obtener THPs 2,6-*cis* disustituido **31** (Esquema 8a) y si se lleva a cabo primero la reducción y posteriormente la adición, se pueden obtener THPs 2,6-*trans* sustituidos **34** (Esquema 8b).¹⁷

¹⁵ a) Nising, C. F.; Brase, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 988-999. b) Nising, C. F.; Brase, S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218-1228. c) Fuwa, H.; Ichinokawa, N.; Noto, K.; Sasaki, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2588-2607.

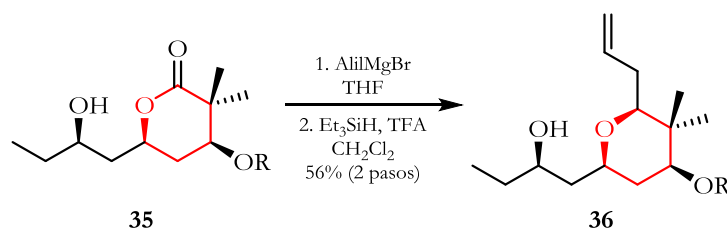
¹⁶ a) Fuwa, H.; Kawakami, M.; Noto, K.; Muto, T.; Suga, Y.; Konoki, K.; Yamashita, Y. M.; Sasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8100-8110. b) Fuwa, H.; Saito, A.; Sasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3041-3044

¹⁷ Sawant, K. B.; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7911-7914.



Esquema 8. Adición estereoselectiva sobre la lactona **29**.

Un ejemplo de este protocolo es el reportado por el grupo de Jennings en la síntesis de la (-)-cianolida. En este trabajo los autores hacen reaccionar la lactona **35** con bromuro de alil magnesio para generar un hemiacetal intermediario, que después de tratarlo con Et_3SiH en medio ácido, lleva al THP **36** (Esquema 9).¹⁸



Esquema 9. Síntesis de THP vía reducción de hemiacetales.

1.3 SÍNTESIS PREVIAS DE LA ASPERGILLIDA A (1).

Debido a su interesante estructura y actividad, varias síntesis totales² y formales³ de este producto natural se han reportado hasta la fecha. Estas síntesis se pueden clasificar dependiendo de la estrategia usada en

¹⁸ Sharpe, R. J.; Jennings, M. P. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 8027-8032.

la construcción del tetrahidropirano trisustituido que poseen (Figura 4). En la presente sección trataremos brevemente las síntesis totales reportadas por otros autores.

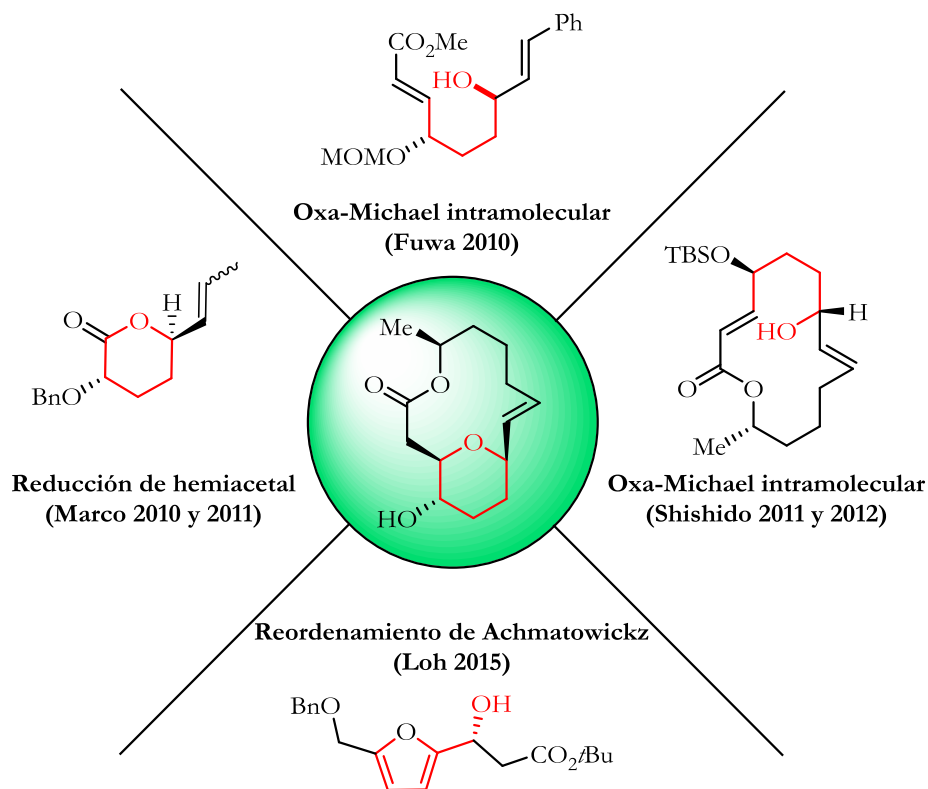
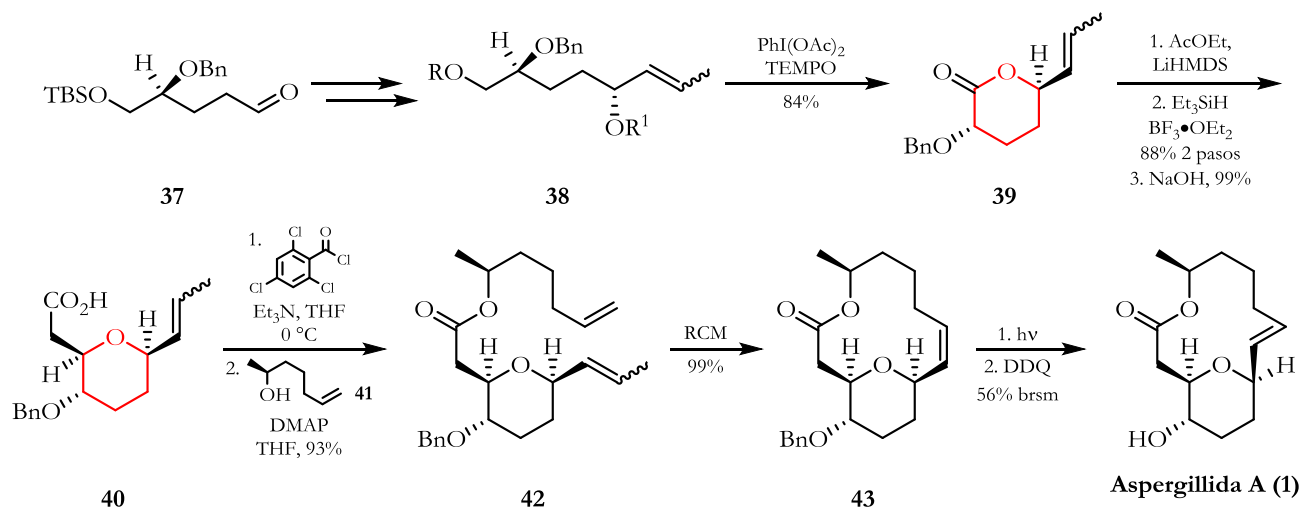


Figura 4. Estrategias de síntesis total para la aspergillida A (1).

1.3.1 Síntesis total de la aspergillida A (1) por el grupo de Marco.

Siendo la primera síntesis total de la aspergillida A (1), la propuesta de Marco inicia con la construcción de la lactona **39**. En esta ruta se parte del aldehído **37** que, mediante una alilación asimétrica de Brown y posterior isomerización del doble enlace terminal catalizado por rutenio, lleva al alcohol alílico **38**. Este alcohol lleva a cabo la oxidación/lactonización selectiva para obtener así la lactona **39** deseada. Con esta lactona en mano, el grupo de Marco lleva a cabo una adición-reducción diastereoselectiva para generar el tetrahidropirano **40** base de (1). Finalmente, mediante una serie de reacciones (esterificación de Yamaguchi, metátesis de cierre de anillo, isomerización inducida por radiación y desprotección), concluyen la síntesis total de la aspergillida A (1) (Esquema 10).^{2a}

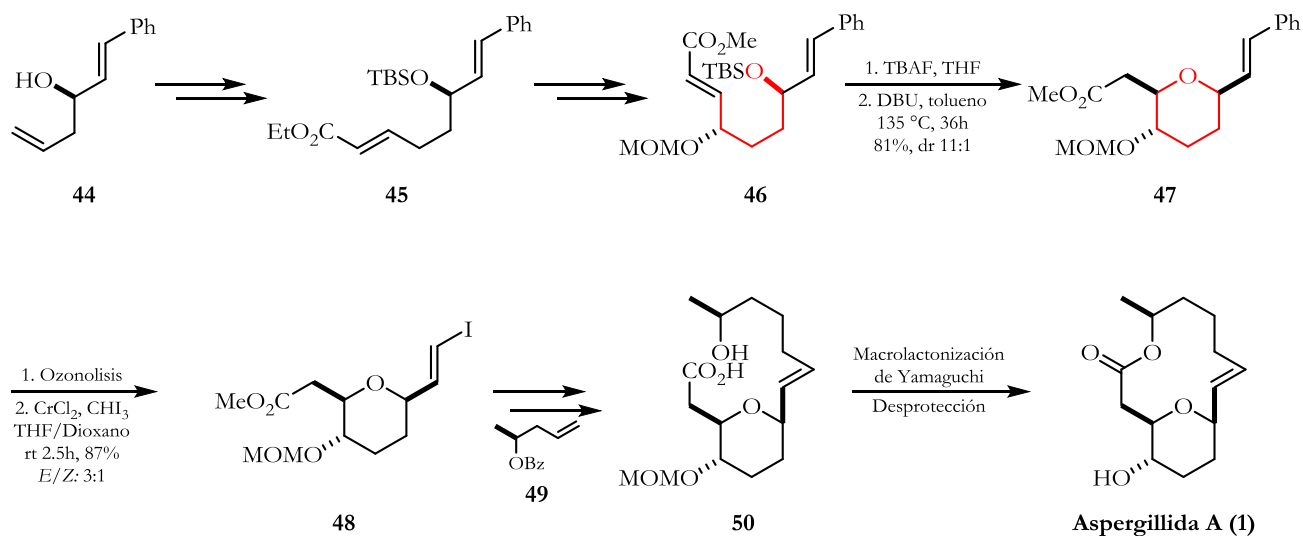
Un año más tarde, nuevamente el grupo de Marco, aprovecha la misma estrategia para sintetizar la aspergillida B y nuevamente la A, realizando un estudio sobre la diastereoselectividad de la adición-reducción que conlleva al THP base en las aspergillidas A y B (1 y 2).^{2c}



Esquema 10. Síntesis total de la aspergillida A (1) realizada por el grupo de Marco.

1.3.2 Síntesis total de la aspergillida A (1) por el grupo de Fuwa.

En el mismo año que Marco reporta la primera síntesis de la aspergillida A (1), Fuwa y colaboradores hacen uso de la reacción intramolecular oxa-Michael para construir el núcleo de THP presente en las aspergillidas A y B. Para acceder a dichas moléculas, el grupo de Fuwa parte del alcohol homoalílico **44**, que mediante una hidrobioración quimioselectiva del alqueno terminal, subsiguiente oxidación del alcohol primario, y finalmente una reacción de Wittig se obtiene el dieno **45**. Posteriormente, la reducción con DIBAL-H del éster de **45**, epoxidación asimétrica, yodación y eliminación (con zinc para abrir el epóxido), protección del alcohol alílico formado y finalmente una reacción de metátesis cruzada con acrilato de metilo llevan al intermediario **46**. Con este intermediario, cambiando el tipo de base y la temperatura, pueden acceder a los THPs 2,6-*cis* y 2,6-*trans* sustituidos, clave en la síntesis de la aspergillida A y B, respectivamente. Para el caso de la aspergillida A, los autores usan como base DBU para acceder al THP 2,6-*cis* **47**, que posteriormente mediante ozonólisis y olefinación de Takai lleva al yoduro de vinilo **48** (Esquema 11). Éste, por medio de un acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el alqueno **49** y subsiguiente hidrólisis del éster genera el hidroxiaácido **50**, que finalmente, después de una reacción de macrolactonización de Yamaguchi y remoción del grupo protector MOM lleva a la aspergillida A (1).^{2b,2c}

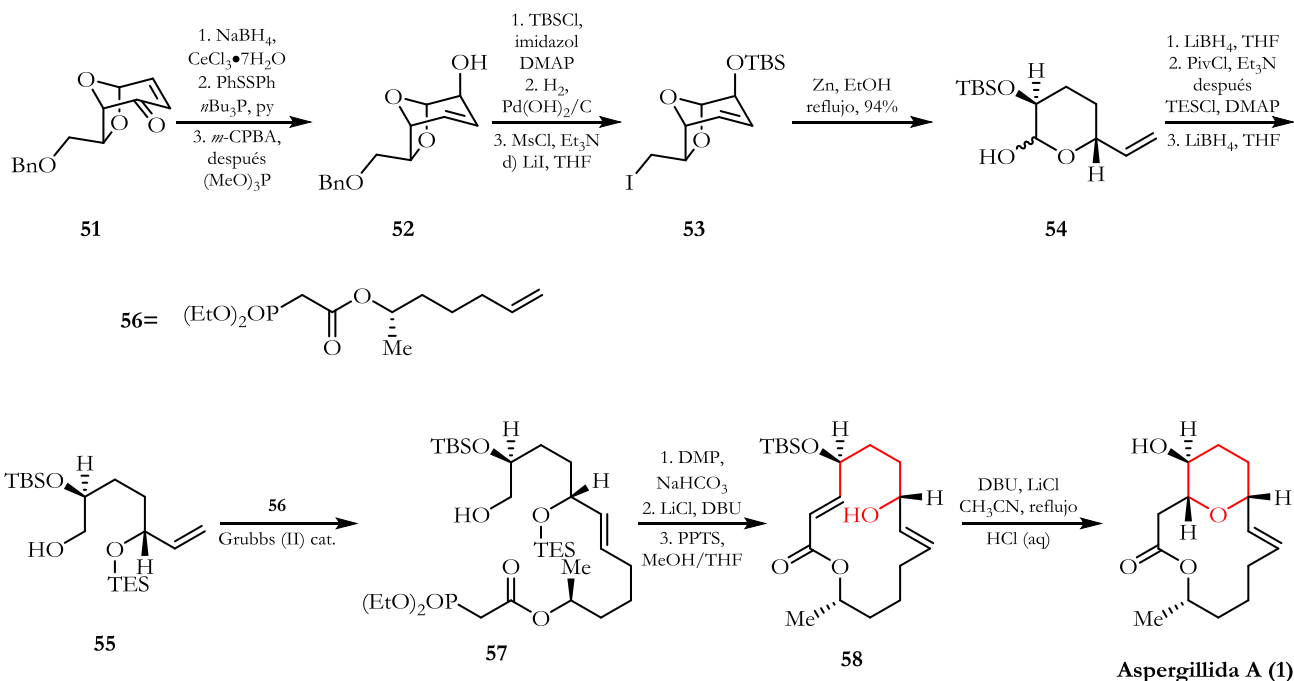


Esquema 11. Síntesis de la aspergillida A (1) por Fuwa y colaboradores.

1.3.3 Síntesis total de la aspergillida A (1) por el grupo de Shishido.

Un año después de la síntesis de Fuwa, Shishido y colaboradores proponen la síntesis de las aspergillidas A y B (1 y 2), basados, al igual que Fuwa, en una reacción de oxa-Michael intramolecular. A diferencia de Fuwa, Shishido plantea dicha reacción en una etapa tardía, de tal forma que se puede acceder a la aspergillida A (1) como la B (2), únicamente modificando las condiciones de la reacción. La síntesis de Shishido inicia con una reducción de Luche de la enona 51, obtenida a partir de 2-furfural,¹⁹ seguida por la sustitución del hidroxilo por un grupo fenilsulfuro y finalmente tratamiento con *m*-CPBA y trimetilfosfina que deriva en el alcohol alílico 52. Subsecuentemente, llevaron a cabo la protección del alcohol, desbencilación, mesilación y yodación para generar el intermediario 53. La subsiguiente reducción del intermediario yoduro 53 con Zn llevó al hemiacetal 54, que fue reducido para generar el diol correspondiente, sobre el que se llevó a cabo una protección selectiva del alcohol secundario para obtener el alcohol 55. La posterior metátesis cruzada entre los alquenos 55 y 56 generó el alqueno 57, que fue seguido de la oxidación, subsecuente reacción de Horner-Wadsworth-Emmons intramolecular y desprotección del grupo TES para generar la macrolactona 58. Finalmente, 58 fue sujeta a condiciones básicas para construir el THP gracias a una reacción de oxa-Michael intramolecular y posterior desprotección del grupo TBS para obtener la aspergillida A (1) (Esquema 12).^{2d,2f}

¹⁹ Takeuchi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Synthesis* 1999, 341-354.



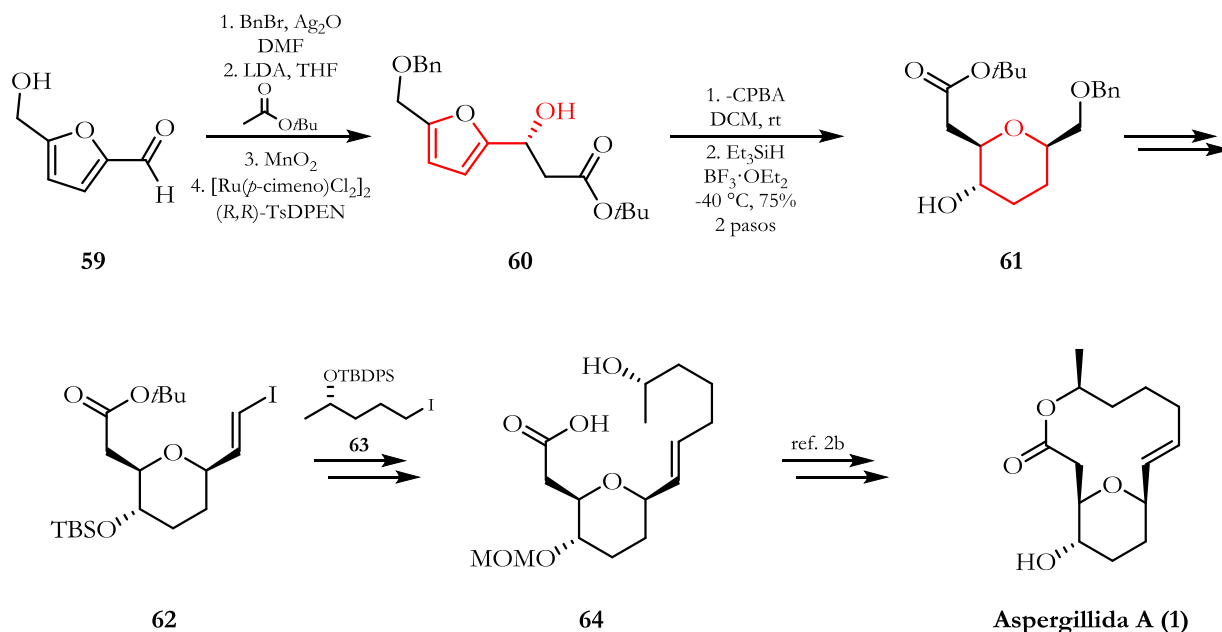
Esquema 12. Síntesis de la aspergillida A (1) por Shishido.

1.3.4 Síntesis formal de la aspergillida A (1) por el grupo de Loh.

Aunque dentro de las diferentes síntesis formales de la aspergillida A (1) existe una variedad de estrategias como la ciclación mediada por radicales,^{3a,3c} ciclación de hidroxiepóxidos,^{2d} glicosidación mediada por metales^{3b,3e} y metátesis cruzada/S_N2',^{3f} una estrategia interesante fue propuesta por el grupo de Loh, quienes hacen uso del reordenamiento de Achmatowicz, que consiste en la construcción de dihidropiranos a partir de furanos.²⁰

Esta síntesis parte del hidroximetilfurfural (HMF) **59** que, por la posterior protección del alcohol primario, adición de acetato de terbutilo (adición aldólica de Mukaiyama), oxidación y reducción enantioselectiva, lleva al furano **60**. Con el intermediario **60**, clave en el reordenamiento de Achmatowicz, llevaron a cabo un tratamiento con *m*-CPBA seguido de una reducción con Et₃SiH y BF₃•OEt₂ para obtener el THP 2,6-*cis* sustituido **61** con excelente relación diastereoisomérica (Esquema 13). Posteriormente, el THP **61** fue sometido a una reacción de protección del alcohol secundario, desprotección del alcohol primario, oxidación del mismo y finalmente una yodoolefinación de Takai para generar el yoduro de vinilo **62**, que se hizo reaccionar con el yoduro **63** en un acoplamiento de Negishi, seguido de una serie de reacciones de desprotección para generar el hidroxiácido **64**. Debido a que tanto el intermediario **64** como las subsecuentes reacciones para acceder a la aspergillida A y B (**1** y **2**) ya estaban reportadas, la síntesis es detenida en dicho intermediario.^{2g}

²⁰ Achmatowicz, O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973-1996.



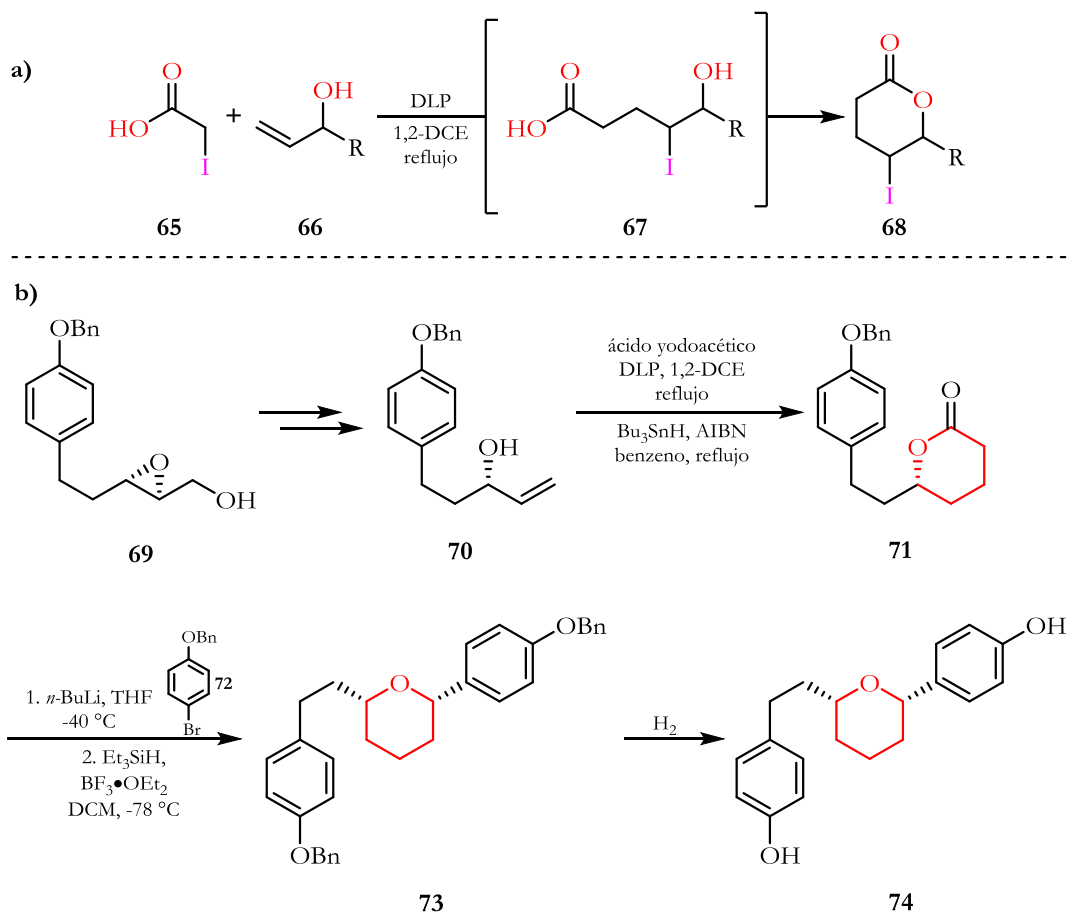
Esquema 13. Síntesis formal de la aspergillida A (1) por Loh.

1.4 TRABAJO PREVIO REALIZADO EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se desarrolló la primera reacción de yodolatonización radicalaria intermolecular.²¹ Dicha secuencia se basa en el uso del ácido yodoacético **65** como precursor de radicales y un alcohol alílico **66** como aceptor, generando el aducto **67**, que en las condiciones ácidas de la reacción lleva espontáneamente a la γ -yodo- δ -valerolactona **68** (Esquema 14a).

Esta secuencia fue usada en la síntesis de la (-)-des-*O*-metilcentrolobina (**74**). Para lo anterior, se partió de la mesilación del hidroxí epóxido enantiomérico **69**, que posteriormente fue intercambiado por yodo y finalmente eliminado con Zn para general el alcohol alílico (**S**)-**70**. El posterior tratamiento de (**S**)-**70** en las condiciones antes desarrolladas y la subsecuente remoción del yodo con Bu₃SnH y AIBN, llevó a la lactona **71**. A su vez, **71** se hizo reaccionar con el bromuro de arilo **72** seguido de la reducción con Et₃SiH y BF₃·OEt₂ para obtener el THP **73** como el único diastereoisómero. Finalmente, se llevó a cabo una doble desbencilación para obtener la (-)-*O*-metilcentrolobina (**74**) (Esquema 14b).²¹

²¹ León-Rayo, D. F.; Morales-Chamorro, M.; Cordero-Vargas, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1739-1750.



Esquema 14. a) Secuencia iónica-radicalaria para la síntesis de γ -yodo- δ -valerolactonas. b) Síntesis de la (-)-des-*O*-metilcentrolobina (**74**).

Teniendo en cuenta estos resultados y debido a la importancia sintética y biológica de las aspergillidas, en el presente proyecto se planteó la síntesis total de la aspergillida A (**1**) empleando como reacciones claves la yodolactonización desarrollada en nuestro grupo de trabajo, un intercambio yodo-hidroxilo, la adición/ reducción enantioselectiva y la macrolactonización de Yamaguchi.

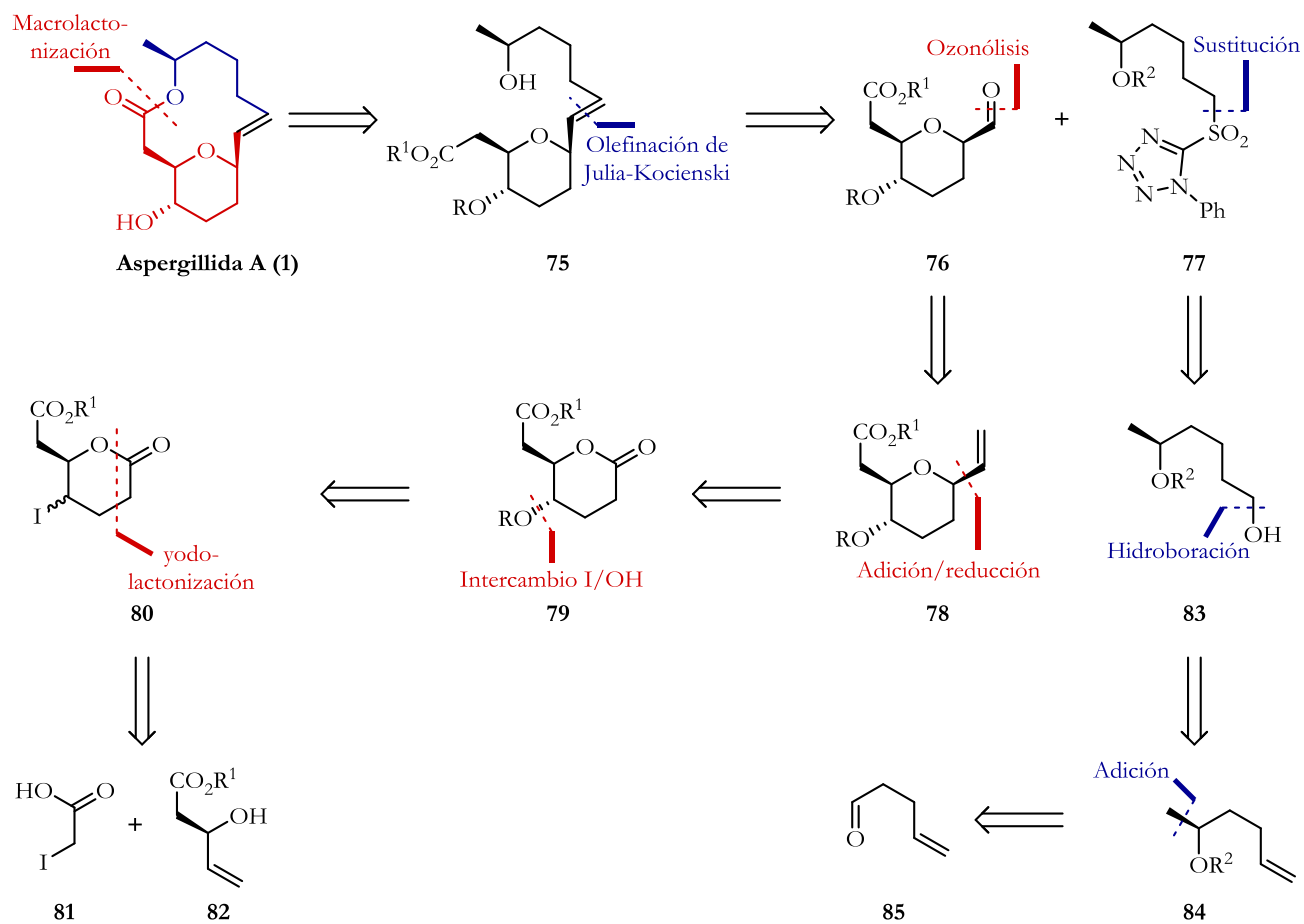
2. OBJETIVOS

- Llevar a cabo la síntesis total enantioselectiva de la aspergillida A (**1**).
- Demostrar la importancia de la reacción de yodolactonización radicalaria intermolecular, en la construcción de tetrahidropiranos trisustituídos.

3. PROPUESTA SINTÉTICA

El análisis retrosintético original de la síntesis planteada se presenta en el Esquema 15, donde la aspergillida A (**1**) se obtendría del hidroxilácido **75** mediante una reacción de macrolactonización de Yamaguchi. Así mismo, el hidroxilácido **75** provendría del aldehído **76** y la sulfona **77** a través de una reacción de olefinación de Julia-Kocienski. Por otro lado, el compuesto **76** sería obtenido mediante una ozonólisis del alqueno **78**, mismo que se construiría a partir de la hidroxilactona **79** mediante una adición/reducción diastereoselectiva de TMS-acetileno y un intercambio yodo/hidroxilo a partir de la yodolactona **80**, misma que se ensamblaría aplicando la reacción de yodolactonización radicalaria desarrollada en nuestro grupo de trabajo partiendo del ácido yodoacético **81** y el alcohol alílico **82**.

Finalmente, la sulfona **77** se obtendría del alcohol **83** mediante una secuencia de reacciones de sustitución y oxidación. A su vez, el alcohol **83** sería obtenido mediante una hidroboración del alqueno **84**, que finalmente se sintetizaría por la adición de bromuro de metilmagnesio sobre el aldehído **85** y una posterior resolución enzimática.

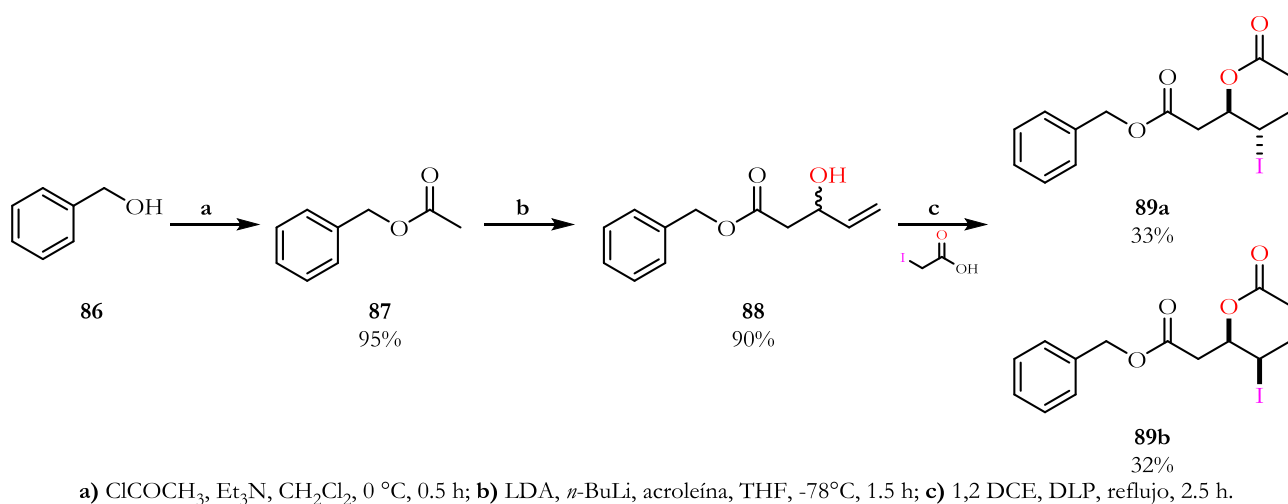


Esquema 15. Análisis retrosintético de la síntesis de la aspergillida A (1).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Síntesis de la γ -hidroxi- δ -valerolactona **90**.

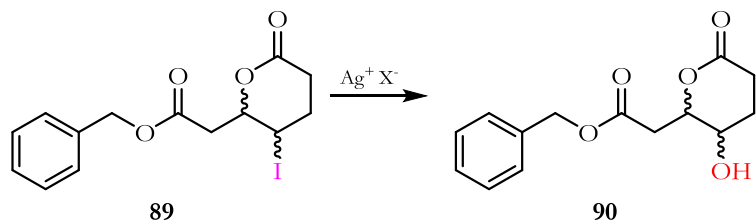
Para la construcción de la hidroxilactona **90** (Esquema 17), se llevó a cabo inicialmente la síntesis de la yodolactona **89** (Esquema 16). Para esto, se partió del alcohol bencílico **86** que fue acetilado y subsecuentemente tratado con LDA, generando un enolato que se adicionó sobre acroleína,²² llevando al alcohol alílico **88**. Este último fue sometido a las condiciones de yodolactonización desarrolladas en nuestro grupo de trabajo, para generar así la mezcla diastereoisomérica de yodolactonas **89a** y **89b** con 33 y 32% de rendimiento, respectivamente.



Esquema 16. Síntesis de las yodolactona **89a** y **89b**.

Sintetizada las lactona **89a** y **89b**, se procedió a realizar ensayos para intercambiar el átomo de yodo por un grupo hidroxilo y así obtener la hidroxilactona **90**. Para dicha transformación se intentó en un principio una reacción mediada por sales de plata (Esquema 17). Como se muestra en la Tabla 1, se probó el trifluoroacetato de plata y el nitrato de plata. Desafortunadamente, los rendimientos no fueron satisfactorios, sumado al hecho que la reacción dependía del diastereoisómero usado; es decir, cuando la reacción se llevaba a cabo con el diastereoisómero **89b** se obtenía el producto deseado, pero al usar **89a** se obtenía el producto de eliminación **91** o el producto de eliminación/apertura **92**. Además, en ocasiones, la reacción no fue reproducible.

²² Zibuck, R.; Streiber, J. M. J. *Org. Chem.* **1989**, *54*, 4717-4719.



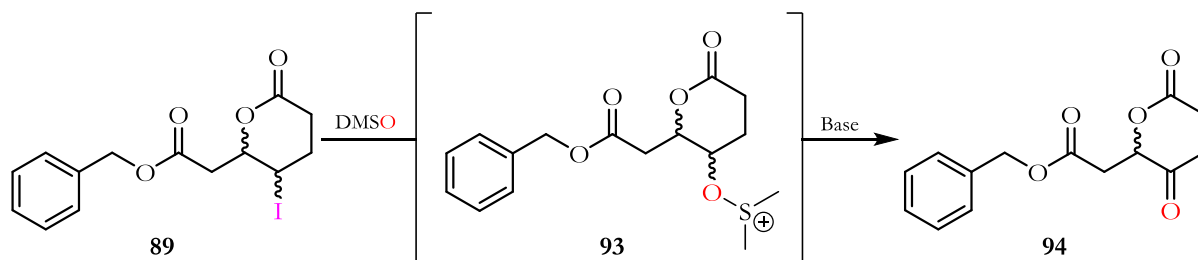
Esquema 17. Síntesis de la hidroxilactona **90** mediado por sales de plata.

Tabla 1. Sales de plata probadas en la síntesis de la hidroxilactona **90**.

Experimento ^a	Sal de plata	Producto	Rendimiento (%)
1	AgOOCF ₃	90 ^b	40
2	AgOOCF ₃	 92	70
3	AgNO ₃	90	13
4	AgNO ₃	 91	50

^a Todos los experimentos se realizaron con 1 equivalente de yodolactona **89** y 2 equivalentes de la correspondiente sal de plata en acetato de etilo (0.025 M) a temperatura ambiente por 1 h; ^b La reacción no fue reproducible.

Como alternativa, se realizaron algunos experimentos que involucraron el calentamiento del correspondiente haluro en DMSO y trietilamina (Et₃N) para obtener el respectivo carbonilo, que posteriormente sería reducido enantioselectivamente. A esta reacción se le conoce como oxidación de Kornblum (Esquema 18). Adicionalmente, como se muestra en la Tabla 2, se probaron algunas variantes de la misma; sin embargo, sólo se observó el producto de eliminación **91** o productos de descomposición.



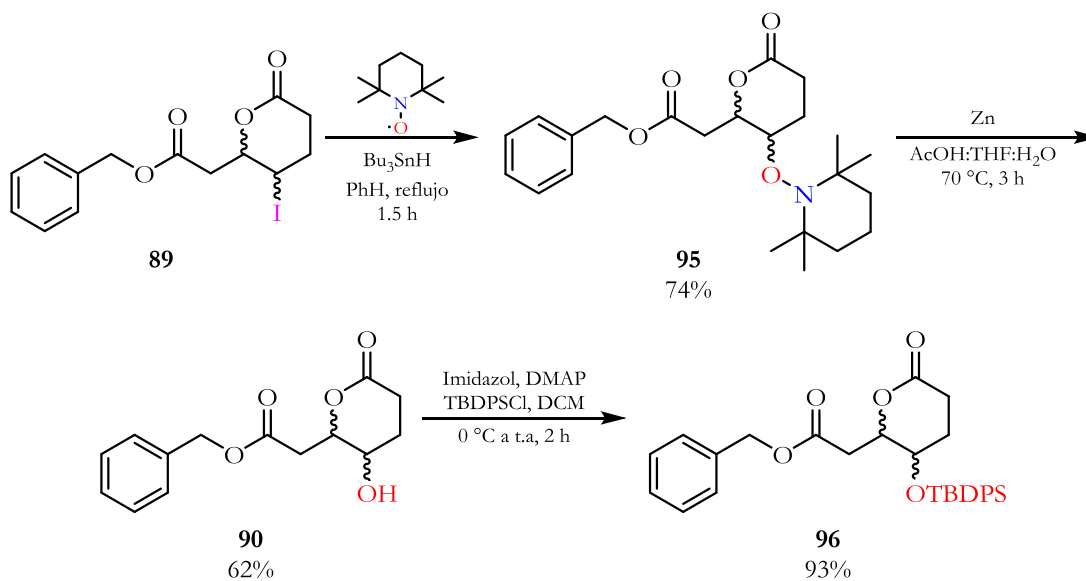
Esquema 18. Propuesta sintética de la cetona **94** mediante la oxidación de Kornblum.

Tabla 2. Condiciones de reacción probadas en la síntesis de la cetona **94**.

Experimento ^a	Condiciones de reacción	Producto	Rendimiento (%)
1	DMSO/Ag ₂ CO ₃	91	60
2	DMSO/AgBF ₄	Descomposición	----
3	DMSO/IBX	Derivados del IBX	----
4	DMF/NaIO ₄	91	50

^a Todos los experimentos se realizaron con 1 equivalente de yodolactona **89** y 1.5 equivalentes de la correspondiente base en el respectivo disolvente (0.1 M) a 150 °C por 0.5 h.

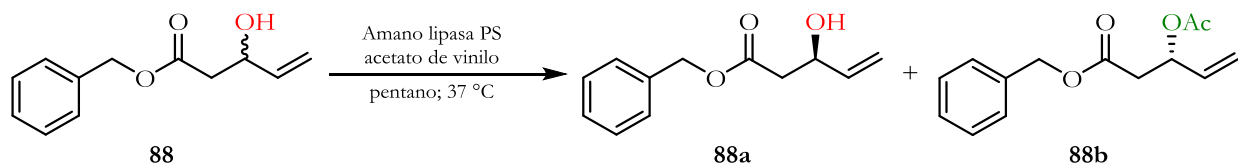
Debido a los bajos rendimientos y productos no deseados, observadas tanto en la reacción de intercambio I/OH como en la oxidación de Kornblum, se decidió explorar una metodología en la cual dicho intercambio estuviera mediado por radicales libres. Así, se hizo reaccionar la mezcla de yodolactonas **89** con hidruro de tributilestano y TEMPO, siguiendo la metodología reportada por Boger y McKie,²³ con el fin de generar el radical y atraparlo con el radical persistente TEMPO, dando lugar al intermediario **95**, e hidrolizarlo para obtener así la hidroxilactona **96** deseada. Para nuestra fortuna, la reacción procedió según lo esperado, con buenos rendimientos en cada paso de reacción. Finalmente, el alcohol **90** se protegió con TBDPSCl para obtener **96** en buen rendimiento global (Esquema 19).



²³ Boger, D. L.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1271-1275.

4.2 Resolución cinética del alcohol 88.

Teniendo en cuenta que el objetivo principal del proyecto es la síntesis total diastereoselectiva de la aspergillida A (**1**), se llevó a cabo la síntesis enantiopura del alcohol **88**. Esto con el fin de acceder a la correspondiente hidroxilactona **90** de forma enantiopura. Para lo anterior, se decidió en principio realizar una resolución cinética del alcohol alílico **88** haciendo uso de enzimas (Esquema 20).



Esquema 20. Resolución enzimática del alcohol **88**.

Teniendo en cuenta que la resolución enzimática es de tipo cinética, se llevaron a cabo diferentes experimentos tomando como variable el tiempo de reacción, encontrando que a las 26 horas de reacción el alcohol deseado (**R**)-**88a** se aislaba con un 99% de exceso enantiomérico (*ee*) y 37% de rendimiento (Experimento 5, Tabla 3).

Tabla 3. Tiempos de reacción probados en la resolución cinética del alcohol **88**.

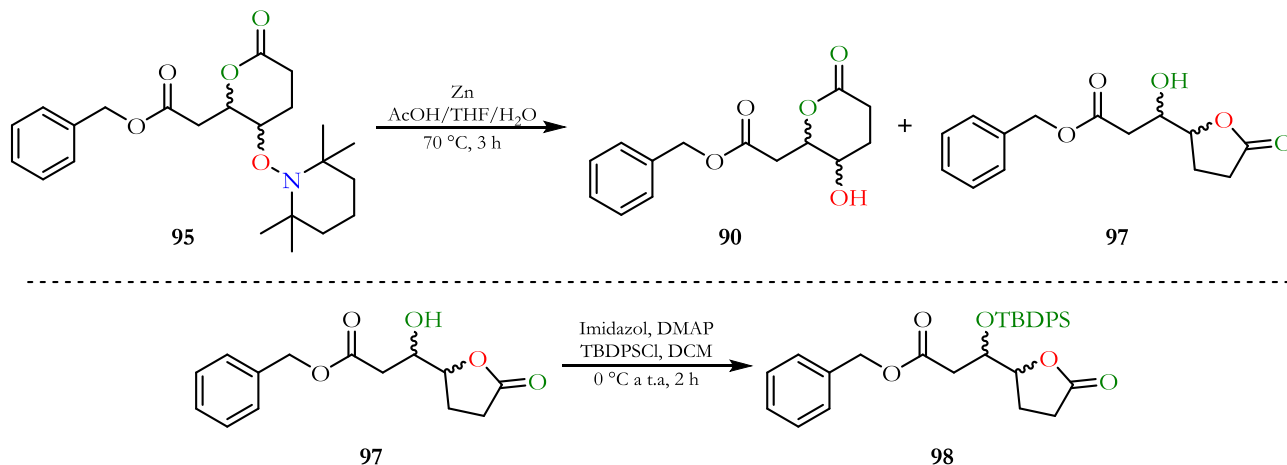
Experimento ^a	Tiempo de reacción (h)	Producto	88a <i>ee</i> ^b	Rendimiento (88a/88b%) ^c
1	27	88a : 88b	80%	40 / 45
2	52	Acetilación total de la materia prima	----	90
3	22	88a : 88b	90%	38 / 45
4	18	88a : 88b	75%	40 / 45
5	26	88a : 88b	99%	37 / 44

^a Todos los experimentos se realizaron con 1 equivalente de alcohol alílico **88**, 3 equivalentes de acetato de vinilo, 2 equivalentes (w/w) de amano lipasa PS en pentano (0.4 M) a 37 °C. ^b Los excesos enantioméricos fueron determinados por HPLC. ^c Rendimientos de compuestos puros.

4.3 Primera aproximación a la síntesis de la aspergillida A

Habiendo explorado la preparación de la hidroxilactona requerida y la obtención del alcohol alílico enantioméricamente enriquecido, se procedió a explorar las siguientes etapas de la síntesis total de la aspergillida A (**1**). En una primera aproximación, se estudiaron algunas reacciones e incluso se realizó un modelo de la ruta sintética construyendo un análogo de dicho compuesto, que no involucró un tetrahidropirano sino un tetrahydrofurano. Es importante resaltar que dicha aproximación se llevó a cabo

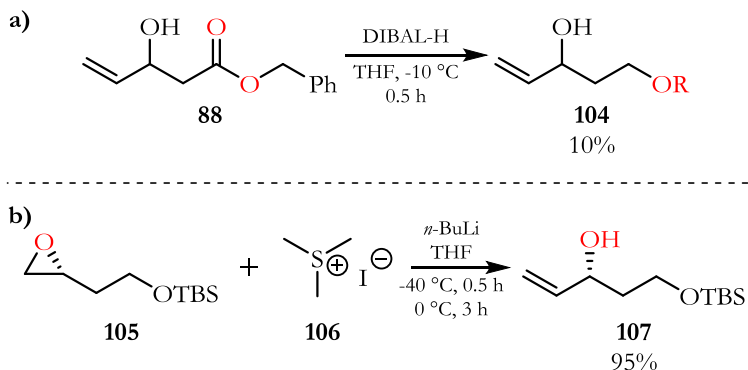
de manera fortuita, asumiendo erróneamente que el único producto obtenido en la reacción de hidrólisis del intermediario **95** era la lactona **90** (Esquema 21). Sin embargo, para nuestra sorpresa, eventualmente se encontró que, al ser escalada a cantidades mayores de 200 mg, dicha reacción generaba una mezcla de lactonas **90** y **97**, siendo ésta última el producto mayoritario (Esquema 21).



Esquema 21. Productos de la reducción del intermediario **95**.

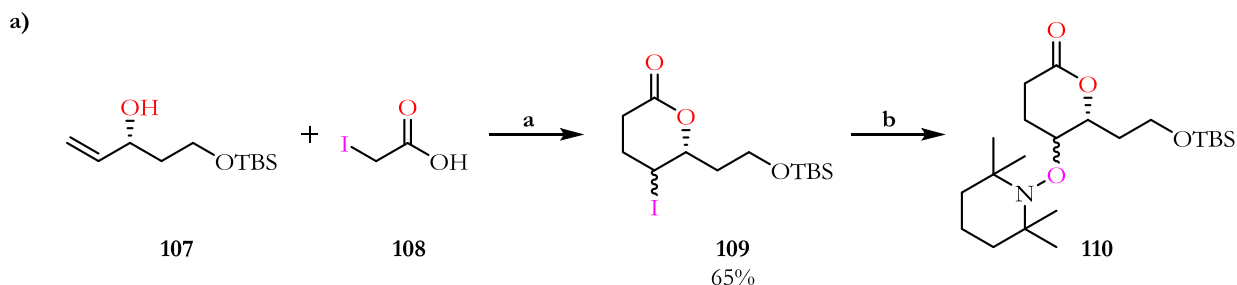
Aunque esta aproximación no conduciría al producto natural, sí permitió la exploración de las condiciones de reacción de varias de las etapas de la síntesis (*vide infra*). Además, la obtención de la lactona **97** nos inspiró a llevar a cabo la síntesis de otro producto natural, que se mostrará en el capítulo 2. De esta forma, en esta sección se analiza de forma somera los resultados obtenidos con respecto a la síntesis del análogo de la aspergillida A (**1**).

Con el alcohol **88** enantioméricamente puro, y pensando en darle una mayor convergencia a la ruta sintética planteada, se modificó la ruta establecida para la construcción del tetrahidropirano (en este caso tetrahydrofurano). En lugar de realizar una adición de TMS-acetiluro, reducción, ozonólisis y posterior olefinación, se planteó sintetizar el alcohol **99**, con el cual se introduciría el fragmento requerido en un solo paso, aplicando igualmente una secuencia de adición de acetiluro y reducción estereoselectiva del hemiacetal (Esquema 22a). Para la síntesis del alcohol **99** se partió del 5-hexinol **101**, cuya oxidación de Swern generó el aldehído **102**, el cual posteriormente en una reacción de adición con bromuro de metilmagnesio y subsecuente protección con el correspondiente cloruro de silicio generó el respectivo alquino **99** en 48% para tres pasos de reacción (Esquema 22b).

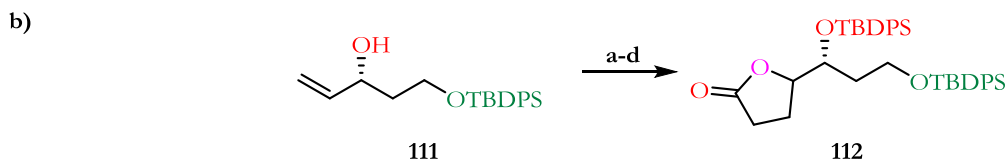


Esquema 24. a) Síntesis del alcohol **104**. b) Apertura del epóxido **105**.

Con (*R*)-**107** en mano, se procedió a realizar la yodolactonización radicalaria con **108** para posteriormente realizar un intercambio radicalario del átomo de yodo por una molécula de TEMPO (Esquema 25a). Lamentablemente, la purificación de la lactona **110** presentó algunos problemas; por ejemplo, el producto tenía nula visibilidad tanto en la luz UV como en los diferentes reveladores (PMA, KMnO_4 , vainillina y molibdato de amonio). Por esta razón se decidió realizar la síntesis de dicha lactona siguiendo la misma ruta ya mencionada, pero ahora con grupos protectores cromóforos como el TBDPS para facilitar el seguimiento de la reacción por CCF (Esquema 25b).



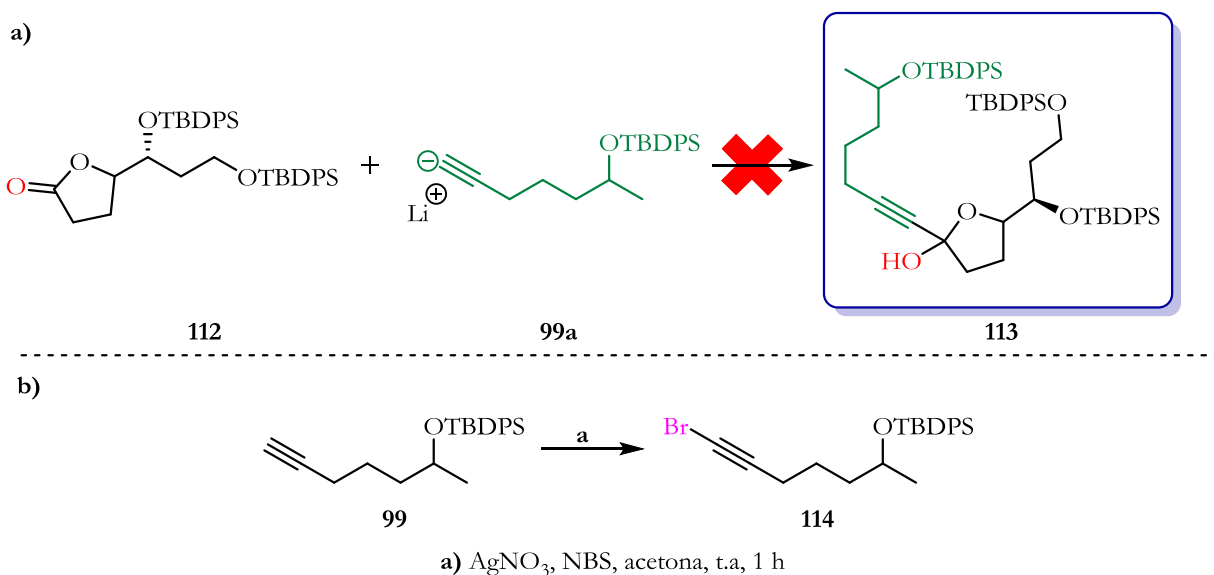
a) DLP, 1,2-DCE, reflujo, 2.5 h; b) Bu_3SnH , TEMPO, PhH, 1.5 h



a) DLP, 1,2-DCE, reflujo, 2.5 h; b) Bu_3SnH , TEMPO, PhH, 1.5 h,
c) Zn, $\text{AcOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$, 70 °C, 3 h, d) imidazol, DMAP, DCM, TBDPSCl, 0 °C a t.a., 2 h

Esquema 25. a) Síntesis de la lactona **110**. b) Síntesis de la lactona **112**.

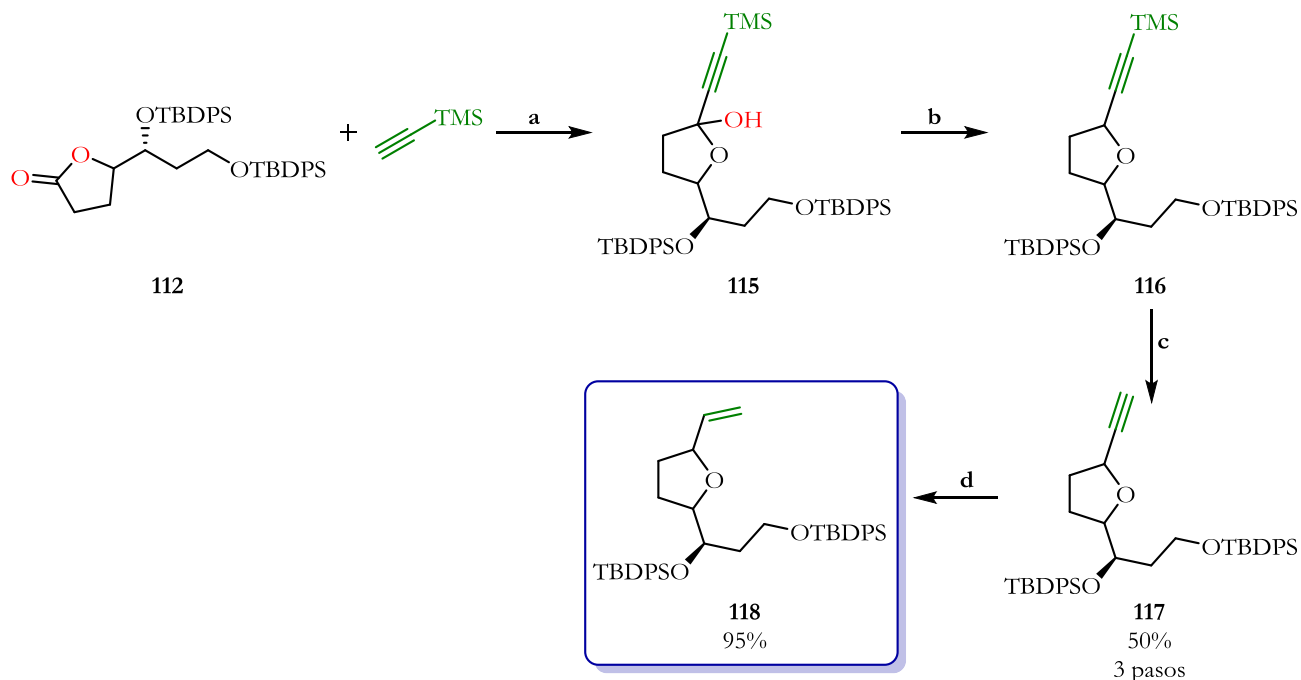
Con la lactona **112** en mano, se procedió a realizar la adición del acetiluro **99a** sobre la misma, encontrando, para nuestra infortuna, que el acetiluro **99a** no llevaba a cabo la adición sobre la lactona (Esquema 26a). Este resultado se atribuyó inicialmente a la baja reactividad del alquino para realizar el intercambio de protón por litio, por lo que se decidió sintetizar el respectivo bromo alquino, el cual realizaría fácilmente el intercambio bromo-litio.



Esquema 26. a) Adición del acetiluro **99a** sobre la lactona **112**. b) Síntesis del bromo alquino **114**.

De este modo, se llevó a cabo la síntesis del alquino **114** con nitrato de plata en presencia de NBS (Esquema 26b). Posteriormente, se procedió a realizar la reacción de adición sobre la lactona **112**; sin embargo, la reacción no se llevó a cabo, encontrando en su lugar únicamente materias primas.

Buscando alternativas para dicha reacción se decidió realizar la adición de TMS-acetileno sobre la lactona **112** (como se había planteado originalmente) para generar el lactol **115**, el cual mediante una posterior reducción con hidruro de trietilsilano y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ llevó al alquino **116** (Esquema 27). Éste se desprotegió posteriormente con carbonato de potasio seguido de hidrogenación parcial para obtener el alqueno **118**.

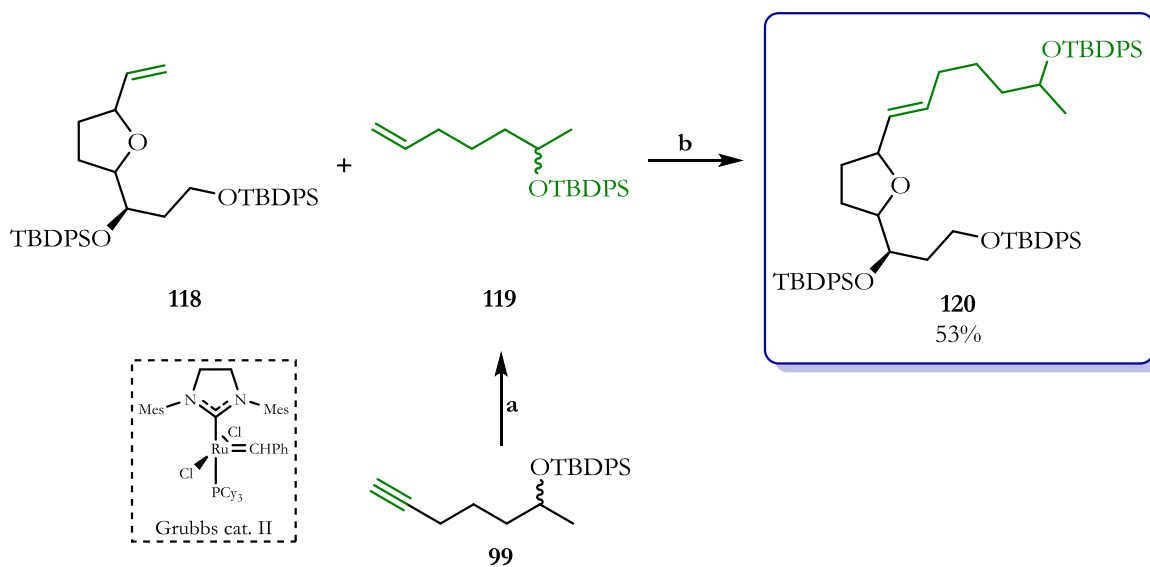


a) *n*-BuLi, THF, -78 °C a t.a., 1 h, después **112**, -60 °C 1 h; b) Et₃SiH, BF₃•OEt₂, DCM, -50 °C 1 h, -40 °C 1 h; c) K₂CO₃, MeOH, t.a., 2 h; d) H₂, Lindlar cat., AcOEt/MeOH (1:1), t.a., 4 h.

Esquema 27. Síntesis del THF 2,6-disustituido **118**.

Con el alqueno **118** en mano se plantearon dos vías: 1) llevar a cabo una ozonólisis para generar el aldehído correspondiente y posteriormente realizar una olefinación de Julia-Kocienski; o bien 2) realizar una reacción de metátesis cruzada con el respectivo alqueno restante. Pese a no ser la ruta planteada inicialmente, nos pareció más atractivo llevar a cabo la reacción de metátesis cruzada con el alqueno **119**, el cual fue construido a partir de una hidrogenación parcial del alquino **99** previamente sintetizado (Esquema 22b). Subsiguientemente, se hizo reaccionar el THF **118** y el alqueno **119** mediante una reacción de metátesis cruzada en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación. De manera satisfactoria, esta reacción condujo al alqueno **120** como un único estereoisómero (alqueno *E*) (Esquema 28).

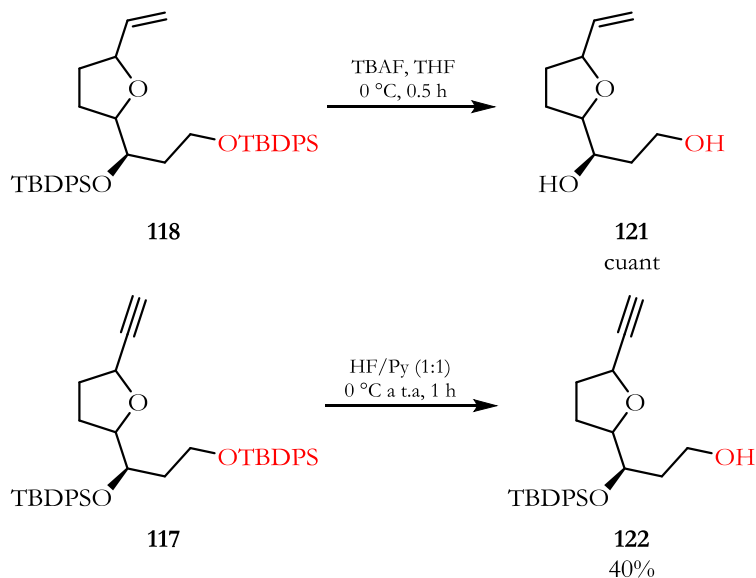
Como puede observarse, el alqueno **120** posee todos los átomos de carbono del producto final, quedando por realizar un ajuste del nivel de oxidación y la correspondiente macrolactonización. Para esto, se requería inicialmente una monodesprotección selectiva del alcohol primario, para eventualmente oxidarlo al ácido y finalmente realizar la macrolactonización.



a) Pd/C, H₂, Quinolina, AcOEt, t.a, 0.5 h; b) Grubbs cat. II, DCM, refluxo, 5 h.

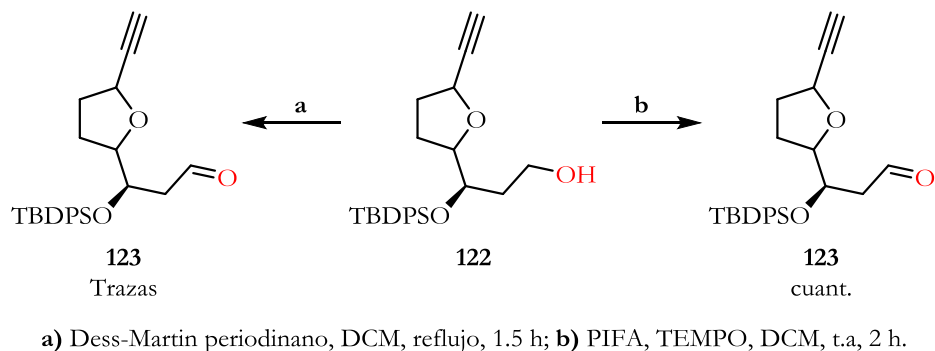
Esquema 28. Síntesis del alqueno **120**.

De esta manera, se realizaron algunos ensayos previos con intermediarios anteriores, como la desprotección del alqueno **118** con TBAF, que llevó al diol **121**. Adicionalmente, se probó el sistema HF/Py en el alquino **117**, que afortunadamente llevó al compuesto monodesprotegido deseado **122** (Esquema 29).



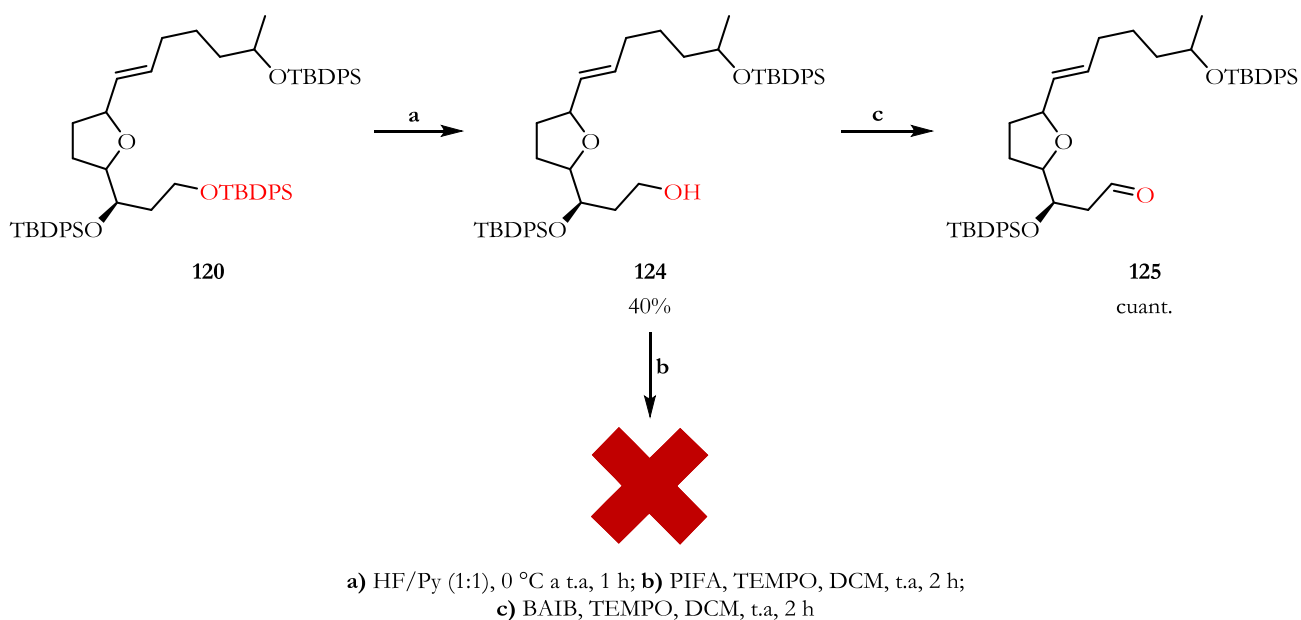
Esquema 29. Ensayos de monodesprotección selectiva de los compuestos **118** y **117**.

Para corroborar que la monodesprotección se había llevado a cabo en el alcohol primario, se procedió a la oxidación del alcohol obtenido con el reactivo de Dess-Martin, pero el aldehído se observó únicamente en trazas. Sin embargo, la oxidación con *bis*(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (PIFA) y TEMPO catalítico, generó el respectivo aldehído **123** en rendimiento cuantitativo (Esquema 30).



Esquema 30. Oxidación del alcohol **122**.

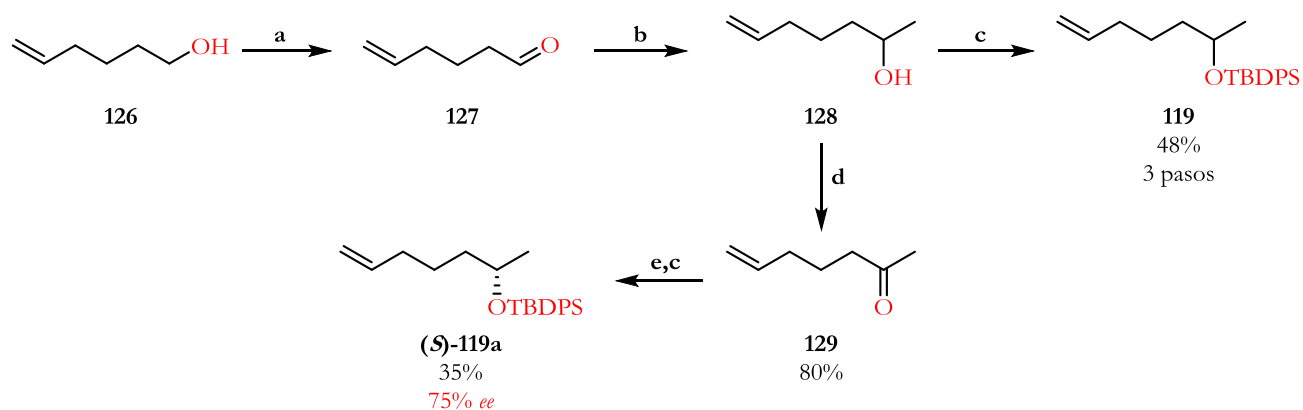
Con las condiciones estudiadas con anticipación para la monodesprotección selectiva y posterior oxidación, se decidió llevar a cabo la reacción de monodesprotección con HF/Py directamente sobre el producto de la reacción de metátesis **120**, observando el producto de monodesprotección deseado **124** en 40% de rendimiento. Prosiguiendo con la secuencia de reacciones planteada, se realizó la oxidación del compuesto **124** con PIFA y TEMPO, desafortunadamente, esta etapa no condujo al producto de interés y en su lugar se observó un compuesto que no pudo ser identificado. Sin embargo, se llevó a cabo otro ensayo de oxidación cambiando el agente oxidante PIFA por *bis*(acetoxi)yodo]benceno (BAIB), el cual finalmente llevó al aldehído deseado **125** de forma cuantitativa (Esquema 31).



Esquema 31. Síntesis del aldehído **125**.

4.3.1 Síntesis del alqueno 134.

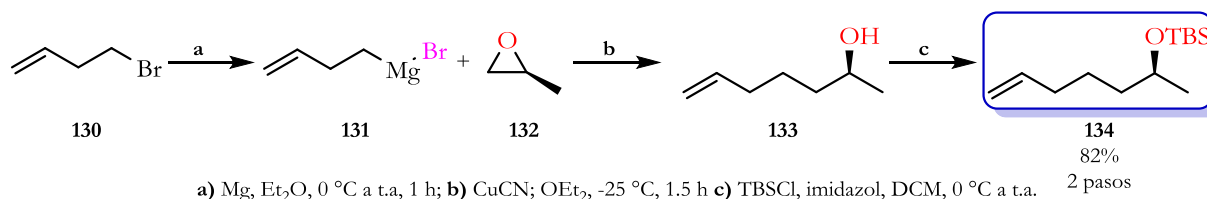
Con las condiciones establecidas para acceder al aldehído **125**, se llevó a cabo la síntesis enantiopura del alqueno **119**, para lo cual se partió del alqueno **126**, que mediante una oxidación de Swern generó el aldehído **127**. Éste, a su vez, mediante la adición de bromuro de metilmagnesio y posterior protección con TBDPSCl llevó al alqueno *rac*-**119**. Por otra parte, el alqueno **127** fue oxidado a la cetona **129**, que posteriormente fue reducida enantioselectivamente con levadura de pan y glucosa (Esquema 32).²⁵ Aunque esta transformación nos permitió aislar el alcohol deseado (*S*)-**119a**, el bajo rendimiento (35%) y la pobre enantioselectividad (75% *ee*) llevaron a pensar en otra estrategia de síntesis.



a) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , DCM, -78°C , 2.5 h; b) MeMgBr , eter etílico, 0°C , 0.5 h; c) Imidazol, DMAP, TBDPSCl, DCM, 0°C a t.a., 2 h; d) PCC, DCM, 0°C a t.a., 3 h; e) Levadura, glucosa, H_2O , 37°C .

 Esquema 32. Síntesis de los alquenos **119** y (*S*)-**119a**.

Como una alternativa para la obtención de la cetona **129**, se planteó desarrollar la síntesis del alqueno (*S*)-**134** siguiendo la metodología usada por Dixon y colaboradores.²⁶ Para esto se adicionó el sustrato magnesiano **131** sobre el óxido de propileno (*S*)-**132**, generando el alcohol enantioméricamente puro **133**, que finalmente se protegió con cloruro de TBS (el cambio de grupo protector se realizó con el fin de diferenciar los grupos protectores de intermediarios avanzados) para generar el alqueno deseado (*S*)-**134** en un 82% de rendimiento en dos pasos (Esquema 33).

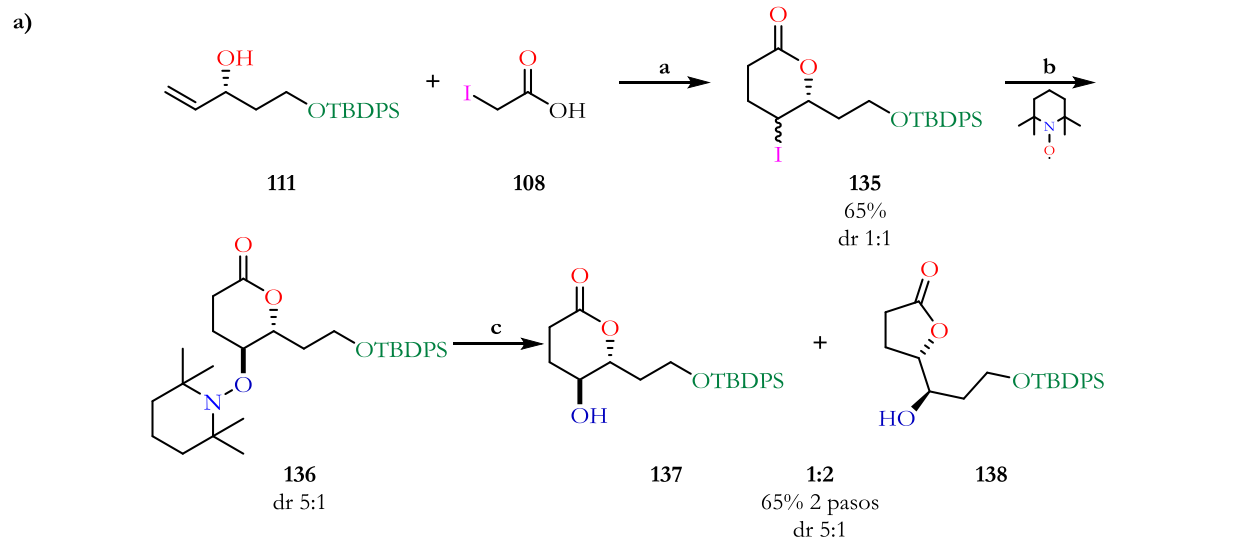

 Esquema 33. Síntesis del alcohol (*S*)-**134**.

²⁵ Drian, C. L.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5473-5483.

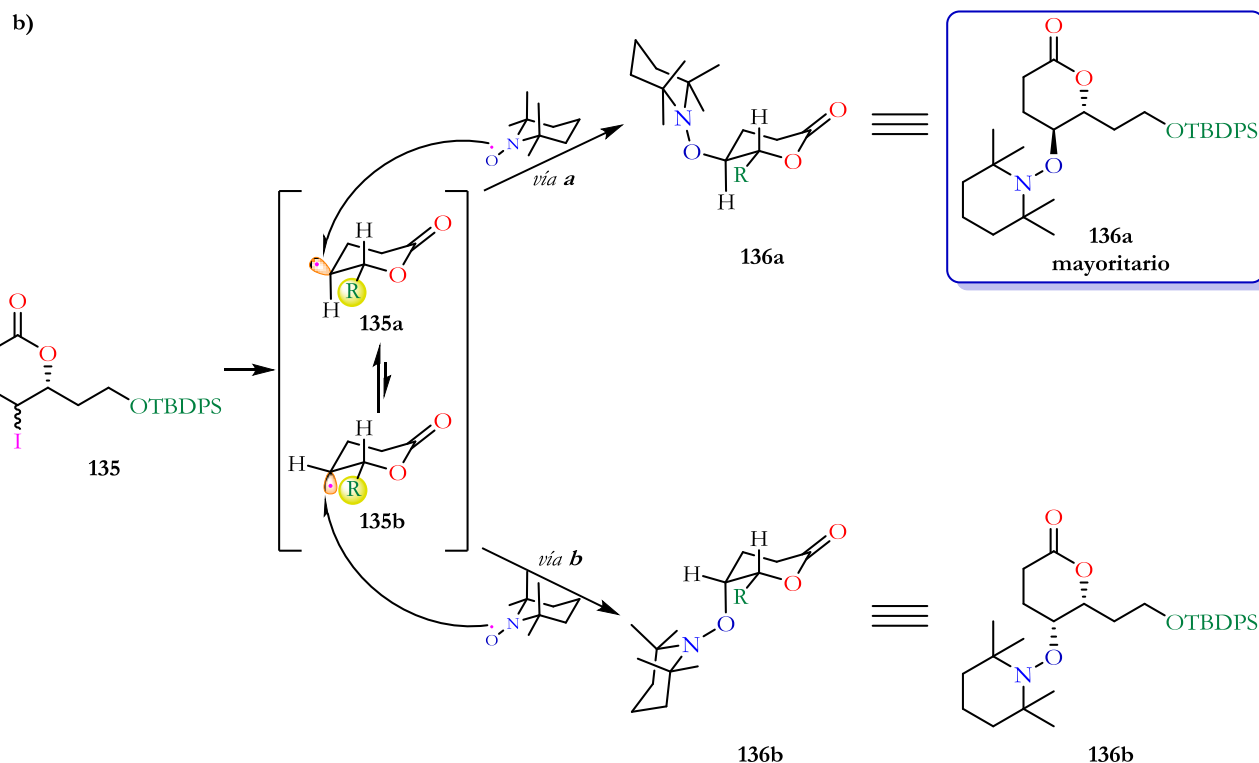
²⁶ Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Tate, E. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2385-2394.

4.3.2 Síntesis del análogo 148 de la aspergillida A (1).

Por otro lado, debido a los bajos rendimientos observados en la monodesprotección selectiva del alqueno **120** (Esquema 31), se replanteó la incorporación diferenciada de los grupos protectores. Es por esta razón que se llevó a cabo la síntesis de la hidroxilactona **138**, la cual posee grupos protectores con suficiente ortogonalidad reactiva. Para esto se partió del alcohol alílico **111**, preparado mediante la metodología reportada por Brimble y Robinson,²³ que se hizo reaccionar bajo las condiciones de yodolactonización para obtener la lactona **135**, como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. La mezcla diastereoisomérica de **135** se hizo reaccionar con TEMPO y Bu₃SnH en benceno para generar el intermediario **136**. En este punto, vale resaltar que la adición del TEMPO sobre el radical formado **135a** se realizó preferentemente por una cara, generando la lactona **136** como una mezcla 5:1 de diastereoisómeros (Esquema 34a). Este resultado puede ser explicado si tenemos en cuenta que el radical formado sobre **135** puede invertirse y mantener un equilibrio entre los radicales **135a** y **135b**. De esta forma, si el radical se posiciona de forma ecuatorial (vía **a**), conlleva al diastereoisómero de menor energía **136a** (producto mayoritario); por su parte, si el radical se sitúa de forma axial (vía **b**), lleva al compuesto menos estable **136b** (producto minoritario) (Esquema 34b).



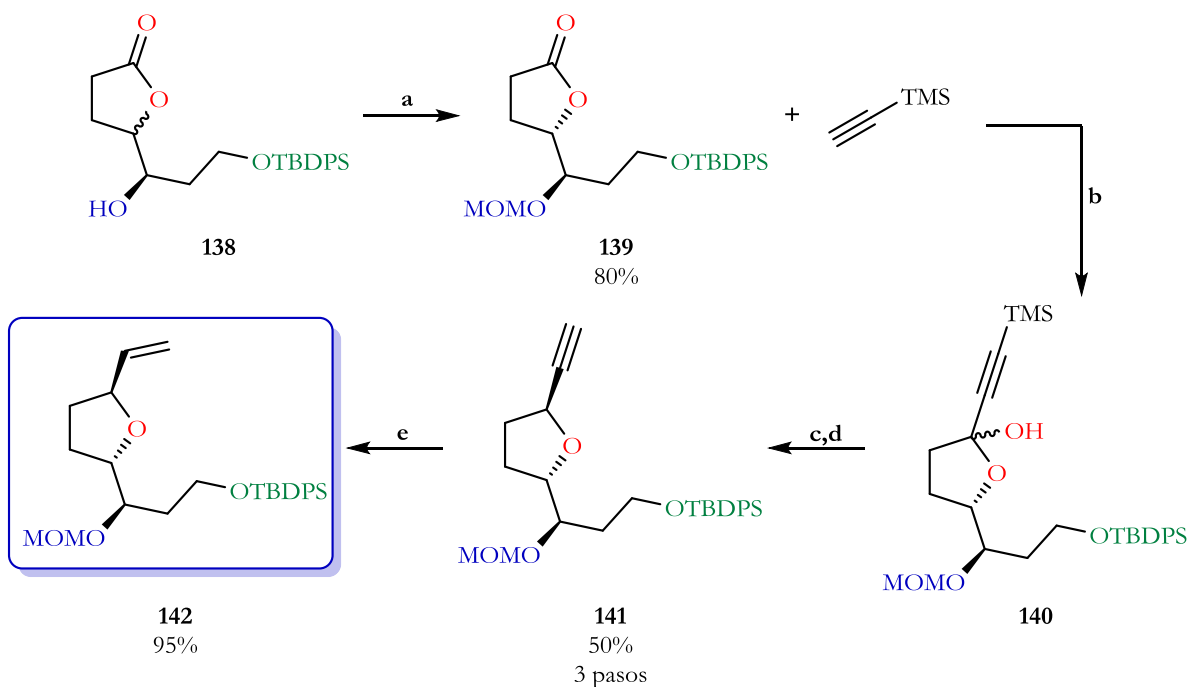
a) DLP, 1,2-DCE, reflujo, 2.5 h; b) Bu_3SnH , benceno, reflujo, 1.5 h; c) Zn, THF/AcOH/ H_2O , 70 °C, 3 h



Esquema 34. a) Síntesis de la lactona **138**. b) Diastereoisómeros en la adición del TEMPO.

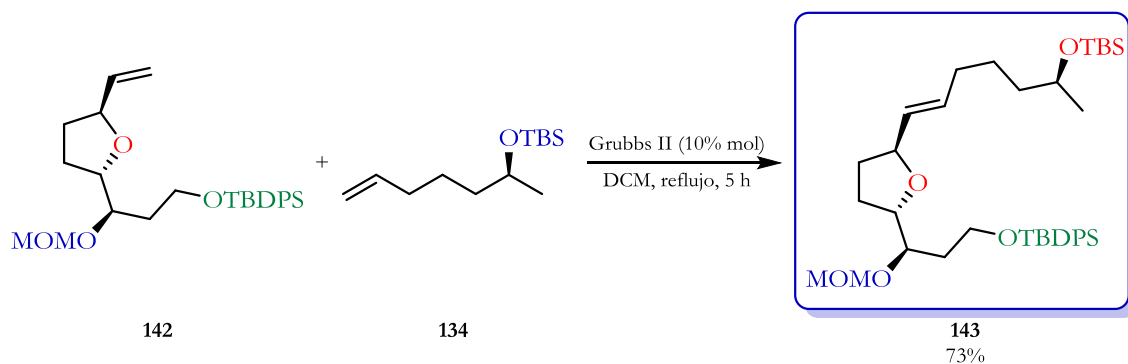
Finalmente, el intermediario **136** se sometió a una reacción de reducción con zinc en una mezcla de THF, ácido acético y agua a 75 °C para generar las lactonas **137** y **138** como una mezcla separable 1:2 (Esquema 34a). Vale recordar que, en este punto de la síntesis se continuaba con la premisa que en la

reacción de reducción se obtenía como producto mayoritario la lactona **137** (observado por RMN), por lo que se continuó la síntesis planteada. Así, en la hidroxilactona **138** se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo con MOMCl para obtener **139**. Afortunadamente en este punto de la síntesis fue posible separar mediante cromatografía de columna los diastereoisómeros, siendo **139** (*trans*, deseado) el compuesto mayoritario. Posteriormente, se procedió a construir el fragmento vinílico requerido para la reacción de metátesis, para lo cual se realizó la adición del acetiluro-TMS sobre **139**, que llevó al lactol **140**. **140** fue reducido con hidruro de trietilsilano y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, seguido de la remoción del TMS con carbonato de potasio para dar el alquino **141**. Finalmente, la hidrogenación parcial del alquino **141** en presencia del catalizador de Lindlar llevó al alqueno **142** con excelente rendimiento (Esquema 35).



Esquema 35. Síntesis del alqueno **142**.

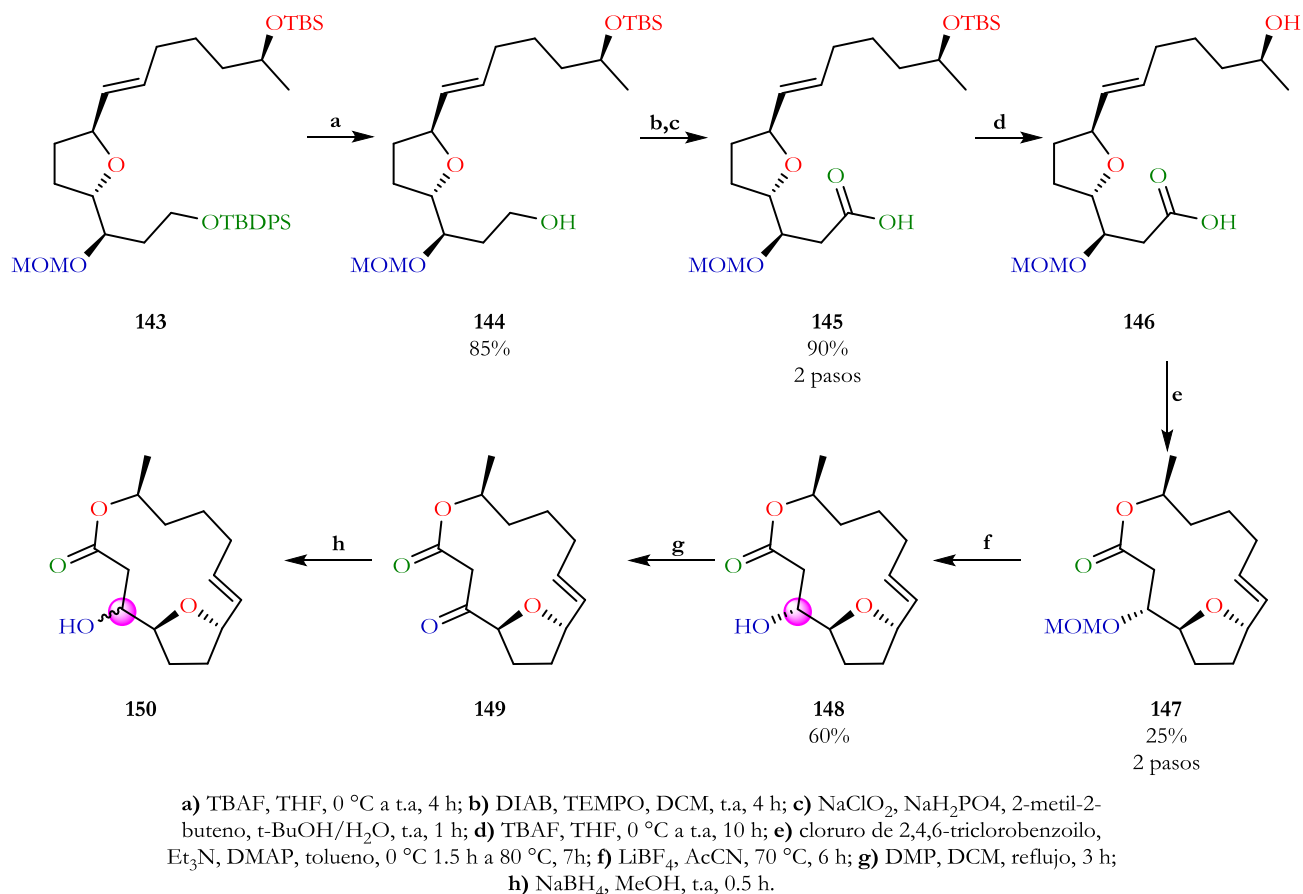
Con los fragmentos **134** y **142** se llevó a cabo la reacción de metátesis cruzada para obtener el alqueno **143** (Esquema 36), mismo que equivale al intermediario sintetizado anteriormente **120**, pero con grupos protectores diferenciados. Cabe resaltar que en la reacción de metátesis la presencia del grupo MOM, a diferencia del TBDPS usado en previos experimentos, generó un aumento en el rendimiento y una disminución en el tiempo de reacción, hecho que puede ser atribuido a la diferencia estérica de cada grupo protector.



Esquema 36. Síntesis del alqueno **143**.

Con el alqueno **143** en mano, se procedió a realizar la desprotección selectiva del grupo TBDPS, la cual se realizó con TBAF sin ningún contratiempo, para obtener el alcohol **144** con un 85% de rendimiento (Esquema 37). Posteriormente, se llevó a cabo la oxidación del alcohol **144** al correspondiente aldehído seguido de una oxidación de Pinick para acceder al ácido carboxílico **145** en un 90% de rendimiento para dos pasos de reacción. La desprotección con TBAF del grupo TBS remanente llevó al hidroxiaácido **146**, que sin previa purificación fue usado en la siguiente etapa. Con todos los átomos requeridos en el producto natural y todos los centros estereogénicos definidos, se procedió a realizar la macrolactonización de Yamaguchi, una de las reacciones clave planteadas en la síntesis. Para dicha reacción se tomó como base las condiciones reportadas por Kuwahara y colaboradores,²⁷ obteniendo así la macrolactona **147** con un 25% para los dos pasos de reacción (Esquema 37).

²⁷ Nagasawa, T.; Nukada, T.; Kuwahara, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2882-2888.



Esquema 37. Síntesis del análogo de la aspergillida A (**148**).

Finalmente, se procedió a realizar la desprotección del grupo MOM en la macrolactona **147** utilizando LiBF₄. La reacción procedió sin contratiempos y llevó al producto deseado en un 60% de rendimiento (Esquema 37). Sin embargo, al comparar el espectro ¹H-RMN de **148** con el reportado para el producto natural, se observaron diferencias significativas (Figura 5). Después de un análisis detallado de resultados previos de la síntesis, inicialmente supusimos que probablemente la diferencia en los espectros provenía de la existencia de un centro estereogénico invertido, y que se trataba del grupo hidroxilo en la posición 3 (Esquema 37, resaltado en morado), grupo que se había introducido en la reacción de intercambio yodo/hidroxilo y cuya configuración absoluta podría haber sido asignada erróneamente.

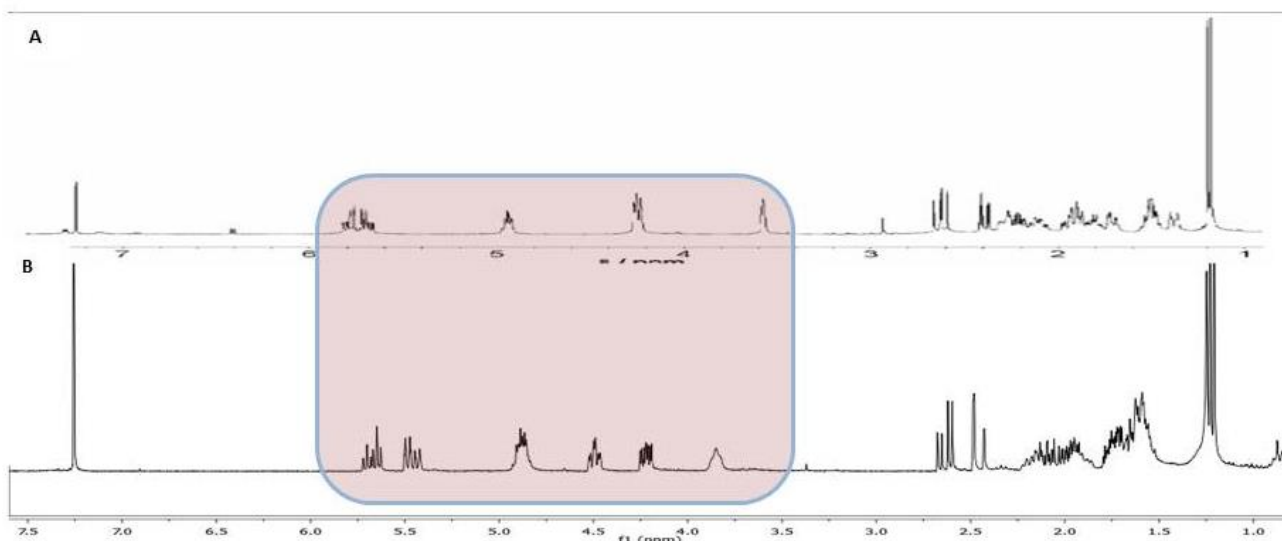
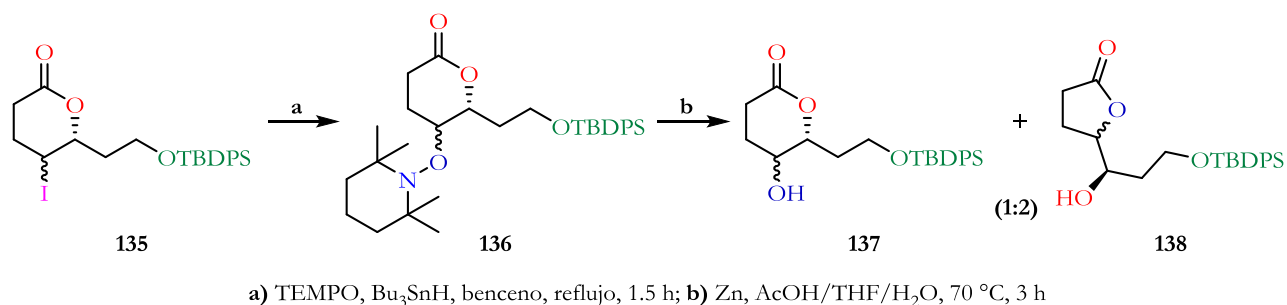


Figura 5. Comparación de los espectros de ^1H -RMN reportado (400 MHz, CDCl_3 , A)¹ y obtenido (300 MHz, CDCl_3 , B).

Con la premisa anterior, se sometió el compuesto **148** a oxidación y posterior reducción para obtener así la mezcla diastereomérica **150**, misma que se pretendía separar y caracterizar. Desafortunadamente, la cantidad de muestra que se obtuvo no fue suficiente para realizar una separación y caracterización adecuada, por lo que no fue posible encontrar una respuesta clara a lo observado anteriormente.

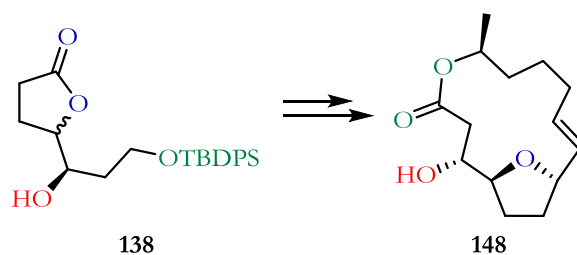
4.4 Síntesis total de la aspergillida A (1).

Con base en los resultados anteriores, y con el fin de corregir lo que se creía estaba erróneo en la síntesis desarrollada, se retomó la síntesis del intermediario **136** que llevaba a la hidroxilactona **137**. Para esto fue necesario volver a sintetizar la yodolactona **135**, pero a diferencia de experimentos anteriores, en esta ocasión se realizó en una escala de multigramos. Para nuestra sorpresa, al realizar la ruptura reductiva del intermediario **136** en las condiciones ya estandarizadas ($\text{Zn}/\text{AcOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, $70\text{ }^\circ\text{C}$), encontramos que el producto mayoritario correspondía a la lactona de cinco miembros **138** en una mezcla 2:1 en relación a la lactona de seis miembros (**137**) (Esquema 38). La identidad de ambas lactonas fue corroborada por espectroscopia de IR, donde se observó para **137** una banda a 1737 cm^{-1} , característica de lactonas de seis miembros, y para **138**, una banda a 1775 cm^{-1} , característica de lactonas de cinco miembros.



Esquema 38. Síntesis de las hidroxilactonas **137** y **138**.

Este resultado llevó a la conclusión de que, en la ruta sintética antes explorada, se había trabajado realmente con la lactona de cinco miembros, obteniendo realmente el análogo tetrahidrofurano de la aspergillida **148**, resultado que aclaraba la diferencia entre los espectros del producto final de la ruta y el reportado para el producto natural (Esquema 39).

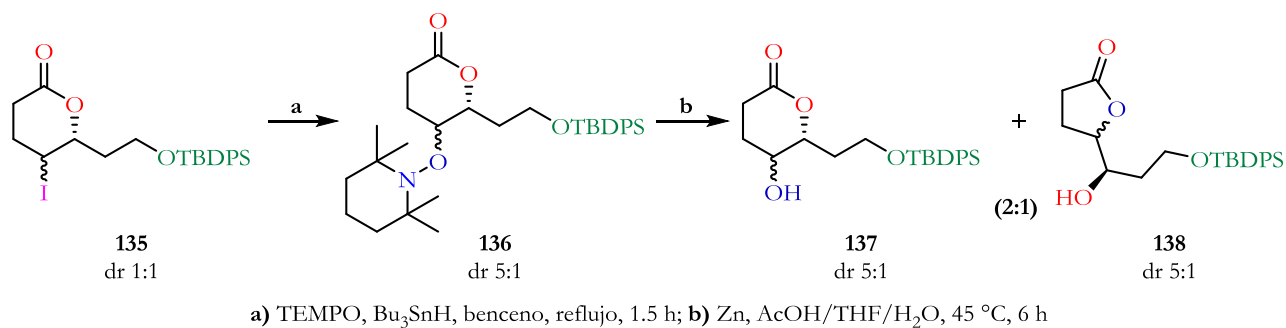


Esquema 39. Producto real obtenido en la ruta sintética previa.

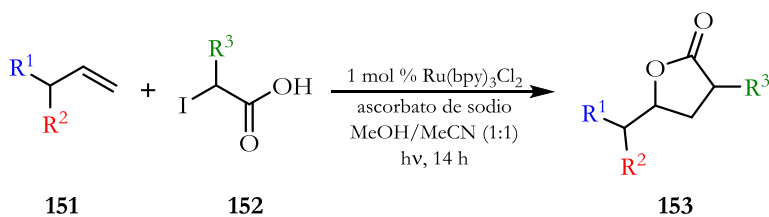
Aunque este resultado fue infortunado, nos permitió saber en qué punto se debía corregir y reiniciar la síntesis, para lo cual fue necesario optimizar la ruptura reductiva de la lactona **136**. En los experimentos realizados se varió tanto la temperatura como el tiempo de reacción (Tabla 4), encontrando finalmente que las mejores condiciones para favorecer la formación de la lactona **137**, era calentar a 45 °C por 6 h (experimento 3), consiguiendo así invertir la relación de las hidroxilactonas en favor de **137** (Esquema 40).

Tabla 4. Condiciones de reducción probadas para las síntesis de la lactona **137**.

Experimento	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (h)	Relación entre lactonas (137:138)
1	70	8	0:1
2	30	24	0:1
3	45	6	2:1
4	70	3	1:2


Esquema 40. Síntesis de las lactonas **137** y **138**.

En este punto, y aprovechando que habíamos vuelto a la etapa de la formación de las hidroxilactonas, se decidió explorar otras metodologías para acceder a yodolactonas y con ellas a THPs sustituidos, específicamente en condiciones fotoredox. Recientemente, Kokotos y colaboradores²⁸ reportaron la generación de lactonas de cinco miembros a partir de un alqueno, ácido yodoacético (2 equiv.), ascorbato de sodio (2 equiv.) y 1 % mol de catalizador de Ru(bpy)₃Cl₂ en presencia de LED azul (Esquema 41).


Esquema 41. Síntesis de γ -lactonas vía fotoredox reportada por Kokotos et al.

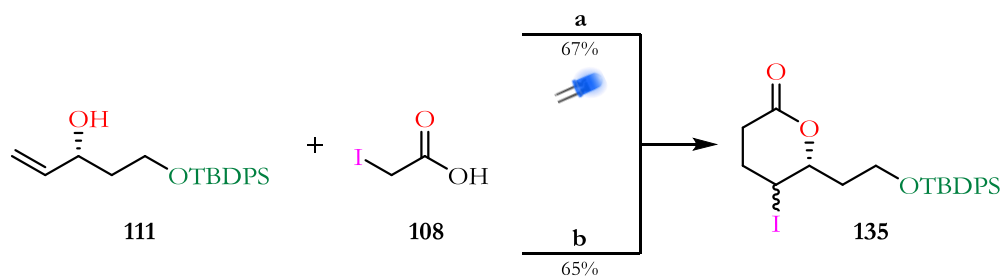
²⁸ Triandafillidi, L.; Kokotou, M. G.; Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 36-39

Basados en este reporte, se pensó que si se llevaba a cabo la etapa radicalaria más rápida y se usaba un medio medianamente ácido, tanto la formación del carboxilato como la ciclación 5-*exo* se minimizaría, propiciando así la formación del yodoácido intermediario (producto de transferencia) que eventualmente se ciclaría en medio ácido a la lactona de seis miembros **137**. De esta manera, se llevaron a cabo diferentes experimentos para encontrar las condiciones adecuadas en las que se pudiese controlar la reacción hasta el producto de transferencia (ATRA), mismo que, posteriormente en condiciones ácidas llevaría al producto lactonizado deseado (Tabla 5).

Tabla 5. Condiciones fotoredox probadas para las síntesis de la yodolactona **135**.

Experimento	Ácido Yodoacético (equiv.)	Ascorbato de sodio (equiv.)	% mol Ru	Rendimiento 135 (%)
1	2.5	2	2	67
2	2.5	2	1	26
3	3	2	2	58
4	3	2	1	48
5	2	0.5	2	10

De esta manera encontramos que, al aumentar los equivalentes de ácido yodoacético a 2.5 equiv. y la carga catalítica a 2% mol en 6 h de reacción llevaba al producto de transferencia, mismo que posteriormente en condiciones ácidas (TFA) se cicló a la respectiva lactona de seis miembros (Esquema 42).



- a) i) Ascorbato de sodio (2 equiv), Ru(bpy)₃Cl₂ (2% mol), AcCN/MeOH, LEDs azules, t.a, 6 h;
 ii) TFA, DCM, 0 °C a t.a, 3 h; b) DLP, 1,2-DCE, reflujo, 2.5 h.

Esquema 42. Síntesis de la yodolactona **135**.

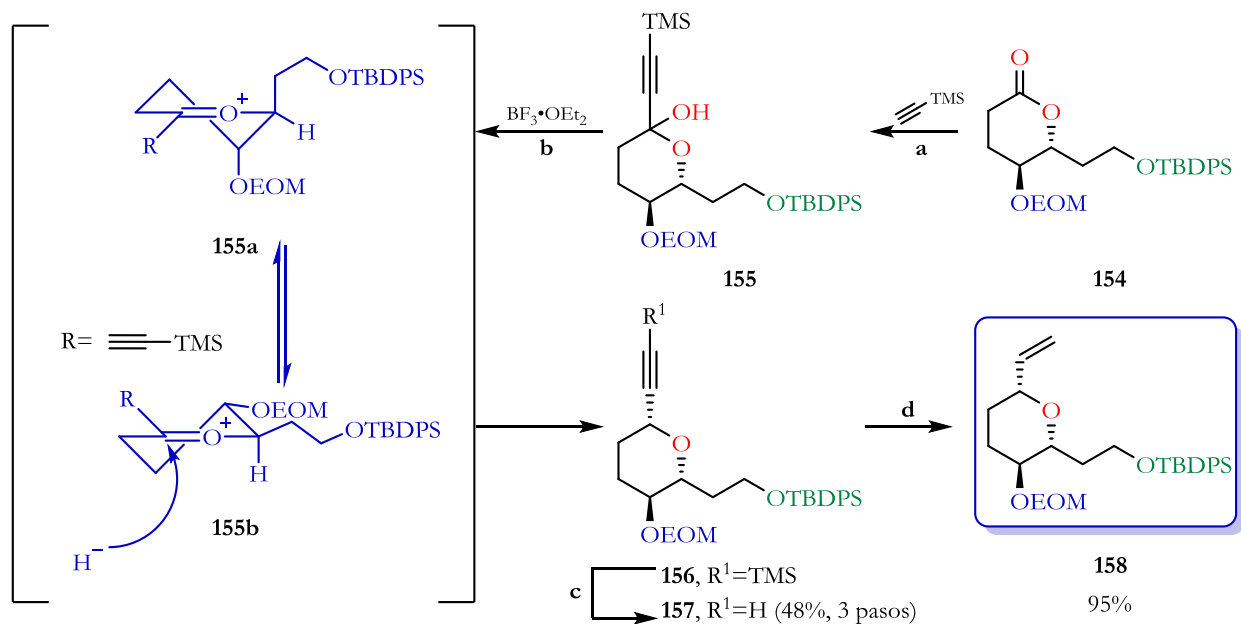
Con los inconvenientes para la obtención de la hidroxilactona **137** resueltos se procedió a repetir la ruta sintética antes explorada y completar así la síntesis de la aspergillida A (**1**) (Esquemas 35, 36 y 37). Para esto se tomó la lactona **137** como mezcla de diastereoisómeros, la cual inicialmente se protegió con

clorometil etil éter (EOMCl) para generar la lactona **154** en 80% de rendimiento global. Por fortuna, en este punto la mezcla de diastereoisómeros fue separable, encontrando, mediante experimentos de correlación H-C de RMN, que el diastereoisómero mayoritario era el requerido (*trans*) para la síntesis del producto deseado. Por otro lado, la posterior adición de TMS-acetiluro llevó al lactol **155**, el cual fue reducido con hidruro de trietilsilano y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e inmediatamente desprotegido con carbonato de potasio, llevando así al alquino **157** en 48% de rendimiento para 3 etapas y como un único diastereoisómero (Esquema 43).

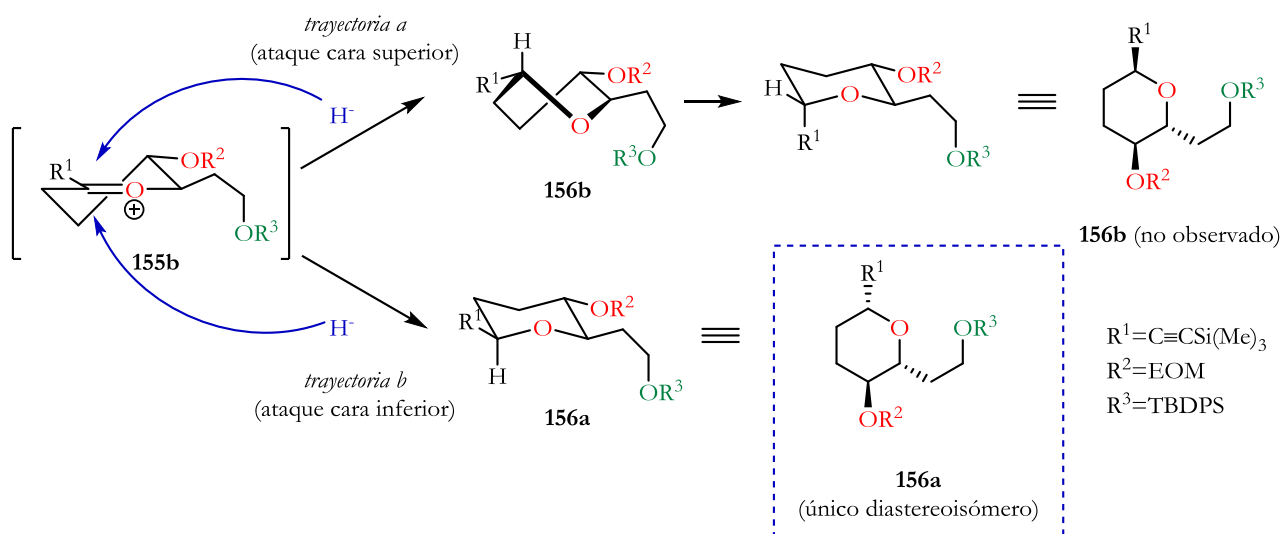
La estereoselectividad de la formación del THP puede ser explicada con la regla de Fürst-Plattner²⁹ y de reportes previos sobre sistemas similares.³⁰ Por tanto, la reacción del hemiacetal **155** con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ genera el ion oxocarbenio correspondiente (**155a/b**), que prefiere la conformación de media silla **155b** debido a la disposición ecuatorial de los sustituyentes. A partir de ésta, el nucleófilo puede aproximarse por la cara superior (trayectoria **a**) o la cara inferior (trayectoria **b**), siendo la primera la menos preferida debido a la conformación de bote torcido adquirida después de la adición del hidruro (**156b**). En contraste, la trayectoria **b** es la preferida gracias a la conformación tipo silla adoptada (**156a**). La hidrogenación parcial con catalizador de Lindlar de **157** llevó al alqueno **158** (Esquema 43).

²⁹ Fürst, A.; Plattner, P. A. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 275-283.

³⁰ a) Ding, F.; Jennings, M. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2321-2324. b) Jennings, M. P.; Clemens, R. T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2021-2024. c) Sawant, K. B.; Ding, F.; Jennings, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 939-942.

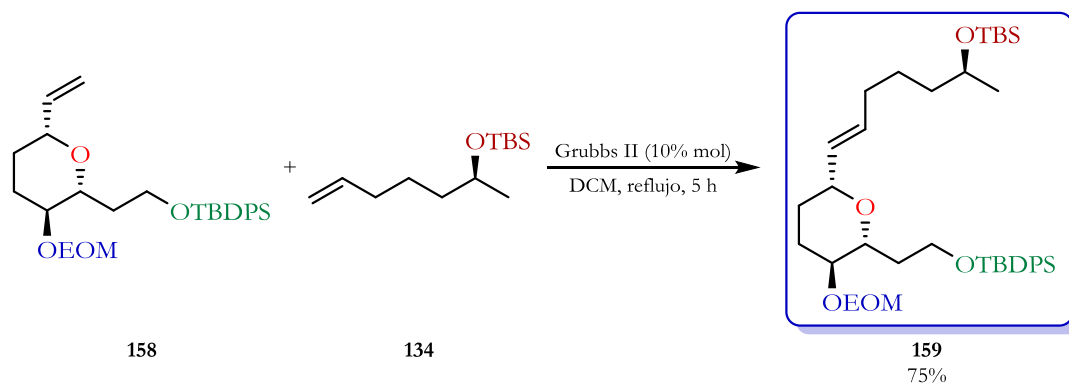


- a)** *n*-BuLi, THF, -78°C a t.a., 1 h, después **154**, -78°C , 1 h; **b)** $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Et_3SiH , DCM, -78°C , 1 h, -40°C 1 h; **c)** K_2CO_3 , MeOH, t.a., 2 h; **d)** H_2 , Lindlar cat., MeOH/AcOEt, t.a., 4 h.



Esquema 43. Síntesis del alqueno **158**.

Con los alquenos **134** y **158** sintetizados, se llevó a cabo la reacción de metátesis cruzada que generó el alqueno **159** en un 75% de rendimiento, aplicando las condiciones antes estudiadas (Esquema 44).

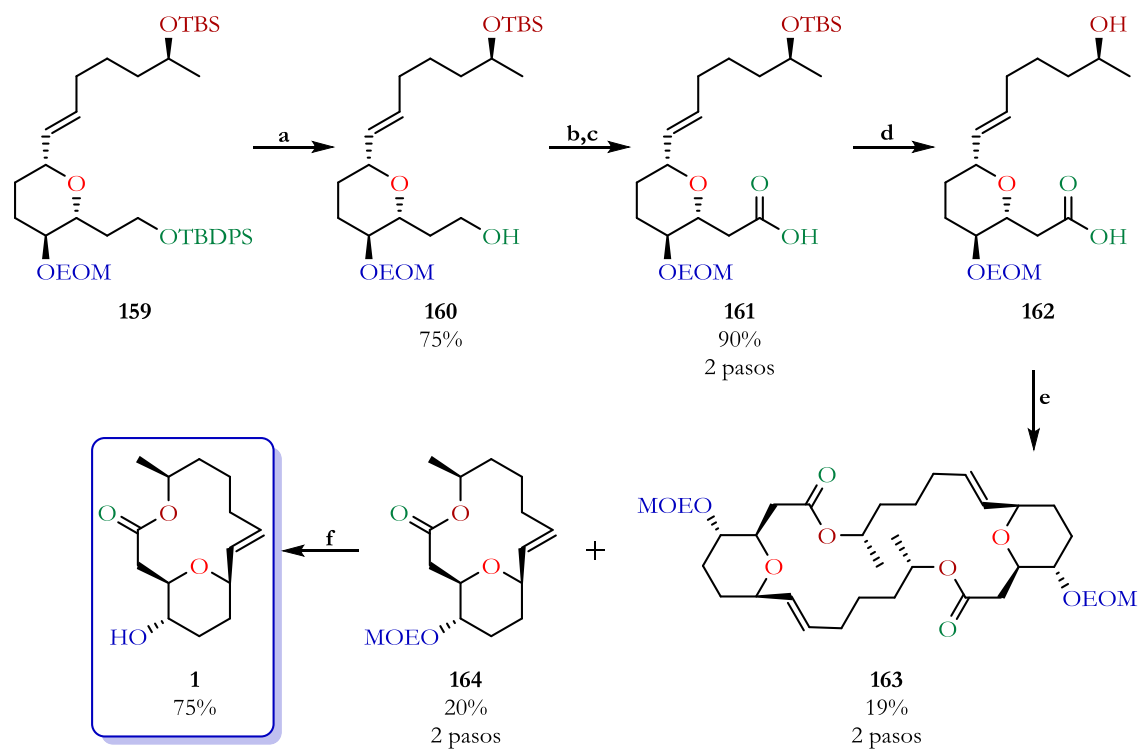


Esquema 44. Reacción de metátesis cruzada para la síntesis del alqueno **159**.

Una vez sintetizado el alqueno **159**, el cual contiene en su estructura todos los átomos de carbono presentes en el producto natural, se procedió a realizar la desprotección selectiva del grupo TBDPS con TBAF a 0 °C para generar el alcohol primario **160** en un 75% de rendimiento. Posteriormente, se llevó a cabo una secuencia de oxidaciones TEMPO-BIAB/Pinick para acceder al ácido carboxílico **161** en 90% de rendimiento para los dos pasos. La consiguiente desprotección del grupo TBS remanente se llevó a cabo con un exceso de TBAF, generando el hidroxiácido **162** (Esquema 45).

A causa de la baja estabilidad del hidroxiácido **162** se procedió a realizar, sin previa purificación, la macrolactonización de Yamaguchi. Para nuestra sorpresa, en las condiciones típicas de alta dilución (1mM) en tolueno²⁸ la macrolactona **164** fue obtenida en sólo 20% de rendimiento, acompañada del compuesto dimérico **163** en 19% de rendimiento. Aunque el rendimiento de la macrolactonización fue bajo, es concordante con lo reportado para sistemas de tetrahidropiranos 2,6-*cis*-sustituidos similares.^{2b,2c,2f,28} Finalmente, el grupo EOM fue removido con tetrafluoroborato de litio en acetonitrilo, para obtener la aspergillida A (**1**) con un 75% de rendimiento (Esquema 45).

Por último, se llevó a cabo la comparación de los espectros de ¹H-RMN tanto del compuesto obtenido como de producto reportado, encontrando que coinciden sin ninguna discrepancia (Figura 6).



a) TBAF, THF, 0 °C a t.a., 4 h; b) DIAB, TEMPO, DCM, t.a., 4 h; c) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-metil-2-buteno, t-BuOH/H₂O, t.a., 1 h; d) TBAF, THF, 0 °C a t.a., 10 h; e) cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, Et₃N, DMAP, tolueno, 0 °C 1.5 h a 80 °C, 7 h; f) LiBF₄, AcCN, 70 °C, 6 h.

Esquema 45. Síntesis de la Aspergillida A (1).

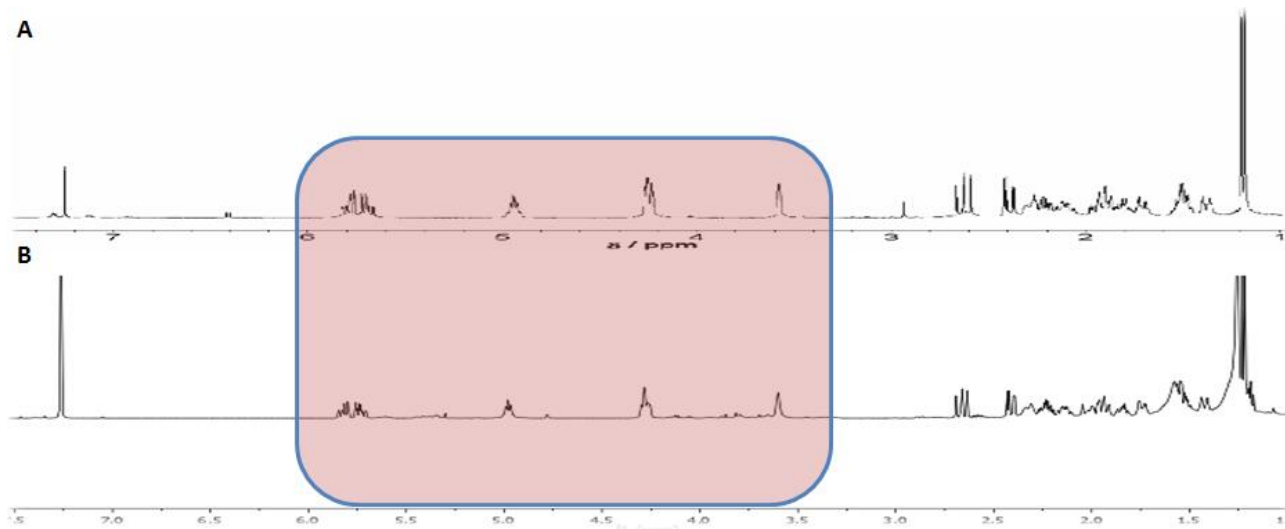


Figura 6. Comparación de los espectros de ¹H-RMN reportado (400 MHz, CDCl₃, A)¹ y obtenido (300 MHz, CDCl₃, B).

5. CONCLUSIONES

- Se culminó la síntesis total enantioselectiva de la aspergillida A (**1**) en un 0.8% de rendimiento global para 15 pasos de reacción.
- Se logró la síntesis de lactonas y de tetrahidropiranos 2,6-*cis*-disustituidos vía una reacción de yodolactonización iónico-radicalaria fotorredox mediada por luz visible.
- Se extendió y demostró la importancia de la reacción de yodolactonización iónico-radicalaria desarrollada en nuestro grupo de investigación, en la síntesis total de productos naturales complejos.

6. CONSIDERACIONES EXPERIMENTALES GENERALES

6.1 Consideraciones experimentales

Todas las operaciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno o gas argón utilizando técnicas estándar. Se obtuvo THF anhidro por destilación en atmósfera inerte sobre sodio y benzofenona. Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placara de aluminio recubiertas de sílice E. Merck 60 F254 (0.25mm) visualizándose por fluorescencia UV y utilizando reveladores como *p*-anisaldehído, vainillina, molibdato de amonio y/o permanganato de potasio. La cromatografía flash en columna se realizó con gel de sílice 60 (tamaño de partícula 230-400 ATSM) de Macherey-Nagel GmbH & Co. Todos los reactivos y solventes se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

Los espectros de RMN se midieron con un JEOL Eclipse 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz y un Bruker 500 Ascend con automuestreador, usando CDCl₃ como disolvente. Los desplazamientos químicos están reportados en ppm (δ), en relación con TMS como patrón interno. Las constantes de acoplamiento son reportadas en Hertz (Hz). En algunos casos, la asignación de señales se complementó con experimentos en dos dimensiones (COSY, HSQC, HMBC y NOESY). Los espectros MS-FAB y MS-DART se obtuvieron en un JEOL SX 102A y un JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC, respectivamente, los valores de las señales se expresan en unidades de masa/carga (*m/z*). Los espectros de IR se corrieron en el espectrofotómetro IR Bruker Tensor 27, utilizando los métodos de pastilla de KBr o película de NaCl, y todos los datos se expresan en números de onda (cm⁻¹). Las rotaciones ópticas se midieron utilizando un polarímetro Perkin Elmer 343. Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato Melt-Temp II y no están corregidos.

6.2 Abreviaturas

Abreviaturas y unidades:

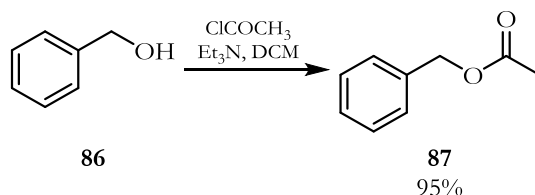
ATRA	Reacción radicalaria de transferencia de átomo.
CCF	Cromatografía en capa fina.
°C	Grados Celsius.
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico.
Hz	Hertz.
h	Horas.
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución.
IR	Infrarrojo.
mmol	Milimoles.

min	Minutos.
Ppm	Partes por millón.
p.f.	Punto de fusión.
r.d.	Relación diastereomérica.
r.b.m.p.r	Rendimiento con base en la materia prima recuperada.
RMN	Resonancia magnética nuclear.

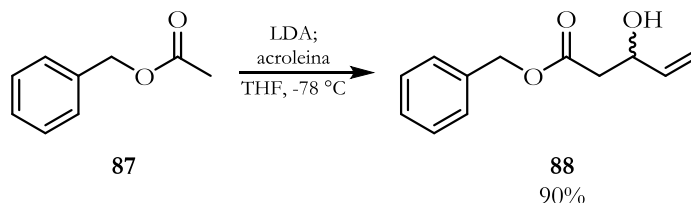
Grupos químicos:

Ac	Acetilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
Bn	Bencilo
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DMP	Dess-Martin periodinane
EOM	Etoximetoxilo
Et	Etilo
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propilo
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Me	Metilo
MOM	Metoximetoxilo
PMB	<i>p</i> -Metoxibencilo
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>ter</i> -Butildifenilsilano
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butilo
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilano
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-oxil
TES	Trietilsilano
Tf	Triflato
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropirano
TMS	Trimetilsilano o tetrametilsilano

7. PARTE EXPERIMENTAL

 Acetato de bencilo (**87**)³¹.


A una disolución de alcohol bencílico **86** (2.0 g, 18.5 mmol) y Et₃N (6.44 mL, 46.2 mmol) en diclorometano (37 mL) a 0 °C fue adicionado lentamente cloruro de acetilo (2.36 mL, 33.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 min. Trascurrido este tiempo, se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 10 min más. Finalizada la reacción, se adicionó agua y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). La fase orgánica se lavó repetidas veces con agua para retirar la Et₃N. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el crudo de reacción se purificó a presión reducida usando un sistema de Kugelrohr (80 °C, ≈10 mmHg) obteniendo 2.63 g de **87** (95%, 24.3 mmol) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con lo reportado en la literatura.³¹

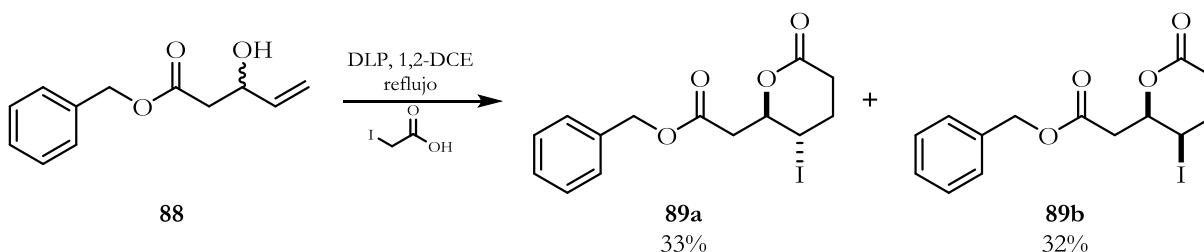
 3-Hidroxi-4-pentenoato de bencilo (**88**)³².


A una disolución de diisopropilamina (2.06 mL, 14.6 mmol) en THF seco (30 mL) a 0 °C fue adicionado *n*BuLi (5.86 mL, 2.5 M, 24.3 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación por 30 min a 0 °C. Posteriormente, se llevó a -78 °C, el compuesto **87** (2.0 g, 13.3 mmol) disuelto en THF seco (30 mL) se adicionó vía cánula y se dejó en agitación por 1h. Trascurrido este tiempo, se adicionó lentamente la acroleína (0.98 mL, 13.3 mmol) y la reacción se agitó por 40 min más. Finalizada la reacción (control por CCF) se adicionaron unas gotas de solución saturada acuosa de NH₄Cl y el disolvente se retiró a presión reducida. La fase restante se extrajo con éter etílico y se secó con Na₂SO₄. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (15:1 a 12:1, hexano/acetato de etilo), obteniendo 3.05 g de **88**

³¹ Magens, S.; Ertelt, M.; Jatsch, A.; Plietker, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 53-56.

(90%, 14.7 mmol) como un aceite amarillento. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.³²

2-(3-Yodo-6-oxotetrahidro-2H-piran-2-il)acetato de bencilo (89a/b).



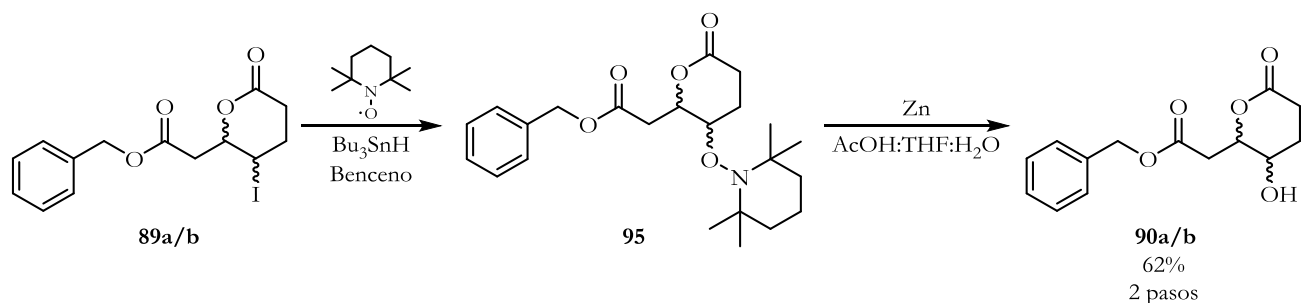
Seguindo la metodología reportada por nuestro grupo de trabajo,²¹ se disolvieron el alcohol alílico **88** (0.2 g, 1.0 mmol) y el ácido yodoacético (0.36 g, 2.0 mmol) en 5 mL de 1,2-dicloroetano (1,2-DCE). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo corriente de nitrógeno (N₂) por 15 min. Seguidamente, se adicionaron 10% mol de peróxido de dilauroilo (DLP, 40 mg), cada hora, hasta el consumo total de la materia prima. Finalizada la reacción (control por CCF), el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂ y una pequeña capa de alúmina básica en la parte superior de la columna, 50:1 a 5:2, hexano/acetato de etilo),³³ obteniendo 0.119 g de **89a** (33%, 0.32 mmol) y 0.116 g de **89b** (32%, 0.31 mmol) como aceites viscosos incoloros.

Compuesto 89a: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.31 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.92 (ddd, *J* = 9.7, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 4.30 (td, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 16.6, 3.6 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 16.6, 7.2 Hz, 1H), 2.70 – 2.28 (m, 4H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 169.0, 135.4, 128.5, 128.4, 81.5, 67.1, 39.5, 32.2, 31.1, 20.9.

Compuesto 89b: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.32 (m, 5H), 5.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.66 (q, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.06 (td, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 168.4, 135.3, 128.8, 128.6, 128.4, 77.9, 67.1, 42.8, 30.7, 29.4, 28.2.

³² Wang, Y. C.; Hwang, J. Y.; Chen, Y. C.; Chuang, S. C.; Yan, T. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1797-1800.

³³ En todos los casos, la columna inicialmente se diluyó con hexano suficiente para retirar la mayor parte de DLP.

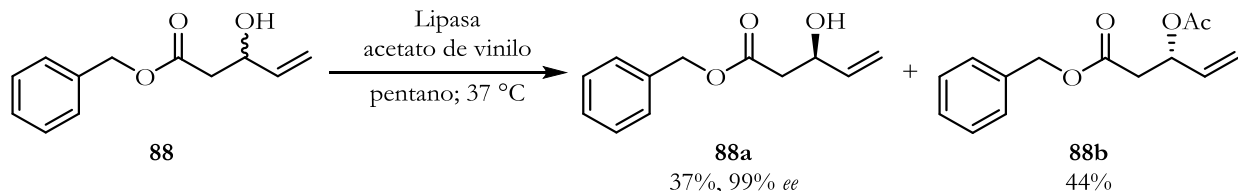
2-(3-Hidroxi-6-oxotetrahidro-2H-piran-2-il)acetato de bencilo (90a/b).


Una disolución de las lactonas **89a/b** (0.153 g, 0.40 mmol), TEMPO (0.191 g, 1.20 mmol) y Bu_3SnH (0.11 mL, 0.40 mmol) en benceno (8.17 mL) fue calentada a reflujo, bajo atmósfera de N_2 , por 0.5 h. Posteriormente, un equivalente adicional de Bu_3SnH (0.11 mL, 0.40 mmol) fue adicionado y la reacción se reflujo por una hora más. El disolvente fue removido a presión reducida y el crudo de reacción fue usado sin previa purificación en la siguiente reacción.

A una disolución del crudo anterior en una mezcla de THF/AcOH/ H_2O (6.5 mL, 3:1:1), fue adicionado Zn en polvo (0.45 g, 6.95 mmol), y la mezcla resultante fue agitada por 3 h a 70 °C. Finalizada la reacción, fue neutralizada con K_2CO_3 y extraída con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (20:1 a 2:1, hexano/acetato de etilo), obteniendo 0.066 g de una mezcla inseparable de **90a/b** (62% para 2 pasos, 0.25 mmol) como un aceite viscoso incoloro.

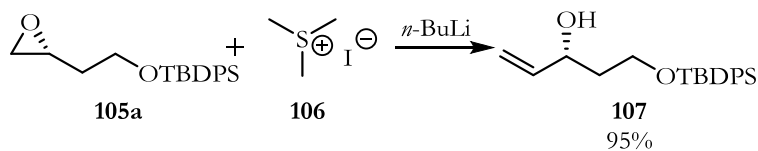
Compuesto 90a: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.31 (m, 5H), 5.17 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 4.40 (td, $J = 6.9, 5.7$ Hz, 1H), 4.19 (ddd, $J = 9.1, 5.7, 3.5$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 16.6, 3.5$ Hz, 1H), 2.61 – 2.45 (m, 3H), 2.32 – 2.17 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 177.0, 171.8, 135.3, 128.7, 128.5, 128.3, 81.1, 69.0, 66.9, 37.4, 28.2, 22.9.

Compuesto 90b: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.33 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.48 (ddd, $J = 7.4, 6.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J = 9.1, 3.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 16.6, 9.1$ Hz, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 2.47 (dd, $J = 18.0, 9.2$ Hz, 1H), 2.32 – 2.21 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 177.2, 171.9, 135.3, 128.7, 128.5, 128.3, 81.3, 69.7, 66.9, 37.8, 28.3, 23.8.

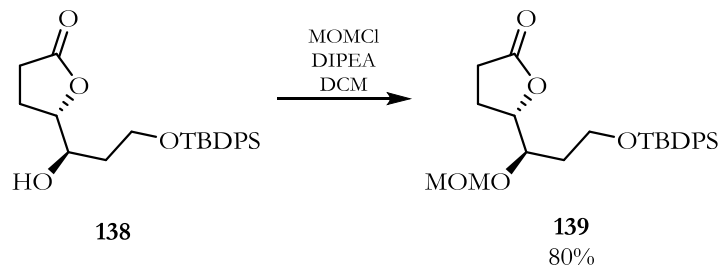
(R)-3-Hidroxi-4-pentenoato de bencilo (88a) y (S)-3-acetoxi-4-pentenoato de bencilo (88b).³¹


A una disolución del alcohol alílico **88** (0.37 g, 1.79 mmol) en pentano (5 mL) se adicionó acetato de vinilo (0.5 mL, 5.38 mmol), amino-lipasa SP (0.74 g, 2/1 p/p) y tamiz molecular 4 Å. La mezcla de reacción se agitó por 26 h a 37 °C. Finalizada la reacción, se filtró sobre celita y se lavó con éter etílico. El disolvente fue retirado a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (15:1 a 5:1, hexano/acetato de etilo), obteniendo 0.136 g de **88a** (37%, 99% ee, 0.66 mmol) y 0.195 g de **88b** (44%, 0.79 mmol) como aceites incoloros. Los datos espectroscópicos para el compuesto **88a** coinciden con los reportados en la literatura.³¹

Compuesto 88b: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.32 (m, 5H), 5.83 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 6.2 Hz, 1H), 5.69 – 5.60 (m, 1H), 5.29 (dt, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H), 5.19 (dt, *J* = 10.5, 1.1 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 15.5, 8.0 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 15.5, 5.6 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 169.7, 135.8, 135.0, 128.7, 128.5, 128.4, 117.7, 70.8, 66.6, 39.5, 21.0.

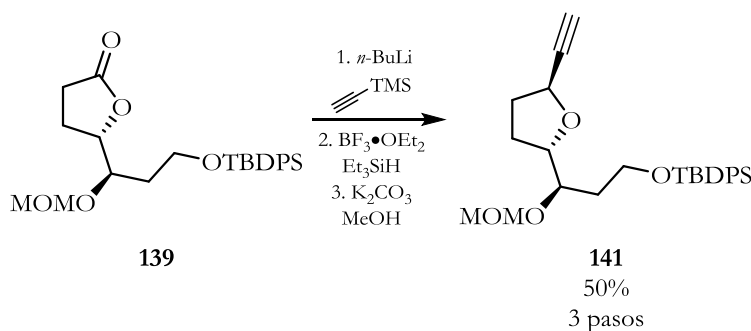
(R)-5-((tert-Butildimetilsilil)oxy)pent-1-en-3-ol (107).


A una suspensión de yoduro de trimetilsulfonio **106** (22.5 g, 110.25 mmol) en THF seco (330 mL) a -40 °C se adicionó *n*-BuLi (36.7 mL, solución 2.5 M en hexanos, 18.5 mmol) y se dejó en agitación por 0.5 h. Posteriormente, se adicionó el epóxido **105a**²³ (12.0 g, 36.75 mmol) disuelto en THF (110 mL) vía cánula. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por 3 h más. Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de NH₄Cl (100 mL). El THF se retiró a presión reducida y la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (15:1 a 8:1, hexano/acetato de etilo), obteniendo 11.88 g (95%, 7.04 mmol) del alcohol alílico **107** como un aceite incoloro.

(S)-5-((R)-10,10-Dimetil-9,9-difenil-2,4,8-trioxa-9-silaundecan-5-il)dihidrofuran-2(3H)-ona (139).


A una solución del alcohol **138** (1.5 g, 3.76 mmol) y DIPEA (1.31 mL, 7.52 mmol) en diclorometano seco (19 mL) a temperatura ambiente se adicionó clorometilmetil éter (MOMCl, 0.428 mL, 5.64 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo por 18 h. La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente, se adicionó agua y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (15:1 a 5:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 1.33 g (80%, 3.01 mmol) de **139a/b** como una mezcla separable de diastereoisómeros (5:1). Sólo se describe el diastereoisómero mayoritario **138a**.

IR (cm^{-1}): ν_{max} 2931, 2857, 1779, 1427, 1198, 1109, 1039, 740, 611; **^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)** δ 7.67 – 7.62 (m, 4H), 7.46 – 7.36 (m, 6H), 4.63 (s, 2H), 4.60 (ddd, $J = 7.9, 6.3, 2.9$ Hz, 1H), 4.06 (ddd, $J = 7.1, 5.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 3.0, 0.9$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.3 (s, 3H), 2.58 (ddd, $J = 17.8, 10.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 17.8, 10.3, 7.4$ Hz, 1H), 2.27 – 2.10 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 2H), 1.05 (s, 9H). **^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)** δ 177.5, 135.7, 133.63, 133.57, 129.9, 127.9, 97.1, 81.9, 75.7, 60.3, 56.0, 34.0, 28.6, 27.0, 21.7, 19.3. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{Si}$ [$\text{M} + \text{NH}_4^+$]: 460.25192; encontrada: 460.24970.

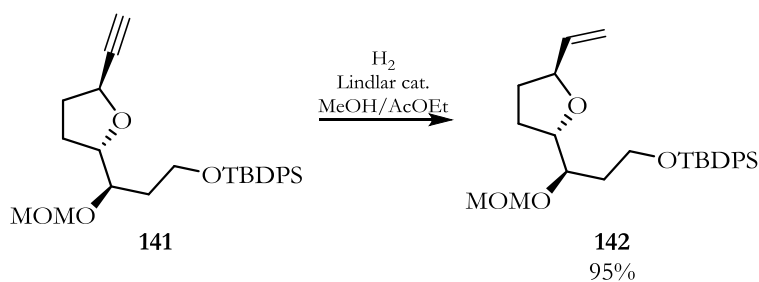
(R)-5-((2S,5S)-5-Etiniltetrahydrofuran-2-il)-10,10-dimetil-9,9-difenil-2,4,8-trioxa-9-silaundecano (141).


A una solución de etiniltrimetilsilano (0.613 mL, 4.33 mmol) en THF seco (13.5 mL) a -78 °C bajo atmósfera de N_2 se adicionó $n\text{-BuLi}$ (1.51 mL, 2.5 M solución en hexanos, 3.79 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por una hora. Posteriormente, la solución se enfrió a

-60 °C y una solución de la lactona **139** (0.600 g, 1.35 mmol) en THF seco (13.5 mL) se transfirió vía cánula a la reacción. La reacción se agitó a -60 °C hasta el consumo de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en diclorometano seco (13.5 mL) y se enfrió a -50 °C. Posteriormente, se adicionó trietilsilano (0.541 mL, 3.38 mmol), seguido por BF₃•OEt₂ (0.418 mL, 3.38 mmol, adicionados en un lapso de 15 min). La mezcla de reacción se agitó por una hora, posteriormente la temperatura se llevó a -40 °C y se agitó por una hora más. Finalizada la reacción, se neutralizó con trietilamina y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se redisolvió en metanol (50 mL), seguido de la adición de K₂CO₃ (0.749 g, 5.42 mmol), y se agitó por 2 h. La reacción se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (40:1 a 20:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.306 g (50% para tres pasos, 0.677 mmol) del tetrahidrofurano **141** como mezcla inseparable (5:1) de diastereoisómeros, como un aceite incoloro. Sólo el diastereoisómero mayoritario es descrito.

IR (cm⁻¹): ν_{\max} 2932, 2858, 1722, 1427, 1427, 1110, 1033, 704, 612; **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.70 – 7.64 (m, 4H), 7.43 – 7.35 (m, 6H), 4.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 7.2, 5.3, 2.1 Hz, 1H), 3.97 – 3.93 (m, 2H), 3.82 – 3.77 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.05 (s, 9H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 135.7, 134.0, 129.7, 127.8, 97.4, 84.0, 82.9, 75.8, 72.7, 68.4, 60.7, 55.8, 35.1, 33.6, 27.0, 26.4, 19.3. **MS (DART)** *m/z* calculada para C₂₇H₄₀NO₄Si [M + NH₄⁺]: 470.27266; encontrada: 470.27024.

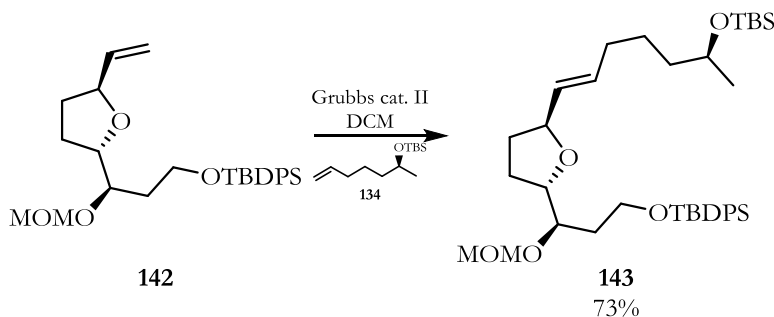
(R)-10,10-Dimetil-9,9-difenil-5-((2*S*,5*S*)-5-viniltetrahidrofuran-2-il)-2,4,8-trioxa-9-silaundecano (142).



Una mezcla de alquino **141** (0.130 g, 0.287 mmol) y catalizador de Lindlar (0.013 g, 10% p/p) en metanol:acetato de etilo (3 mL, 1:1) se agitó bajo atmósfera de H₂ por 4 h. Finalizada la reacción, se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (40:1 a 20:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.124 g (95 %, 0.272 mmol) del alqueno **142** como una mezcla inseparable (5:1) de diastereoisómeros, como un aceite incoloro. Únicamente se describe el diastereoisómero mayoritario.

IR (cm^{-1}): ν_{max} 2931, 2858, 1427, 1361, 1109, 1035, 740, 611; **^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)** δ 7.69 – 7.64 (m, 4H), 7.44 – 7.35 (m, 6H), 5.84 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.23 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.07 (ddd, $J = 10.4, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.26 (dtt, $J = 7.7, 6.5, 1.1$ Hz, 1H), 3.96 (td, $J = 7.1, 3.8$ Hz, 1H), 3.89 (dt, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.81 – 3.78 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.90 – 1.85 (m, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.64 – 1.59 (m, 1H), 1.05 (s, 9H). **^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)** δ 139.1, 135.7, 134.0, 129.7, 127.8, 115.5, 97.3, 82.0, 80.7, 76.2, 60.7, 55.8, 35.1, 32.1, 27.0, 26.5, 19.3. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 455.26176; encontrada: 455.26019.

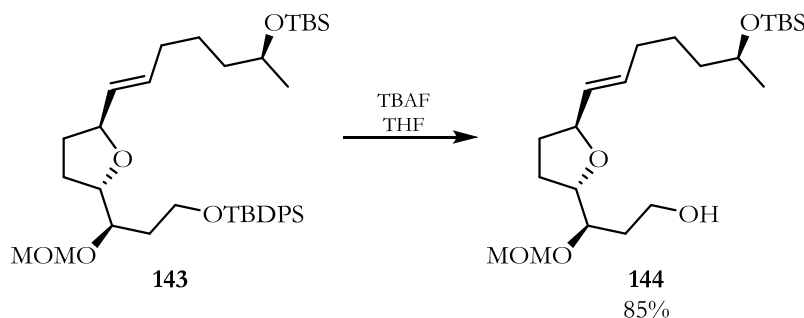
(*R*)-5-((2*S*,5*S*)-5-((*S*,*E*)-6-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)hept-1-en-1-il)tetrahidrofuran-2-il)-10,10-dimetil-9,9-difenil-2,4,8-trioxa-9-silaundecano (143).



A una mezcla de los alquenos **142** (0.100 g, 0.219 mmol) y **134** (0.251 g, 1.09 mmol) se adicionó catalizador de Grubbs de segunda generación (10% mol, 0.018 g, 0.021 mmol) y el matraz se purgó con nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reactivos fue disuelta en diclorometano seco (3.3 mL) y calentada a reflujo por 5 h. Finalizada la reacción, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (40:1 a 20:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.105 g (73%, 0.16 mmol) del alqueno **143** como mezcla inseparable (5:1) de diastereoisómeros, como un aceite amarilloso. Sólo se describe el diastereoisómero mayoritario.

IR (cm^{-1}): ν_{max} 2931, 2857, 1469, 1428, 1109, 1035, 740, 612. **^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)** δ 7.69 – 7.63 (m, 4H), 7.45 – 7.34 (m, 6H), 5.70 – 5.59 (m, 1H), 5.43 (ddt, $J = 15.3, 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.93 (td, $J = 7.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.89 (dt, $J = 7.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.86 (dt, $J = 9.5, 7.1$ Hz, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.48 – 1.32 (m, 4H), 1.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.041 (s, 3H), 0.037 (s, 3H). **^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)** δ 135.7, 134.1, 132.9, 130.8, 129.7, 127.8, 97.3, 81.8, 80.8, 76.1, 68.6, 60.8, 55.8, 39.4, 35.0, 32.4 (2C), 27.0, 26.4, 26.1, 25.4, 24.0, 19.3, 18.3, -4.2, -4.5. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{66}\text{NO}_5\text{Si}_2$ [$\text{M} + \text{NH}_4^+$]: 672.44795; encontrada: 672.44544.

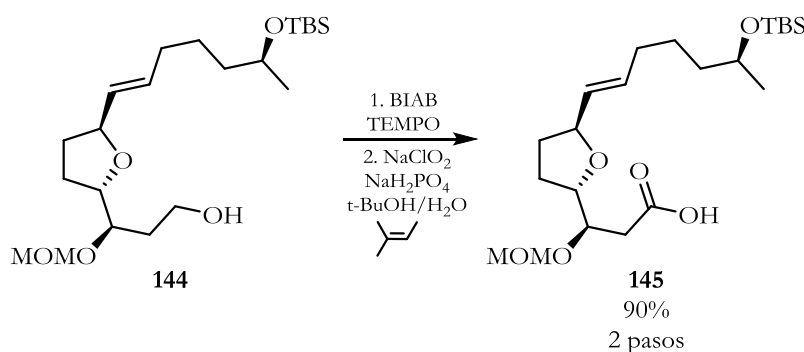
(R)-3-((2S,5S)-5-((S,E)-6-((tert-Butildimetilsilil)oxi)hept-1-en-1-il)tetrahidrofuran-2-il)-3-(metoximetoxi)propan-1-ol (144).



A una solución del alqueno **143** (0.105 g, 0.16 mmol) en THF (1.6 mL) a 0 °C se le agregó TBAF (0.480 mL, solución 1 M en THF, 0.48 mmol). La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por 4 h. Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (5:1 a 1:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.056 g (85%, 0.136 mmol) del alcohol primario **144** como mezcla inseparable (5:1) de diastereoisómeros, como un aceite incoloro. Sólo el diastereoisómero mayoritario es descrito.

IR (cm⁻¹): ν_{max} 3435, 2930, 2857, 1721, 1462, 1254, 1036, 835, 775, 661. **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 5.71 – 5.58 (m, 1H), 5.42 (ddt, $J = 15.3, 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.92 (ddd, $J = 7.5, 6.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.86 – 3.80 (m, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.82 (sa, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 2H), 1.49 – 1.29 (m, 4H), 1.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.039 (s, 3H), 0.035 (s, 3H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 133.2, 130.6, 97.6, 81.6, 80.9, 78.0, 68.6, 59.5, 56.1, 39.3, 34.4, 32.4, 32.3, 27.0, 26.1, 25.4, 24.0, 18.3, -4.2, -4.5. **MS (DART)** m/z calculada para C₂₂H₄₅O₅Si [M + H⁺]: 417.30362; encontrada: 417.30202.

Ácido (R)-3-((2S,5S)-5-((S,E)-6-((tert-butildimetilsilil)oxi)hept-1-en-1-il)tetrahidrofuran-2-il)-3-(metoximetoxi)propanoico (145).

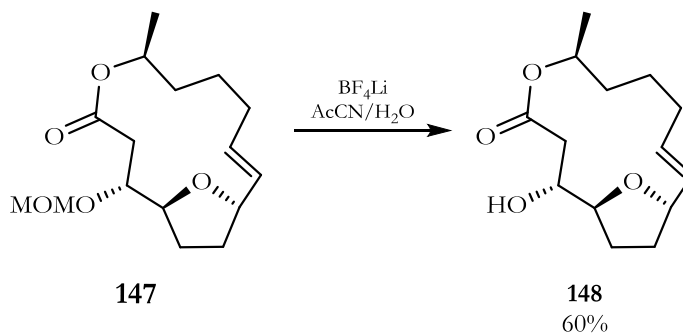


extracto acidificado se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se usó en la siguiente reacción sin previa purificación.

El crudo del hidroxiácido anterior se disolvió en THF seco (1.85 mL) y se enfrió a 0 °C. A la solución se adicionó Et₃N (80.9 μL, 0.575 mmol) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (72.6 μL, 0.464 mmol), y se agitó por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno seco (12 mL) y se agitó por 0.5 h adicionales. La mezcla resultante se adicionó gota a gota (durante 7 h) a una solución de DMAP (175 mg, 1.44 mmol) en tolueno seco (100 mL) a 80 °C. Finalizada la adición, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó consecutivamente con solución acuosa 0.5 M HCl, solución saturada de NaCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (10:1 a 4:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 6.9 mg (25% para dos pasos, 0.023 mmol) de la macrolactona **147** como un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.74 – 5.60 (m, 1H), 5.47 (ddt, *J* = 15.6, 5.4, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.69 – 4.63 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.73 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 14.5, 3.8 Hz, 1H), 2.21 – 1.88 (m, 5H), 1.81 – 1.55 (m, 5H), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 132.3, 131.2, 95.9, 81.3, 78.8, 78.5, 71.9, 55.9, 41.0, 34.6, 31.4, 30.9, 29.7, 23.7, 20.1. MS (DART) *m/z* calculada para C₁₆H₂₇O₅ [M + H⁺]: 299.18585; encontrada: 299.18548.

(1*S*,2*R*,6*S*,12*S*,*E*)-2-Hidroxi-6-metil-5,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadec-10-en-4-ona (148).

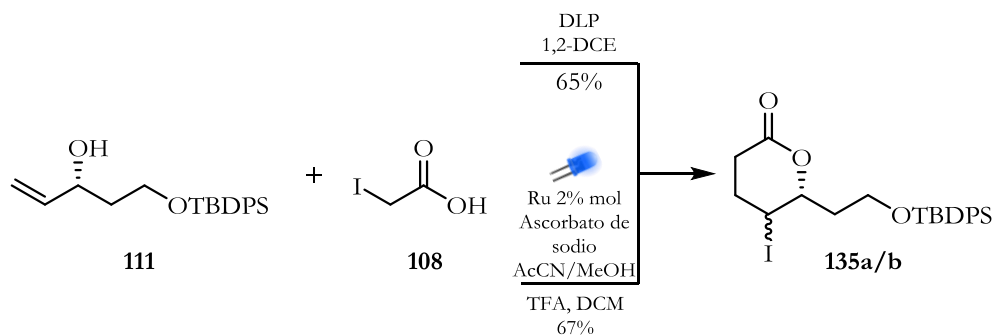


Una solución recién preparada de LiBF₄ (0.221 g, 2.36 mmol) en acetonitrilo (6.15 mL) y agua (0.25 mL) se adicionó a la macrolactona **147** (4.0 mg, 0.013 mmol) y la solución resultante se calentó a 72 °C por 6 h. Finalizada la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (3:1 a 1:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 2.0 mg (60 %, 8.04 μmol) del compuesto **148** como un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (dt, *J* = 15.7, 6.0 Hz, 1H), 5.46 (ddt, *J* = 15.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.93 – 4.83 (m, 2H), 4.50 (td, *J* = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 4.23 (ddd, *J* = 9.6, 6.0, 2.5 Hz, 1H), 3.85 (sa, 1H), 2.64

(dd, $J = 16.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 16.5, 1.8$ Hz, 1H), 2.25 – 1.88 (m, 5H), 1.82 – 1.55 (m, 5H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

(*R*)-6-(2-((*tert*-Butildifenil)oxi)-5-yodotetrahidro-2*H*-piran-2-ona (135a/b).



Procedimiento A. Una disolución del alcohol alílico **111** (0.5 g, 1.46 mmol) y ácido yodoacético (0.546 g, 2.93 mmol) en 1,2-dicloroetano (7.3 mL) fue calentada a reflujo bajo atmósfera de N_2 por 15 min. Posteriormente, se adicionaron 10% mol de peróxido de dilauroilo (DLP, 58 mg) cada hora, hasta el consumo total de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida, y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2 y una pequeña porción de alúmina básica en la parte superior de la columna, 80:1 a 4:1, hexano/acetato de etilo), obteniendo 0.485 g (65%, 0.95 mmol) de **135a/b** como una mezcla inseparable de diastereoisómeros (d.r. 1:1).

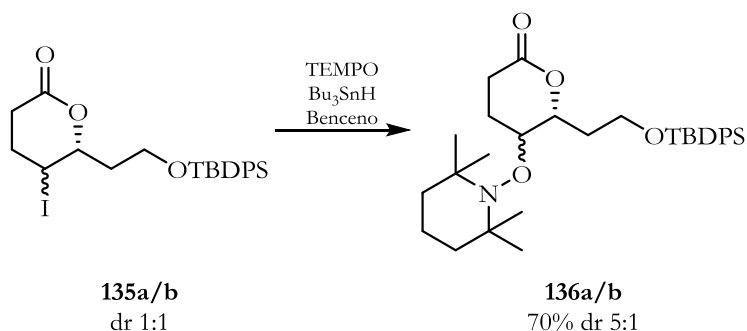
Procedimiento B. El alcohol alílico **111** (0.1 g, 0.293 mmol) fue puesto en un matraz de vidrio, seguido de $Ru(bpy)_3Cl_2 \cdot 6H_2O$ (4.3 mg, 5.87 μ mol), ácido yodoacético (0.109 g, 0.587 mmol), ascorbato de sodio (0.116 g, 0.587 mmol), acetonitrilo (1.76 mL) y metanol (1.76 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de LEDs azules por 6 h. a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida, el crudo fue filtrado sobre celita y lavado con diclorometano, y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción fue redisoluto en diclorometano (3.5 mL). Posteriormente, ácido trifluoroacético (4.52 μ L, 0.058 mmol) fue adicionado a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de Na_2CO_3 (15 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (15:1 a 4:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.10 g (67%, 0.19 mmol) de **135a/b** como una mezcla inseparable de diastereoisómeros (d.r. 1:1), como un aceite incoloro.

Diastereoisómero 135a. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 – 7.67 (m, 4H), 7.45 – 7.41 (m, 6H), 4.76 (td, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 4.21 (td, $J = 8.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.91 (ddd, $J = 7.9, 4.2, 2.1$ Hz, 1H), 3.77 – 3.74 (m, 1H), 2.65 – 2.62 (m, 1H), 2.54 – 2.51 (m, 1H), 2.46 (td, $J = 6.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.42 – 2.37 (m, 1H),

2.28 – 2.24 (m, 1H), 1.87 (ddt, $J = 14.5, 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 1.06 (s, 9H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 135.6, 133.6, 133.5, 129.9, 127.9, 82.2, 59.1, 37.5, 31.9, 30.7, 27.0, 23.2, 19.3.

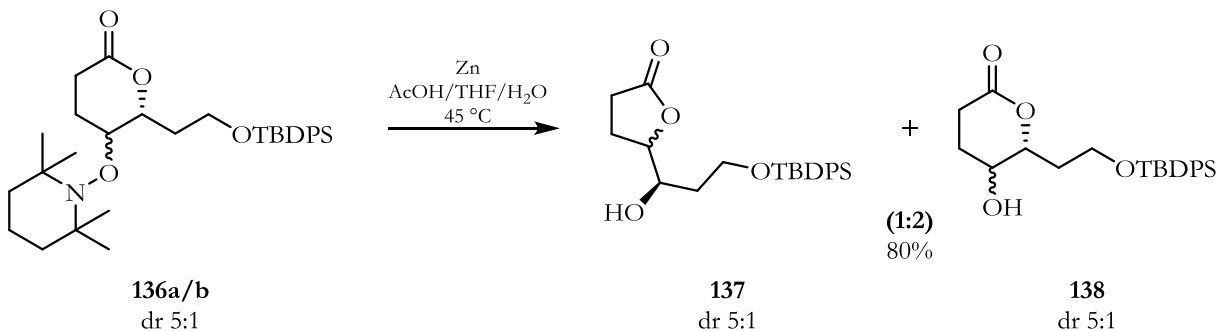
Diastereoisómero 135b. IR (cm^{-1}): ν_{max} 2928, 2855, 1743, 1427, 1198, 1110, 740, 704, 612; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 – 7.63 (m, 4H), 7.41 – 7.37 (m, 6H), 4.40 (q, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.90 – 3.87 (m, 1H), 3.81 (ddd, $J = 10.4, 5.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.75 – 3.71 (m, 1H), 2.87 (ddd, $J = 18.7, 10.6, 8.1$ Hz, 1H), 2.70 – 2.66 (m, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 2H), 1.99 (dddd, $J = 14.3, 7.3, 5.9, 4.1$ Hz, 1H), 1.77 (ddt, $J = 14.3, 8.2, 4.9$ Hz, 1H), 1.07 (s, 9H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 135.7, 135.6, 133.5, 133.4, 130.0, 127.8, 78.7, 59.3, 40.7, 31.1, 30.7, 28.4, 27.0, 23.1, 19.3. **MS (DART)** m/z calculada $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{INO}_3\text{Si}$ [$\text{M} + \text{NH}_4^+$]: 526.12744; encontrada: 526.12799.

(6R)-6-(2-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)etil)-5-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-2-ona (136a/b).



Una disolución de lactonas **135a/b** (9.0 g, 17.69 mmol), TEMPO (8.3 g, 53.09 mmol) y Bu_3SnH (4.76 mL, 17.69 mmol) en benceno (354 mL) fue calentada a reflujo bajo atmósfera de N_2 por 0.5 h. Posteriormente, un equivalente adicional de Bu_3SnH (4.76 mL, 17.69 mmol) se agregó y el reflujo se continuó por una hora adicional. Finalizada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (100:1 a 4:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 6.6 g (70%, 12.3 mmol) de **136a/b** como una mezcla inseparable de diastereoisómeros (d.r. 5:1). Sólo el diastereoisómero mayoritario es descrito.

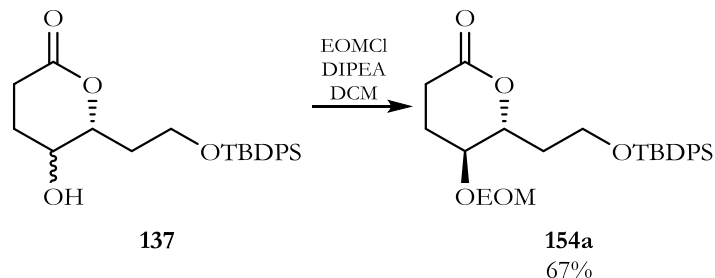
IR (cm^{-1}): ν_{max} 2932, 2857, 1740, 1464, 1110, 704, 623; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.66 (m, Hz, 4H), 7.45 – 7.36 (m, 6H), 5.04 (dt, $J = 9.6, 3.7$ Hz, 1H), 3.98 (dt, $J = 5.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.93 (ddd, $J = 10.3, 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.79 (ddd, $J = 10.3, 5.9, 4.3$ Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = 17.8, 11.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.44 (ddd, $J = 17.8, 6.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 1H), 1.92 (dddd, $J = 14.7, 9.3, 5.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.77 (ddt, $J = 14.0, 9.2, 4.5$ Hz, 1H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.52 – 1.41 (m, 5H), 1.39 – 1.28 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.16 – 1.12 (m, 8H), 1.07 (s, 9H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 135.6, 133.8, 133.6, 129.8, 127.8, 78.3, 76.8, 60.3, 59.7, 40.5, 40.4, 37.6, 34.5, 34.1, 27.0, 26.6, 22.3, 20.6, 20.5, 19.3, 17.2. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{48}\text{NO}_4\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 538.33526; encontrada: 538.33408.

Lactonas **137** y **138**.


A una solución de las lactonas **136a/b** (6.0 g, 11.1 mmol) en AcOH/THF/H₂O (178 mL, 3:1:1) se adicionó Zn⁰ en polvo (12.4 g, 0.189 átomo-gramo, 189.65 mmol), y la mezcla de reacción se agitó por 6 h a 45 °C. Finalizada la reacción, se neutralizó con K₂CO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 2:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo una mezcla separable 2:1 de las lactonas **137** y **138** en 80% de rendimiento combinado (3.5 g).

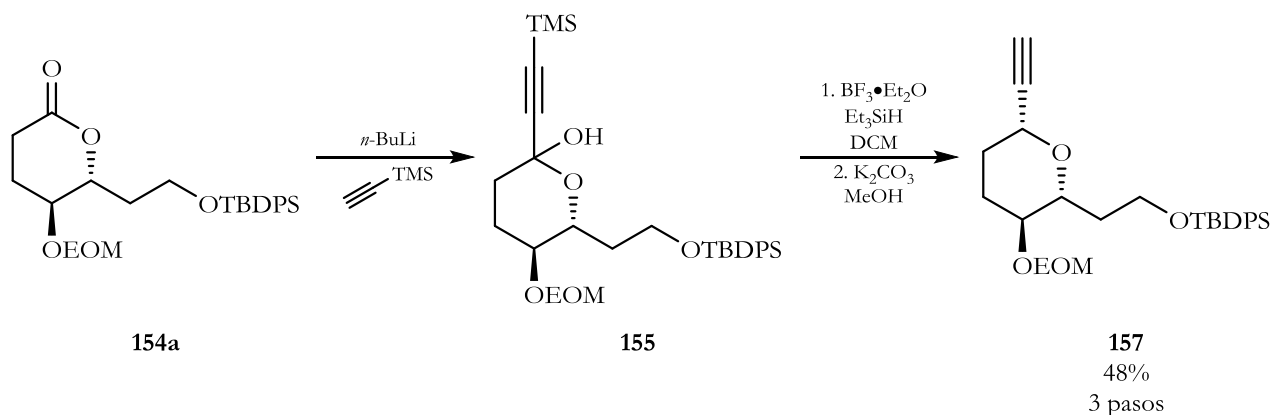
(6R)-6-(2-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)etil)-5-hidroxitetrahydro-2H-piran-2-ona (137). Aceite incoloro, 2.3 g (53.4%, 5.83 mmol). IR (cm⁻¹): ν_{\max} 3439, 2933, 2858, 1737, 1427, 1245, 1109, 705, 611; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.65 (m, 4H), 7.48 – 7.38 (m, 6H), 4.29 (dt, $J = 7.8, 5.9$ Hz, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 3H), 3.79 (brs, 1H), 2.73 (dt, $J = 17.6, 7.3$ Hz, 1H), 2.52 (dt, $J = 17.7, 7.1$ Hz, 1H), 2.15 (dtd, $J = 13.9, 7.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.90 (dq, $J = 13.7, 7.5$ Hz, 1H), 1.07 (s, 9H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 135.6, 135.5, 132.7, 130.1, 130.0, 128.0, 81.8, 67.3, 60.3, 36.4, 27.5, 26.9, 26.7, 19.2. MS (DART) m/z calculada para C₂₃H₃₁O₄Si [M + H⁺]: 399.19916; encontrada: 399.20032.

(S)-5-((R)-3-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxiopropil)dihidrofuran-2(3H)-ona (138). Aceite incoloro, 1.2 g (26.6%, 3.01 mmol). IR (cm⁻¹): ν_{\max} 3458, 2932, 2858, 1775, 1427, 1188, 1109, 704, 609; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.64 (m, 4H), 7.48 – 7.38 (m, 6H), 4.40 (td, $J = 7.0, 5.3$ Hz, 1H), 4.06 (ddd, $J = 8.8, 5.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.60 – 2.45 (m, 2H), 2.29 – 2.23 (m, 2H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.06 (s, 9H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 177.2, 135.5, 132.8, 132.7, 129.9, 127.8, 82.3, 71.9, 62.6, 34.2, 28.3, 26.8, 23.9, 22.5, 19.0. MS (DART) m/z calculada para C₂₃H₃₄NO₄Si [M + NH₄⁺]: 416.22571; encontrada: 416.22707.

(6*R*)-6-(2-((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)etil)-5-(etoximetoxi)tetrahidro-2*H*-piran-2-ona (154a).


A una solución en agitación del alcohol **137** (1.6 g, 4.01 mmol) y DIPEA (1.34 mL, 8.02 mmol) en diclorometano seco (20 mL) a temperatura ambiente se adicionó clorometil éter (EOMCl, 0.558 mL, 6.02 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo por 20 h. Finalizada la reacción, se adicionó agua y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (15:1 a 5:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 1.46 g (80%, 3.21 mmol) de **154a/b** como una mezcla separable de diastereoisómeros (5:1). Sólo se describe el diastereoisómero mayoritario **154a**.

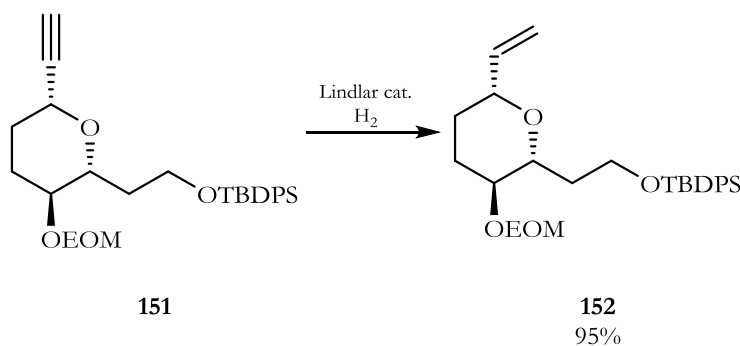
$[\alpha]_D^{20} = + 51.63$ (c 2.14, CHCl₃); IR (cm⁻¹): ν_{\max} 2931, 2857, 1741, 1427, 1109, 1039, 704, 611; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.64 (m, 4H), 7.45 – 7.36 (m, 6H), 4.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.61 – 4.57 (m, 1H), 3.89 (ddd, *J* = 10.4, 8.8, 4.9 Hz, 1H), 3.81 (ddd, *J* = 10.3, 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.63 (qd, *J* = 7.1, 4.4 Hz, 2H), 2.70 (ddd, *J* = 17.4, 10.1, 7.2 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 17.5, 6.3, 4.7 Hz, 1H), 2.06 (dddd, *J* = 14.3, 10.4, 6.3, 4.3 Hz, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.81 (ddt, *J* = 14.0, 9.3, 4.8 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 135.7, 135.6, 133.7, 133.6, 129.8, 127.9, 127.8, 93.9, 79.1, 71.6, 63.9, 59.7, 36.6, 27.0, 26.6, 23.7, 19.3, 15.2. MS (DART) *m/z* calculada para C₂₆H₄₀NO₅Si [M + NH₄⁺]: 474.26757; encontrada: 474.26588.

***tert*-Butil(2-((2*R*,3*S*,6*R*)-3-(etoximetoxi)-6-etiniltetrahidro-2*H*-piran-2-il)etoxi)difenilsilano (157).**


A una solución de etiniltrimetilsilano (0.444 mL, 3.15 mmol) en THF seco (9.8 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmosfera de N_2 se adicionó *n*-BuLi (1.10 mL, solución 2.5 M en hexanos, 2.75 mmol). La solución resultante se llevó a temperatura ambiente y se agitó por una hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y una solución de la lactona **154a** (0.450g, 0.985 mmol) en THF seco (9.8 mL) se transfirió vía cánula al matraz. La reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el consumo total de la materia prima (control por CCF). Después, se adicionó solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo del lactol **155** se disolvió en diclorometano seco (9.8 mL) y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, se adicionó trietilsilano (0.471 mL, 3.94 mmol), seguido por $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.364 mL, 2.95 mmol, lentamente, en un periodo de 15 min). La mezcla de reacción se agitó por una hora, posteriormente la temperatura se llevó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó por una hora más. Finalizada la reacción, se neutralizó con trietilamina y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se redisolvió en metanol (30 mL), seguido de la adición de K_2CO_3 (0.544 g, 3.94 mmol), y se agitó por 2 h. Finalizada la reacción se filtró y se retiró el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (40:1 a 20:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.22 g (48% para tres pasos, 0.471 mmol) del tetrahidropirano **157** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = +45.45$ (c 2.11, CHCl_3); IR (cm^{-1}): ν_{max} 3286, 2932, 2858, 1722, 1427, 1110, 1033, 704, 612; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 – 7.68 (m, 4H), 7.42 – 7.36 (m, 6H), 4.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.04 (dt, $J = 11.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.92 (td, $J = 9.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.79 (ddd, $J = 10.2, 6.7, 3.8$ Hz, 1H), 3.60 (ttt, $J = 9.5, 7.0, 2.5$ Hz, 2H), 3.44 (td, $J = 9.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.28 (ddd, $J = 10.7, 9.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.21 (dddd, $J = 16.2, 11.9, 5.6, 3.0$ Hz, 2H), 1.97 (ddt, $J = 13.7, 4.4, 2.8$ Hz, 1H), 1.80 (ttd, $J = 13.7, 11.5, 3.9$ Hz, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.46 (tdd, $J = 13.3, 10.8, 4.3$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 134.2, 134.1, 129.60, 129.59, 127.74, 127.72, 94.0, 82.9, 77.6, 75.1, 72.7, 67.4, 63.5, 60.0, 35.0, 32.2, 30.3, 27.0, 19.4, 15.2. MS (DART) m/z calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 467.26176; encontrada: 467.26074.

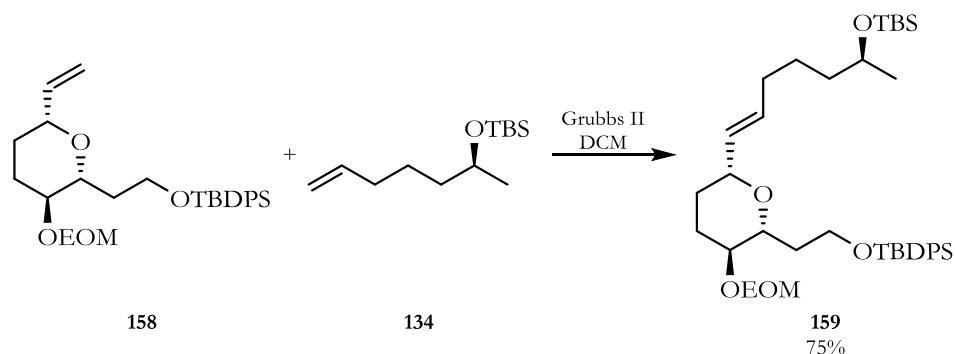
tert-Butil(2-((2*R*,3*S*,6*R*)-3-(etoximetoxi)-6-viniltetrahidro-2*H*-piran-2-il)etoxi)difenilsilano (**158**).



Una mezcla del alquino **157** (0.110 g, 0.235 mmol) y catalizador de Lindlar (0.011 g, 10% p/p) en metanol:acetato de etilo (3 mL, 1:1) se agitó bajo atmosfera de H₂ por 4 h. Finalizada la reacción, se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (40:1 a 20:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.104 g (95 %, 0.221 mmol) del alqueno **158** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = + 33.73$ (c 1.89, CHCl₃); **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 2931, 2858, 1427, 1109, 1035, 704; **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.70 – 7.67 (m, 4H), 7.44 – 7.33 (m, 6H), 5.83 (ddd, $J = 17.4, 10.7, 5.0$ Hz, 1H), 5.20 (dt, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.09 (dt, $J = 10.7, 1.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.91 (td, $J = 9.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.83 – 3.77 (m, 2H), 3.61 (qd, $J = 7.0, 5.3$ Hz, 2H), 3.46 (td, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.27 (td, $J = 9.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 2H), 1.81 – 1.76 (m, 1H), 1.63 (ddd, $J = 13.9, 5.7, 4.0$ Hz, 1H), 1.55 – 1.39 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 138.8, 135.7, 134.3, 134.2, 129.6, 129.5, 127.7, 114.7, 93.9, 77.4, 77.0, 75.8, 63.5, 60.3, 35.3, 31.0, 30.4, 27.0, 19.4, 15.2. **MS (DART)** m/z calculada para C₂₈H₄₁O₄Si [M + H⁺]: 469.27741; encontrada: 469.27778.

tert-Butil(2-((2R,3S,6R)-6-((S,E)-6-((tert-butildimetilsilil)oxi)hept-1-en-1-il)-3-(etoximetoxi)tetrahidro-2H-piran-2-il)etoxi)difenilsilano (159).

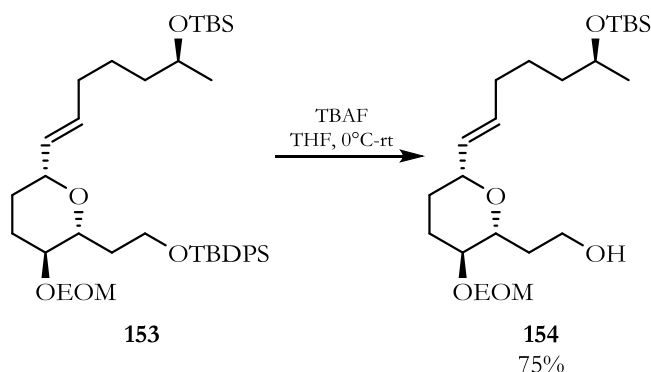


A una mezcla de los alquenos **158** (0.100 g, 0.213 mmol) y **134** (0.243 g, 1.06 mmol) se adicionó catalizador de Grubbs de segunda generación (10% mol, 0.018 g, 0.021 mmol) y se purgó con nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción fue disuelta con diclorometano seco (3.2 mL) y calentada a reflujo por 5 h. Finalizada la reacción, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (40:1 a 20:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.107 g (75%, 0.159 mmol) del alqueno **159** como un aceite amarillento.

$[\alpha]_D^{20} = + 25.74$ (c 2.90, CHCl₃); **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 2931, 2857, 1469, 1428, 1109, 1035, 704, 612; **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.70 – 7.67 (m, 4H), 7.43 – 7.34 (m, 6H), 5.61 (dtd, $J = 15.6, 6.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.44 (dtd, $J = 15.5, 5.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.90 (td, $J = 9.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.84 – 3.72 (m, 3H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.44 (td, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.25 (td, $J = 9.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.75 (dt, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1H), 1.61 (dddd, $J =$

13.6, 9.6, 5.7, 4.0 Hz, 1H), 1.54 – 1.32 (m, 6H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 134.4, 134.3, 131.7, 130.6, 129.5, 127.7, 93.9, 77.5, 77.1, 75.8, 68.6, 63.4, 60.4, 39.4, 35.3, 32.5, 31.4, 30.4, 27.0, 26.1, 25.3, 23.9, 19.4, 18.3, 15.2, -4.2, -4.5. MS (DART) m/z calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{65}\text{O}_5\text{Si}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 669.43705; encontrada: 669.43614.

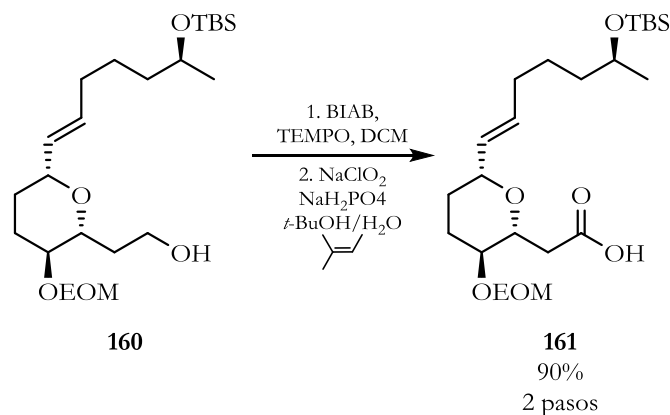
2-((2*R*,3*S*,6*R*)-6-((*S*,*E*)-6-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)hept-1-en-1-il)-3-(etoximetoxi)tetrahydro-2*H*-piran-2-il)etan-1-ol (160).



A una solución del alqueno **159** (0.107 g, 0.159 mmol) en THF (1.6 mL) a 0 °C se le agregó TBAF (0.479 mL, solución 1 M en THF, 0.477 mmol). La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por 4 h. Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (5:1 a 1:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.051 g (75%, 0.118 mmol) del alcohol primario **160** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = + 48.19$ (c 1.52, CHCl_3); IR (cm^{-1}): ν_{max} 3435, 2930, 2857, 1721, 1462, 1375, 1254, 1097, 1036, 835, 775, 737; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (dt, $J = 15.7, 6.6$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 15.5, 6.1$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 4H), 3.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.45 (td, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (td, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 2.98 (brs, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 3H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 6H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 132.5, 130.2, 93.7, 81.6, 78.1, 74.9, 68.5, 63.6, 61.9, 39.3, 34.2, 32.4, 31.1, 29.9, 26.1, 25.8, 23.9, 18.3, 15.2, -4.2, -4.5. MS (DART) m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{O}_5\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 431.31927; encontrada: 431.31859.

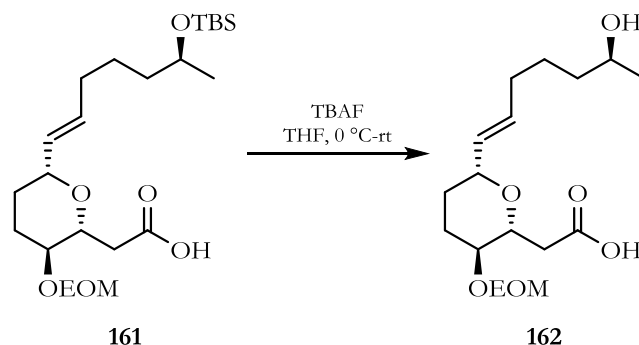
Ácido 2-((2*R*,3*S*,6*R*)-6-((*S*,*E*)-6-((*tert*-butildimetilsilil) oxi) hept-1-en-1-il)-3-(etoximetoxi) tetrahidro-2*H*-piran-2-il) acético (**161**).



A una solución de alcohol **160** (0.040 g, 0.092 mmol) en diclorometano (0.92 mL) se agregó TEMPO (1.45 mg, 9.28 μ mol), seguido de bis(acetoxi)yodobenceno (BIAB, 32.9 mg, 0.102 mmol). Posteriormente, la solución se agitó por 4 h a temperatura ambiente. Finalizada la reacción, se adicionó solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo del aldehído se redisolvió en *t*-BuOH (1.85 mL), y se adicionó 2-metil-2-buteno al 95% (83.1 μ L, 0.742 mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, una solución de NaClO_2 (62.99 mg, 0.572 mmol) y NaH_2PO_4 (66.85 mg, 0.572 mmol) en agua (0.55 mL) se agregó lentamente a la reacción (durante un periodo de 10 min). Después, la agitación se continuó por una hora adicional a temperatura ambiente. Finalizada la reacción se adicionó agua, se retiró el disolvente a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (3:1 a 1:2, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.037 g (90% para dos pasos, 0.083 mmol) del ácido **161** como un aceite incoloro.

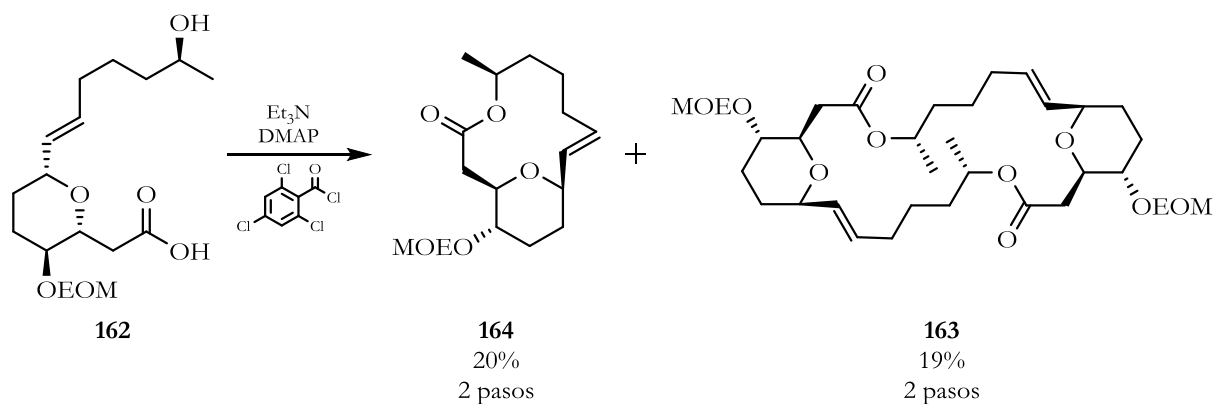
$[\alpha]_D^{20} = +30.39$ (c 2.13, CHCl_3); **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 3452, 2929, 2856, 1713, 1462, 1365, 1100, 1036, 835, 774, 705; **$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3)** δ 5.66 (dt, $J = 15.9, 6.5$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 15.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.76 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.69 (td, $J = 8.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.32 (td, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 15.8, 3.8$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 15.7, 8.0$ Hz, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.81 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 5H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H). **$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3)** δ 176.0, 132.8, 129.9, 93.6, 78.3, 77.1, 75.0, 68.6, 63.7, 39.3, 38.1, 32.4, 31.1, 29.8, 26.0, 25.2, 23.9, 18.3, 15.1, -4.3, -4.6. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{O}_6\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 445.29854; encontrada: 445.29862.

Ácido 2-((2*R*,3*S*,6*R*)-3-(etoximetoxi)-6-((*S*,*E*)-6-hidroxihept-1-en-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)acético (**162**).



A una solución del ácido **161** (0.030 g, 0.067 mmol) en THF (0.67 mL) a 0 °C se adicionó TBAF (0.67 mL, solución 1 M en THF, 0.67 mmol). La reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de NH_4Cl , posteriormente se basificó, hasta pH neutro, con solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase acuosa se acidificó hasta pH 2 con solución 0.5 M de HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 mL). La fase orgánica del extracto acidificado se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se usó en la siguiente reacción sin previa purificación.

(1*R*,5*S*,11*R*,14*S*,*E*)-14-(Etoximetoxi)-5-metil-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadec-9-en-3-ona (**164**).



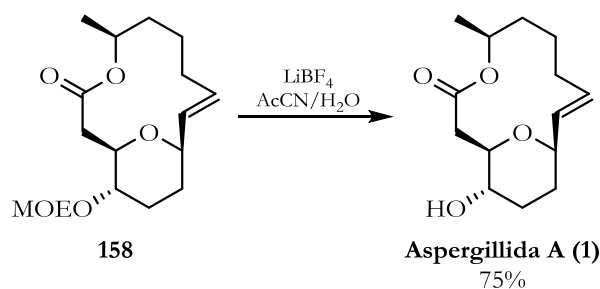
El crudo del hidroxiácido **162** se disolvió en THF seco (0.78 mL) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se adicionó Et_3N (34.28 μL , 0.243 mmol) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (30.75 μL , 0.196 mmol), y se agitó por 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno seco (5.1 mL) y la agitación se mantuvo por 0.5 h adicionales. La mezcla resultante se adicionó gota a gota (durante 7 h) a una solución de DMAP (74.50 mg, 0.609 mmol) en tolueno seco (42.6 mL) a 80 °C. Finalizada la adición, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó consecutivamente con solución acuosa 0.5 M de HCl, solución saturada de Na_2CO_3 y salmuera. La fase orgánica se secó

con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (10:1 a 4:1), obteniendo 4.0 mg (19% para dos pasos, 0.013 mmol) del dímero **163** como un aceite incoloro y 4.2 mg (20% para dos pasos, 0.013 mmol) de la macrolactona **164** como un aceite incoloro.

Compuesto 163. $[\alpha]_D^{20} = +46.08$ (*c* 0.8, CHCl₃); **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 2927, 2856, 1733, 1715, 1363, 1129, 1036; **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 5.58 (dt, *J* = 16.0, 5.5 Hz, 2H), 5.39 (dd, *J* = 15.5, 5.4 Hz, 2H), 5.08 – 5.02 (m, 2H), 4.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 10.8, 5.5 Hz, 2H), 3.70 (ddd, *J* = 10.5, 9.3, 2.4 Hz, 2H), 3.59 (qtd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 4H), 3.28 (td, *J* = 9.9, 4.5 Hz, 2H), 2.84 (dd, *J* = 14.1, 2.4 Hz, 2H), 2.33 (dd, *J* = 14.1, 10.4 Hz, 2H), 2.26 – 2.19 (m, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.62 – 1.53 (m, 4H), 1.51 – 1.36 (m, 8H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 172.2 (2C), 131.5 (2C), 130.1 (2C), 93.5 (2C), 78.4 (2C), 77.5 (2C), 74.8 (2C), 70.5 (2C), 63.6 (2C), 38.7 (2C), 36.0 (2C), 32.4 (2C), 31.2 (2C), 29.9 (2C), 24.7 (2C), 20.4 (2C), 15.2 (2C). **MS (DART)** *m/z* calculada para C₃₄H₅₇O₁₀[M + H⁺]: 625.39517; encontrada: 625.39767.

Compuesto 164. $[\alpha]_D^{20} = -14.50$ (*c* 0.4, CHCl₃); **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 2929, 2856, 1733, 1717, 1363, 1100, 1036; **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 5.82 (ddd, *J* = 15.3, 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (ddd, *J* = 15.3, 9.2, 3.3 Hz, 1H), 5.01 – 4.94 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 3.52 – 3.49 (m, 1H), 2.64 (dd, *J* = 15.1, 12.9 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 15.1, 4.4 Hz, 1H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.55 – 1.49 (m, 2H), 1.40 – 1.35 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 170.3, 136.9, 132.7, 93.3, 71.9, 71.6, 71.5, 71.3, 63.5, 41.0, 32.5, 31.3, 23.9, 22.9, 20.1, 18.9, 15.3. **MS (DART)** *m/z* calculada para C₁₇H₂₉O₅Si [M + H⁺]: 313.20150; encontrada: 313.20174.

Aspergillida A (1).



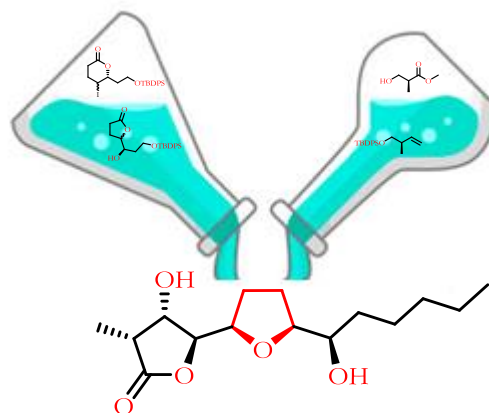
Una solución recién preparada de LiBF₄ (0.221 g, 2.36 mmol) en acetonitrilo (6.15 mL) y agua (0.25 mL) se adicionó a la macrolactona **158** (4.0 mg, 0.012 mmol) y la solución resultante se calentó a 72 °C por 6 h. Finalizada la reacción, se llevó a temperatura ambiente, se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de

reacción se purificó por cromatografía en columna (3:1 a 1:1, hexano/acetato de etilo), obteniendo 2.4 mg (75 %, 9.46 μmol) de la aspergillida A (**1**) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = -60$ (c 0.15, CHCl_3) (lit.¹ $[\alpha]_D^{25} -59.5$ (c 0.45, CHCl_3)); **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 3364, 2927, 2856, 1733, 1717, 1360, 1105, 1035; **^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)** δ 5.82 (ddd, $J = 15.3, 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 15.3, 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 5.01 – 4.94 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 2.66 (dd, $J = 15.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 15.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.74 (dd, $J = 14.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 3H), 1.46 – 1.39 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). **^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)** δ 170.1, 137.3, 132.3, 74.2, 71.7, 71.4, 67.0, 40.7, 32.4, 31.3, 23.9, 22.2, 21.9, 18.8. MS (DART) m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_4[\text{M} + \text{H}^+]$: 255.15963; encontrada: 255.15953.

CAPÍTULO II

Aproximación a la síntesis total de la citospolida Q



1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las citospolidas pertenecen a la familia de las nanolidas, los cuales fueron aislados en 2011 por Zhang y colaboradores de la *Cytospora sp.*³⁶ La mayoría de estos compuestos han presentado actividad citotóxica en diferentes líneas celulares de cáncer. Por ejemplo, la citospolida Q (**173**) ha mostrado actividad citotóxica contra adenocarcinoma pulmonar.^{36b} Estructuralmente, (**173**) posee una cadena carbonada de 15 átomos, dentro de la cual posee un anillo de tetrahidrofurano y una γ -butirolactona. Hasta la fecha, sólo dos síntesis totales de este producto natural han sido reportadas³⁷ (Figura 7).

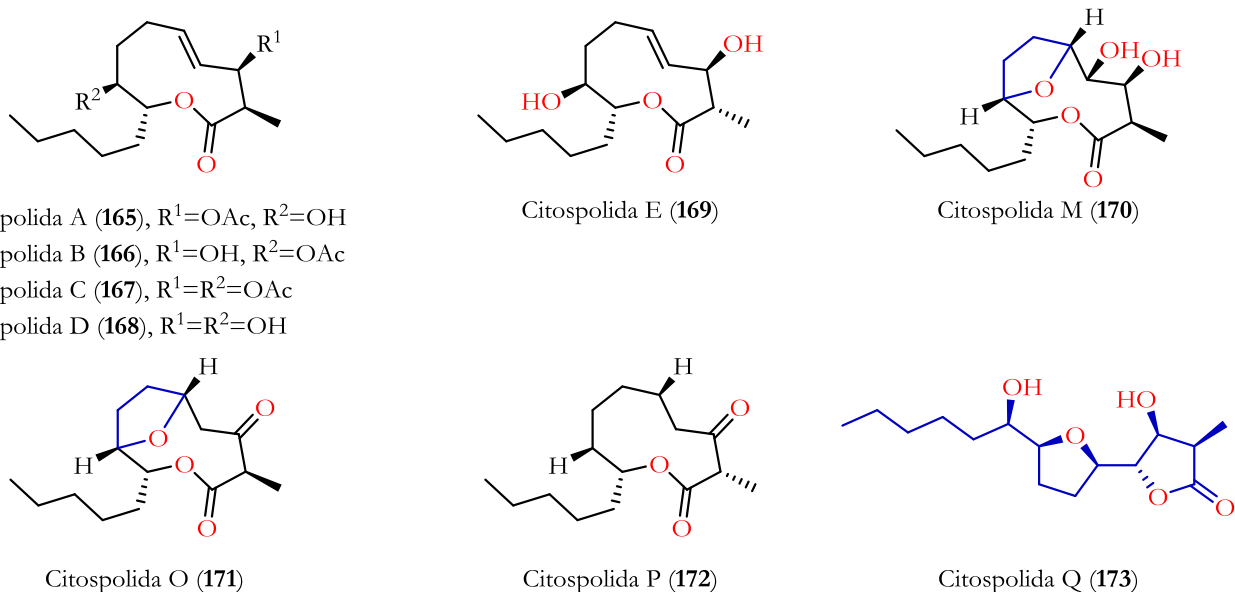


Figura 7. Ejemplos representativos de citospolidas.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente y basados en los resultados del capítulo anterior, se resolvió hacer uso de dichas hidroxilactonas como base en la construcción de productos naturales que contengan THFs en su estructura, con el fin de dar continuación y una aplicación a los resultados encontrados previamente.

³⁶ a) Lu, S.; Kurtán, T.; Yang, G.; Sun, P.; Mándi, A.; Krohn, K.; Draeger, S.; Schulz, B.; Yi, Y.; Li, L.; Zhang, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5452-5459. b) Lu, S.; Sun, P.; Li, T.; Kustán, T.; Mándi, A.; Antus, S.; Krohn, K.; Draeger, S.; Schulz, B.; Yi, Y.; Li, L.; Zhang, W. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9699-9710.

³⁷ a) Ehrlich, G.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4802-4805. b) Chatterjee, S.; Mandal, G. H.; Goswami, R. K. *ACS Omega* **2018**, 3, 7350-7357.

1.1 TETRAHIDROFURANOS EN PRODUCTOS NATURALES

Muchos productos naturales poseen en su estructura un anillo de tetrahidrofurano (THF), entre ellos encontramos a los macrólidos, poliéteres ionóforos, acetogeninas, etc.³⁸ Este tipo de compuestos exhiben un diverso intervalo de actividad biológica incluyendo antitumoral, antimicrobiana o antimalárica, entre otras (Figura 8).³⁹

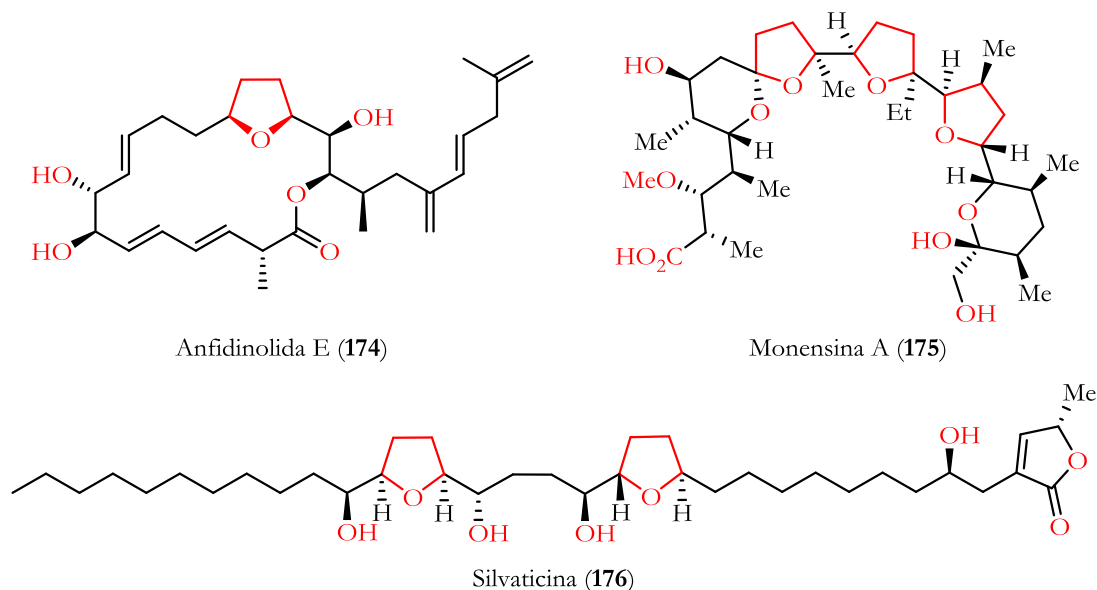


Figura 8. Productos naturales con THFs dentro de su estructura.

Debido a la importancia biológica de dichos compuestos, la construcción de moléculas que contienen THFs en su estructura ha tenido un gran interés a lo largo de los años. Adicionalmente, las metodologías para acceder a THFs han sido altamente estudiadas; Entre ellas se encuentra el uso de ciclaciones de alcoholes β,γ y γ,δ -insaturados, ciclación de γ -hidroxicetonas, ciclación de 1,4-dioles, reacciones radicalarias o reducción de hemiacetales (sustitución sobre ion oxocarbenio) entre otras.⁴⁰

³⁸ a) Lorente, A.; Lamario-Merketegi, J.; Albericio, F. Álvarez, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4567-4610. b) Faul, M. M.; Huff, B. E. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407-2474. c) Li, N.; Shi, Z.; Tang, Y.; Chen, J.; Li, X. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 48.

³⁹ a) Rochdi, M.; Delort, A. M.; Guyot, J.; Sancelme, M.; Gibot, S.; Gourcy, J. G.; Dauphin, G.; Gumila, C.; Vial, H.; Jeminet, G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 588-595. b) Donohoe, T. J.; Harris, R. M.; Williams, O.; Hargaden, G. C.; Burrows, J.; Parker, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12854-12861. c) Va, P.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15960-15961

⁴⁰ a) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261-290. b) Jalce, G.; Franck, X.; Figadere, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2537-2581. c) Torre, A.; Cuyamendous, C.; Bultel-Poncé, V.; Durand, T.; Galano, J. M.; Oger, C. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5003-5025.

1.2 MÉTODOS SINTÉTICOS DE TETRAHIDROFURANOS.

Hasta la fecha, muchas de las metodologías desarrolladas para la síntesis de THFs resuelven desde la estereo-, diastereo- y quimioselectividad hasta la tolerancia de grupos funcionales presentes. En esta sección se describe de forma breve algunos de los métodos de síntesis de THFs y estará dividida en tres subsecciones: la primera abarca los métodos que involucran la formación de un enlace carbono-oxígeno (C–O); la segunda se enfoca en la formación de enlaces carbono-carbono (C–C) y la tercera aborda la construcción de THFs mediante la formación simultánea de enlaces carbono-oxígeno y carbono-carbono (C–O y C–C) (Figura 9).⁴⁰

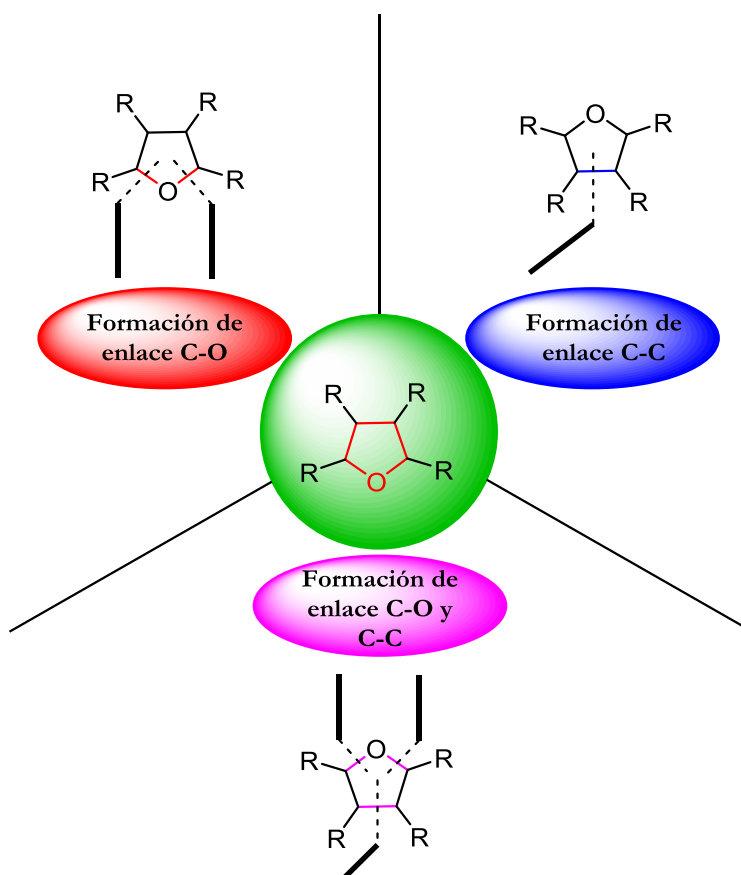


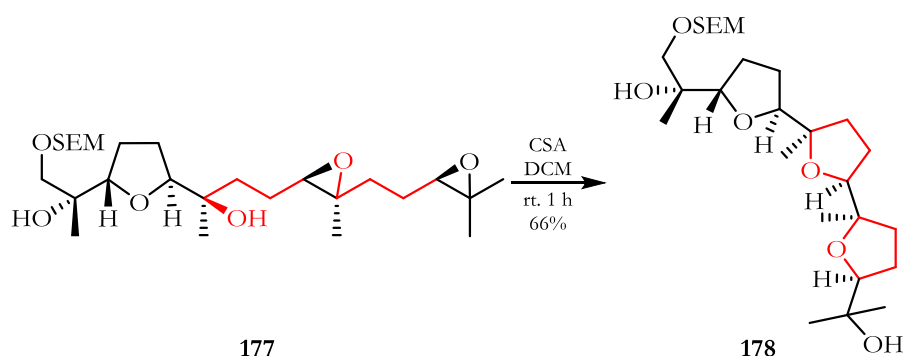
Figura 9. Desconexiones más comunes en la síntesis de THFs.

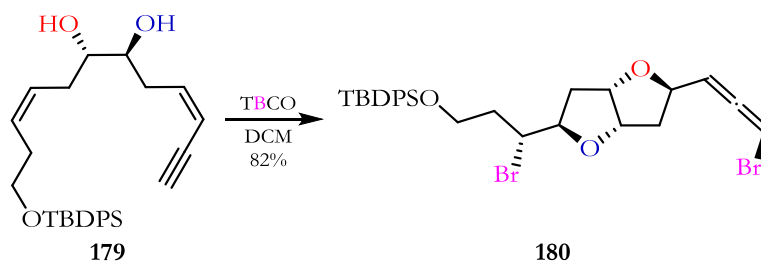
1.2.1 Síntesis de THFs mediante la formación de enlaces C–O.

La construcción de THFs mediante la formación de enlaces carbono-oxígeno es una de las estrategias más usadas, existiendo una gran variedad de metodologías para llevar a cabo este tipo de transformaciones. A continuación, se presentan algunos de los métodos más usados en la construcción de THFs.

1.2.1.1 Adición intramolecular de alcoholes sobre epóxidos.

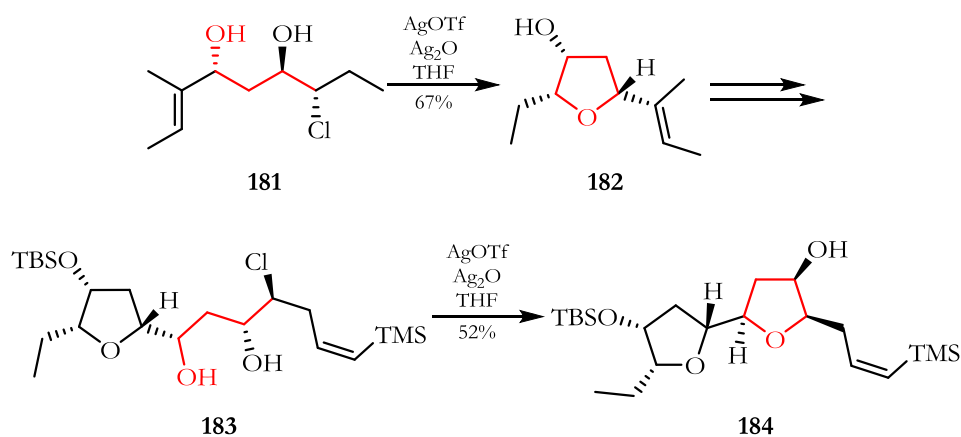
La apertura intramolecular de epóxidos por alcoholes, desarrollado por Kishi en 1978,⁴¹ ha sido hasta la fecha una de las metodologías más usadas en la construcción de THFs. La formación de epóxidos *in-situ* seguida de la ciclación intramolecular ha sido descrita siguiendo diferentes metodologías de epoxidación, incluyendo la epoxidación mediada por metales de transición, epoxidación biocatalítica, sustitución nucleofílica de 1,2-dioles, entre otras.^{40a} Adicionalmente, la apertura de epóxidos en una reacción en cascada ha tomado gran auge. Esto debido a la similitud con la biosíntesis de poliéteres. Un ejemplo de esta metodología es el utilizado por Morimoto y colaboradores en la síntesis del (+)-enshuol, quienes hacen reaccionar el diepóxido **177** con ácido canforsulfónico (CSA) en diclorometano para promover una doble oxacidación 5-*exo-tet* y generar el compuesto **178** que posee dos nuevos THFs en su estructura (Esquema 46).⁴²





Esquema 47. Síntesis del bis-THF fusionado **180**.

Por otro lado, la ciclación de γ -halohidrinás ha sido también muy empleada en la síntesis de THFs. Metodología que fue usada por Britton y colaboradores en la síntesis de los laurefureninos A y B.⁴⁴ En dicho trabajo, los autores hacen reaccionar el halo-alcohol **181** con triflato de plata y óxido de plata para generar el THF **182**, mismo que tras posteriores transformaciones lleva al halo-alcohol **183**, para finalmente generar un segundo anillo de THF en las condiciones ya mencionadas (Esquema 48).



Esquema 48. Síntesis de THFs mediante la sustitución de halógenos.

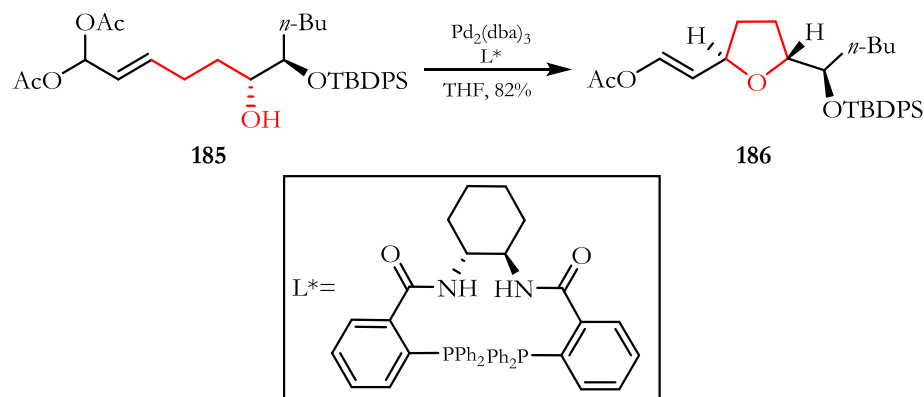
1.2.1.3 Ciclación de alcoholes insaturados mediada por metales.

La ciclación de alcoholes insaturados, mediada por paladio, para generar vinil tetrahidrofuranos fue descrita inicialmente por Hosokawa en 1976.⁴⁵ Desde entonces, las ciclaciones mediadas por metales han sido muy utilizadas en la construcción de ciclos de diferentes tamaños, entre ellos los THFs. Una de las reacciones más conocidas en este ámbito es la reacción de Tsuji-Trost, que aprovecha posiciones alílicas para llevar a cabo alquilaciones o hetero-sustituciones mediadas por paladio. Un ejemplo de ello es el

⁴⁴ Holmes, M. T.; Britton, R. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 12649-12652.

⁴⁵ Hosokawa, T.; Hirata, M.; Murahashi, S. I.; Sonoda, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1821-1824.

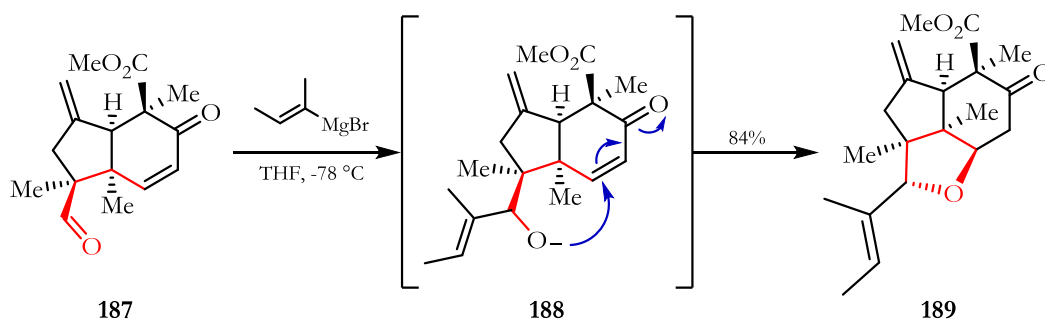
reportado por Trost en la síntesis del fragmento C13-C29 de la anfidinolida N, en la cual, se hace reaccionar el alcohol γ,δ -insaturado **185** con cantidades catalíticas de paladio para obtener el THF **186** (Esquema 49).⁴⁶



Esquema 49. Síntesis de THF mediada por paladio.

1.2.1.4 Reacción intramolecular oxa-Michael.

La reacción oxa-Michael aprovecha la nucleofilicidad de los alcoholes para llevar a cabo reacciones con sistemas carbonílicos α,β -insaturados. La versión intramolecular ha sido aprovechada en la síntesis tanto de THPs como de THFs. Generalmente, esta reacción es catalizada por una base aunque también puede llevarse a cabo en condiciones ácidas. La diastereoselectividad de la misma depende de las condiciones ya sean cinéticas o termodinámicas. Un ejemplo de ello es el reportado por el grupo de Ding durante la síntesis total de (-)-indoxamicinas A y F. Aquí, los autores aprovechan la adición de un reactivo de Grignard sobre el aldehído **187** para generar el alcóxido **188**, el cual lleva a cabo la adición sobre el sistema insaturado, presente en la misma molécula, para generar el THF **189** (Esquema 50).⁴⁷



Esquema 50. Síntesis de THF vía oxa-Michael intramolecular.

⁴⁶ Trost, B. M.; Rey, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5632-5635.

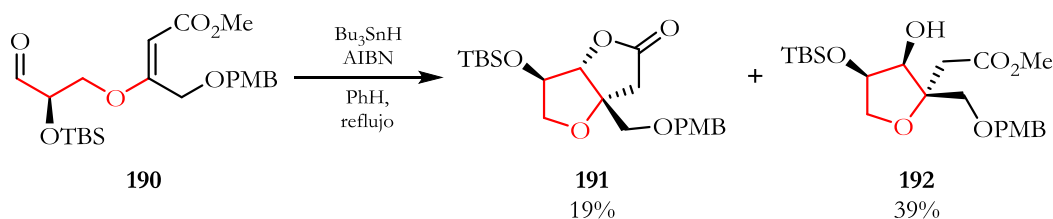
⁴⁷ He, C.; Zhu, C.; Wang, B.; Ding, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15053-15060.

1.2.2 Síntesis de THFs mediante la formación de enlaces C–C.

La mayoría de las estrategias para acceder a THFs se basa en la formación de enlaces C-O. Sin embargo, la síntesis de THFs mediante la formación de enlaces C-C es también muy usada. A continuación, se repasan algunas estrategias para acceder a THFs mediante dicha estrategia.

1.2.2.1 Formación radicalaria de enlaces C-C.

La ciclación radicalaria ha sido frecuentemente empleada en síntesis total. En los últimos años se ha empleado dicha reacción en la construcción de THF aprovechando su gran compatibilidad con un variado número de grupos funcionales. Por otro lado, diversos sistemas radicalarios como Bu_3SnH , $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ con AIBN o Et_3B se han usado como iniciadores. Un ejemplo es el reportado por Donner en la síntesis formal de (+)-secosirina y longianona, quienes emplean el sistema iniciador $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$ para generar un radical cetilo que lleva a cabo una ciclación sobre el doble enlace para generar los THFs **191** y **192** (Esquema 51).⁴⁸



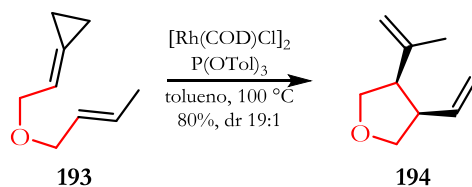
Esquema 51. Síntesis de THFs vía una ciclación radicalaria.

1.2.2.2 Reacción de cicloisomerización.

La cicloisomerización catalizada por metales de transición ha sido muy empleada en la construcción de THFs sustituidos. En general, esta reacción se lleva a cabo entre dialil o alilpropargil éteres para generar THFs 3,4-sustituidos. Actualmente, los esfuerzos se han enfocado al desarrollo de la versión asimétrica de la misma. Un ejemplo representativo es el reportado por Evans y colaboradores quienes desarrollaron una cicloisomerización catalizada por rodio del dialil éter **193** para generar el THF **194** (Esquema 52).⁴⁹

⁴⁸ Donner, C. D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1258-1261.

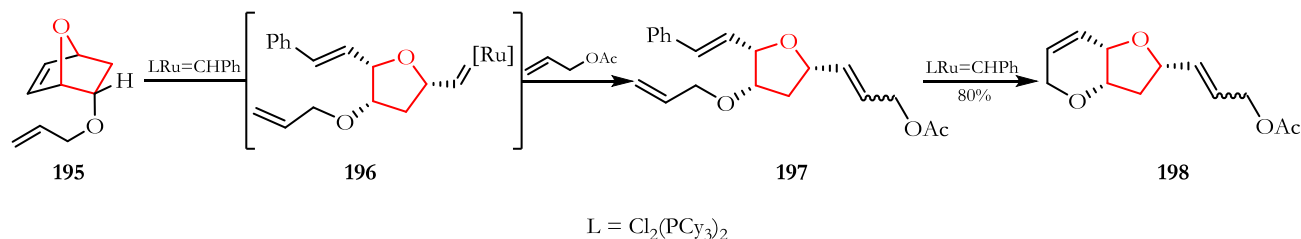
⁴⁹ Evans, P. A.; Inglesby, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3635-3638.



Esquema 52. Cicloisomerización de dialil éteres catalizada por rodio.

1.2.2.3 Reacción de metátesis de olefinas.

La reacción de metátesis de olefinas es una herramienta de gran utilidad en la síntesis orgánica. Como estrategia de desconexión, la metátesis de olefinas permite acceder a carbociclos o heterociclos de difícil acceso mediante otros métodos. Por lo mismo, no es de extrañar que este método se haya usado en la síntesis estereoselectiva de THFs; por ejemplo, Arjona y Plumet aprovecharon una reacción de metátesis de apertura de anillo combinada con una reacción de metátesis cruzada y una reacción de metátesis de cierre de anillo para generar tetrahidrofuranos fusionados a dihidropiranos.⁵⁰ Así, la reacción catalizada por Ru del oxanorborneno **195** con acetato de alilo genera el bicyclo **198** (Esquema 53).



Esquema 53. Síntesis de THFs mediante reacciones de metátesis.

1.2.3 Síntesis de THFs mediante la formación simultánea de enlaces C-C y C-O.

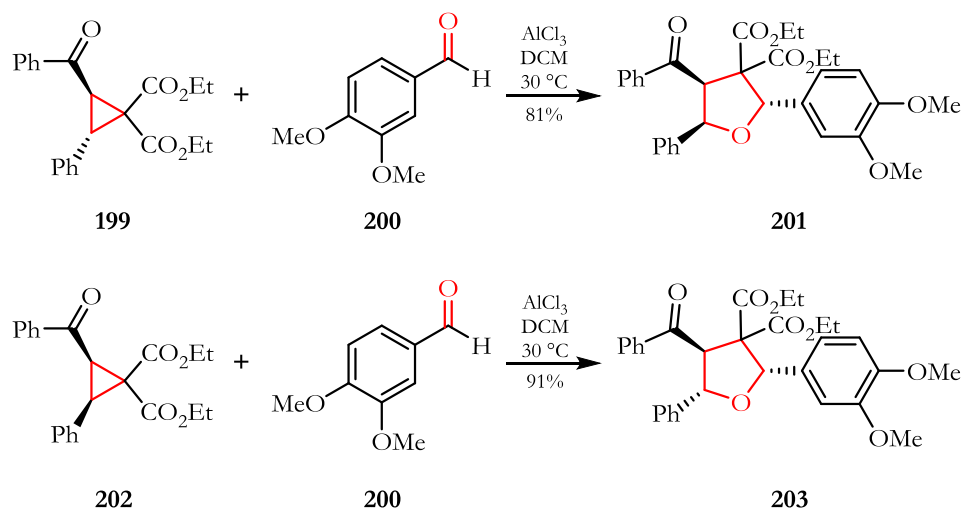
La síntesis de THFs mediante la formación simultánea de enlaces carbono-carbono/carbono-oxígeno es una estrategia muy utilizada. Sin embargo, no se ha desarrollado una gran variedad de metodologías que permita dicha transformación. En la presente sección se mencionan dos metodologías muy usadas en este tipo de conexiones.

1.2.3.1 Reacciones de cicloadición [3+2].

La síntesis de THFs mediante cicloadiciones [3+2] involucra normalmente el uso de ciclopropanos o diazocompuestos (como 1,3-dípolos) y aldehídos o alquenos activados. Algunos otros métodos involucran el uso de alcoholes alílicos o propargílicos con alquenos electrónicamente deficientes. Por

⁵⁰ Arjona, O.; Csáký, A. G.; Murcia, M. C.; Plumet, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9777-9779.

otro lado, el empleo de epóxidos con alquenos activados también ha sido usual en la síntesis de THF mediante cicloadiciones [3+2]. Este tipo de reacciones pueden ser catalizadas por ácidos de Lewis o metales de transición. Un ejemplo de lo anterior es el trabajo realizado por miembros del grupo de Yang, quienes modificando la isomería de los sustituyentes de un ciclopropano acceden tanto al THF 2,5-*cis* como al 2,5-*trans* disustituidos. Así, al hacer reaccionar el ciclopropano **199** (2,3-*trans*) con el aldehído **200** obtienen el THF 2,5-*cis* disustituido **201**. Por otro lado, al hacer reaccionar el ciclopropano **202** (2,3-*cis*) con el aldehído **200** obtienen el THF 2,5-*cis* disustituido **203** (Esquema 54).⁵¹



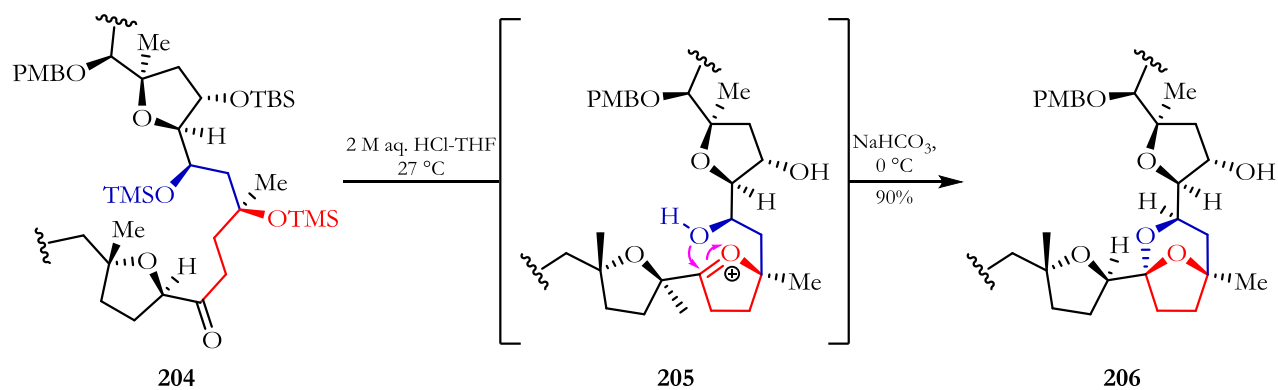
Esquema 54. Síntesis de THFs mediante cicloadición [3+2].

1.2.3.2 Adición nucleofílica sobre un intermediario oxonio.

La adición nucleofílica sobre iones oxacarbenio es uno de los métodos más usuales en la síntesis de THFs. Adicionalmente, este tipo de intermediario se obtiene mediante diferentes metodologías, entre las que se encuentran: a) la ciclación de Prins que involucra la condensación de un alcohol homoalílico u homopropargílico con un aldehído en presencia de ácidos de Lewis, b) la adición nucleofílica sobre γ -lactonas y posterior tratamiento con ácidos de Lewis; y c) la ciclación intramolecular catalizada por ácidos de Lewis de 1,4-dicarbonilos o γ -hidroxicetonas. Un ejemplo representativo de este último método es el reportado por el grupo de Fujiwara en la síntesis total de la pectenotoxina-2, quienes hacen reaccionar la γ -hidroxilactona **204** en medio ácido para desproteger los grupos TMS y promover la condensación del γ -hidroxilo y la cetona. El ion oxacarbenio intermediario es atrapado *in-situ* por el otro grupo OH para finalmente llevar a la formación del bicyclo de THFs **206** (Esquema 55).⁵²

⁵¹ Yang, G.; Sun, Y.; Shen, Y.; Chai, Z.; Zhou, S.; Chu, J.; Chai, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5393-5400.

⁵² Fujiwara, K.; Suzuki, Y.; Koseki, N.; Aki, Y.; Kikuchi, Y.; Murata, S.; Yamamoto, F.; Kawamura, M.; Norikura, T.; Matsue, H.; Murai, A.; Katoono, R.; Kawai, H.; Suzuki, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 780-784.



Esquema 55. Síntesis de THFs vía ion oxocarbenio.

1.3 SÍNTESIS PREVIAS DE LA CITOSPOLIDA Q (173)

Debido al reciente hallazgo de la citospolida Q (**173**) y a su complejidad estructural se han reportado hasta la fecha únicamente dos síntesis totales⁵³. A continuación, trataremos brevemente las síntesis reportadas para dicho producto natural.

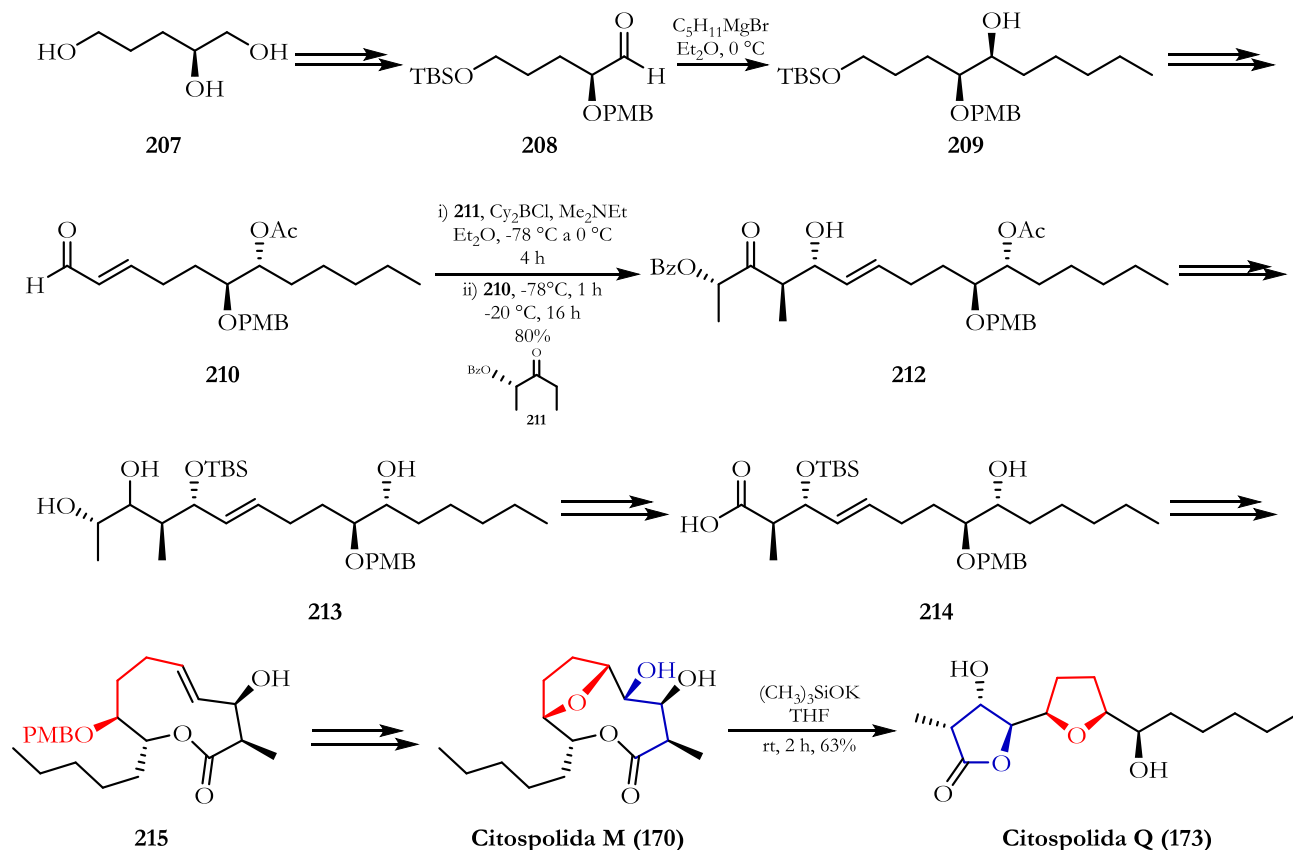
1.3.1 Síntesis total de la citospolida Q (**173**) por el grupo de Stark.

Stark y colaboradores se basaron en la interconversión de la citospolida M (**170**) para obtener la citospolida Q (**173**) mediante una transesterificación en medio básico, siendo ésta la primera síntesis de **173** (Esquema 56). La estrategia de los autores se basó en partir del triol **207**, que mediante una protección del diol vecinal como cetal, posterior protección del alcohol primario con TBSCl, apertura selectiva del cetal hacia el alcohol primario y oxidación, llevan al aldehído **208**. A su vez, al aldehído **208** se le adiciona bromuro de pentilmagnesio para generar el alcohol **209**, mismo que fue oxidado y reducido diastereoselectivamente, para invertir el centro estereogénico del hidroxilo, seguido de la acetilación y desprotección selectiva de alcohol primario. Finalmente la oxida y posterior reacción de Wittig, con la respectiva sal de fosfonio, llevan al aldehído **210**.

Por otro lado, el aldehído **210** se somete a una reacción *anti*-aldol de Peterson para generar la cetona **212**. Subsecuentemente, la protección del alcohol formado, reducción de la cetona y desprotección del grupo benzoato lleva al diol **213**. El cual, mediante la posterior ruptura oxidativa y oxidación de Pinick llevan al ácido **214** que ya contiene todos los átomos de carbono requeridos para producto. La posterior desprotección del grupo TBS seguida de una macrolactonización de Yamaguchi conlleva al macrociclo **215**. Mismo que es desprotegido y posteriormente epoxidado, con *m*-CPBA, induciendo *in-situ* la

⁵³ a) Ehrlich, G.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4802-4805. b) Chatterjee, S.; Mandal, G. H.; Goswami, K. *ACS Omega* **2018**, *3*, 7350-7357.

apertura del epóxido y formación de la citospolida M (**170**). Finalmente, este último es sometido a una transesterificación en medio básico para obtener así la citospolida Q (**173**) (Esquema 56).^{53a}

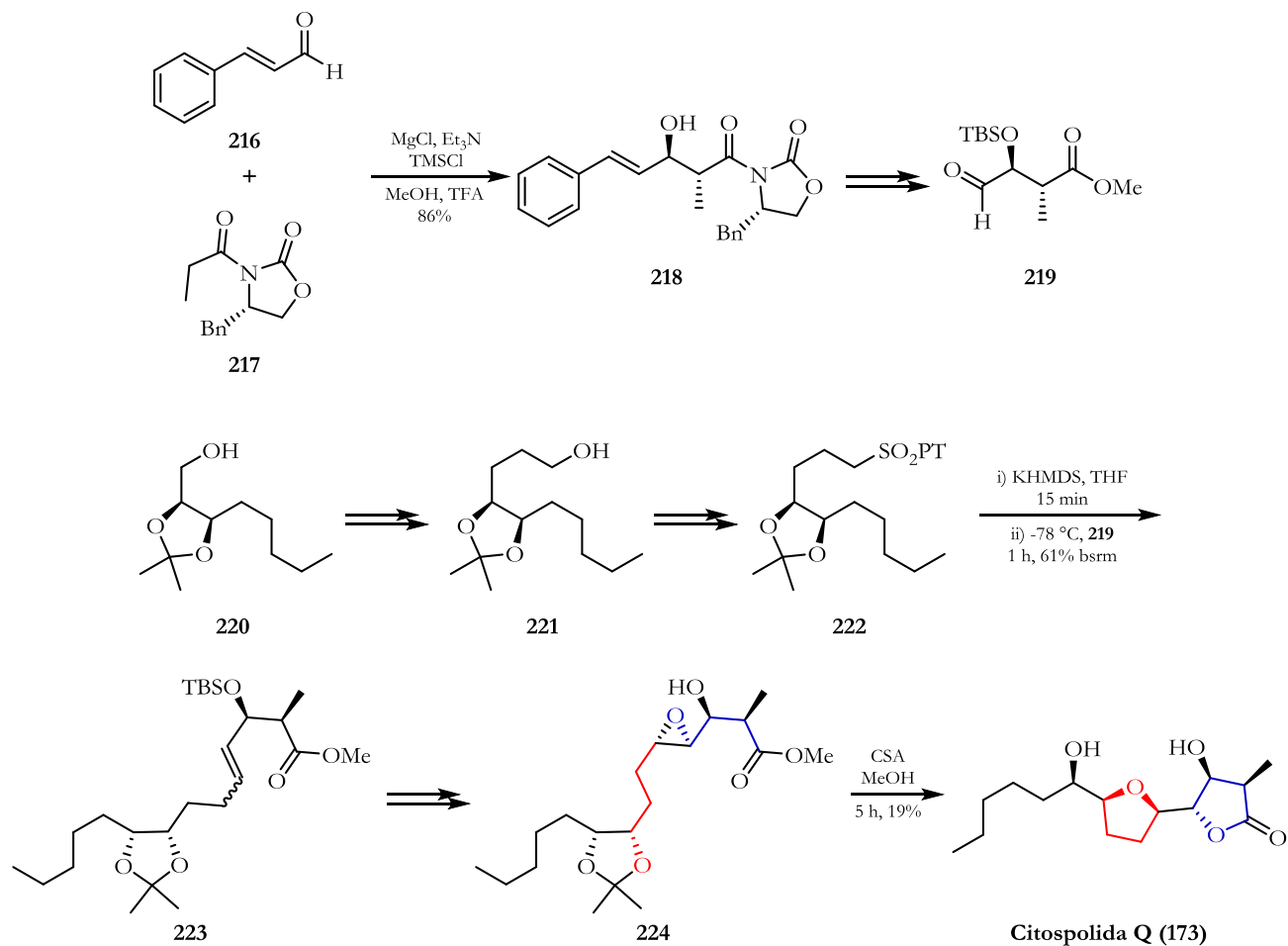


Esquema 56. Síntesis total de la citospolida Q (**173**) por el grupo de Stark.

1.3.2 Síntesis total de la citospolida Q (**173**) por el grupo de Goswami.

Dos años más tarde de la síntesis de Stark, Goswami reportó una síntesis basada en una cascada de reacciones que involucran una cicloeterificación vía apertura de un epóxido seguida de una lactonización. Para ello, se parte del cinamaldehído **216**, que mediante una reacción aldólica con la oxazolidinona de Evans **217** lleva al producto *anti*-aldol **218**, el cual es sometido a una protección del grupo hidroxilo, saponificación de la oxazolidinona, esterificación del correspondiente ácido y ozonólisis del doble enlace para generar el intermediario **219**.^{53b} Para la síntesis del otro fragmento requerido los autores parten del alcohol **220** que es homologado al alcohol **221**. Posteriormente, el alcohol **221** fue convertido en la sulfona **222** mediante una reacción de Mitsunobu en presencia de 1-fenil-5-mercaptotetrazol (PT-SH) y su posterior oxidación con H₂O₂. Para culminar la síntesis, se lleva a cabo una olefinación de Julia-Kocienski entre la sulfona **222** y el aldehído **219**, obteniendo el alqueno **223**. Éste, a su vez se desprotege selectivamente en el grupo TBS y se epoxida siguiendo el protocolo de Sharpless, para obtener así el compuesto **224**. Finalmente, el epóxido **224** es sometido a una cascada de reacciones iniciada por ácido

canforsulfónico, que inicialmente lleva a cabo la desprotección del cetal seguido de la apertura del epóxido y lactonización, para obtener finalmente la citospolida Q (**173**) (Esquema 57).^{53b}



Esquema 57. Síntesis total de la citospolida Q (**173**) por el grupo de Goswami.

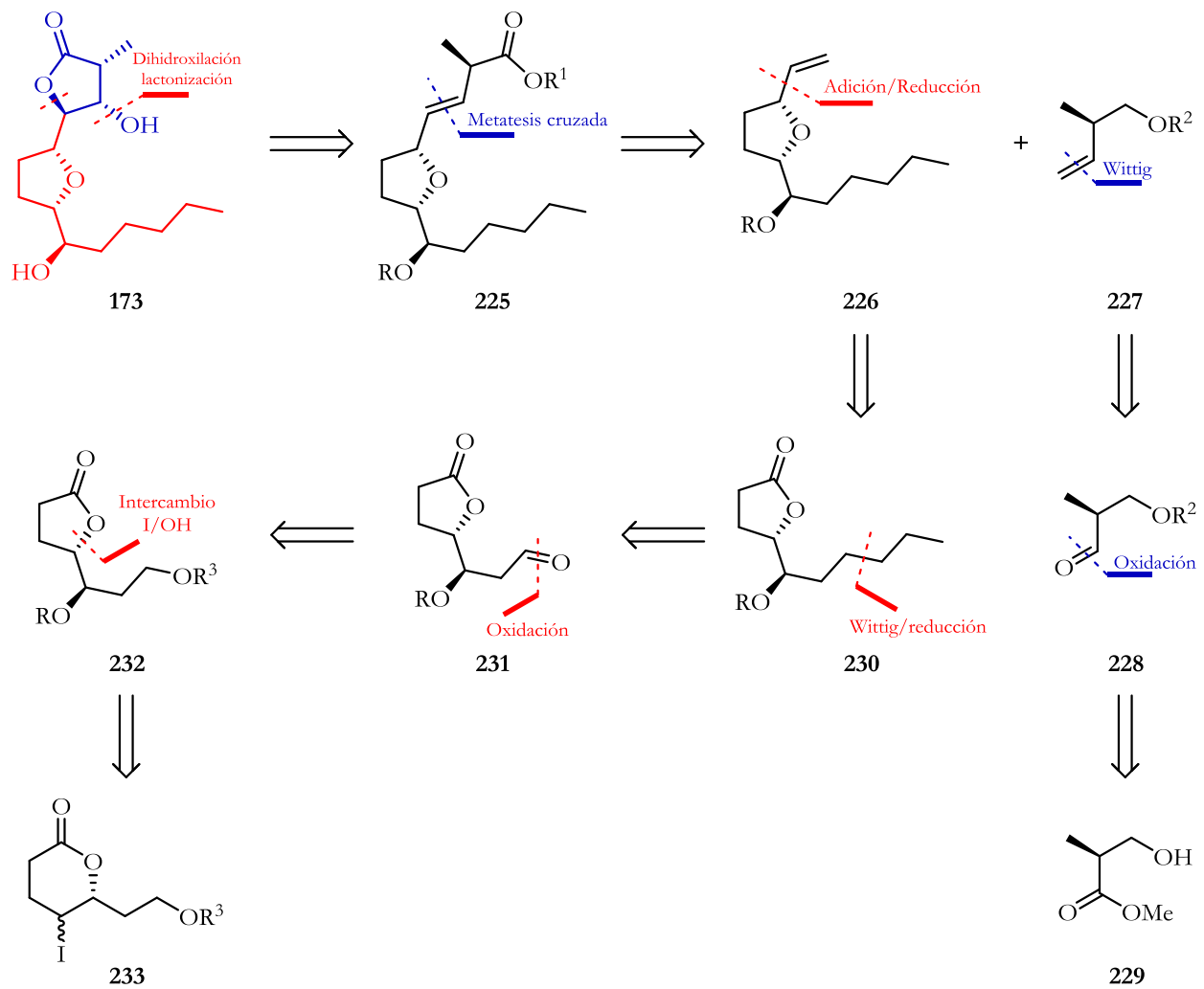
Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el capítulo anterior, en el cual era posible obtener la lactona de cinco miembros modificando las condiciones de temperatura (Esquema 38), y debido a la importancia sintética y biológica de la citospolida Q (**173**), en el presente proyecto se planteó la síntesis total de **173**, empleando como reacciones claves la yodolactonización desarrollada en nuestro grupo de trabajo, el intercambio yodo-hidroxilo, la adición-reducción enantioselectiva y una dihidroxilación-lactonización.

2. OBJETIVOS

- Llevar a cabo una aproximación a la síntesis total enantioselectiva de la citospolida Q (**173**).
- Estudiar la preparación selectiva de γ -lactonas a partir de γ -yodo- δ -lactonas.

3. PROPUESTA SINTÉTICA

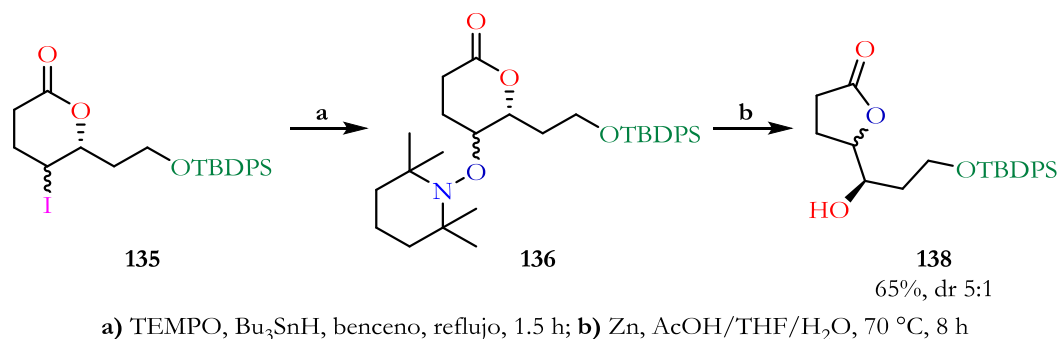
El análisis retrosintético planteado para la citospolida Q (**173**) se muestra en el Esquema 58, donde se aprecia que el producto final provendría del alqueno **225** mediante una reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless seguida de una lactonización. A su vez, el alqueno **225** se ensamblaría a partir de los alquenos **226** y **227** haciendo uso de una reacción de metátesis cruzada. Por su parte, el alqueno **226** sería obtenido mediante la adición-reducción diastereoselectiva de acetiluro de TMS sobre la lactona **230**, misma que se obtendría del aldehído **231** aplicando una olefinación de Wittig seguida de una hidrogenación. El aldehído **231** se prepararía por la desprotección selectiva y posterior oxidación de la lactona **232**, la cual provendría de la yodolactona **233**, a través de la reacción de intercambio de yodo/hidroxilo. Por otro lado, para sintetizar el alqueno **227**, se partiría del éster **229**, sobre el cual se realizaría una protección del grupo OH y una reducción parcial hasta el aldehído, para finalmente aplicar una olefinación de Wittig.



Esquema 58. Esquema retrosintético de la síntesis de la citospolida Q (173).

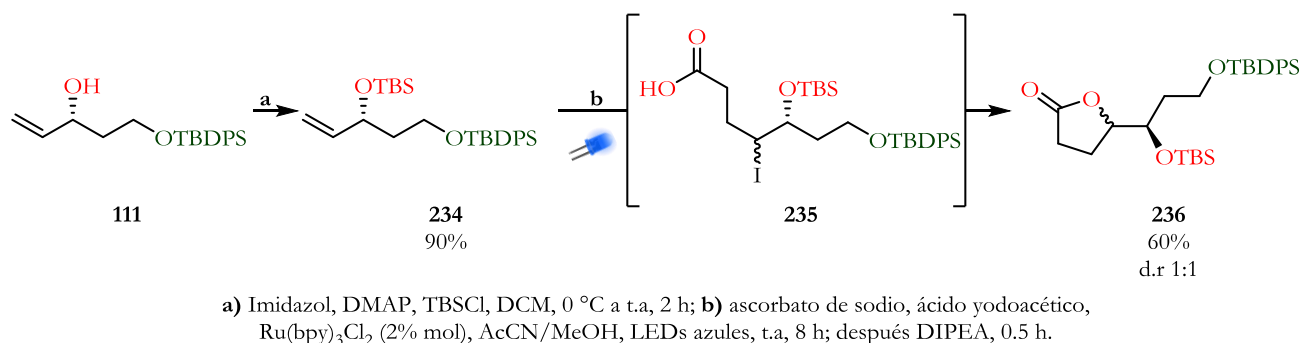
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se mostró en la Tabla 5 del capítulo anterior, al modificar la temperatura y el tiempo de reacción en la reducción de la lactona **136**, se favorece la lactona de cinco o de seis miembros. En este estudio se observó que a 70 °C por 8 h de reacción se obtenía únicamente la lactona de cinco miembros con un 65% de rendimiento y una relación diastereoisomérica de 5:1 (Esquema 59).



Esquema 59. Síntesis de la lactona **138**.

Aunque través de esta ruta se podía acceder a la lactona **138** deseada, se buscó una alternativa en la cual se redujera el número de pasos y el uso de compuestos tóxicos y difíciles de purificar (Bu₃SnH). Para lo anterior, se exploraron las condiciones fotoredox originales reportadas por Kokotos y colaboradores.²⁷ Al aplicar estas condiciones al sustrato **234**, se observó que efectivamente la lactona de cinco miembros se obtenía con un 60% de rendimiento a partir del alcohol **236**, aunque, como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros (Esquema 60).



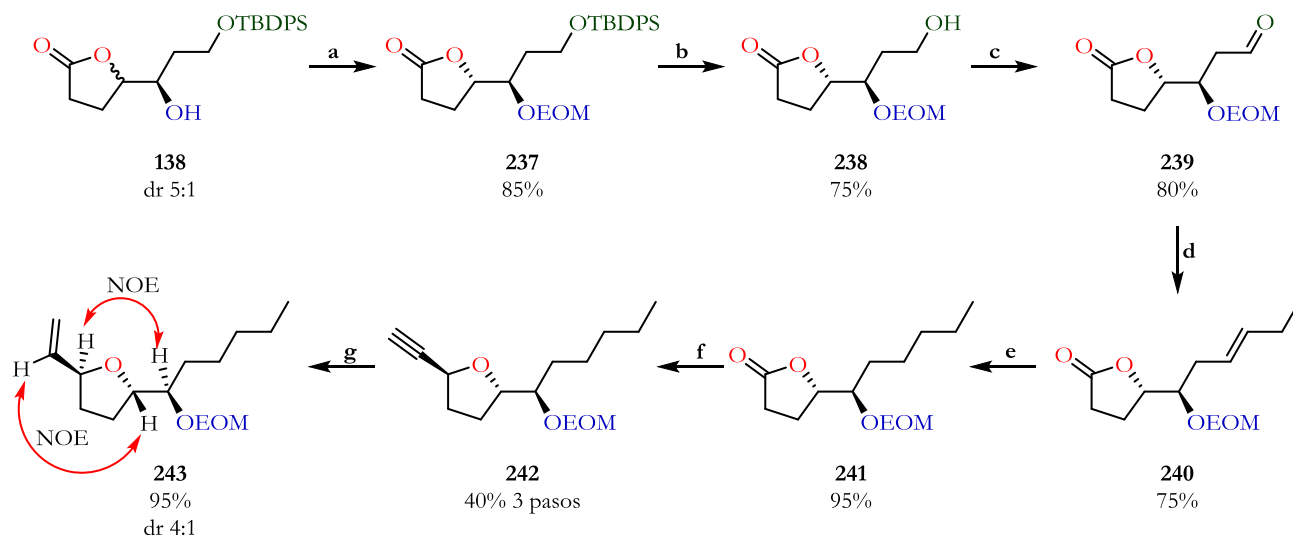
Esquema 60. Síntesis fotoredox de la lactona **236**.

Aunque la ruta del Esquema 60 es más corta, la nula diastereoselectividad de la etapa final hace que el rendimiento global sea menor que la ruta original, además de que la separación de los diastereoisómeros de **236** es muy ineficiente, obteniendo grandes cantidades de la mezcla diastereoisomérica. Por esta

razón, finalmente se decidió construir la lactona **138** mediante el intercambio de yodo TEMPO y posterior hidrólisis como ya se había realizado (*vide supra*).

Con las condiciones estandarizadas para la síntesis de la lactona **138**, se procedió a sintetizar el alqueno **243**. Para lo cual, se inició protegiendo el grupo OH de **138** como éter EOM en 85% de rendimiento combinado. Afortunadamente, en este punto fue posible separar mediante cromatografía en columna los diastereoisómeros, y como ya se había observado en el capítulo anterior, el diastereoisómero mayoritario correspondía al de nuestro interés (Esquema 61). Con el compuesto **237** en mano, se procedió a realizar la desprotección del grupo TBDPS, la cual se llevó a cabo con TBAF sin ningún contratiempo, obteniendo el alcohol primario **238** con un 75% de rendimiento. La posterior oxidación con peryodinano de Dess-Martin llevó al respectivo aldehído **239** con un 80% de rendimiento. La elongación de la cadena lateral se llevó a cabo mediante una reacción de Wittig con bromuro de trifenilpropilfosfonio para generar el alqueno **240** en un 75% de rendimiento, mismo que fue hidrogenado en atmósfera de H₂ y en presencia de Pd/C hasta el correspondiente alcano **241**.

Con la cadena lateral construida, se procedió a realizar la adición de acetiluro de TMS para obtener el correspondiente lactol, que sin previa purificación fue reducido con Et₃SiH y BF₃•OEt₂ y, posteriormente, desprotegido con carbonato de potasio para obtener el alquino **242** como una mezcla inseparable (4:1) de diastereoisómeros en 40% de rendimiento para los tres pasos. En este punto, la estereoquímica del producto mayoritario no pudo ser establecida y se realizó la hidrogenación parcial empleando el catalizador de Lindlar para obtener el grupo vinilo requerido **243** en 95% de rendimiento.

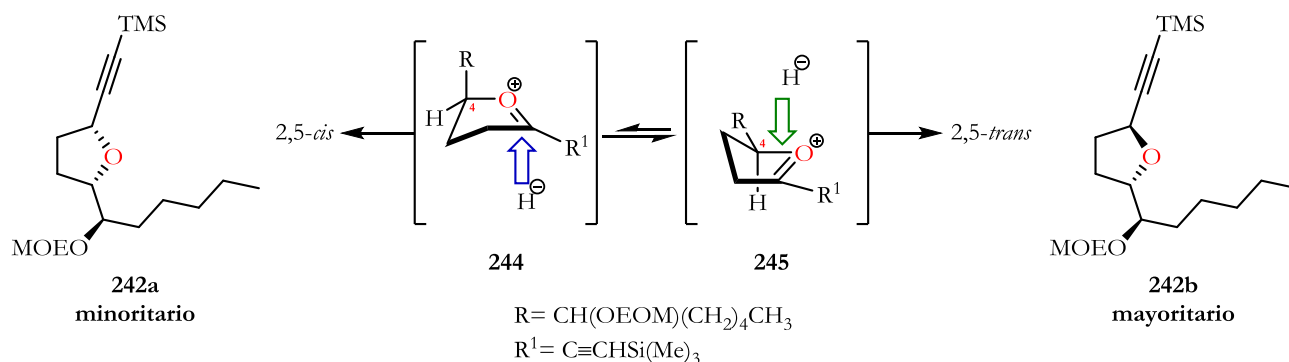


a) DIPEA, EOMCl, DCM, reflujo, 18 h; b) TBAF, THF, 0 °C a t.a., 4 h; c) DMP, DCM, t.a., 3 h; d) CH₃CH₂CH₂PPh₃Br, *n*-BuLi, 0 °C, 0.5 h, después **239**, 0 °C, 1.5 h; e) H₂, Pd/C, MeOH, t.a., 4 h; f) i) TMS-acetileno, *n*-BuLi, -78 °C, 1 h, después **241**, -60 °C, 1 h; iii) BF₃•OEt₂, Et₃SiH, DCM, -50 °C, 1 h, -40 °C, 1 h; ii) K₂CO₃, MeOH, t.a., 2 h; g) H₂, Lindlar cat., MeOH/AcOEt, t.a., 3 h.

Esquema 61. Síntesis del alqueno **243**.

El alquino **242** se obtuvo como una mezcla 4:1 de diastereoisómeros sin que se pudiera asignar la estereoquímica del nuevo centro quiral, debido a la ausencia de señales claras que pudieran ser identificadas en experimentos NOE. Sin embargo, el alqueno **243** sí permitió llevar a cabo un análisis detallado basado en experimentos de correlación H-C de RMN. Lamentablemente, se encontró que el diastereoisómero mayoritario correspondía al producto 2,5-*trans* (no deseado) (Esquema 61).

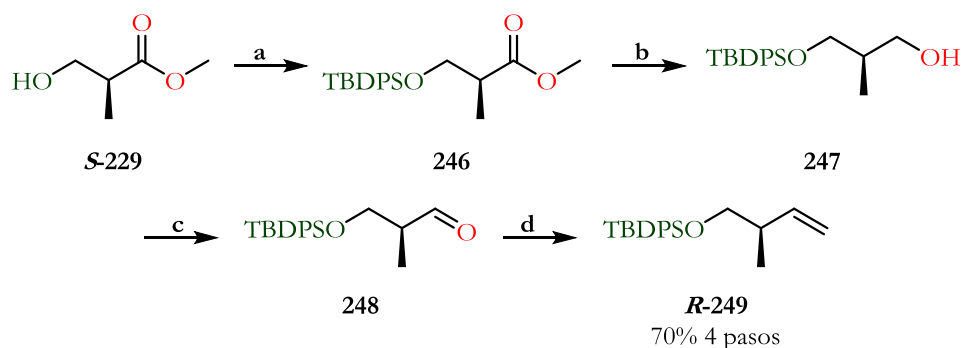
Según el modelo de Woerpel, un sustituyente en posición C-4 normalmente no ejerce una selectividad en la sustitución del ión oxocarbenio, puesto que no existe una influencia notable en el equilibrio de los conformeros, ni existen interacciones desestabilizadoras considerables en el estado de transición para el ataque del nucleófilo. Además, en principio no existe influencia de la naturaleza electrónica del sustituyente sobre la selectividad.⁵⁴ Sin embargo, lo que se observó es contrario a lo postulado por Woerpel, resultado que puede ser explicado si observamos los conformeros **244** y **245** correspondientes al ion oxocarbenio, en los cuales se encuentra que el posicionamiento del sustituyente en C-4 de forma pseudoecuatorial (conformero **245**) es favorecido, lo que lleva a la adición del nucleófilo por la cara interna del conformero, generando así el diastereoisómero **242b** como el producto mayoritario (Esquema 62).



Esquema 62. Conformeros del ión oxocarbenio.

A pesar de que el resultado obtenido anteriormente no era el esperado, se decidió continuar con la ruta planteada e intentar acceder al epímero correspondiente de la citospolida Q (**173**), con el fin de explorar y estandarizar la ruta inicialmente planteada y eventualmente corregir la estereoselectividad de la etapa de reducción. Para lo anterior, fue necesario primero sintetizar el fragmento restante, lo cual fue realizado a partir del (*S*)-éster de Roche **229**, que fue inicialmente protegido con TBDPSCl para generar el éster **246**, el cual, sin previa purificación fue reducido con DIBAL-H hasta el alcohol primario, seguido de una oxidación de Swern para obtener el aldehído **248**. Finalmente, con el aldehído **248** se llevó a cabo una olefinación de Wittig para generar el alqueno deseado **R-249** con un 70% de rendimiento para los cuatro pasos de reacción (Esquema 63).

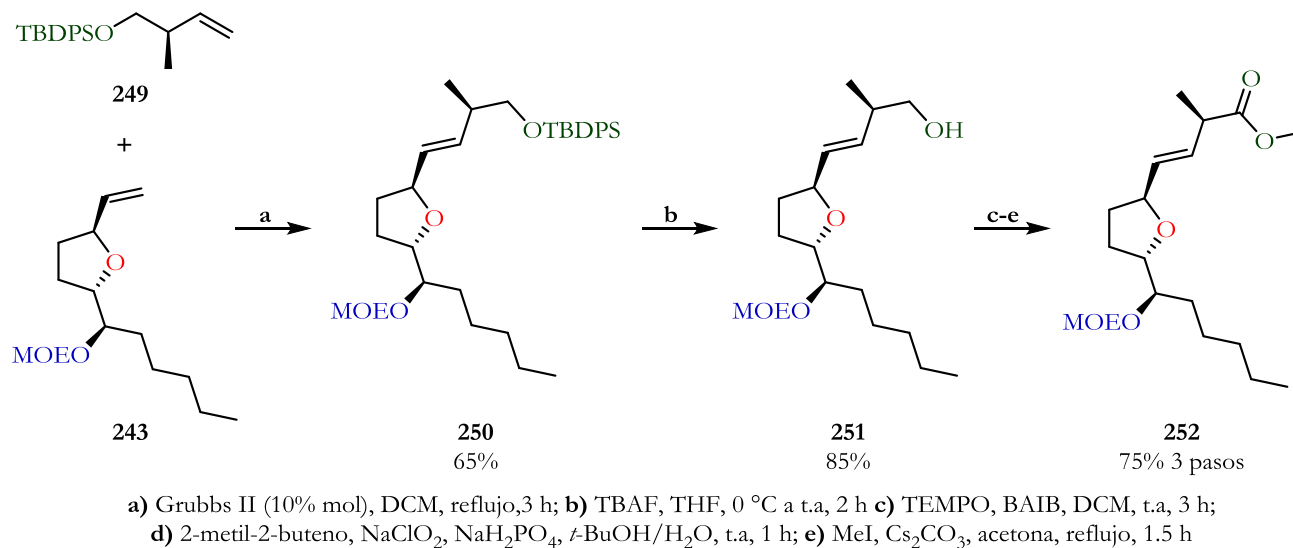
⁵⁴ Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879-10884.



- a) Imidazol, DMAP, TBDPSCI, DCM, 0 °C a t.a, 2 h; b) DIBAL-H, DCM, 0 °C, 1 h;
 c) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, DCM, -78 °C, 2.5 h; d) *n*-BuLi, CH₃PPh₃Br, 0 °C, 0.5 h, después 248, 0 °C, 1.5 h.

Esquema 63. Síntesis del alqueno **R-249**.

Con los alquenos **243** y **249** en mano, se procedió a llevar a cabo la reacción de metátesis cruzada, aplicando las condiciones previamente estudiadas para la aspergillida A (**1**), obteniendo el alqueno **250** con un 65% de rendimiento. Posteriormente, se realizó la desprotección del grupo TBDPS con TBAF para generar el alcohol primario **251** con un 85% de rendimiento. Finalmente, una doble oxidación y esterificación llevó al éster metílico **252** con un 75% de rendimiento para tres pasos (Esquema 64).

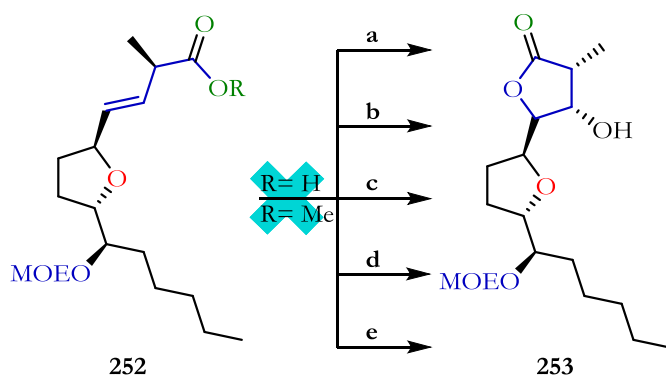


Esquema 64. Síntesis del éster metílico **252**.

Con el compuesto **252** en mano, que posee en su estructura todos los átomos de carbono presentes en el producto natural, se procedió a realizar algunos ensayos de la hidroxilación/lactonización. Para esto, se

hizo reaccionar el éster metílico **252** con el AD-mix- α en *t*-BuOH/H₂O. Desafortunadamente, no se observó reacción alguna, resultado que atribuimos al volumen de la molécula ante la cavidad catalítica del AD-mix. Adicionalmente, se intentó realizar dicha reacción con peryodato de sodio, encontrando, al igual que en el caso anterior, únicamente materia prima (Esquema 65a-b).

Por otro lado, queriendo cambiar un poco la estrategia, se intentó llevar a cabo la epoxidación del doble enlace para luego realizar la apertura del mismo. Para ello, se intentó la epoxidación con DMDO, *m*-CPBA y (PhSe)₂/H₂O₂. Sin embargo, en ninguna de las condiciones anteriores fue posible acceder al producto deseado (Esquema 65c-d).



a) AD-mix- α , *t*-BuOH/H₂O, t.a, 24 h; **b)** NaIO₄, LiBr, t.a, 3 h; **c)** DMDO, acetona, t.a, 1 h; **d)** *m*-CPBA, DCM, reflujo, 1.5 h; **e)** (PhSe)₂, H₂O₂, DCM, 0 °C, 2 h

Esquema 65. Condiciones ensayadas para la síntesis de **253**.

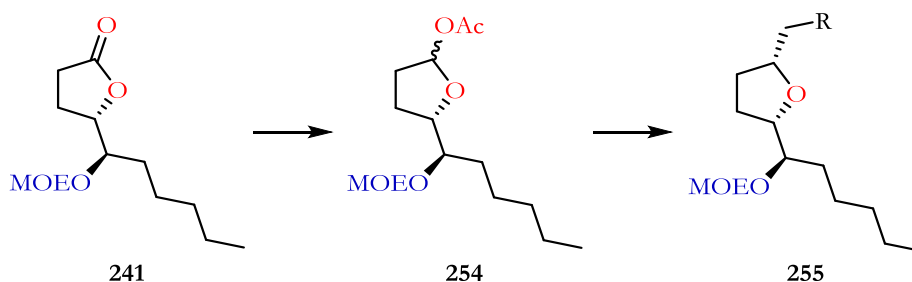
5. CONCLUSIONES

- Se llevaron a cabo avances importantes en la síntesis de la citospolida Q (**173**). Adicionalmente, se encontró que la reacción de la lactona **241** con nucleófilos seguida de la reducción, lleva principalmente a la formación de THFs 2,5-*trans*.
- Se accedió al intermediario **252**, que, si bien contiene un centro estereogénico invertido, permitió explorar la ruta original y corroborar su factibilidad.

6. PROSPECTIVAS

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la síntesis de la citospolida Q (**173**), se propone realizar en un trabajo futuro:

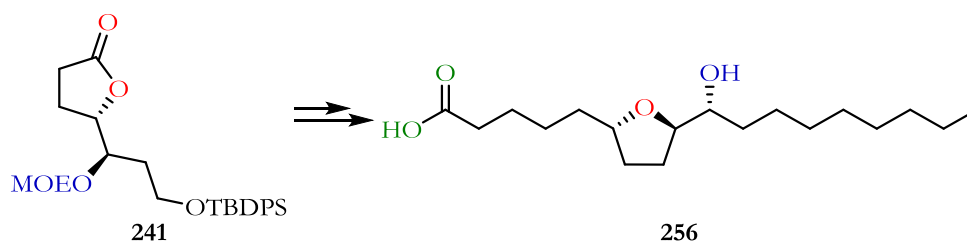
1. Realizar la adición sobre la lactona **241** de forma inversa, es decir: realizar inicialmente la reducción del carbonilo y posteriormente la adición del nucleófilo para obtener el THF *cis*, que es el requerido en la síntesis de la citospolida Q (**173**) (Esquema 66).



Esquema 66. Trabajo futuro: inversión en la adición sobre la lactona **241**.

2. Aprovechar la diastereoselectividad observada en la adición sobre la lactona **241** para la síntesis del (+)-ácido bovídico (**256**), un producto natural que actúa como repelente de mosquitos evitando los daños a la salud producida por la *N,N*-dietil-*meta*-toluamida (DEET) presente en los repelentes habituales (Esquema 67).⁵⁵

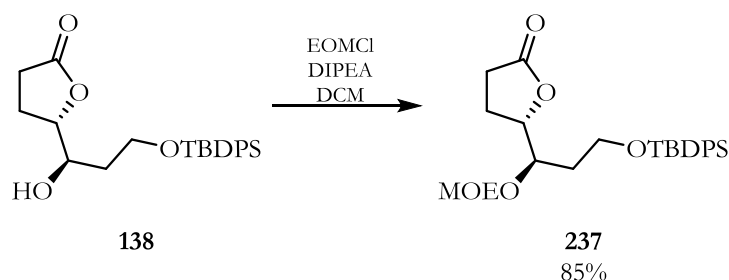
⁵⁵ Phillips, G. A.; Wright, T. B.; Stevens, A. C.; Pagenkopf, B. L. *Can. J. Chem.* **2015**, *93*, 196-198.



Esquema 67. Trabajo futuro: síntesis del ácido bovídico (**256**).

7. PARTE EXPERIMENTAL

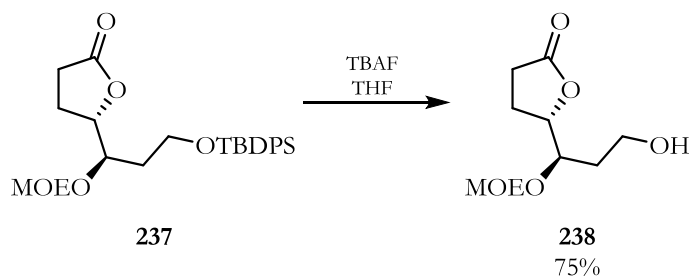
(*S*)-5-((*R*)-2,2-Dimetil-3,3-difenil-4,8,10-trioxa-3-siladodecan-7-il)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**237**).



A una solución en agitación del alcohol **138** (1.5 g, 3.76 mmol) y DIPEA (1.31 mL, 7.52 mmol) en diclorometano seco (19 mL) a temperatura ambiente se agregó clorometil éter (EOMCl, 0.523 mL, 5.64 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo por 18 h. Finalizada la reacción, se adicionó agua y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (15:1 a 5:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 1.46 g (85%, 3.19 mmol) de **237a/b** como un aceite incoloro, y como una mezcla separable de diastereoisómeros (5:1). Sólo se describe el diastereoisómero mayoritario **123a**.

$[\alpha]_D^{20} = + 30.52$ (*c* 1.2, CHCl₃) **IR** (cm⁻¹): ν_{\max} 2934, 2861, 1779, 1427, 1182, 1107, 1038, 738, 704; **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.69 – 7.64 (m, 4H), 7.46 – 7.36 (m, 6H), 4.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.61 (ddd, *J* = 7.9, 6.3, 2.8 Hz, 1H), 4.08 (ddd, *J* = 7.0, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 2H), 2.57 (ddd, *J* = 17.8, 10.0, 6.1 Hz, 1H), 2.45 (ddd, *J* = 17.7, 10.3, 7.4 Hz, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.73 – 1.65 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 177.4, 135.5, 133.5, 133.4, 129.8, 127.8, 95.5, 81.8, 75.6, 63.8, 60.3, 33.9, 28.5, 26.9, 21.6, 19.2, 15.0. **MS (DART)** *m/z* calculada para C₂₆H₄₀NO₅Si [M + NH₄⁺]: 474.26757; encontrada: 474.26588.

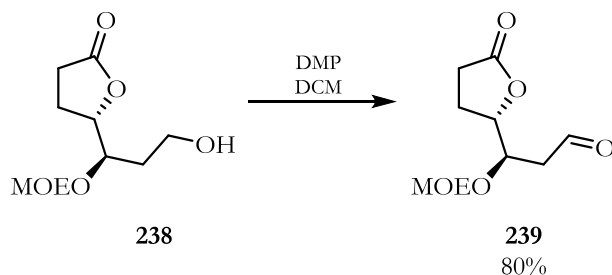
(*S*)-5-((*R*)-1-(Metoxietil)-3-hidroxiopropil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**238**).



A una solución de la lactona **237** (1.6 g, 3.50 mmol) en THF (11 mL) a 0 °C se le agregó TBAF (5.25 mL, solución 1 M en THF, 5.25 mmol). La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por 4 h. Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en cromatografía en columna (5:1 a 1:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.573 g (75%, 2.62 mmol) del alcohol primario **238** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = + 64.70$ (*c* 1.7, CHCl₃). IR (cm⁻¹): ν_{\max} 3452, 2937, 2890, 1773, 1387, 1186, 1100, 1037, 918; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (s, 2H), 4.51 (ddd, *J* = 7.7, 6.6, 2.9 Hz, 1H), 4.03 (ddd, *J* = 8.9, 4.6, 2.9 Hz, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 3.63 (dq, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.53 (dq, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 2.83 (sa, 1H), 2.58 – 2.41 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 177.4, 96.3, 82.1, 76.1, 64.2, 58.5, 33.3, 28.5, 21.6, 15.0. MS (DART) *m/z* calculada para C₁₀H₁₉O₅ [M + H⁺]: 219.12325; encontrada: 219.12325.

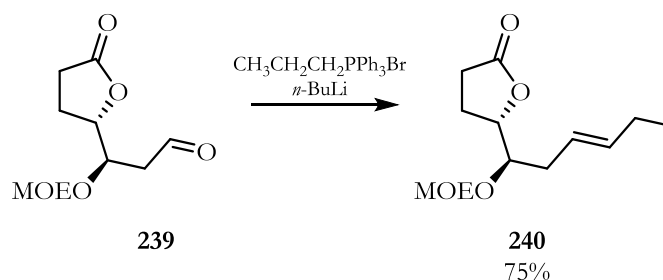
(R)-3-(Metoxietil)-3-((S)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)propanal (239).



A una solución de alcohol **238** (0.50 g, 2.29 mmol) en diclorometano (12 mL) se agregó NaHCO₃ (1.92 g, 22.9 mmol), seguido del peryodinano de Dess-Martin (DMP, 1.45 g, 3.43 mmol). Posteriormente, la reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se adicionó solución saturada acuosa de Na₂S₂O₃, solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (4:1 a 1:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.396 g (80%, 1.83 mmol) del aldehído **239** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = + 7.14$ (*c* 1.1, CHCl₃). IR (cm⁻¹): ν_{\max} 3512, 2934, 2897, 1775, 1724, 1389, 1184, 1103, 1037, 916; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (dd, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.54 (ddd, *J* = 7.6, 6.6, 4.0 Hz, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 7.3, 4.9, 4.1 Hz, 1H), 3.61 – 3.52 (m, 2H), 2.75 (ddd, *J* = 17.0, 7.3, 2.3 Hz, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 2H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.29 – 2.13 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 199.4, 176.8, 95.8, 80.9, 73.6, 64.1, 45.5, 28.4, 22.6, 15.0. MS (DART) *m/z* calculada para C₁₀H₁₇O₅ [M + H⁺]: 217.10760; encontrada: 217.10841.

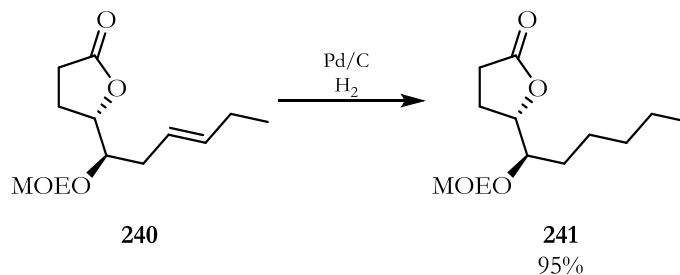
(*S*)-5-((*R,E*)-1-(Metoxietil)hex-3-en-1-il)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**240**).



A una suspensión de bromuro de trifenilpropil fosfonio (0.935 g, 2.42 mmol) en THF seco (24 mL) a 0 °C se adicionó lentamente *n*-BuLi (0.906 mL, solución 2.5 M en hexanos, 2.26 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 0.5 h. Posteriormente, una solución del aldehído **239** (0.350 g, 1.61 mmol) disuelto en THF (10 mL) fue transferido, vía cánula, al matraz de reacción. La reacción se dejó en agitación por 1.5 h adicionales. Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada acuosa de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (30:1 a 8:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.294 g (75%, 1.21 mmol) del alqueno **240** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = -3.90$ (c 1.4, CHCl₃). IR (cm⁻¹): ν_{max} 2935, 2883, 1779, 1459, 1344, 1180, 1104, 1041, 910; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.54 – 5.47 (m, 1H), 5.36 – 5.29 (m, 1H), 4.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.51 (ddd, $J = 7.9, 6.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.90 (ddd, $J = 7.6, 5.9, 3.3$ Hz, 1H), 3.58 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.59 (ddd, $J = 17.8, 10.2, 6.2$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 17.6, 10.3, 7.1$ Hz, 1H), 2.41 – 2.34 (m, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 2H), 2.19 – 2.13 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 177.4, 134.9, 123.0, 94.9, 80.9, 77.2, 63.7, 28.9, 28.5, 21.7, 20.7, 15.0, 14.1. MS (DART) m/z calculada para C₁₃H₂₃O₄ [M + H⁺]: 243.15963; encontrada: 243.16058.

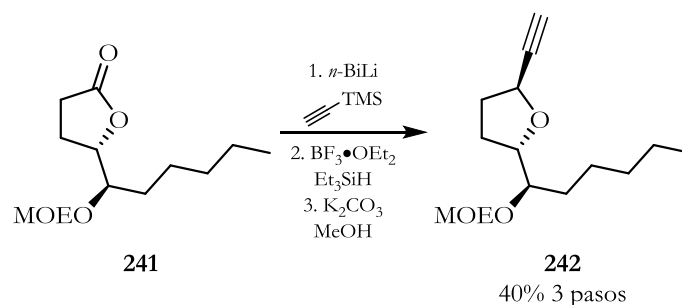
(*S*)-5-((*R*)-1-(Metoxietil)hexil)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**241**).



Una suspensión de alqueno **240** (0.250 g, 1.03 mmol) y Pd/C al 10% (0.025 g, 10% w/w) en metanol (10 mL) se agitó bajo atmósfera de H₂ por 4 h. Finalizada la reacción, se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (50:1 a 20:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.239 g (95%, 0.980 mmol) del alcano **241** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = + 6.01$ (c 1.43, CHCl_3) **IR** (cm^{-1}): ν_{max} 2930, 2867, 1779, 1461, 1418, 1180, 1103, 1037, 913; **^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)** δ 4.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.50 (ddd, $J = 7.9, 6.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J = 7.0, 5.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 2H), 2.57 (ddd, $J = 17.8, 10.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 17.8, 10.2, 7.5$ Hz, 1H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.57 – 1.50 (m, 1H), 1.44 – 1.37 (m, 2H), 1.33 – 1.26 (m, 5H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). **^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)** δ 177.5, 95.4, 81.6, 77.8, 63.8, 31.9, 31.0, 28.6, 25.2, 22.6, 21.7, 15.1, 14.1. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}^+]$: 245.17528; encontrada: 245.17561.

(2*S*,5*S*)-2-((*R*)-1-(Metoxietil)hexil)-5-ethiniltetrahidrofurano (242).

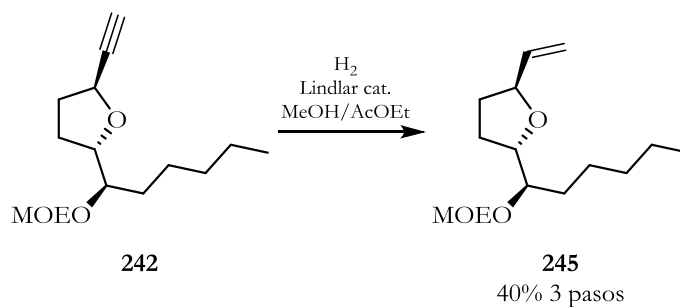


A una solución de etiniltrimetilsilano (0.370 mL, 2.61 mmol) en THF seco (8.2 mL) a -78 °C bajo atmósfera de N_2 se adicionó *n*-BuLi (0.916 mL, solución 2.5 M en hexanos, 2.29 mmol), la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por una hora. Posteriormente, la solución se enfrió a -60 °C y una solución de la lactona **241** (0.200g, 0.818 mmol) en THF seco (8.2 mL) se transfirió vía cánula al matraz. La reacción se agitó a -60 °C hasta el consumo total de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en diclorometano seco (8.2 mL) y se enfrió a -50 °C. Posteriormente, se adicionó trietilsilano (0.392 mL, 2.45 mmol), seguido por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.252 mL, 2.04 mmol, adicionados sobre 15 min). La mezcla de reacción se agitó por una hora, posteriormente la temperatura se llevó a -40 °C y se agitó por una hora más. Finalizada la reacción, se neutralizó la reacción con trietilamina y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se redisolvió en metanol (25 mL), seguido de la adición de K_2CO_3 (0.452 g, 3.27 mmol), y se agitó por 2 h. Finalizada la reacción, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (50:1 a 20:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.083 g (40% para tres pasos, 0.32 mmol) del tetrahidrofurano **242** como mezcla inseparable (7:1) de diastereoisómeros, como un aceite incoloro. Sólo el diastereoisómero mayoritario es descrito.

IR (cm^{-1}): ν_{max} 2929, 2867, 1461, 1343, 1102, 1036, 847. **^1H RMN (500 MHz, CDCl_3)** δ 4.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.53 (ddd, $J = 7.0, 5.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.90 (td, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 1H), 3.69 – 3.64 (m, 1H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 2.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.53 – 1.43 (m, 3H), 1.34 – 1.26 (m, 5H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz,

3H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 95.6, 84.1, 82.6, 78.5, 72.6, 68.2, 63.6, 33.6, 32.1, 26.5, 25.2, 22.8, 15.2, 14.8. MS (DART) m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 255.19602; encontrada: 255.19605.

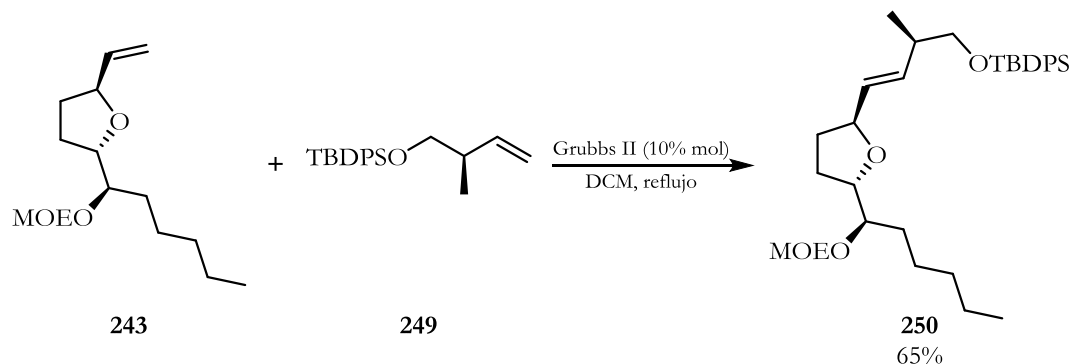
(2*S*,5*S*)-2-((*R*)-1-(Metoxietil)hexil)-5-viniltetrahidrofurano (**243**).



Una mezcla de alquino **242** (0.08 g, 0.314 mmol) y catalizador de Lindlar (0.008 g, 10% p/p) en metanol:acetato de etilo (3.2 mL, 1:1) se agitó bajo atmósfera de H_2 por 3 h. Finalizada la reacción, se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (50:1 a 20:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.076 g (95%, 0.298 mmol) del alqueno **243** como mezcla inseparable (7:1) de diastereoisómeros, como un aceite incoloro. Sólo el diastereoisómero mayoritario es descrito.

IR (cm^{-1}): ν_{max} 2930, 2869, 1462, 1103, 1038, 921. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.84 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.6$ Hz, 1H), 5.22 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.06 (dt, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.92 (ddd, $J = 9.5, 6.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.91 – 1.86 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 1.54 – 1.41 (m, 4H), 1.34 – 1.26 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 139.2, 115.4, 95.5, 81.7, 80.6, 78.9, 63.6, 32.11, 32.08, 26.5, 25.3, 22.8, 15.2, 14.2. MS (DART) m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 257.21167; encontrada: 257.21185.

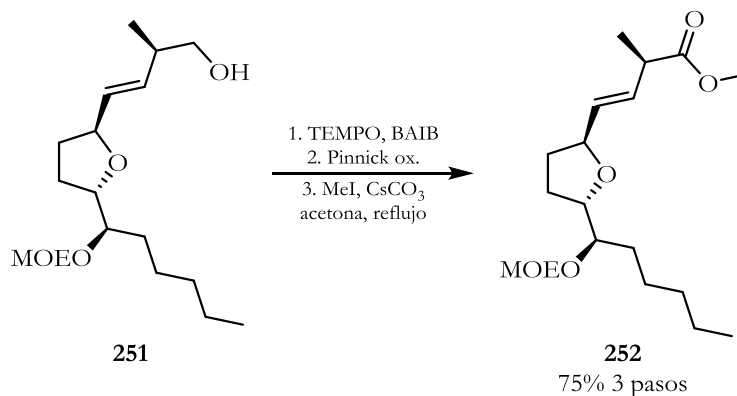
tert-Butil(((*R,E*)-4-((2*S,5S*)-5-((*R*)-1-(metoximetil)hexil)tetrahidrofuran-2-il)-2-metilbut-3-en-1-il)oxi)difenilsilano (**250**).



A una mezcla de los alquenos **243** (0.07 g, 0.273 mmol) y **249** (0.443 g, 1.36 mmol) se adicionó catalizador de Grubbs de segunda generación (10% mol, 0.023 g, 0.027 mmol) y se purgó con nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción fue disuelta con diclorometano seco (4.0 mL) y calentada a reflujo por 3 h. Finalizada la reacción, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (50:1 a 30:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.098 g (65%, 0.177 mmol) del alqueno **250** como mezcla inseparable (7:1) de diastereoisómeros, como un aceite incoloro. Sólo el diastereoisómero mayoritario es descrito.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 7.46 – 7.33 (m, 6H), 5.64 (dd, $J = 15.6, 6.3$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 15.6, 6.3$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.69 – 3.52 (m, 4H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 2.39 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.97 – 1.80 (m, 4H), 1.65 – 1.53 (m, 1H), 1.51 – 1.41 (m, 3H), 1.32 – 1.25 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 134.8, 134.0, 130.4, 129.6, 127.7, 95.5, 81.4, 80.7, 78.9, 68.5, 63.5, 38.8, 32.4, 32.1, 32.0, 27.0, 26.5, 25.3, 22.7, 19.4, 16.4, 15.2, 14.2.

(*R,E*)-4-((2*S*,5*S*)-5-((*R*)-1-(metoxietil)hexil)tetrahidrofuran-2-il)-2-metilbut-3-enoato de metilo (252).



A una solución de alcohol **251** (0.040 g, 0.127 mmol) en diclorometano (1.3 mL) se agregó TEMPO (2.0 mg, 0.012 mmol), seguido de bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB, 45.0 mg, 0.139 mmol). Posteriormente, la solución se agitó por 4 h a temperatura ambiente. Finalizada la reacción se adicionó solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se usó en la siguiente etapa.

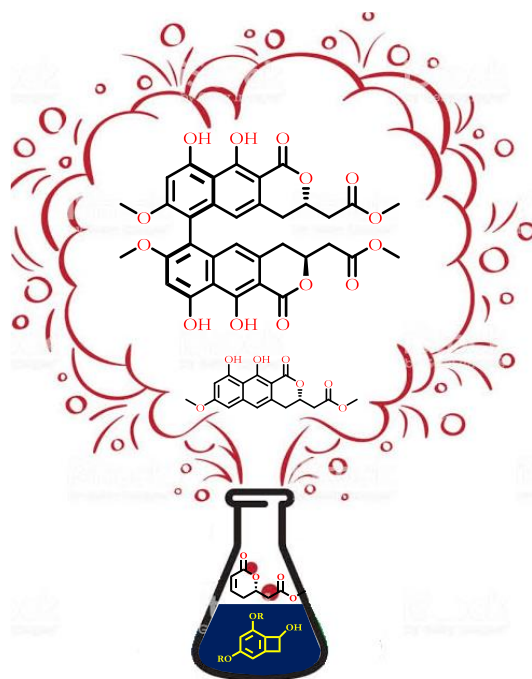
El crudo del aldehído se redisolvió en *t*-BuOH (2.5 mL), y se adicionó 2-metil-2-buteno al 95% (0.110 mL, 1.01 mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, una solución de NaClO_2 (86.2 mg, 0.763 mmol) y NaH_2PO_4 (96.4 mg, 0.763 mmol) en agua (0.8 mL) se agregó lentamente a la reacción (durante un periodo de 10 min). Después, la agitación se continuó por una hora adicional a temperatura ambiente. Finalizada la reacción se adicionó agua, se retiró el disolvente a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se usó en la siguiente etapa.

El crudo de reacción se disolvió en acetona (0.4 mL) y se adicionó Cs_2CO_3 (20.7 mg, 0.063 mmol) seguido de MeI (15.8 μL , 0.254 mmol). la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta el consumo total de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, se adicionó agua y se retiró el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en cromatografía de columna (20:1 a 8:1, hexano/acetato de etilo) obteniendo 0.033 g (75% para 3 pasos, 0.095 mmol) del éster **252** como mezcla inseparable (7:1) de diastereoisómeros, como un aceite incoloro. Sólo el diastereoisómero mayoritario es descrito.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (dd, $J = 15.4, 7.3$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 15.4, 6.8$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.91 (td, $J = 7.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.66 – 3.56 (m, 3H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 2H), 1.50 – 1.42 (m, 2H), 1.30 – 1.23 (m, 7H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

CAPÍTULO III

Aproximación a la síntesis total de la viriditoxina



1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La viriditoxina (**257**) es un policétido aislado inicialmente en 1971 por el Laboratorio de Investigación Regional del Norte (NRRL, por sus siglas en inglés) en Peoria Illinois, Estados Unidos, del hongo *Aspergillus viridinutans*.⁵⁶ Aunque inicialmente su estructura fue erróneamente asignada, 19 años después Kawai llevó a cabo la corrección de la misma.^{56b} Este compuesto ha mostrado bloquear la polimerización de la proteína FtsZ y poseer un amplio espectro de actividad antibiótica contra bacterias Gram-positivas.⁵⁷ Es importante destacar que la viriditoxina (**257**) no presenta citotoxicidad para levaduras o células humanas. Hasta la fecha, sólo una síntesis total ha sido reportada,⁵⁸ así como la síntesis total de su monómero,⁵⁹ la semiviriditoxina (**258**).

1.1 NAFTOPIRANONAS EN PRODUCTOS NATURALES

Las naftopiranonas son un pequeño grupo de metabolitos secundarios, extraídos en su mayoría de hongos, con importantes actividad biológica como antibacteriana⁵⁷ y antialérgica.⁶⁰ Algunos de los compuestos más representativos son la viriditoxina (**257**), su monómero la semiviriditoxina (**258**), su análogo estructural la semivioxantina (**259**) y el dímero de ésta, la vioxantina (**260**) (Figura 10).

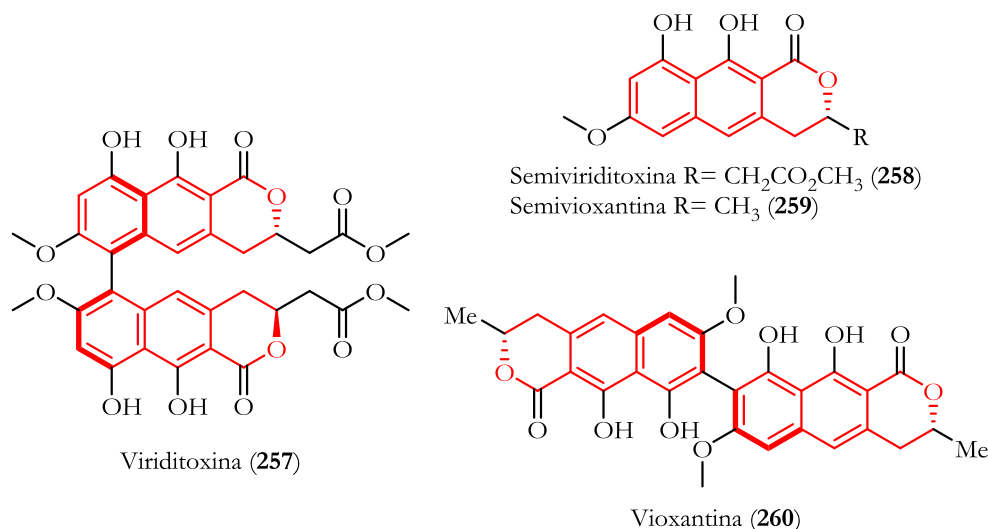


Figura 10. Naftopiranonas en productos naturales.

⁵⁶ a) Weisleder, D.; Lillehoj, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4705-4706. b) Suzuki, K.; Nozawa, K.; Nakajima, S.; Kawai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3180-3181.

⁵⁷ a) Wang, J.; Galgoci, A.; Kodali, S.; Herath, K. B.; Jayasuriya, H.; Dorso, K.; Vicente, F.; González, A.; Cully, D.; Bramhill, D.; Singh, S. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 44424-44428. b) Noh, T. H.; Sen, N.; Hong, J.; Lee, J. H.; Moon, H. R.; Jung, J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4970-4974.

⁵⁸ Park, Y. M.; Grove, C. I.; González-López, M.; Urganekar, S.; Fetting, J. C.; Shaw, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3730-3733.

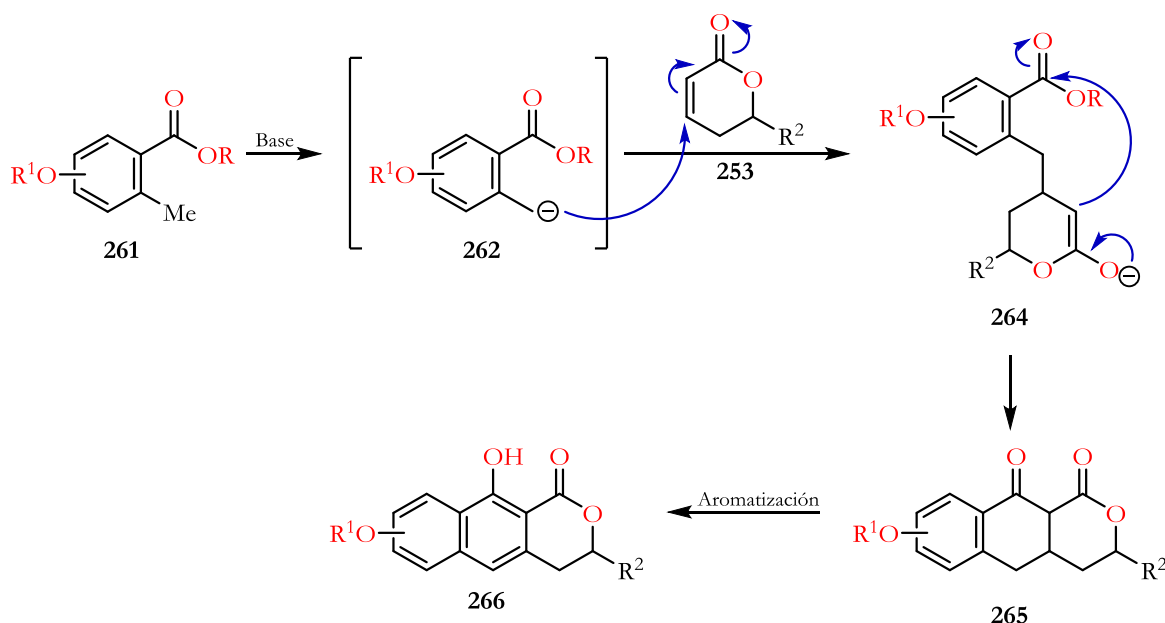
⁵⁹ Tan, N. P.H.; Donner, C. D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4007-4012.

⁶⁰ Zhang, Z.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6309-6313.

Por otro lado, debido al amplio espectro biológico presentado por esta clase de compuestos y los escasos métodos para acceder a dicho núcleo, se ha puesto gran enfoque en la síntesis de compuestos que contengan naftopiranonas en su estructura.

1.2 MÉTODOS SINTÉTICOS DE NAFTOPIRANONAS

Como se mencionó anteriormente, existen escasos métodos para el acceso a naftopiranonas. La metodología más conocida y usada consiste en una estrategia tándem Michael-Dieckmann/Claisen o también conocida como ciclación de Stauton-Weinreb,⁶¹ la cual consiste en la adición tipo Michael de un *orto*-toluato **261** sobre un carbonilo α,β -insaturado **263** (Esquema 68). El intermediario resultante **264** sufre una ciclación de tipo Claisen llevando al triciclo **255**, el cual en medio oxidante lleva a cabo la aromatización del sistema, para obtener así la naftopiranona **266**.



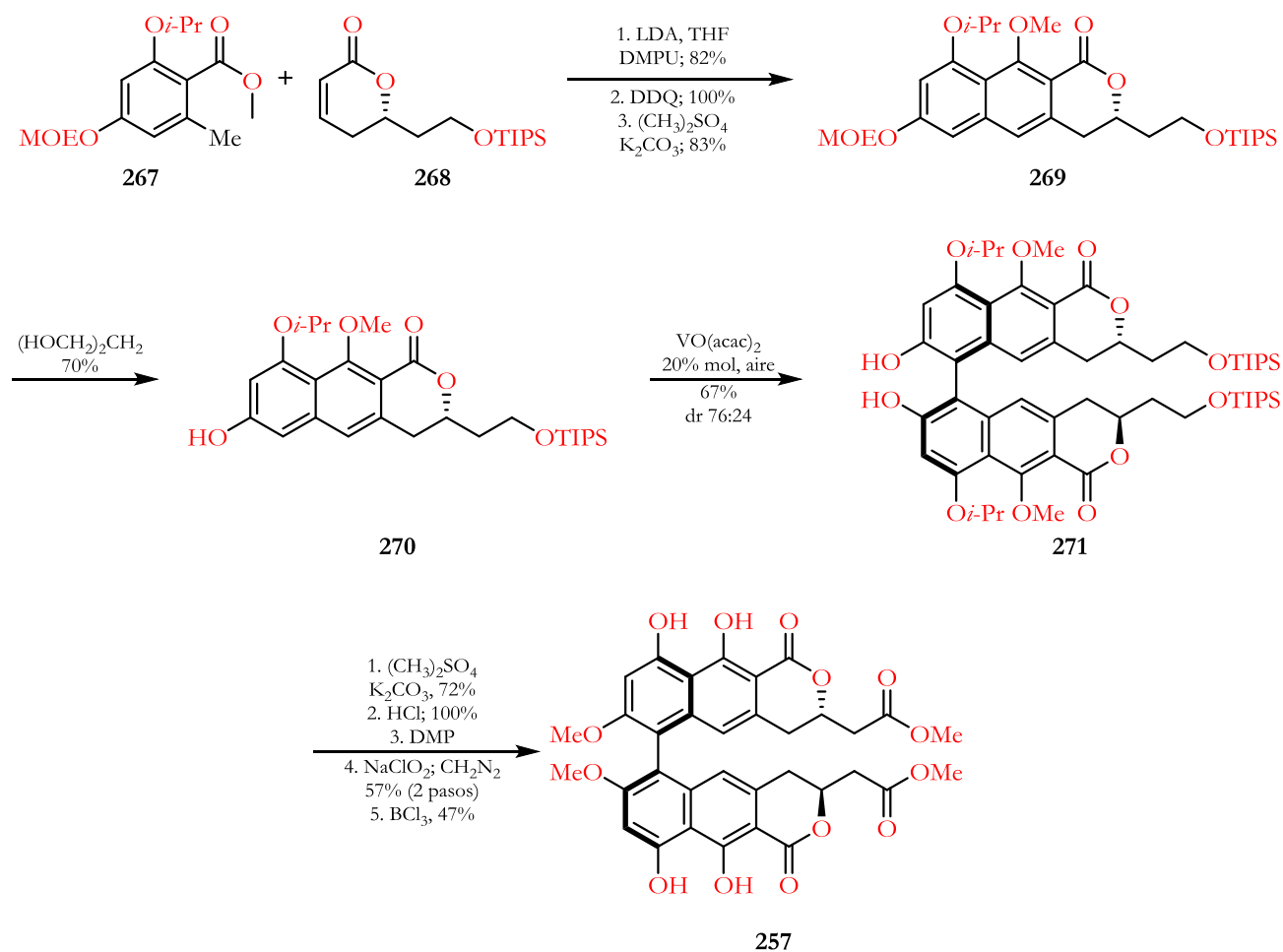
Esquema 68. Síntesis de naftopiranonas mediante la ciclación de Stauton-Weinreb.

1.3 SÍNTESIS PREVIAS DE LA VIRIDITOXINA

Hasta la fecha se ha reportado sólo una síntesis total de la viriditoxina (**257**), realizada por el grupo de Shaw, en el cual hacen uso de la reacción de Stauton-Weinreb para la construcción del núcleo base de la naftopiranona. Así, los autores parten del derivado del ácido orselínico (**267**) y de la lactona α,β -insaturada **268** que, mediante el tratamiento básico, posterior aromatización y protección del fenol

⁶¹ a) Donner, C. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3747-3773. b) Tan, N. P. H; Doner, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4160-4162.

formado, llevan a la naftopiranona **269**. La posterior desprotección selectiva del grupo EOM seguida del acoplamiento mediado por vanadio lleva al dímero **271**, que posee en su estructura la mayor parte de los átomos presentes en el producto natural. Finalmente, la protección de los fenoles libres, desprotección del grupo TIPS, oxidación al correspondiente aldehído seguida de una segunda oxidación al respectivo ácido y esterificación del mismo, y finalmente la desprotección de los grupos isopropilo y metilo llevan a la viriditoxina (**257**) (Esquema 69).⁵⁸



Esquema 69. Síntesis de la viriditoxina (**257**) por el grupo de Shaw.

1.4 TRABAJO PREVIO REALIZADO EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha trabajado con benzociclobutenoles como intermediarios clave en reacciones de tipo Diels-Alder en la síntesis total de productos naturales.^{62,63} La

⁶² León-Rayo, David. F. Nueva reacción intermolecular de yodolactonización radicalaria y síntesis total de la (-)-lasionectrina. Tesis doctoral, Universidad Nacional Autónoma de México, Posgrado en Ciencias Químicas, 2016.

preparación de este tipo de intermediario normalmente implica una reacción [2+2] formal entre un bencino (e.g. **275**), preparado por medio de los métodos usuales (a partir de **272-274**, entre otros),⁶⁴ y un cetal como **276a-b** o un etileno dihalogenado como **276c**. El intermediario resultante (**277**) es posteriormente hidrolizado y reducido para generar el benzociclobutenol **279**.^{64b,65} Por otro lado, el benzociclobutenol **279** también puede ser construido de forma directa mediante la reacción del bencino **275** y un enolato como **278**, que es preparado *in-situ* por la fragmentación de THF en presencia de *n*-BuLi (Esquema 70a).⁶⁶

Adicionalmente, se han reportado reacciones de tipo intramolecular como es el caso del halobenceno **280**, que en presencia de un catalizador de paladio o *n*-BuLi (según sea el sustituyente del carbonilo) y la subsecuente reducción llevan al benzociclobutenol **279**.⁶⁷ De igual forma, se ha hecho uso de la apertura intramolecular de óxidos de estireno mediada por *n*-BuLi y MgBr₂, como es el caso del epóxido **281** (Esquema 70a).⁶⁸

Como se mencionó anteriormente, los benzociclobutenoles se han utilizado frecuentemente como sintones en reacciones de tipo Diels-Alder. Para ello, normalmente se ha hecho uso de la apertura térmica, proceso que es muy conocido desde los años 60s, en el cual el calentamiento del benzociclobutenol propicia una apertura electrocíclica conrotatoria en un (*E*)-dieno **282** (también conocido como *orto*-quinodimetano).⁶⁹ El dieno **282** puede ser atrapado con dienófilos como acrilatos **283a**, maleatos o fumaratos **283b**, o aldehídos **285**, entre otros (Esquema 70b).⁷⁰

⁶³ Carrillo-López, Mónica M. Estudio sintético para la 5-hidroxi aloína. Tesis maestrante, UNAM, Posgrado en Ciencias Químicas, 2019.

⁶⁴ a) Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550-3577. b) Wu, C.; Shi, F. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 116-125. c) Hosoya, T.; Hasegawa, H.; Kuriyama, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, 177-179.

⁶⁵ a) Stevens, R. V.; Bisacchi, G. S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2393-2396. b) Azadi-Ardakani, M.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5939-5952.

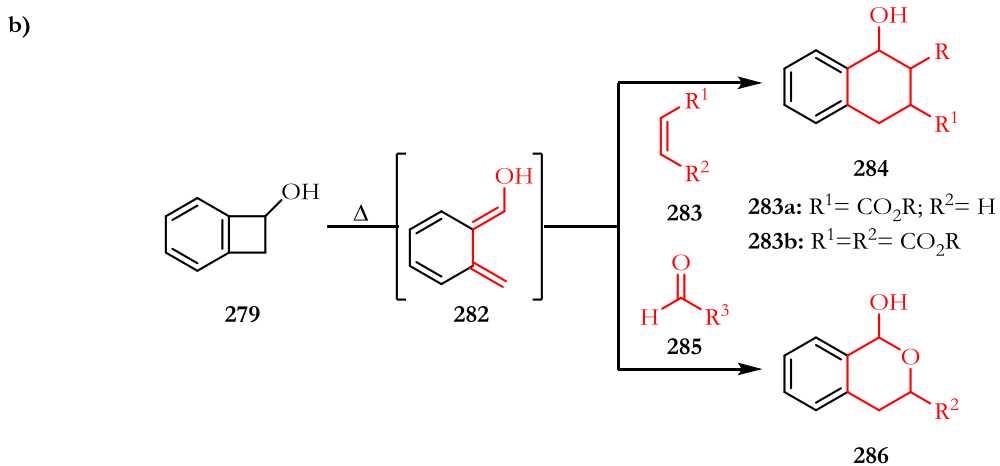
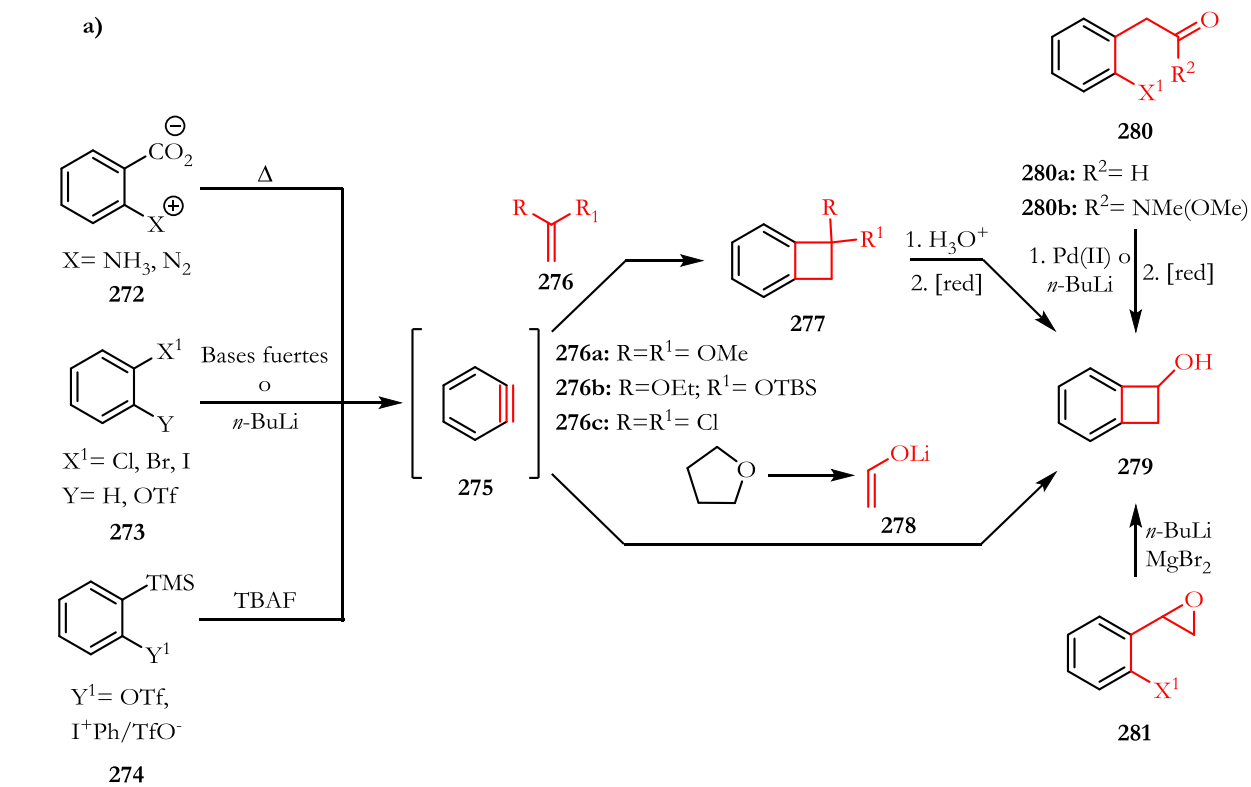
⁶⁶ a) Kraus, G. A.; Wu, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 569-572. b) Chen, P. H.; Savage, N. A.; Dong, G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4136-4146.

⁶⁷ a) Álvarez-Bercedo, P.; Flores-Gaspar, A.; Correa, A.; Martín, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 466-467. b) Aidhen, I. S.; Ahuja, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5431-5432.

⁶⁸ a) Dhawan, K. L.; Gowland, B. D.; Durst, T. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 924-926. b) Jung, M. E.; Yuk-Sun, P.; Mansuri, M. M.; Speltz, L. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *7*, 1087-1105. c) Kohyama, A.; Koresawa, E.; Tsuge, K.; Matsuya, Y. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6205-6208.

⁶⁹ a) Klundt, I. L. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 471-487. b) Sadana, A. K.; Saini, R. K.; Billups, W. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1539-1602.

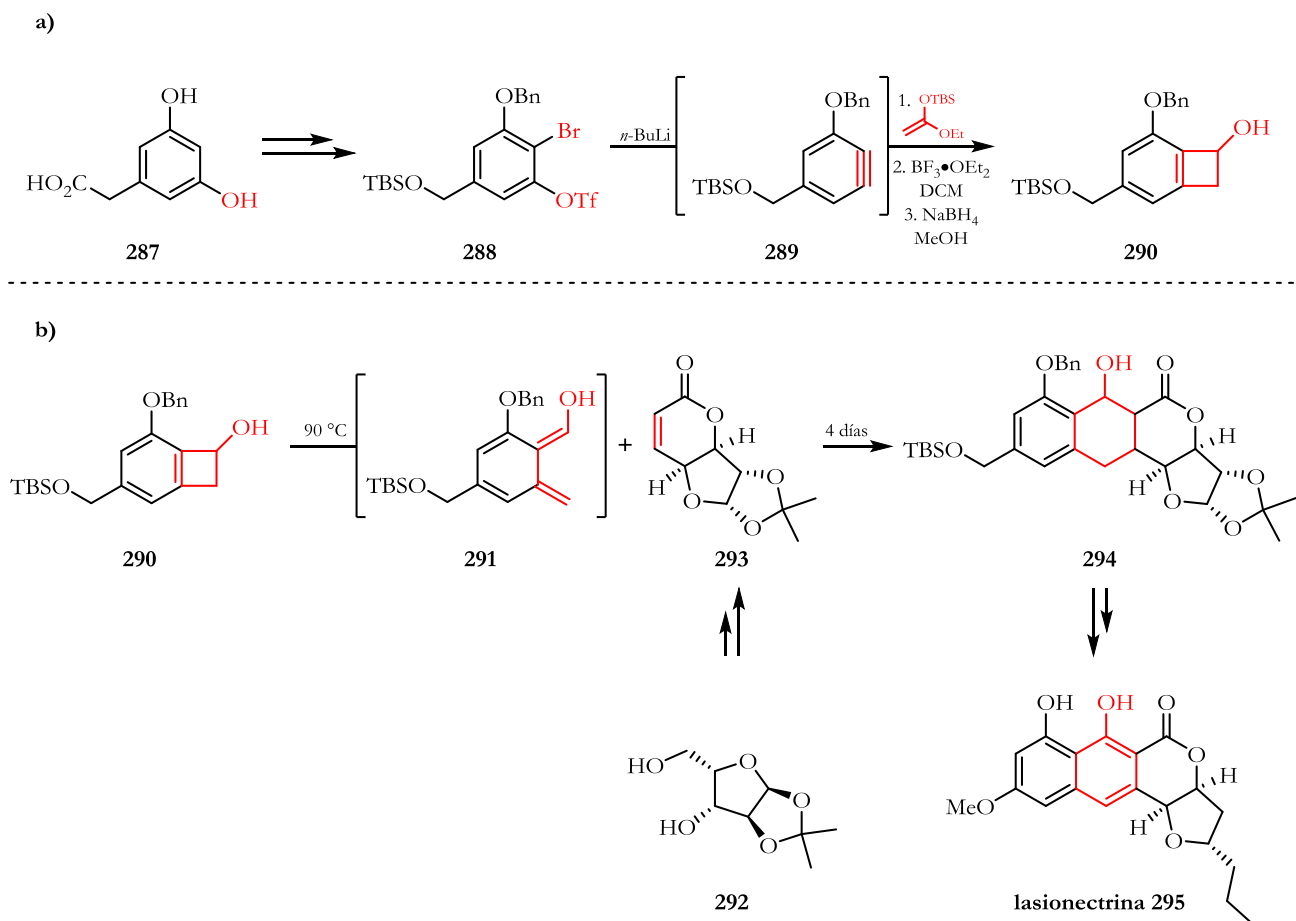
⁷⁰ a) Charlton, L. J.; Koh, K.; Plourde, L. G. *Tetrahedron* **1989**, *30*, 3279-3282. b) Fitzgerald, J. J.; Pagano, A. R.; Sakoda, V. M.; Olofson, R. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4117-4121.



Esquema 70. a) Métodos comunes para la construcción de benzociclobutenoles. b) Apertura térmica y reacción de Diels-Alder de benzociclobutenoles.

Por otro lado, en nuestro grupo de trabajo se han sintetizado derivados del benzociclobutenol partiendo del ácido **287**, que mediante una serie de transformaciones llevó al *orto*-bromotriflato **288**. Posteriormente, el tratamiento de **288** con $n\text{-BuLi}$ generó el bencino intermediario **289** que en presencia de un enolato, mediante una reacción [2+2] formal, condujo al benzociclobutenol **290** (Esquema 71a).^{64c}

El benzociclobutenol **290** fue usado como intermediario clave en la síntesis de la (-)-lasionectrina (**295**), para la cual se llevó a cabo la construcción del pentaciclo **294** mediante una reacción de tipo Diels-Alder entre el dieno **291**, derivado del benzociclobutenol **290** y la lactona **293**. De esta forma, se accedió al pentaciclo **284** con un 75% de rendimiento con base en la materia prima recuperada, pero desafortunadamente, la transformación de **294** hasta la lasionectrina (**295**) presentó muchas complicaciones, impidiendo finalizar la síntesis planteada (Esquema 71b).⁶²



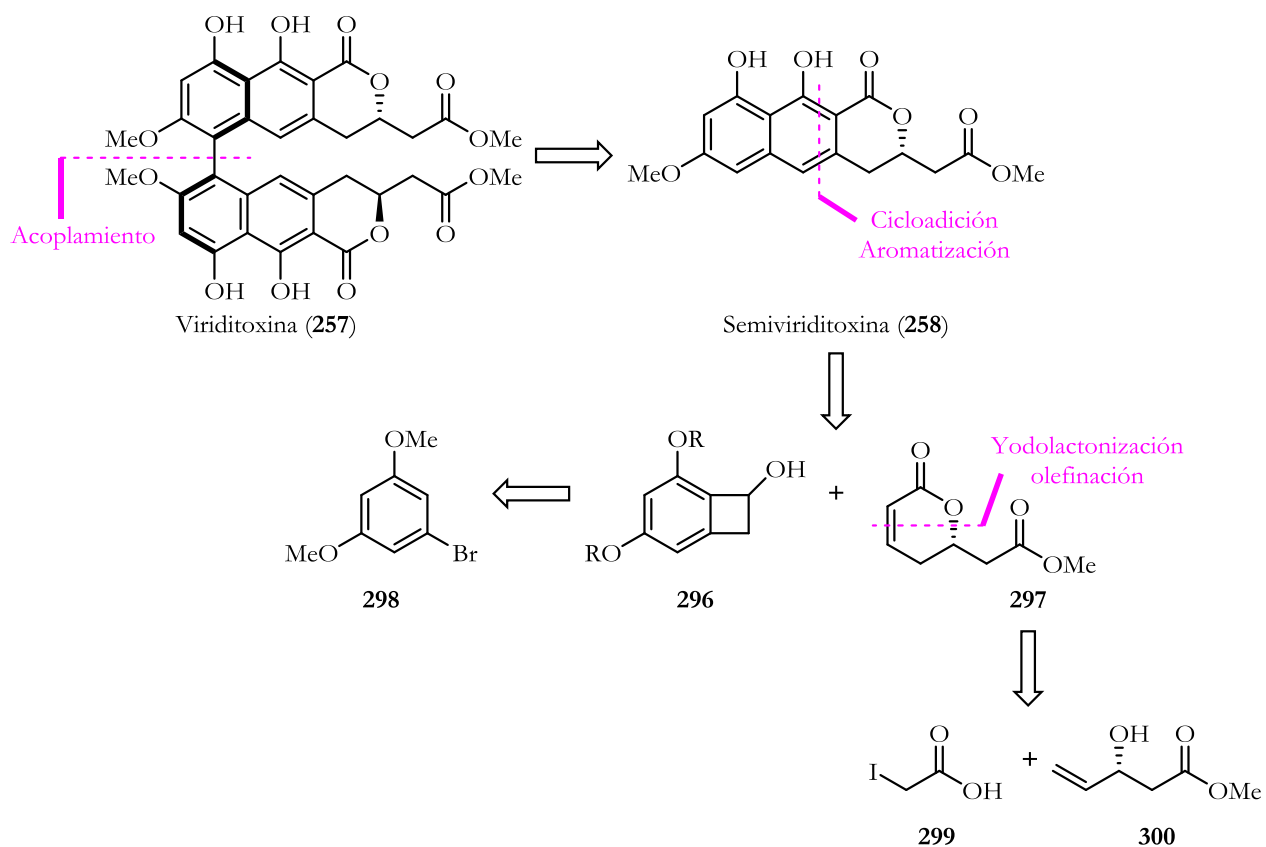
2. OBJETIVOS

- Llevar a cabo una aproximación a la síntesis total de la viriditoxina (**257**), haciendo uso de un benzociclobutenol como intermediario clave en una reacción de tipo Diels-Alder.

3. PROPUESTA SINTÉTICA

Teniendo en cuenta los resultados previos de nuestro grupo de trabajo y debido a la importancia sintética y biológica que han presentado las bisnaftopiranonas, en el presente proyecto se planteó la síntesis total de la viriditoxina (**257**), empleando como reacciones clave la cicloadición de benzociclobutenoles y el acoplamiento oxidativo de naftopiranonas.

El análisis retrosintético se presenta en el Esquema 72, en el cual la viriditoxina (**257**) provendría de su monómero la semiviriditoxina (**258**) mediante un acoplamiento oxidativo. Por otro lado, la semiviriditoxina (**258**) se ensamblaría mediante la cicloadición/aromatización entre el benzociclobutenol **296** y la lactona α,β -insaturada **297**. A su vez, el benzociclobutenol **296** se prepararía del bromobenceno **298** y la lactona **297** provendría de la yodolactonización y posterior olefinación entre el alcohol alílico **300** y el ácido yodoacético **299** (Esquema 72).

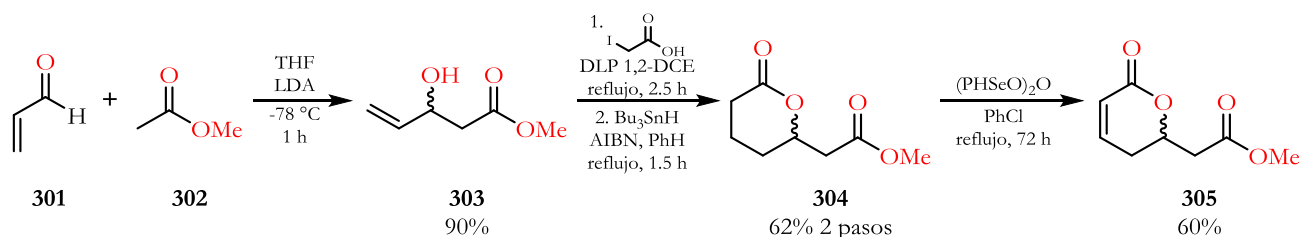


Esquema 72. Análisis retrosintético para la viriditoxina (257).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Síntesis de la lactona α,β -insaturada **305**.

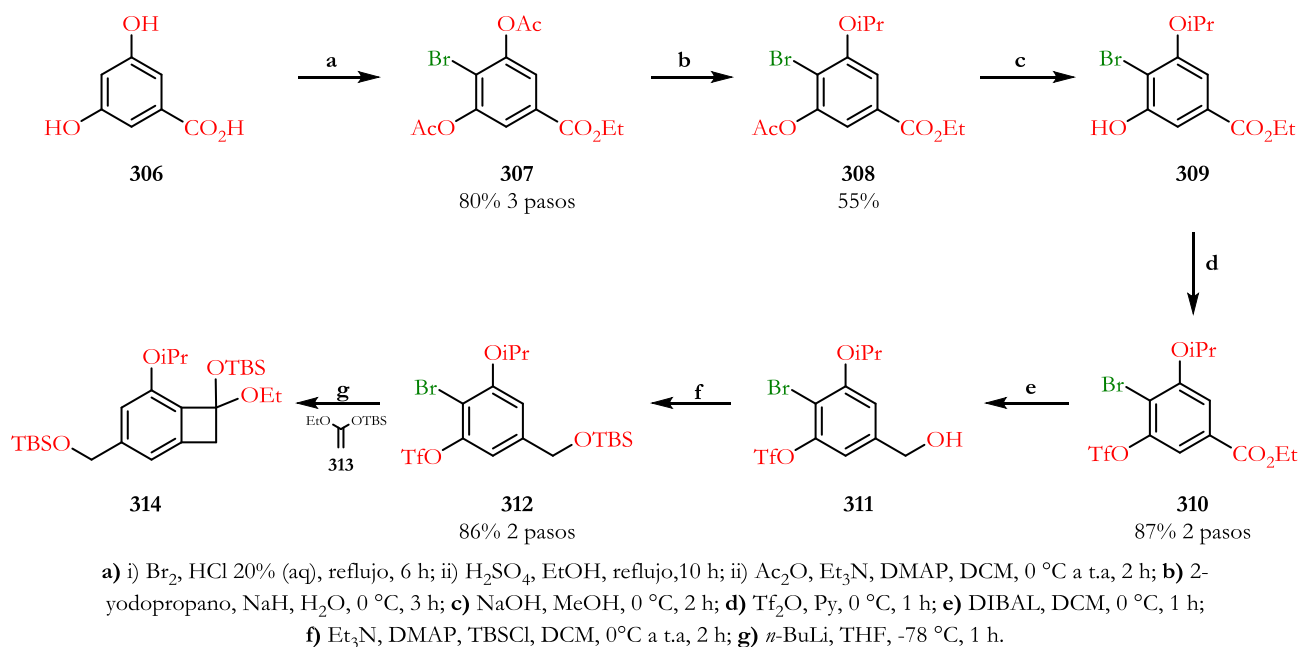
Para la síntesis de la lactona **305**, inicialmente se sintetizó el alcohol alílico **303**, mismo que se construyó a partir de la adición del enolato derivado del acetato de metilo **302** sobre la acroleína (**301**) para generar así el alcohol alílico **303** en 90% de rendimiento. La posterior yodolactonización del alcohol alílico **303** con ácido yodoacético, seguida de la reducción con Bu_3SnH y AIBN llevó a la lactona **304** con un 62% de rendimiento para los dos pasos de reacción. Finalmente, el tratamiento de la lactona **304** con el anhídrido bencenselenínico en clorobenceno a reflujo ($\approx 140^\circ\text{C}$) llevó a la correspondiente lactona α,β -insaturada **305** con un 60% de rendimiento (Esquema 73).



Esquema 73. Síntesis de la lactona α,β -insaturada **305**.

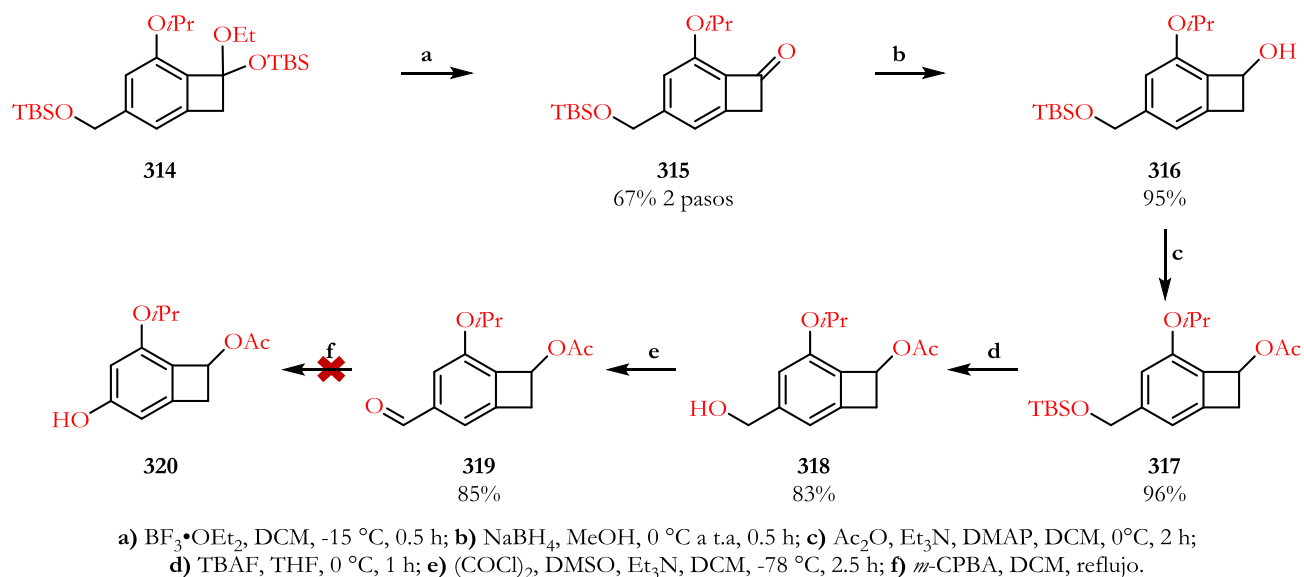
4.2 Síntesis del acetato de benzociclobutilo **319**.

En este punto, vale resaltar que las rutas exploradas para la síntesis de los ciclobutenoles usados se realizaron en colaboración con el Dr. David F. León Rayo. Con la lactona α,β -insaturada en mano, se procedió a sintetizar el benzociclobutenol necesario para la reacción de tipo Diels-Alder. Para esto, se partió del ácido **306** que fue inicialmente bromado, esterificado y finalmente acetilado para obtener el éster **307** con un 80% de rendimiento para los tres pasos. Posteriormente, se llevó a cabo una monodesprotección/reprotección selectiva para generar el éster **308** en 55% de rendimiento. Éste a su vez se sometió a una desprotección del grupo acetilo restante para obtener el fenol **309**. La posterior formación del triflato con anhídrido trifílico, reducción del éster y protección final del alcohol bencílico con TBSCl llevó a **312** con rendimientos mayores al 85% para cada paso. El subsiguiente tratamiento de **312** con *n*-BuLi en presencia del enolato **313**, permitió la formación del cetral del benzociclobuteno **314**, el cual sin previa purificación fue sometido a la siguiente reacción (Esquema 74).



Esquema 74. Síntesis del cetal del benzociclobuteno **314**.

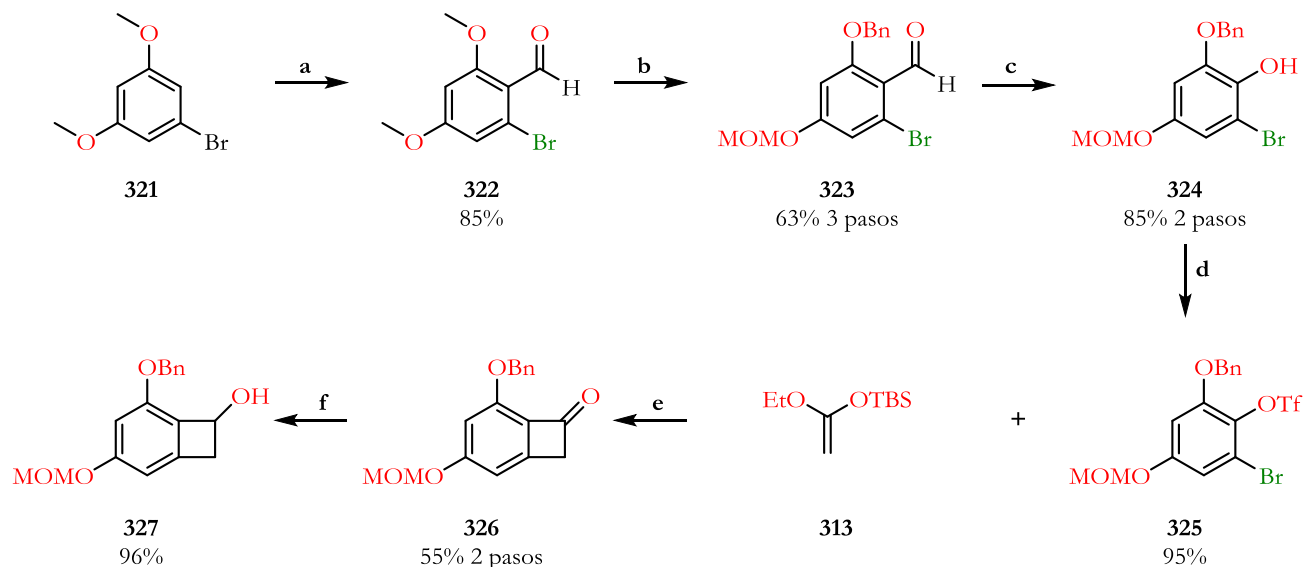
El cetal **314** fue posteriormente hidrolizado con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para generar la benzociclobutenona **315** con un 67% de rendimiento para los dos pasos. La posterior reducción y protección del alcohol formado llevó al acetato de benzociclobutilo **317** con excelentes rendimientos. Finalmente, la desprotección del grupo TBS y oxidación del alcohol bencílico llevó al aldehído **319**, restando llevar a cabo una reacción de tipo Baeyer-Villiger para acceder al ciclobuteno deseado. Desafortunadamente, al llevar a cabo la reacción en las condiciones típicas (*m*-CPBA en diclorometano), no se observó formación alguna del producto deseado recuperando la materia de partida. Adicionalmente, se probaron algunas variantes de dicha reacción, como el uso de peróxido de hidrógeno en metanol con ácido sulfúrico catalítico, y peróxido de hidrógeno en THF con ácido bórico y ácido sulfúrico catalítico. Sin embargo, en ninguno de los casos anteriores fue posible acceder al producto deseado, observando en su lugar materia prima o descomposición (Esquema 75).



Esquema 75. Síntesis del acetato de benzociclobutilo **320**.

4.3 Síntesis del benzociclobutenol **327**.

Debido a los problemas observados para acceder al benzociclobutenol requerido y al gran número de pasos necesarios, se decidió replantear la ruta para acceder a dicho compuesto. Para ello, se partió del bromobenceno **321** comercial, que mediante una formulación de Vilsmeier-Haack llevó al benzaldehído **322** en un 85% de rendimiento. Seguidamente, se llevó a cabo una desprotección de los metoxilos con BBr_3 , generando el respectivo difenol, que posteriormente fue reprottegido diferenciadamente para obtener así el benzaldehído **323** con un 63% de rendimiento para los tres pasos. Posteriormente, se llevó a cabo un reordenamiento de Baeyer-Villiger del benzaldehído **323** para generar el fenol **324** con un 85% para los dos pasos de reacción. La subsiguiente protección del fenol con anhídrido trifílico llevó al *ortho*-bromotriplato **325**, clave en la reacción [2+2] formal, con un 95% de rendimiento. Finalmente, el tratamiento de **325** con *n*-BuLi en presencia del enolato **313**, seguido de la hidrólisis del cetal formado, llevó a la benzociclobutenona **326**, que fue reducida con NaBH_4 para obtener finalmente el benzociclobutenol deseado **327** con un 96% de rendimiento (Esquema 76).

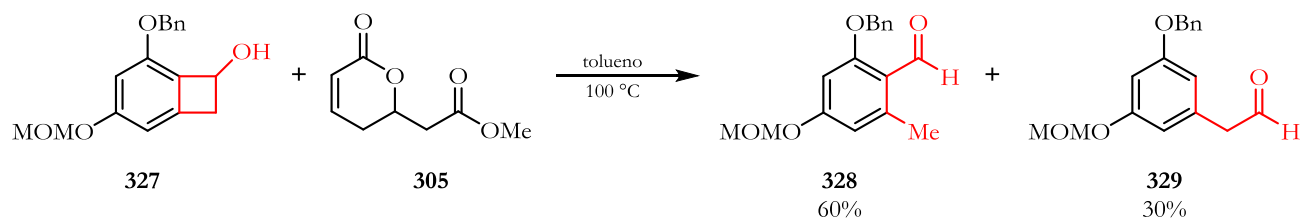


- a) POCl_3 , DMF, 0 °C, 0.5 h, después 100 °C, 4 h, después H_2O , 16 h; b) i) BBr_3 , DCM, -78 °C, 0.5 h, después t.a., 20 h; ii) K_2CO_3 , MOMCl, acetona, t.a., 10 h; iii) K_2CO_3 , BnBr, acetona, reflujo, 3 h; c) i) *m*-CPBA, DCM, reflujo, 2 h; ii) NaHCO_3 , MeOH/ H_2O , 70 °C, 4 h; d) DIPEA, TiF_4 , DCM, -78 °C, 1 h; e) i) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 1 h; ii) TBAF, THF, 0 °C, 1 h; f) NaBH_4 , MeOH, 0 °C a t.a., 0.5 h.

Esquema 76. Síntesis del benzociclobutenol **327**.

4.4 Reacción de cicloadición 4+2.

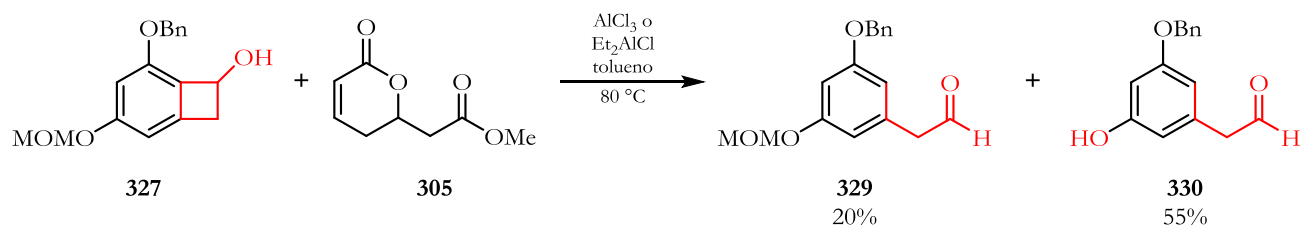
Con los sustratos requeridos para la reacción de tipo Diels-Alder se procedió a la estandarización de dicha reacción. Para esto, inicialmente se calentó a 100 °C una mezcla de la lactona **305** y el benzociclobutenol **327** en tolueno. Para nuestra sorpresa, la reacción no llevó al producto deseado y en su lugar se observaron los aldehídos **328** y **329** (Esquema 77).



Esquema 77. Reacción de cicloadición entre el benzociclobutenol **317** y la lactona **295**.

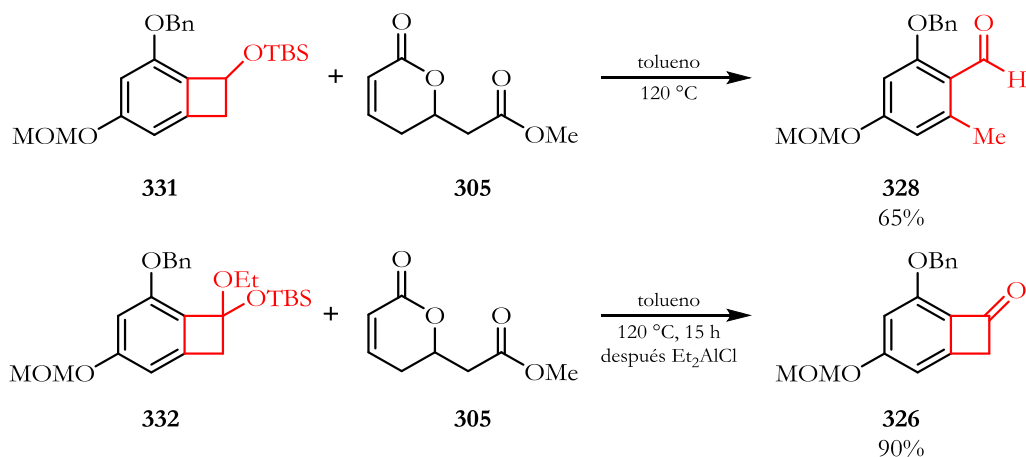
La obtención de los aldehídos **328** y **329** indica que el benzociclobutenol sí llevó a cabo la apertura electrocíclica, pero que la cicloadición no se realizó. Este resultado lo atribuimos a la baja reactividad de la lactona ante reacciones de tipo pericíclicas. Con esta premisa, se llevó a cabo un nuevo ensayo en el cual se adicionaron diferentes ácidos de Lewis con el fin de activar la lactona ante la reacción de Diels-

Alder. Sin embargo, a pesar de esta modificación, tampoco fue posible acceder al producto deseado, observando nuevamente en su lugar la apertura del benzociclobutenol en el aldehído **329** y su derivado desprotegido **330** (Esquema 78).



Esquema 78. Reacción de cicloadición activando la lactona **305**.

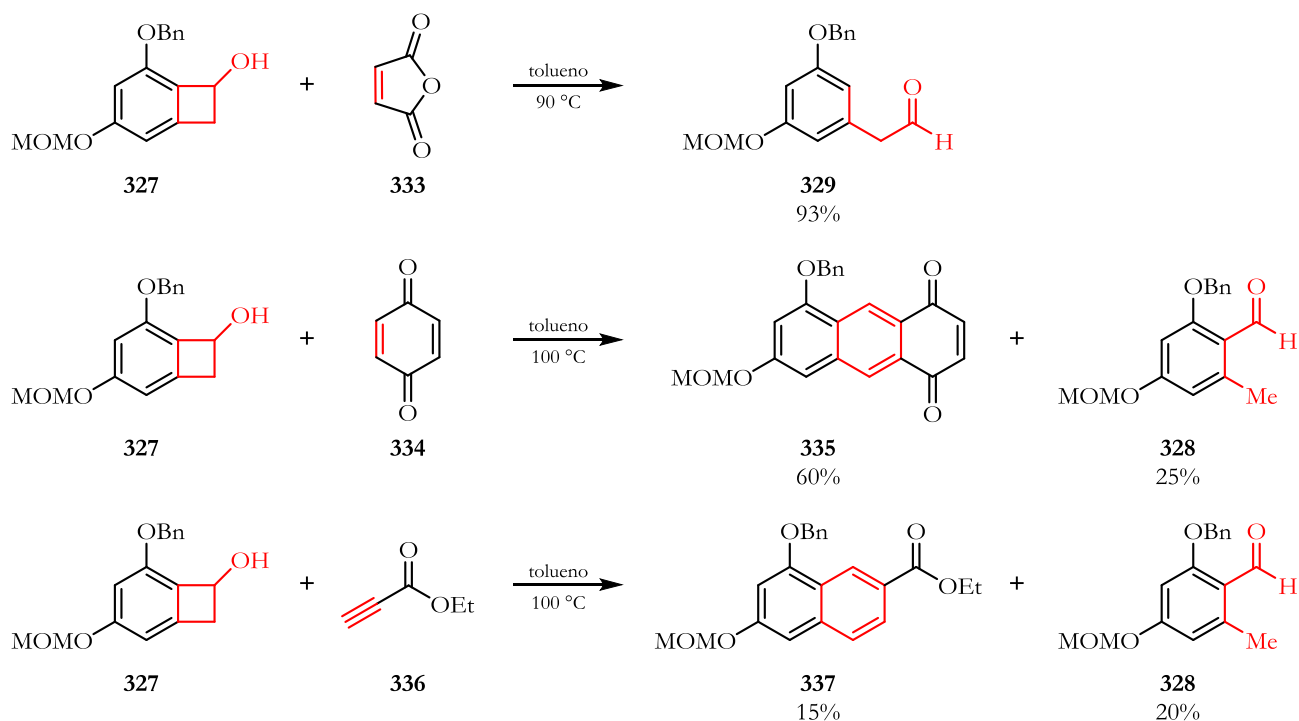
En vista de los resultados obtenidos, se consideró llevar a cabo la protección del benzociclobutenol **327** con el fin de evitar la formación de los correspondientes aldehídos. Sin embargo, cuando el compuesto sililado **331** fue tratado en las condiciones previas, se observó una vez más el aldehído **328**. Por otro lado, cuando se empleó el acetal **332** como precursor del dieno, se observó únicamente la generación de la benzociclobutenona **326**, presumiblemente por la acción del ácido de Lewis añadido (Esquema 79).



Esquema 79. Reacción de cicloadición entre los derivados protegidos del benzociclobutenol **327** y la lactona **305**.

Con la hipótesis de que el calentamiento en estas reacciones fuese la causante de la formación preferente de los aldehídos mencionados, se decidió realizar algunos experimentos a baja temperatura.⁷¹ Para esto, en primer lugar se trató el benzociclobutenol **327** con *n*-BuLi a -35°C con el fin de generar la especie reactiva **327a**, que posteriormente se hizo reaccionar con la lactona **305** previamente activada con un

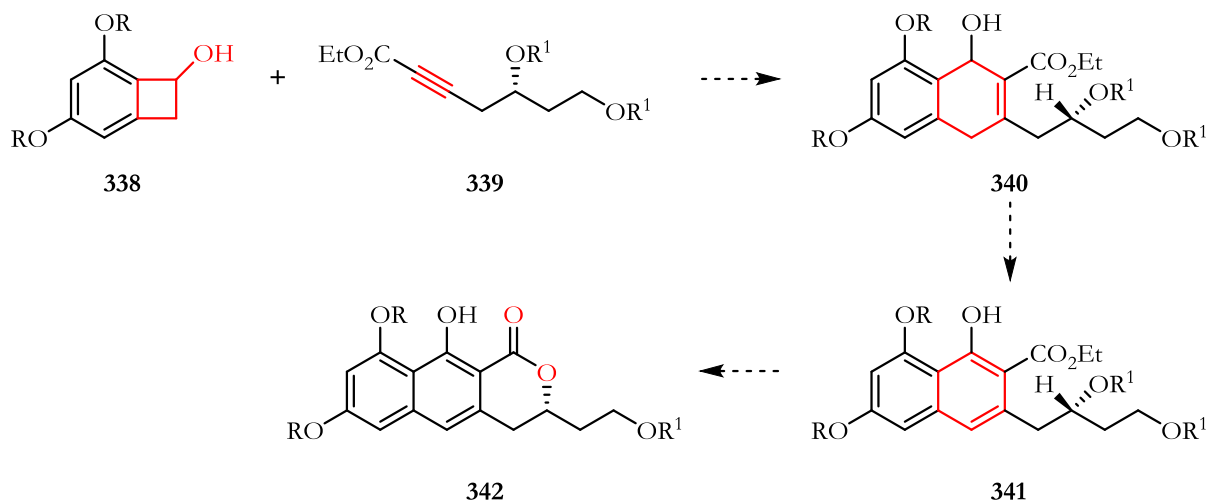
⁷¹ a) García, G. P.; Novillo, C.; Fernández, R. M.; Aguilar, E. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 564-571. b) Shaw, S. J. *Synthetic Commun.* **2007**, *37*, 4183-4189.



Esquema 81. Reacción de cicloadición entre el benzociclobutenol **327** y diferentes dienófilos.

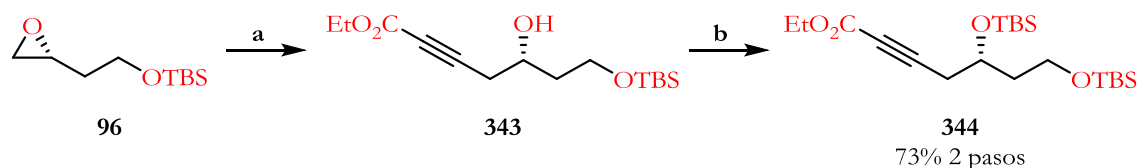
4.5 Modificación de la ruta sintética.

Basados en los resultados observados en los últimos ensayos y en la baja reactividad de la lactona α,β -insaturada **305** ante reacciones de cicloadición, se resolvió redireccionar la síntesis del dienófilo. Así, se decidió sintetizar un alquino disustituido que poseyera los átomos necesarios para acceder a la naftopiranona en posteriores reacciones (Esquema 82).



Esquema 82. Nueva propuesta sintética para acceder al núcleo de la naftopiranonas 342.

Para la síntesis del nuevo dienófilo, se partió del epóxido **96** previamente sintetizado (ver capítulo I), el cual se hizo reaccionar con propiolato de etilo y *n*-BuLi, seguido de la protección del alcohol formado, para obtener así el alquino **344** en 73% de rendimiento para los dos pasos (Esquema 83).⁷²

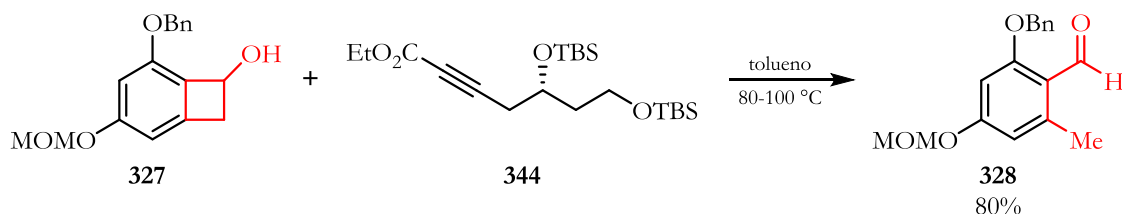


- a) *n*-BuLi, propiolato de etilo, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, THF, -78°C a 0°C , 2 h;
 b) Imidazol, DMAP, TBSCl, DCM, 0°C a t.a., 2 h.

Esquema 83. Síntesis del alquino 344.

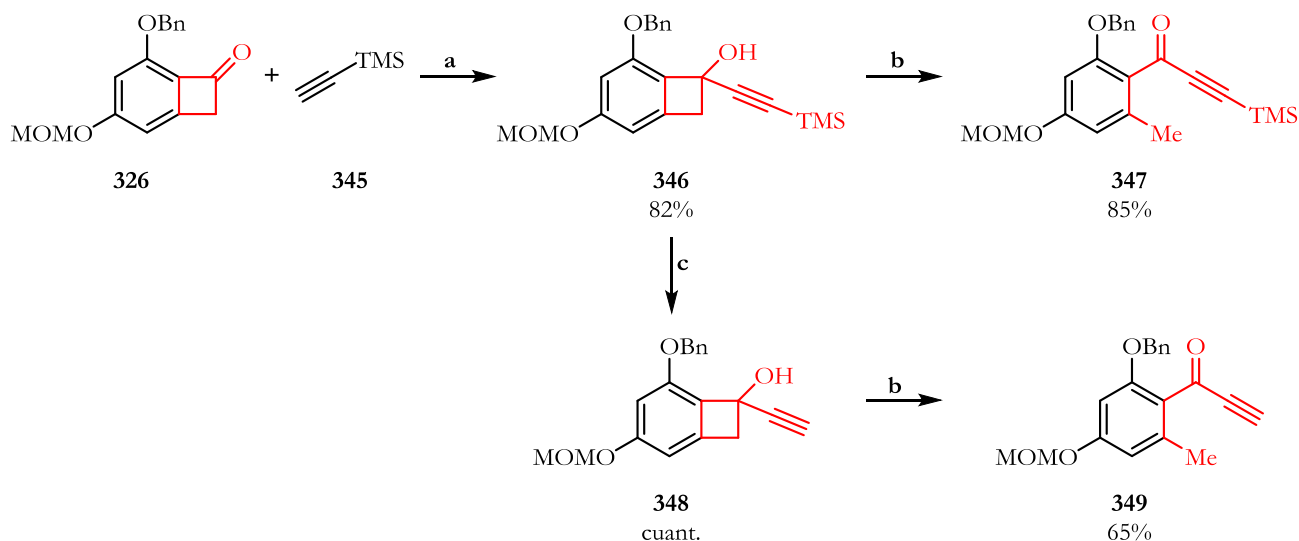
Con el alquino **344** en mano, se llevó a cabo la reacción de cicloadición con el correspondiente benzociclobutenol **327**. Desafortunadamente, la reacción no procedió, observando únicamente como producto la apertura del benzociclobutenol en el aldehído **318** anteriormente observado (Esquema 84).

⁷² Takamura, H.; Kodonaga, Kodonaga, Y.; Yamano, Y.; Han, C.; Kadota, I.; Uemura, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7449-7456.



Esquema 84. Reacción de cicloadición entre el benzociclobutenol **327** y el alquino **344**.

Con la infortuna del ensayo anterior, se decidió intentar nuevamente dicha reacción pero ahora de forma intramolecular,⁷³ para lo cual se hicieron algunos ensayos modelo, haciendo reaccionar inicialmente la benzociclobutenona **326** con el acetiluro derivado de **345** y así obtener el alcohol propargílico **346**, que posteriormente se calentó en tolueno a 100 °C (Esquema 85). Desafortunadamente, sólo observamos la formación de la cetona **347**, resultado que atribuimos inicialmente al impedimento estérico del grupo TMS. Para descartar esta hipótesis, realizamos la remoción del grupo TMS y así obtener el alcohol propargílico **348**, que posteriormente se llevó a calentamiento en tolueno a 100 °C, observando únicamente la formación de la cetona **349** (Esquema 85). Este resultado nos hace suponer que el problema para que se realice la cicloadición era la geometría lineal del alcohol propargílico.^{71a}

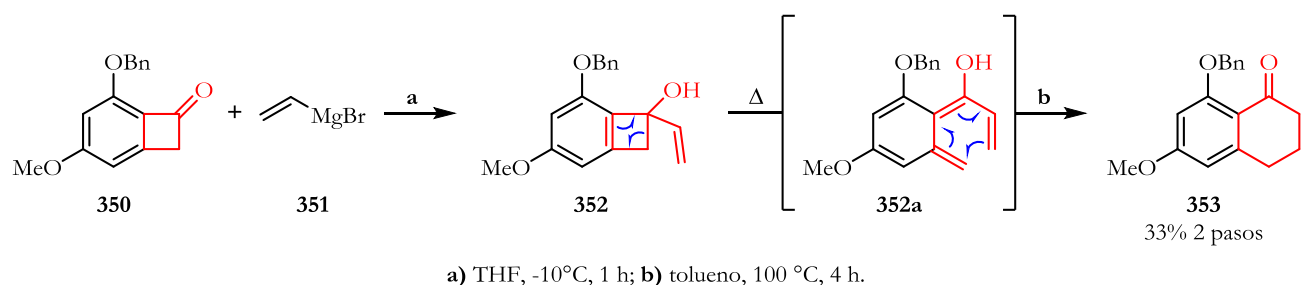


a) *n*-BuLi, THF, -78 °C a t.a., 1 h, después **326**, -78 °C, 1 h; b) tolueno, 100 °C, 4 h;
c) K₂CO₃, MeOH, t.a., 2 h.

Esquema 85. Reacción de cicloadición intramolecular de los alquinos **346** y **348**.

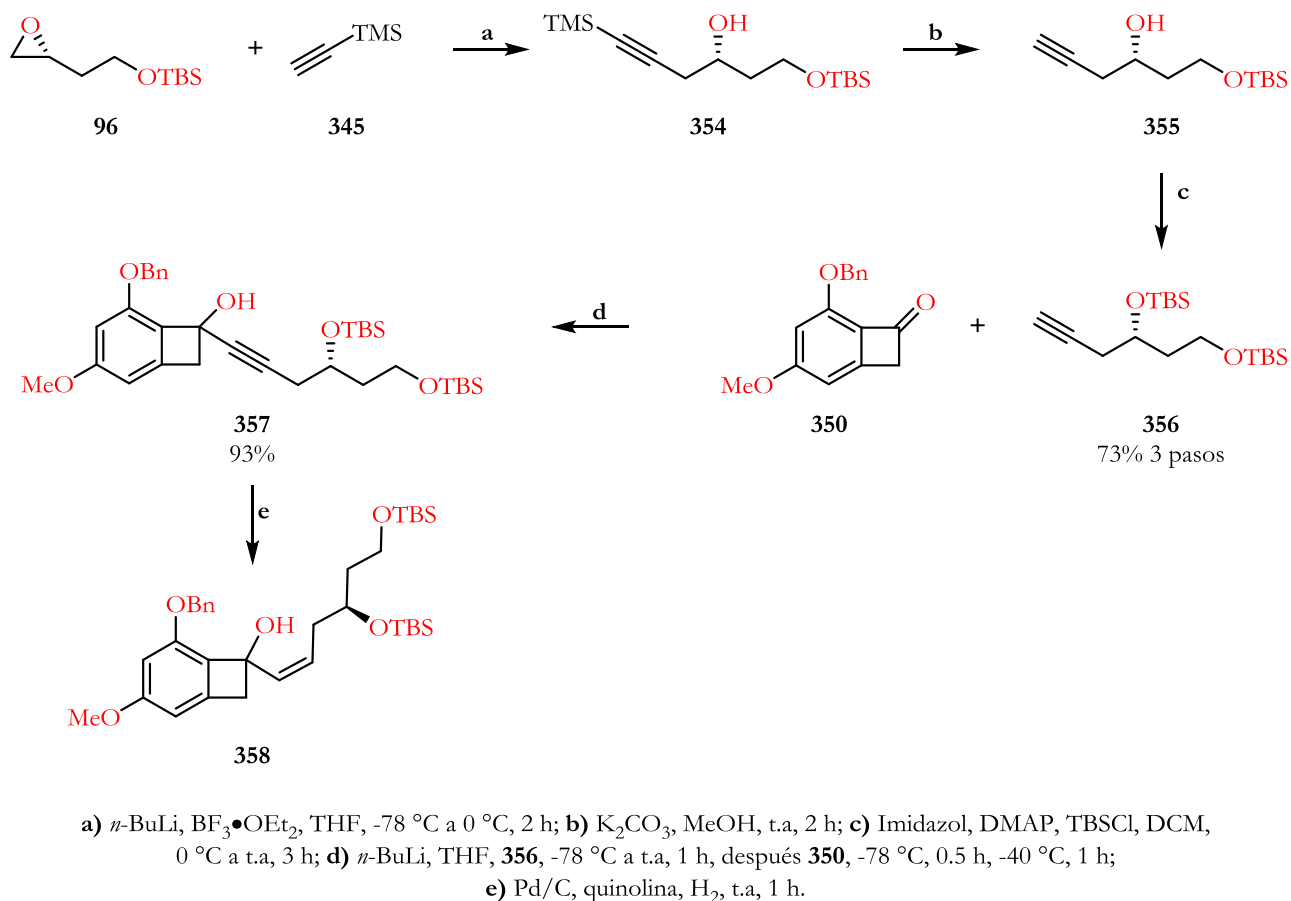
⁷³ a) Hickman, D. N.; Hodgetts, K. J.; Mackman, P. S.; Wallace, T. W.; Wardleworth, J. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2235-2260. b) Hickman, D. N.; Wallace, T. W.; Wardleworth, J. M. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 819-822. c) DeCamp, M. R.; Levin, R. H.; Jones, M. *Tetrahedron Letters* **1974**, *15*, 3575-3578.

Con el objetivo de comprobar que la geometría del alquino era la responsable de la formación de las cetonas **347** y **349**, se decidió intentar la reacción de cicloadición intramolecular generando un alcohol alílico. Para esto se hizo reaccionar la benzociclobutenona **350** (suministrada por el Dr. David F. León Rayo) con el bromuro de vinilmagnesio **351** para obtener el alcohol alílico **352**, el cual posteriormente fue calentado en tolueno a 100 °C. Afortunadamente, en este caso sí se observó la tetralona **353** en un 33% de rendimiento para los dos pasos (Esquema 86). Aparentemente, el producto se genera vía una apertura del anillo de cuatro miembros seguida de una reacción de electrociclación.



Esquema 86. Reacción electrocíclica del alqueno **352**.

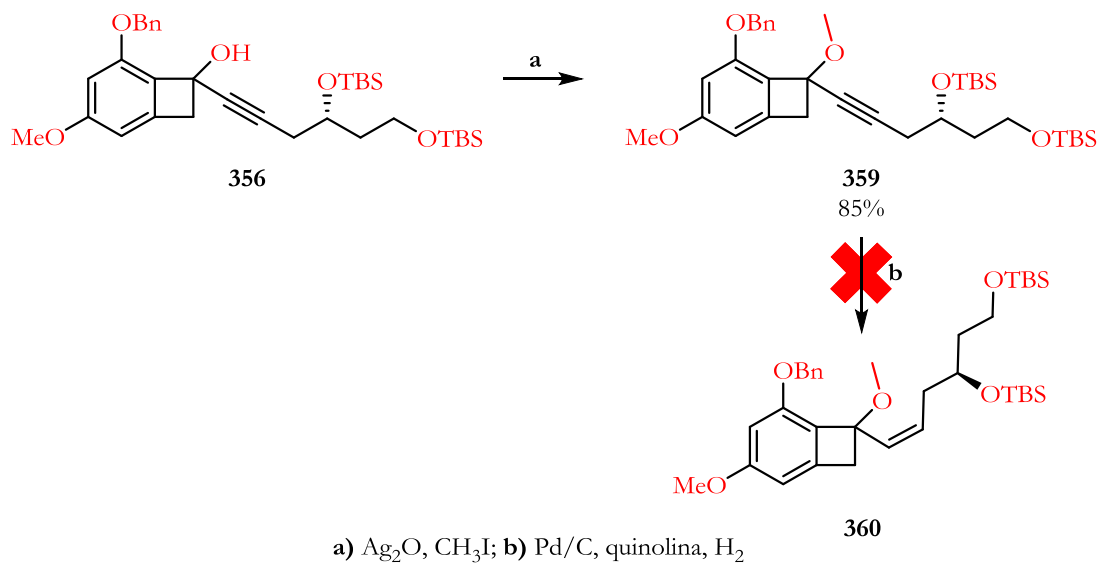
Motivados por los resultados obtenidos en la reacción de cicloadición intramolecular, se decidió llevar a cabo la síntesis del alcohol alílico **358**, el cual contendría los sustituyentes necesarios para poder continuar con la ruta sintética. Así partiendo del epóxido **96**, se realizaron una serie de reacciones que involucraron: apertura con acetiluro de TMS, remoción del grupo TMS, protección del alcohol secundario **355**, adición del alquino **356** sobre la benzociclobutenona **350** y finalmente hidrogenación parcial del alcohol propargílico **357**, para generar el alqueno **358** (Esquema 87).



Esquema 87. Síntesis del alqueno **358**.

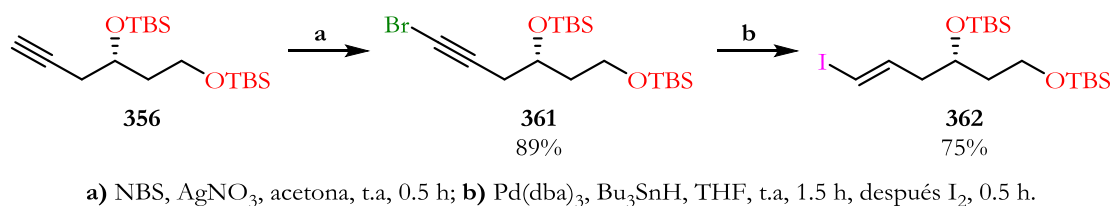
Desafortunadamente, el alcohol *cis*-**358** resultó ser inestable y se descompuso antes de poder ser sometido a la reacción de ciclación. Con el fin de evitar este inconveniente, se sometió el alqueno **358** a calentamiento, sin previa purificación, lo que resultó en una mezcla compleja de compuestos.

Buscando en la literatura, se encontró que este tipo de alquenos *cis* son muy inestables cuando poseen la función alcohol libre,⁷¹ por lo que se decidió proteger dicho alcohol antes de realizar la hidrogenación (Esquema 88). Desafortunadamente, una vez protegido el alcohol, la hidrogenación parcial del alquino no procedió, recuperándose únicamente la materia prima.



Esquema 88. Síntesis del alqueno **360**.

Teniendo en cuenta que los alquenos de benzociclobutenoles con isomería *cis* (e. g. *Z*-**358**) pueden presentar preferiblemente una transferencia 1,7 de hidrógeno sobre una 6 π -electrociclación,^{71c} y basados en el resultado anterior, se decidió realizar la síntesis del alqueno *trans* previo a la adición sobre la benzociclobutenona. Para esto, se partió del alquino **356**, que mediante una reacción de halogenación, con el fin de inducir una regioselectividad,⁷⁴ posterior hidroestanolación y subsiguiente intercambio estaño-yodo llevó al (*E*)-yodoalqueno **362** como único estereoisómero (Esquema 89).



Esquema 89. Síntesis del yodoalqueno **362**.

Con el yodoalqueno **362** preparado, se procedió a realizar su adición sobre la benzociclobutenona **350**. Para ello, se realizaron algunos ensayos iniciales con *n*-BuLi, observando que la reacción no procedía, por lo que se decidió utilizar *t*-BuLi, con el cual se observó una mezcla compleja de productos.

⁷⁴ a) Zhang, H. X.; Guibé, F.; Balavoine, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857-1867. b) Boden, J. C. D.; Pattenden, G.; Ye, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **1996**, 2417-2419.

No se logró continuar con los ensayos propuestos para acceder al alqueno **358-trans**. Sin embargo, se ha planteado otras opciones que se presentan más adelante en las prospectivas.

5. CONCLUSIONES

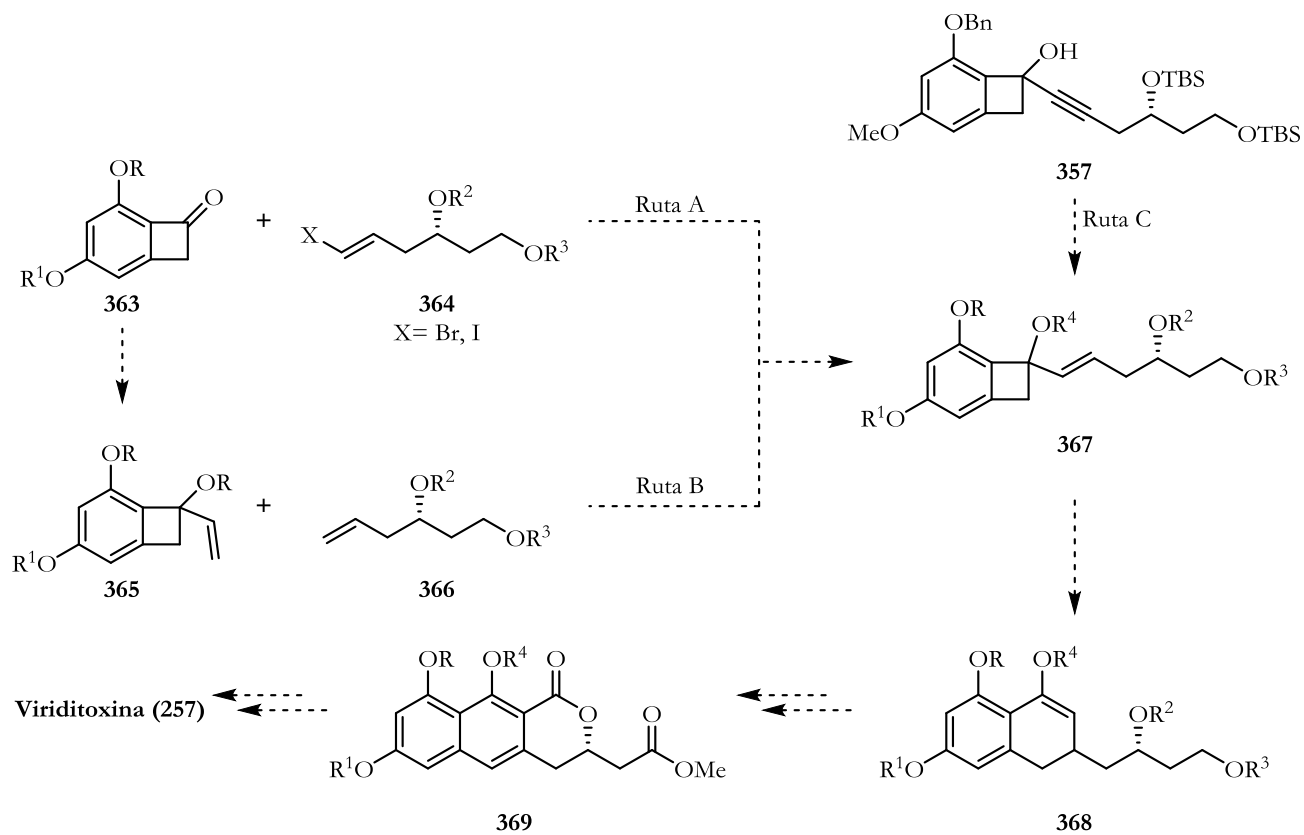
Se realizaron avances importantes en la síntesis de la viriditoxina (**257**).

Se exploraron diferentes rutas para acceder a benzociclobutenoles como intermediarios en reacciones de tipo Diels-Alder.

Se encontró que la reacción de cicloadición intramolecular de benzociclobutenoles con alquenos es la ruta más factible para continuar con la síntesis de la viriditoxina (**257**).

6. PROSPECTIVAS

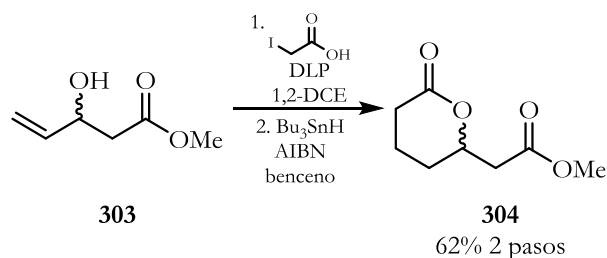
Llevar a cabo la síntesis del alqueno **357**, **364**, **365** y **366** con el fin de evaluar diferentes condiciones de reacción, por ejemplo: el intercambio de halógeno por litio del alqueno **364** y posterior adición sobre la cetona **363**, e incluso la formación del correspondiente reactivo de Grignard y adición sobre dicha lactona (Ruta A); la adición de bromuro de vinilmagnesio sobre **363** y posterior reacción de metátesis cruzada con el alqueno **366** (Ruta B); la reducción de tipo Birch sobre el alquino **357** o la hidroestanolación del mismo (Ruta C); que permitan acceder al alcohol **367**, el cual, mediante una posterior reacción de electrociclación permitirá acceder al intermediario **368**, que finalmente llevará al núcleo de la semiviriditoxina **369** (Esquema 90).



Esquema 90. Propuesta sintética para acceder a la viriditoxina (257).

7. PATE EXPERIMENTAL

2-(6-Oxotetrahydro-2H-piran-2-il) acetato de metilo (**304**).⁷⁵

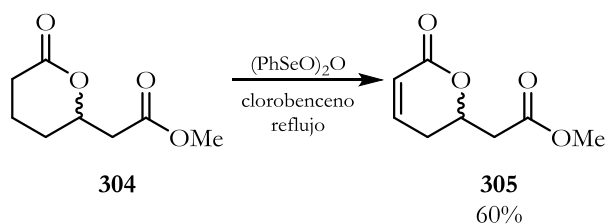


Se disolvieron el alcohol alílico **303** (0.3 g, 2.3 mmol) y el ácido yodoacético (0.857 g, 4.6 mmol) en 11.5 mL de 1,2-dicloroetano (1,2-DCE). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo corriente de nitrógeno (N₂) por 15 min. Seguidamente, se adicionó 10% mol de peróxido de dilauroilo (DLP) cada hora, hasta el consumo total de la materia prima. Finalizada la reacción (monitoreo por CCF) el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción fue usado en la siguiente reacción.

El crudo de reacción fue redisolto en 11.5 mL de benceno. A esta solución se le adicionaron Bu₃SnH (1.55 mL, 5.76 mmol) y AIBN (22.1 mg, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ por 15 min y posteriormente se calentó a reflujo por 1.5 h. Finalizada la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 2:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 0.246 g de **304** (62%, 1.42 mmol) como un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.68 (dddd, *J* = 11.1, 7.0, 5.9, 3.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.69 (dd, *J* = 16.1, 7.0 Hz, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 2H), 2.38 (ddd, *J* = 17.7, 8.5, 7.3 Hz, 1H), 2.01 – 1.78 (m, 3H), 1.61 – 1.46 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 170.1, 76.3, 51.9, 40.3, 29.1, 27.4, 18.2.

2-(6-Oxo-3,6-dihidro-2H-pyran-2-il) acetato de metilo (**305**).



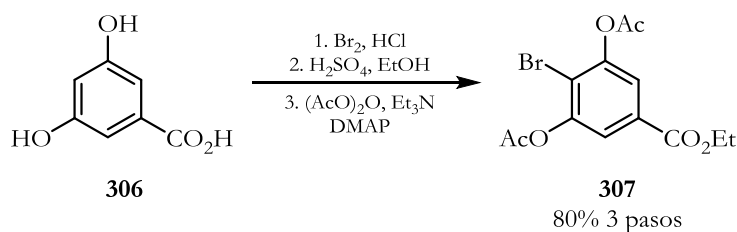
A una solución de la lactona **304** (0.172 g, 1.0 mmol) en clorobenceno (10 mL), se adicionó anhídrido bencenselenínico (0.395 g, 1.1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 72 h. Transcurrido

⁷⁵ Juskiewicz, G.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2605-2611.

este lapso, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (10:1 a 2:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 0.102 g de **305** (60%, 0.60 mmol) como un aceite viscoso.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.85 (ddd, $J = 9.8, 5.8, 2.6$ Hz, 1H), 5.96 (ddd, $J = 9.8, 2.7, 1.1$ Hz, 1H), 4.81 (dtd, $J = 11.0, 6.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.80 (dd, $J = 16.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 16.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.54 – 2.28 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 163.5, 144.9, 121.2, 73.9, 52.0, 39.3, 28.8.

Diacetato de 2-bromo-5-(etoxicarbonil)-1,3-fenileno (**307**).⁷⁶



A una solución del ácido 3,5-dihidroxi benzoico **306** (15 g, 97.3 mmol) comercialmente disponible, en 165 mL de solución acuosa al 20% de HCl, se adicionaron 4.88 mL de Br_2 (97.3 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se llevó a reflujo por 4 h. Finalizada la reacción, se extrajo con éter etílico y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El crudo de reacción se usó en la siguiente etapa.

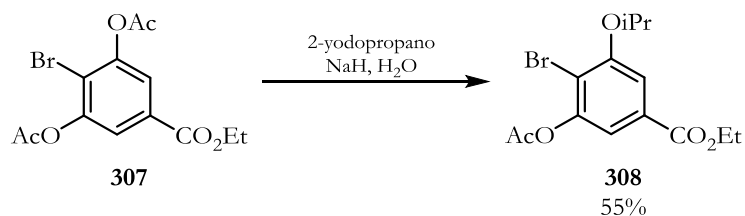
El crudo de la reacción anterior se disolvió en etanol (150 mL), y posteriormente se adicionaron 4.5 mL de ácido sulfúrico. La solución resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. Finalizada la reacción, se neutralizó con solución acuosa al 5% de NaOH y el disolvente se retiró a presión reducida, el crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se usó en la siguiente etapa.

A una solución del crudo de reacción en diclorometano (486 mL) a 0 °C se adicionó DMAP (1.18 g, 9.73 mmol) seguido de Et_3N (54.7 mL, 389.3 mmol). Posteriormente, se adicionó lentamente el anhídrido acético (291.9 27.6 mL, mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 minutos a 0 °C, posteriormente se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó hasta el consumo total de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, se adicionó agua y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 9:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 26.8 g de **307** (80% para 3 pasos, 77.8 mmol) como un sólido blanco.

⁷⁶ Azagarsamy, M. A.; Sokkalingam, P.; Thayumanavan, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14184-14185.

P.f. 103-105 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 168.1 (2C), 164.4, 149.5 (2C), 131.1, 122.1 (2C), 117.1, 61.8, 20.8, 14.3.

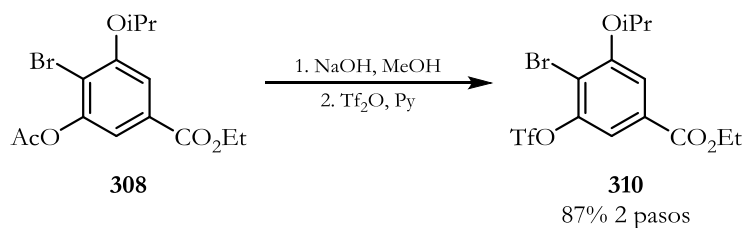
3-Acetoxi-4-bromo-5-isopropoxibenzoato de etilo (308).



A una disolución de **307** (5 g, 14.4 mmol) en DMF seca (87 mL) a 0 °C se adicionó 2-yodopropano (1.73 mL, 17.3 mmol) y NaH (1.39 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 34.7 mmol). Posteriormente, se adicionó agua (1.04 mL, 57.9 mmol) con la ayuda de una bomba de adición lenta durante 1.5 h. Después, la mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó por una hora más. Finalizada la reacción, se neutralizó con solución acuosa al 5% de HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (5 x 50 mL) para retirar el exceso de DMF. Finalmente, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 . El disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (30:1 a 20:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 2.75 g de **308** (55%, 7.96 mmol) como un aceite incoloro.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.65 (hept, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 168.3, 165.2, 155.9, 149.5, 130.6, 116.5, 113.6, 112.4, 72.5, 61.5, 21.9 (2C), 20.7, 14.3. MS (DART) m/z calculadas para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrO}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 345.03376 y 347.03171; encontradas: 345.03292 y 347.03294.

4-Bromo-3-isopropoxi-5-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi) benzoato de etilo (310).



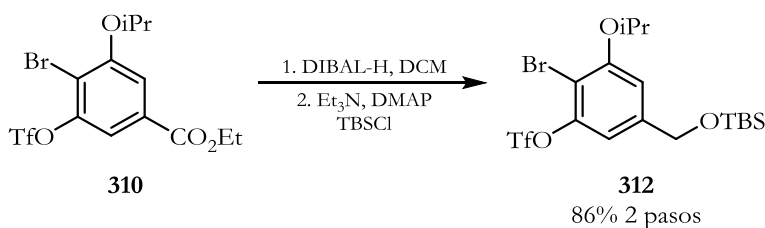
A una solución de **308** (1.1 g, 3.18 mmol) en metanol (19 mL) a 0 °C se adicionó lentamente una solución metanólica 2 N de NaOH y se dejó en agitación por 2 h. Finalizada la reacción, se neutralizó

con solución acuosa al 5% de HCl, y el metanol se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se usó en la siguiente reacción.

El crudo de la reacción anterior se disolvió en piridina (6.5 mL) y la solución se llevó a 0 °C. Posteriormente, se adicionó lentamente el anhídrido triflico (0.80 mL, 4.77 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 1 h. Finalizada la reacción, se adicionó agua, se neutralizó con solución acuosa al 5% de HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se lavó 2 veces con solución acuosa al 5% de HCl y con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (15:1 a 4:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 1.2 g de **310** (87% para 2 pasos, 2.77 mmol) como un sólido blanco.

P.f. 30-32 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.57 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.71 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 164.6, 156.6, 148.1, 131.4, 118.8 (q, *J*_{CF} = 318.8 Hz), 115.2, 114.2, 113.5, 73.2, 62.1, 22.0 (2C), 14.4. **MS (DART)** *m/z* calculadas para C₁₃H₁₅BrF₃O₆S [M + H⁺]: 434.97248 y 436.97043; encontradas: 434.97177 y 436.96918.

2-Bromo-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-isopropoxifenil trifluorometanosulfonato (**312**).

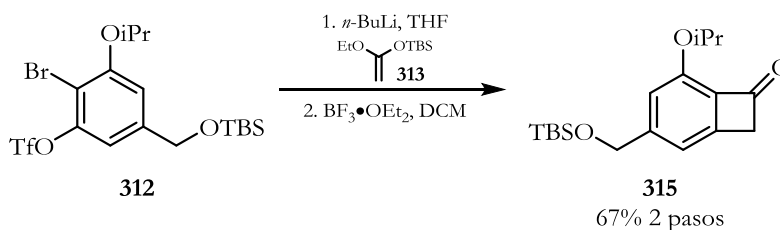


A una solución de **310** (1.1 g, 2.52 mmol) en diclorometano (13 mL) a 0 °C se adicionó lentamente DIBAL-H (6.31 mL, 6.31 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 1 h. Transcurrido este tiempo, se adicionó MeOH (6 mL) y solución saturada de sal de Rochelle, y se dejó en agitación por 1 h. Finalmente, se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

El crudo de reacción se disolvió en diclorometano (13 mL) y se llevó a 0 °C, posteriormente se adicionó DMAP (15.4 mg, 0.12 mmol), Et₃N (0.88 mL, 6.31 mmol) y TBSCl (0.761 g, 5.05 mmol). La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó hasta el consumo de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, se adicionó agua y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (10:1 a 4:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 1.1 g de **312** (86% para 2 pasos, 2.17 mmol) como un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.59 (hept, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 156.5, 148.2, 143.5, 118.8 (q, $J_{\text{CF}} = 318.5$ Hz), 111.6, 111.2, 105.7, 72.8, 63.9, 25.9 (3C), 22.1 (2C), 18.4, -5.2 (2C). **MS (DART)** m/z calculadas para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{BrF}_3\text{NO}_5\text{SSi}$ [$\text{M} + \text{NH}_4^+$]: 524.07494 y 526.07290; encontradas: 524.07429 y 526.07156.

3-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-5-isopropoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ona (315).

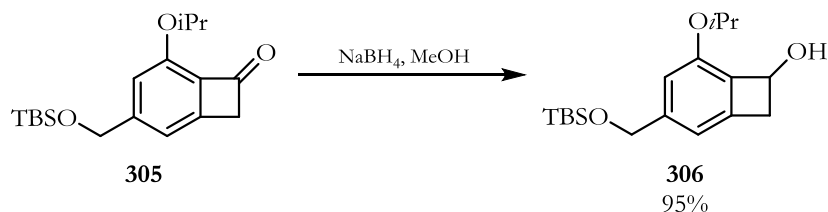


A una mezcla de **312** (1.1 g, 2.17 mmol) y el éter de enol **313** (0.749 g, 3.25 mmol) en THF seco (13 mL) a -78 °C se adicionó lentamente *n*-BuLi (1.04 mL, 2.5 M en hexano, 2.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta observar el consumo total de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, se adicionaron gotas de solución al 10% de ácido acético y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo se usó en la siguiente reacción.

El crudo de reacción se disolvió en diclorometano (22 mL) y se llevó -20 °C, posteriormente se adicionó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.26 mL, 2.17 mmol) gota a gota (durante un periodo de 30 minutos). Finalizada la reacción (control por CCF), se adicionó Et_3N (0.30 mL, 2.17 mmol) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (40:1 a 20:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 0.465 g de **315** (67% para 2 pasos, 1.4 mmol) como un aceite viscoso.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.08 (hept, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 184.8, 153.3, 152.2, 150.7, 130.7, 114.0, 112.0, 74.8, 64.9, 50.5, 26.1 (3C), 22.3 (2C), 18.6, -5.2 (2C). **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 321.18860; encontrada: 321.18717.

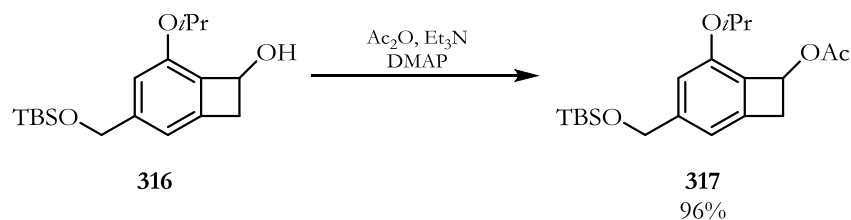
3-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-5-isopropoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ol (**316**).



A una solución de **315** (0.45 g, 1.40 mmol) en MeOH (14 mL) a 0 °C se adicionó NaBH₄ (58.4 mg, 1.54 mmol). La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó hasta el consumo de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, se adicionó agua y el metanol se retiró a presión reducida. El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 9:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 0.43 g de **316** (95%, 1.33 mmol) como un sólido blanco.

P.f. 49-51 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 6.69 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.14 (sa, 1H), 4.81 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.49 (dd, *J* = 14.3, 4.6 Hz, 1H), 3.23 (sa, 1H), 2.91 (dd, *J* = 14.3, 1.9 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 6H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 152.8, 145.5, 143.9, 129.6, 113.2 (2C), 71.0, 70.6, 65.2, 41.9, 26.0 (3C), 22.6 (2C), 18.5, -5.2 (2C). **MS (DART)** *m/z* calculada para C₁₈H₃₄NO₃Si [M + NH₄⁺]: 340.23079; encontrada: 340.23007.

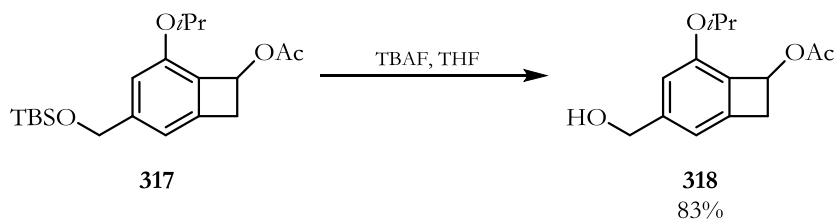
3-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-5-isopropoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il acetato (**317**).



A una solución de **316** (0.42 g, 1.30 mmol) en diclorometano (7 mL) a 0 °C se adicionó DMAP (16 mg, 0.13 mmol) seguido de Et₃N (0.73 mL, 5.2 mmol), posteriormente se adicionó lentamente el anhídrido acético (0.36 mL, 3.90 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 minutos a 0 °C. Posteriormente, la solución se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó hasta consumo de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, se adicionó agua y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (30:1 a 20:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 0.455 g de **317** (96%, 1.25 mmol) como un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (s, 2H), 6.01 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.53 (hept, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 14.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.28 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 152.8, 146.2, 144.2, 124.7, 113.4, 112.9, 71.0, 70.9, 65.1, 39.8, 26.0 (3C), 22.5, 22.4, 21.0, 18.4, -5.3 (2C). **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{Si}$ [$\text{M} + \text{NH}_4^+$]: 382.24136; encontrada: 382.23937.

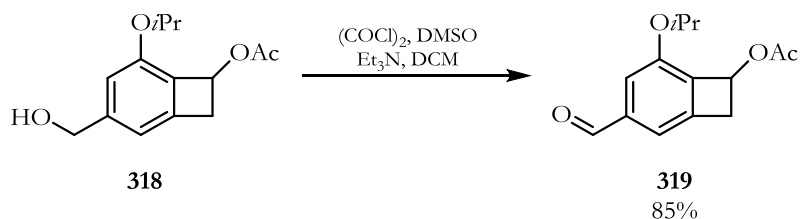
3-(Hidroximetil)-5-isopropoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il acetato (318).



A una solución de **317** (0.45 g, 1.23 mmol) en THF seco (12 mL) a 0 °C se adicionó TBAF (1.35 mL, solución 1 M en THF, 1.35 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 1 h. Finalizada la reacción, se adicionó agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 9:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 0.256 g de **318** (83%, 1.02 mmol) como un sólido blanco.

P.f. 57-59 °C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (s, 2H), 5.96 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.57 – 4.44 (m, 3H), 3.57 (dd, $J = 14.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.25 (sa, 1H), 2.99 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 152.8, 145.9, 144.4, 125.0, 114.3, 113.7, 71.0 (2C), 65.0, 39.7, 22.4, 22.3, 20.9. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{NH}_4^+$]: 268.15488; encontrada: 268.15608.

3-Formil-5-isopropoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il acetato (319).

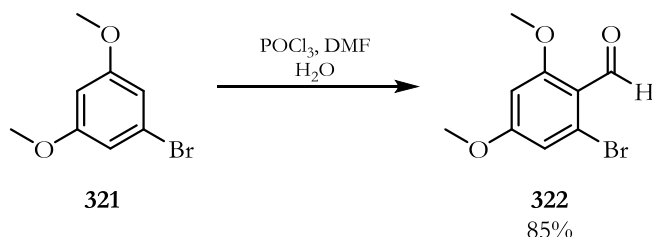


A una solución de DMSO (0.26 mL, 3.99 mmol) en DCM seco (5 mL) a -78 °C se adicionó gota a gota cloruro de oxalilo (0.17 mL, 1.99 mmol) y la solución resultante se agitó por 0.5 h. Posteriormente, se adicionó, vía cánula, una solución de **318** (0.25 g, 0.99 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se

dejó en agitación por 1 h. Finalmente, se adicionó la Et₃N (1.11 mL, 7.99 mmol) y se dejó llegar a temperatura ambiente, para continuar la agitación por una hora más. Finalizada la reacción, se adicionó agua y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (40:1 a 20:1 hexano /acetato de etilo), obteniendo 0.21 g de **319** (85%, 0.85 mmol) como un aceite incoloro.

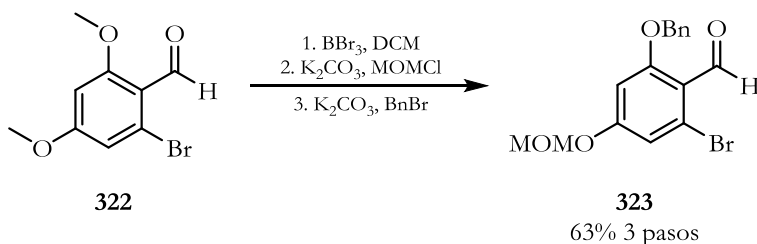
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.07 (dd, *J* = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 4.60 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 14.8, 4.7 Hz, 1H), 3.11 (ddt, *J* = 14.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 192.2, 170.4, 153.6, 145.5, 140.5, 133.4, 117.8, 116.2, 71.7, 70.6, 39.7, 22.5, 22.4, 21.1. MS (DART) *m/z* calculada para C₁₄H₁₇O₄ [M + H⁺]: 249.11268; encontrada: 249.11206.

2-Bromo-4,6-dimetoxibenzaldehído (322).



A una solución de **321** (5 g, 23.0 mmol) en DMF (10.7 mL, 138.2 mmol) a 0 °C se adicionó gota a gota POCl₃ (8.66 mL, 94.4 mmol) y se agitó durante 0.5 h a 0 °C. Posteriormente, se llevó a 100 °C y se agitó por 4 h. Transcurrido dicho periodo, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se agitó por 16 h. Finalmente se filtró al vacío, se lavó con agua fría y se secó a presión reducida por toda la noche, para obtener 4.8 g de **322** (85%, 19.5 mmol) como un sólido marrón. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.⁷⁷

2-(Benziloxi)-6-bromo-4-(metoximetil) benzaldehído (323).



⁷⁷ Singh, K. D.; Kim, I. *Tetrahedron* **2019**, *60*, 300-301.

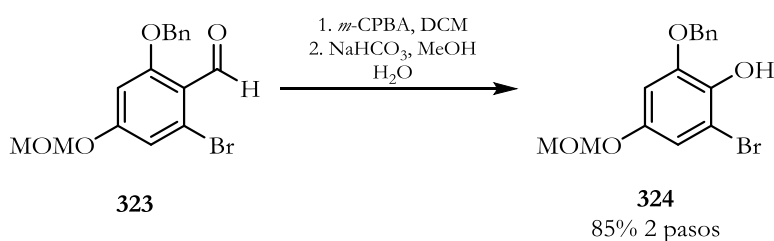
A una solución del benzaldehído **322** (1.5 g, 6.1 mmol) en diclorometano seco (30 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota BBr₃ (1.47 mL, 15.3 mmol) y la solución resultante se agitó por 0.5 h. Posteriormente, se dejó calentar a temperatura ambiente y agitó por 24 h. Finalizada la reacción, se adicionó agua y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se usó en la siguiente reacción.

El crudo de reacción se disolvió en acetona (30 mL) y se adicionó K₂CO₃ (1.69 g, 12.2 mmol). Posteriormente, se adicionó lentamente el MOMCl (0.51 mL, 6.7 mmol) y se agitó por 12 h. Finalizada la reacción, se adicionó agua y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se usó en la siguiente reacción.

A una solución del crudo anterior en acetona (30 mL) se adicionó K₂CO₃ (1.69 g, 12.2 mmol). Posteriormente, se adicionó lentamente el BnBr (1.09 mL, 9.18 mmol) y se llevó a reflujo hasta el consumo total de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró al vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 9:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 1.35 g de **323** (63% para 3 pasos, 3.85 mmol) como un sólido blanco.

P.f. 67-69 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 10.38 (s, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 5H), 6.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.47 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 188.9, 162.9, 162.1, 135.7, 128.8 (2C), 128.4, 127.3 (2C), 126.3, 118.1, 114.6, 100.9, 94.4, 71.0, 56.6. **MS (DART)** *m/z* calculadas para C₁₆H₁₆BrO₄ [M + H⁺]: 351.02320 y 353.02115; encontradas: 351.02271 y 353.02223.

2-(Benziloxi)-6-bromo-4-(metoximetil) fenol (**324**).

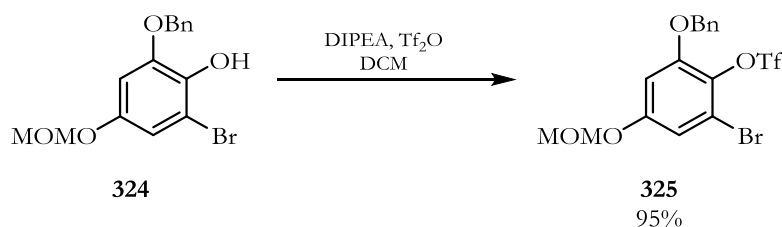


A una solución del benzaldehído **323** (1.3 g, 3.7 mmol) en diclorometano (74 mL) se adicionó *m*-CPBA (1.27 g, 7.4 mmol) y la solución resultante se llevó a reflujo por 2 h. Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de tiosulfato de sodio, y solución de bicarbonato de sodio hasta neutralizar, y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró en el rotavapor y el crudo de reacción se usó en la siguiente reacción.

A una solución del crudo de reacción anterior en una mezcla 3:1 de MeOH:H₂O (55.5:18.5 mL) se adicionó NaHCO₃ (0.621 g, 7.4 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 °C hasta el consumo total de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, el metanol se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se evaporó al vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 9:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 1.06 g de **324** (85% para 2 pasos, 3.14 mmol) como un sólido blanco.

P.f. 103-105 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.35 (m, 5H), 6.85 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.46 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 150.8, 146.4, 138.8, 135.7, 128.8 (2C), 128.6, 127.9 (2C), 127.2, 112.3, 102.3, 95.4, 71.5, 56.0. **MS (DART)** *m/z* calculadas para C₁₅H₁₆BrO₄ [M + H⁺]: 339.02320 y 341.02115; encontradas: 339.02450 y 341.02107.

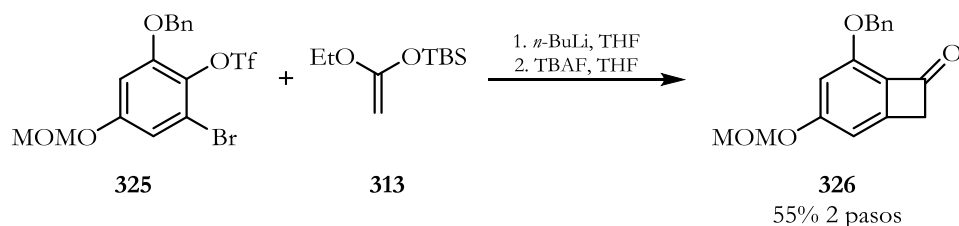
2-(Benziloxi)-6-bromo-4-(metoximetil)fenil trifluorometanosulfonato (**325**).



A una solución del fenol **324** (1.0 g, 2.94 mmol) en diclorometano seco (15 mL) a -78 °C se adicionó DIPEA (0.718 mL, 4.12 mmol) y Tf₂O (0.601 mL, 3.53 mmol) y la solución se agitó por 1.5 h. Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 10:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 1.31 g de **325** (95%, 2.8 mmol) como un sólido blanco.

P.f. 60 °C. descomposición ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.31 (m, 5H), 6.92 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.45 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 152.2, 135.1, 128.8 (2C), 128.6, 127.8 (2C), 118.8, 118.6 (q, *J*_{CF} = 318.8 Hz), 117.1, 112.4, 102.5, 94.9, 71.7, 56.4.

5-(Benciloxi)-3-(metoximetil)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ona (326).

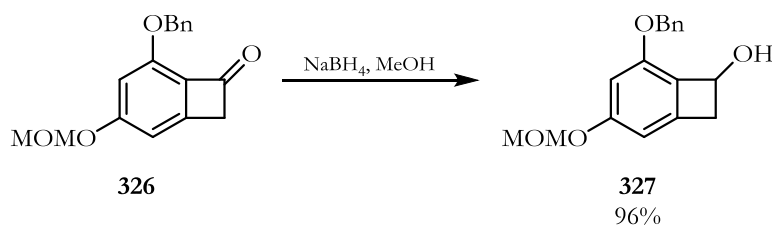


A una mezcla de **325** (1.3 g, 2.75 mmol) y el éter de enol **313** (0.953 g, 4.13 mmol) en THF seco (16 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionó lentamente *n*-BuLi (1.32 mL, solución 2.5 M en hexano, 3.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta observar el consumo total de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, se adicionaron gotas de solución al 10% de ácido acético y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se usó en la siguiente reacción sin otra purificación.

El crudo de la reacción anterior se disolvió en THF (28 mL) y se llevó $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, se adicionó lentamente TBAF (6.34 mL, 6.34 mmol), se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó hasta la desaparición de la materia prima (control CCF). Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 8:1 hexano /acetato de etilo) obteniendo 0.431 g de **326** (55% para 2 pasos, 1.51 mmol) como un aceite viscoso.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.18 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.38 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 183.0, 165.6, 154.2, 152.0, 136.5, 128.6 (2C), 128.3, 128.0 (2C), 126.4, 104.2, 104.1, 94.3, 74.4, 56.5, 50.2.

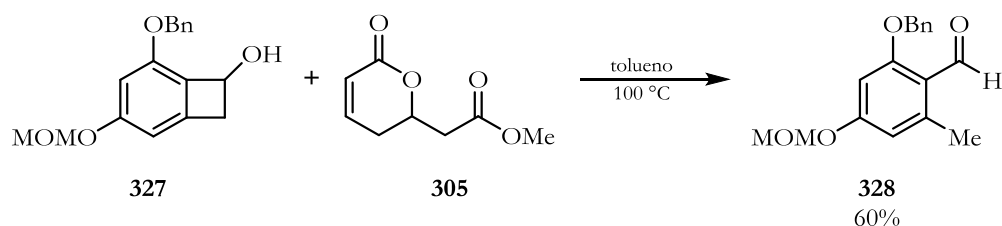
5-(Benziloxi)-3-(metoximetil)biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ol (327).



A una solución de **326** (0.43 g, 1.51 mmol) en MeOH (15 mL) a 0 °C se adicionó NaBH₄ (63.0 mg, 1.66 mmol). La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó hasta consumo de la materia prima (control CCF). Finalizada la reacción, se adicionó agua y el disolvente se retiró al vacío. El crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (10:1 a 4:1 hexano / acetato de etilo) obteniendo 0.41 g de **327** (96%, 1.45 mmol) como un sólido blanco.

P.f. 55-57 °C. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.46 – 7.28 (m, 5H), 6.51 (dt, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 6.48 (dt, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.15 – 5.11 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.51 – 3.46 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.93 (ddt, *J* = 14.5, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 2.34 (sa, 1H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 160.4, 154.8, 144.6, 137.3, 128.5 (2C), 127.9, 127.2 (2C), 124.5, 104.5, 103.7, 94.6, 71.3, 70.2, 56.0, 42.1. **MS (DART)** *m/z* calculada para C₁₇H₁₉O₄ [M + H⁺]: 287.12833; encontrada: 287.12865.

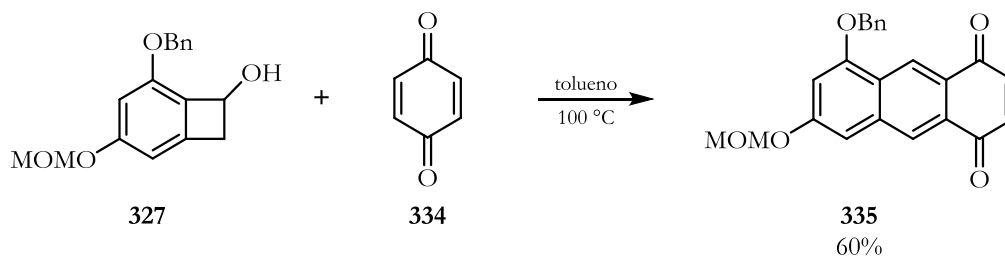
2-(Benziloxi)-4-(metoximetil)-6-metilbenzaldehido (**328**).



Una solución del benzociclobutenol **327** (10 mg, 0.03 mmol) y la lactona **305** (6 mg, 0.03 mmol) en tolueno (0.3 mL) se calentó a 100 °C hasta el consumo del benzociclobutenol **327** (la lactona no se consume). Finalizada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna (10:1 a 4:1 hexano / acetato de etilo) obteniendo 6 mg de **328** (60%, 0.018 mmol) como un sólido blanco (pf = 45-47 °C). Los datos espectroscópicos coinciden con lo reportado en la literatura.⁷⁸

5-(Benziloxi)-7-(metoximetil)antraceno-1,4-diona (**335**).

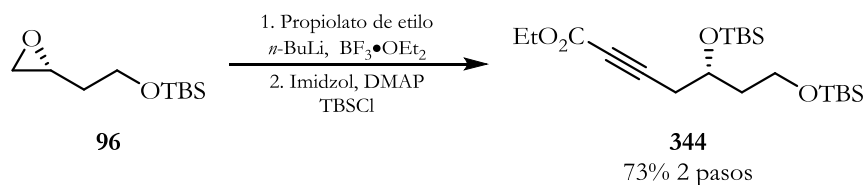
⁷⁸ Nagamitsu, T.; Morumoto, K.; Nagayasu, A.; Fukuda, T.; Arima, S.; Uchida, R.; Ohshiro, T.; Harigaya, Y.; Tomoda, H.; Omura, S. *The Journal of Antibiotics* **2009**, *62*, 69-74



Una solución del benzociclobutenol **327** (10 mg, 0.03 mmol) y la benzoquinona **334** (3.7 mg, 0.03 mmol) en tolueno (0.3 mL) se calentó a 100 °C hasta el consumo total de las materias primas. Finalizada la reacción, el disolvente se retiró al vacío y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (15:1 a 6:1 hexano / acetato de etilo) obteniendo 7.8 mg de **335** (60%, 0.02 mmol) como un sólido naranja.

P.f. 119-121 °C. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.52 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 185.2, 184.6, 159.0, 157.6, 140.5, 139.6, 137.3, 136.0, 129.6, 129.0 (2C), 128.5, 127.7 (2C), 127.4, 126.3, 124.0, 123.7, 104.3, 102.6, 94.7, 70.9, 56.6. **MS (DART)** m/z calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 375.12325; encontrada: 375.12379.

(S)-5,7-bis((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)hept-2-inoato de etilo (344).

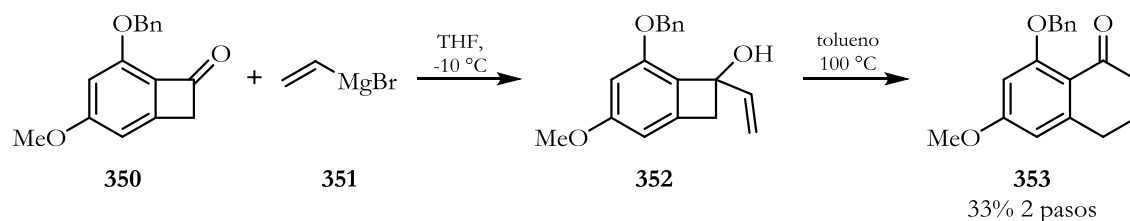


A una solución de propiolato de etilo (0.15 mL, 1.48 mmol) en THF (4.5 mL) a -78 °C se adicionó *n*-BuLi (0.59 mL, solución 2.5 M en hexano, 1.48 mmol) y se agitó por 0.5 h. Posteriormente, se adicionó, vía cánula, una solución del epóxido **96** (0.1 g, 0.49 mmol) en THF (1.5 mL), seguido del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.18 mL, 1.48 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C y se agitó por 2 h. Finalizada la reacción, se adicionó metanol (0.5 mL), el disolvente se retiró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El crudo de reacción se usó en la siguiente reacción.

El crudo de la reacción anterior se disolvió en diclorometano (2.5 mL) y se llevó a 0 °C. Posteriormente, se adicionó imidazol (68 mg, 1 mmol), seguido de DMAP (3.0 mg, 0.02 mmol) y finalmente TBSCl (111 mg, 0.74 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó hasta la desaparición de la materia prima (control por CCF). Finalizada la reacción, se adicionó agua y se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , el disolvente se retiró a presión

reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 10:1 hexano / acetato de etilo), obteniendo 0.15 g de **344** (73% 2 pasos, 0.36 mmol) como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.⁷⁹

8-(Benziloxi)-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (353).⁸⁰

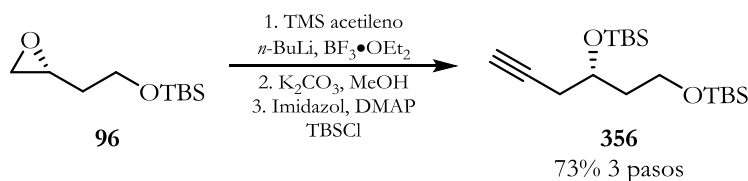


A una solución de la benzociclobutenona **350** (15 mg, 0.06 mmol) en THF (0.3 mL) a -10 °C se adicionó lentamente bromuro de vinilmagnesio (9.0 μ L, 1 M en THF, 0.09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta el consumo de la materia prima. Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se usó en la siguiente reacción.

El crudo de reacción se disolvió en tolueno (0.5 mL) y se calentó a 100 °C hasta la desaparición total de la materia prima. Finalizada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15:1 a 5:1 hexano / acetato de etilo) obteniendo 5.5 mg de **353** (33% para 2 pasos, 0.019 mmol) como un aceite amarillento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.05 (p, $J = 6.4$ Hz, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 196.0, 163.8, 161.6, 149.4, 136.9, 128.7 (2C), 127.7, 126.8 (2C), 117.0, 105.3, 98.9, 70.5, 55.5, 41.0, 31.8, 23.0.

(S)-1,3-bis((tert-Butildimetilsilil)oxi)hex-5-in-1-ol (356).



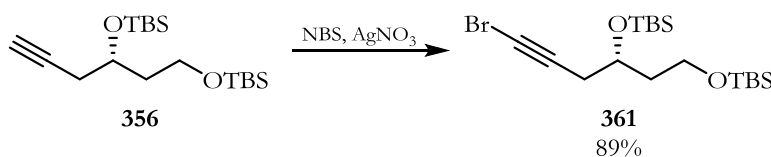
⁷⁹ Takamura, H.; Kadonaga, Y.; Yamano, Y.; Han, C.; Kadota, I.; Uemura, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7449-7456.

⁸⁰ Ambler, B. R.; Turnbull, B. W. H.; Suravarapu, S. R.; Uteuliyev, M. M.; Huynh, N. O.; Krische, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9091-9094.

(1 mL). La mezcla de reacción se agitó por 0.5 h, se dejó calentar a 0 °C y la agitación se continuó hasta el consumo total de las materias primas. Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (20:1 a 9:1 hexano / acetato de etilo) obteniendo 43.6 mg de **357** (93%, 0.073 mmol) como un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.28 (m, 5H), 6.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.47 – 5.33 (m, 2H), 3.91 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 3H), 3.33 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), -0.01 (s, 6H), -0.02 (s, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 153.9, 144.0, 137.3, 128.7 (2C), 128.13, 128.07, 128.0, 127.9, 102.9, 101.5, 83.6, 82.7, 72.3, 70.4, 68.0, 59.5, 55.7, 49.8, 39.9, 28.2, 26.1 (3C), 25.9 (3C), 18.4, 18.2, -4.4, -4.7, -5.2 (2C).

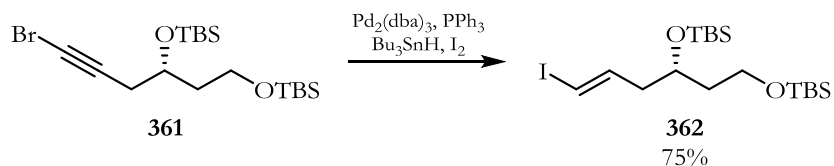
(S)-6-Bromo-1,3-bis((*tert*-butildimetilsilil)oxi)hex-5-in-1-ol (361).



A una solución del alquino **356** (0.2 g, 0.58 mmol) en acetona (2.5 mL) se adicionó nitrato de plata (10 mg, 0.05 mmol) y se agitó 5 min. Posteriormente, se adicionó NBS (0.11 g, 0.64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta el consumo de la materia prima. Finalizada la reacción, se filtró sobre celita y se lavó con éter etílico. El disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (60:1 a 30:1 hexano / acetato de etilo), obteniendo 0.218 g de **361** (89%, 0.51 mmol) como un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.03 – 3.89 (m, 1H), 3.68 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.87 – 1.62 (m, 2H), 0.89 (s, 18H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 77.9, 68.1, 59.6, 40.1, 39.6, 29.0, 26.1 (3C), 26.0 (3C), 18.4, 18.2, -4.4, -4.6, -5.2 (2C).

(S,E)-1,3-bis((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-6-iodohex-5-en-1-ol (362).



Capítulo III: Aproximación a la síntesis total de la viriditoxina

A una solución del bromoalquino **361** (0.2 g, 0.47 mmol), trifenilfosfina (5 mg, 0.018mmol) y Pd₂(dba)₃ (2.2 mg, 2.3 μmol) en THF (2.3 mL) se adicionó Bu₃SnH (0.28 mL, 1.04 mmol) gota a gota durante un periodo de 30 min, y la solución resultante se agitó hasta el consumo total de la materia prima. Finalizada la reacción, se adicionó I₂ y la agitación se continuó por 30 minutos más. Finalizada la reacción, se adicionó solución saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano a 50:1 a 20:1 hexano / acetato de etilo) obteniendo 0.167 g de **362** (75%, 0.35 mmol) como un aceite incoloro.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.52 (dt, *J* = 14.8, 7.5 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.87 (p, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.32 – 2.11 (m, 2H), 1.44 – 1.28 (m, 2H), 0.88 (s, 18H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 143.4, 76.7, 68.3, 59.7, 44.1, 40.1, 26.1 (3C), 26.0 (3C), 18.4, 18.2, -4.3, -4.5, -5.2 (2C). MS (DART) *m/z* calculada para C₁₈H₄₀IO₂Si₂ [M + H⁺]: 471.16115; encontrada: 471.16092.

ANEXO I

Publicación derivada del trabajo.



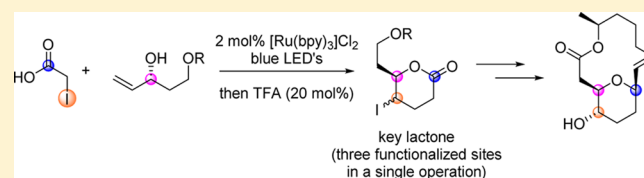
Stereoselective Total Synthesis of Aspergillide A: A Visible Light-Mediated Photoredox Access to the Trisubstituted Tetrahydropyran Core

Jeferson B. Mateus-Ruiz and Alejandro Cordero-Vargas*¹

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510 México D.F., Mexico

Supporting Information

ABSTRACT: A stereoselective total synthesis of natural product aspergillide A is reported. The adopted strategy relies on the direct access to the key tetrahydropyran core through a visible light-mediated photoredox reaction from an allylic alcohol and iodoacetic acid. In a single manipulation, a γ -iodo- δ -valerolactone is obtained through an atom transfer radical addition followed by in situ acid-catalyzed lactonization. The obtained lactone possesses three functionalized sites, which were seized to link the required substituents in the final product and thus completing the total synthesis of aspergillide A.



INTRODUCTION

Aspergillides A–C (1–3) were isolated in 2008 by Kusumi and co-workers¹ from the marine fungus *Aspergillus ostianus* and showed important cytotoxic activity against lymphocytic leukemia cell lines. Structurally, aspergillides contain a challenging trisubstituted tetrahydropyran ring embedded in a 12-membered macrolactone containing an *E*-alkene. Four stereocenters and a hydroxy group complete these complex structures (Figure 1).

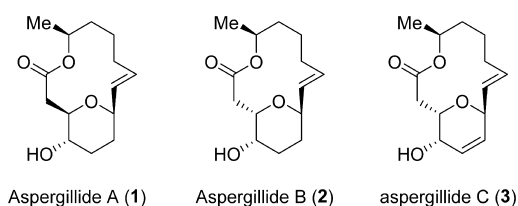
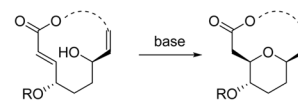


Figure 1. Aspergillides A–C (1–3).

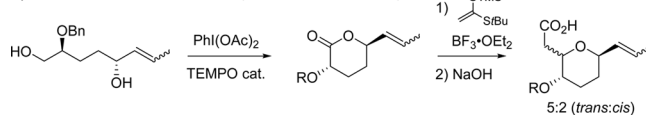
Due to their interesting structures and activities, various formal² and total³ syntheses have been achieved, being the stereoselective assembly of the trisubstituted tetrahydropyran core the main difficulty. To this end, an elegant oxa-Michael cyclization from a 7-hydroxy unsaturated ester was employed by Fuwa et al. and Shishido et al.^{3a–d} (Scheme 1a). The reduction of a properly substituted acetal allowed Carda et al.^{3e,f} to assemble the desired tetrahydropyran as a *cis/trans* mixture, allowing the synthesis of both aspergillides A and B (Scheme 1b), and Loh and Koh^{3g} acceded to the THP core through an Achmatowicz rearrangement followed by the reduction of the generated hemiacetal (Scheme 1c). In this work, we report the total synthesis of aspergillide A based on a photoredox free-radical approach to construct the key

Scheme 1. Different Approaches to the Tetrahydropyran Core of Aspergillides

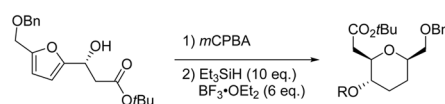
a) Intramolecular oxa-Michael (Fuwa, 2010; Shishido, 2011):



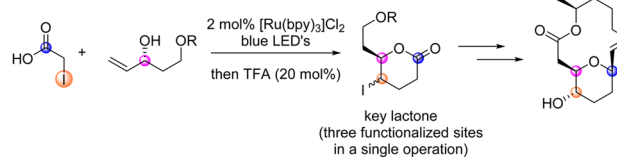
b) Selective oxidation/lactonization (Carda and Marco, 2011):



c) Achmatowicz rearrangement (Loh, 2015):



c) Photoredox iodolactonization (this work):

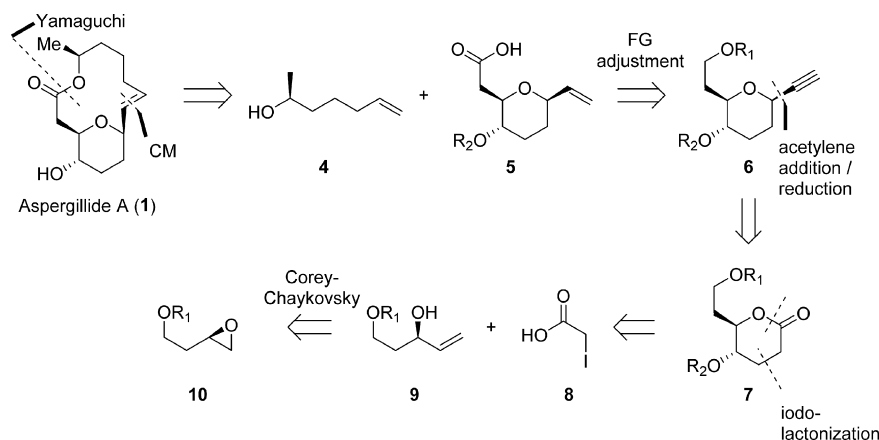


tetrahydropyran core. This key step allows, in a single operation, the construction of substituted γ -iodo- δ -valerolactones through an atom transfer radical addition (ATRA) followed by in situ acid-catalyzed lactonization.⁴ The obtained lactone possesses three functionalized sites, which were seized

Received: June 25, 2019

Published: August 16, 2019

Scheme 2. Retrosynthetic Plan for Aspergillide A (1)



to link the required substituents in the final product and thus completing the total synthesis of aspergillide A (Scheme 1).

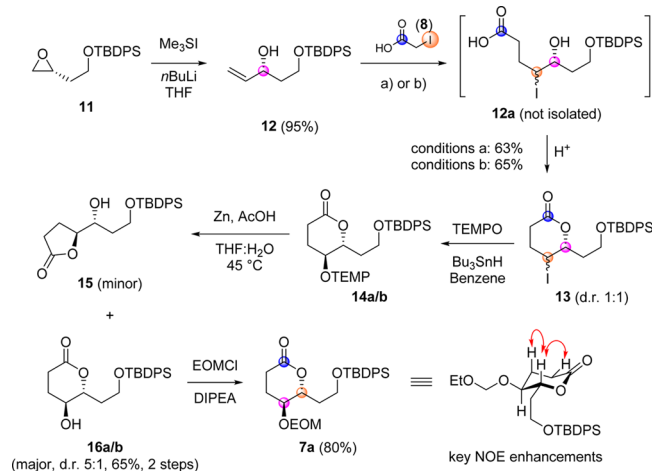
RESULTS AND DISCUSSION

The retrosynthetic analysis for aspergillide A is depicted in Scheme 2. Compound 1 would be directly obtained from known alcohol 4 and alkene 5 through a cross metathesis and Yamaguchi macrolactonization. Alkene 5 would be prepared by adjustment of certain functional groups (alcohol oxidation and partial alkyne hydrogenation) of tetrahydropyran 6, which would be the result of acetylide addition and diastereoselective hemiacetal reduction from lactone 7. The latter would be the key synthetic intermediate of our approach and would be assembled by applying our intermolecular iodolactonization protocol to allylic alcohol 9 and iodoacetic acid 8. Finally, the required radical acceptor 9 would be synthesized from epoxide 10 by using the Corey–Chaykovsky conditions.

Our synthesis commenced with the preparation of radical acceptor 12. Treatment of known epoxide 11⁵ with trimethylsulfonium iodide and *n*BuLi afforded allylic alcohol 12 in an excellent yield (95%). Next, the key iodolactonization was tested. First, we applied our previously developed conditions: 2 equiv of iodoacetic acid and lauroyl peroxide (DLP, added portionwise) in refluxing 1,2-dichloroethane (1,2-DCE) to obtain iodolactone 13 in 63% yield as a 1:1 mixture of diastereoisomers. However, although this method provided the desired product, the purification was difficult, and the yield dropped when the reaction was scaled up. Although photoredox catalysis⁶ has emerged as a clean and scalable alternative for radical reactions, the use of α -haloacids as substrates is scarce. Recently, Kokotos and co-workers⁷ reported the synthesis of five-membered lactones from iodoacetic acid and alkenes catalyzed by Ru²⁺ in a photoredox process. The mechanism was proposed to proceed through an ATRA reaction, giving an iodoacid, which slowly undergoes a S_N2 cyclization between the carboxylate and the transferred iodine promoted by the basic media (sodium ascorbate). We reasoned that if the radical step was faster and an excess of iodoacetic acid was employed, the formation of the carboxylate and thus the 5-exo cyclization would be minimized, and the hydroxyacid (12a) could eventually forge the desired δ -lactone under acid treatment. Pleasingly, when Kokotos et al. slightly modified conditions (2 mol % [Ru(bpy)₃]Cl₂, sodium ascorbate (2 equiv) in CH₃CN/MeOH under blue LED irradiation) were applied to iodoacetic acid 8 (2.5 equiv) and

allylic alcohol 12, the atom transfer product 12a was cleanly formed, which was then treated in situ with 20 mol % trifluoroacetic acid (TFA) after switching the solvent to DCM, affording iodolactone 13 in 65% yield as a 1:1 mixture of diastereoisomers. Even if the yields with both methods are almost the same, the photoredox conditions proved to be cleaner and easier to purify. As observed, the transferred iodine atom at C4 opens the possibility for further functionalization; specifically, it was envisaged that it could be converted to the required hydroxyl group. To this end, various methods were tested, such as direct substitution with Ag₂CO₃, AcOAg, and CF₃COOAg or conversion to the corresponding ketone with AgBF₄ and heating in DMSO. Unfortunately, only the unreacted starting material or elimination products were observed under the above conditions. To circumvent this problem, we applied the methodology reported by Boger and McKie,⁸ which employs TEMPO and Bu₃SnH. Under these conditions, the generated secondary radical is trapped by the persistent radical TEMPO, giving rise to 14, which is reduced with zinc to afford a 1:2 mixture of lactones 15/16 in 65% combined yield. In this step, the temperature was found to be crucial; when the reaction was performed at 75 °C, the reduction was much faster, but the major product was the transesterification compound 15. On the other hand, temperatures below 40 °C resulted in very slow and unpractical reactions that also afforded 15 as the major product. After much experimentation, we found that at 45 °C, the desired lactone 16a/b was obtained in an acceptable yield as an inseparable 5:1 mixture of diastereoisomers. When the hydroxyl group was protected as its ethoxyethyl ether (EOM), the diastereoisomeric mixture could be separated and fully characterized, and the major diastereoisomer corresponded to the desired 4,5-*trans*-substituted lactone 7a. It is worth noting that even if the radical iodolactonization is not stereoselective (*vide supra*), the radical path followed in the iodine–oxygen exchange allowed the formation of the more stable 14a as the major product, with both substituents in equatorial positions. The stereochemistry of the latter was confirmed by NOE experiments (Scheme 3).

With 7a in hand, we forged the required vinyl moiety for the planned cross metathesis. Addition of TMS-acetylide into lactone 7a generated lactol 17, which was not isolated, but directly treated with Et₃SiH and BF₃·OEt₂, to produce the 1,5-*cis* compound 18a as a single diastereoisomer, along with a considerable amount of desilylated alkyne 6a. Since the latter

Scheme 3. Preparation of Key Lactone 7a^a

^aReagents and Conditions: (a) iodoacetic acid (2 equiv), DLP, 1,2-DCE, reflux and (b) iodoacetic acid (2.5 equiv), 2 mol % [Ru(bpy)₃]Cl₂, sodium ascorbate, CH₃CN/MeOH, blue LED's, then TFA (20 mol%), DCM, r.t.

was the desired compound, the crude mixture **18a/6a** was treated with potassium carbonate to selectively remove the TMS group, giving the terminal alkyne **6a** in 48% yield for three steps (from **7a**). The stereoselectivity of the oxonium reduction can be rationalized in terms of the Fürst-Plattner rule⁹ and previous reports for similar systems.¹⁰ Accordingly, the reaction of hemiacetal **17** with BF₃·OEt₂ generates the corresponding oxocarbenium ion, which has the preferred half-chair conformation **17a**, with both substituents in equatorial positions. The axial nucleophilic hydride can thus attack from the top (path a) or the bottom face (path b), being the latter the most favorable one due to a chair-like transition state,

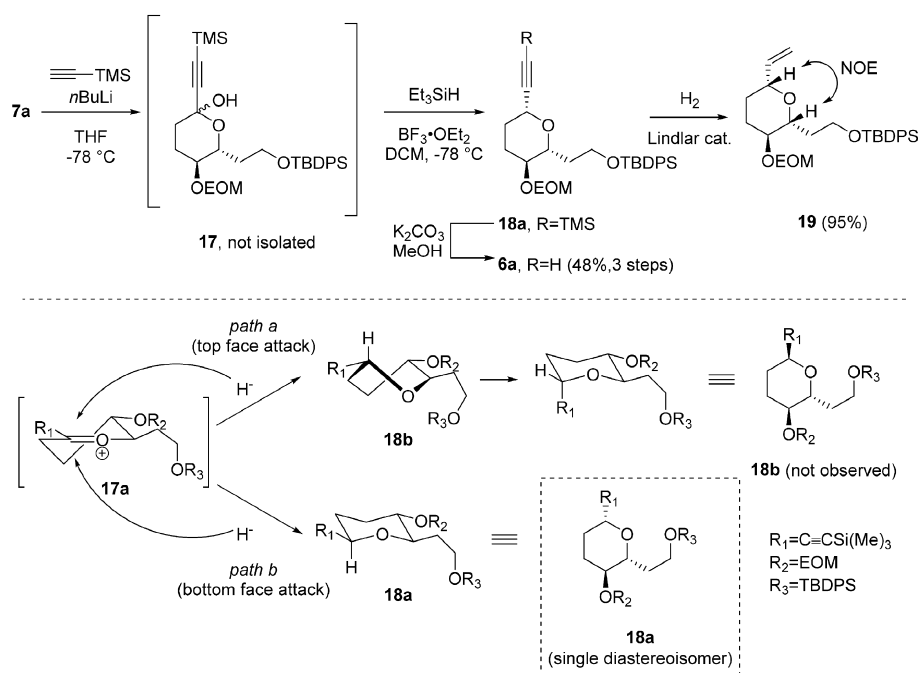
giving rise directly to **18a**. In contrast, hydride delivery from the top face would lead to a less stable twisted boat conformation **18b**. The synthesis of the key alkene **19** was completed with a partial hydrogenation in a nearly quantitative yield using the Lindlar catalyst (Scheme 4).

The introduction of the internal alkene was achieved by a cross metathesis between compound **19** and known alkene **4**¹¹ using the second-generation Grubbs catalyst, which proceeded smoothly to give compound **20** in 75% yield. With alkene **20**, which contains all the carbon atoms of the natural product, only the final macrolatonization remained. To this end, the carboxyl group had to be forged following a three-step series: first, a selective silane deprotection with 1 equiv of TBAF at 0 °C afforded primary alcohol **21** in 75% yield. A sequential TEMPO/DAIB–Pinnick oxidation rendered carboxylic acid **22** in 90% yield for two steps (Scheme 5).

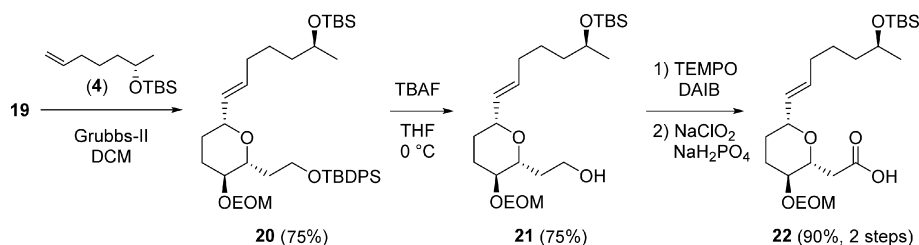
The deprotection of the remaining TBS ether was accomplished with an excess of TBAF, and the crude unstable hydroxyacid was immediately submitted to Yamaguchi lactonization. To our delight, under the typical Yamaguchi conditions with high dilution in toluene, macrolatone **24** was formed in 20% yield along with 19% of the dimeric compound **23**. Albeit this low yield, this result is consistent with similar macrolatonizations bearing a 2,6-*cis* tetrahydropyran ring and a trans double bond.^{2b} Finally, the EOM group was cleanly removed with LiBF₄ in CH₃CN/H₂O to obtain aspergillide A (**1**) in 75% yield (Scheme 6). All the spectroscopic data for **1** matched to those reported in the literature.²

In summary, we have completed a stereoselective total synthesis of aspergillide A in 0.8% overall yield by applying a visible light-mediated photoredox radical-ionic iodolactonization for the construction of the key tetrahydropyran core. In a single manipulation, a disubstituted lactone was assembled from simple precursors, giving rise to a structure with functionalizations at the appropriate sites. A stereoselective

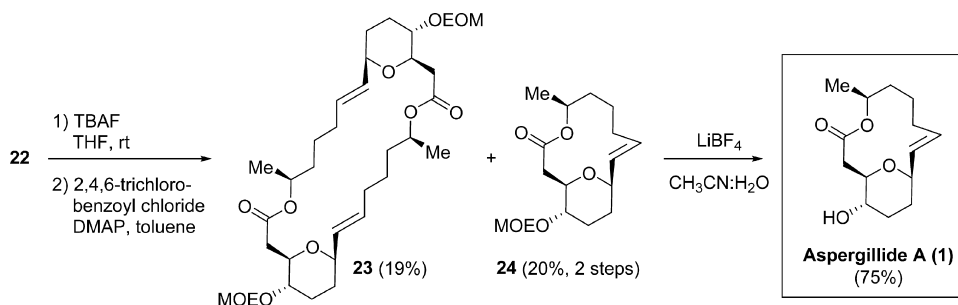
Scheme 4. Preparation of Alkene 19 and Plausible Explanation for the Stereoselectivity of 18a



Scheme 5. Cross Metathesis and Selective Deprotection–Oxidation



Scheme 6. Endgame for the Synthesis of Aspergillide A



iodine–oxygen exchange using the persistent radical TEMPO allowed the introduction of the required alcohol moiety, whereas the alkene function was introduced via a highly stereoselective alkylation and a cross metathesis. Finally, a Yamaguchi macrolactonization completed the total synthesis. This work demonstrates that the radical-ionic iodolactonization is a meaningful method for the rapid construction of substituted lactones and tetrahydropyrans.

EXPERIMENTAL SECTION

General Considerations. All operations were carried out under an inert atmosphere of nitrogen or argon gas using standard techniques. Anhydrous THF was obtained by distillation under an inert atmosphere over sodium and benzophenone. Column chromatography was performed using 70–230 mesh silica gel. All reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. IR spectra were recorded on a PerkinElmer 283B or 1420 spectrophotometer by means of film and KBr techniques, and all data are expressed in wavenumbers (cm^{-1}). Melting points were obtained on a Melt-Temp II apparatus and are uncorrected. NMR spectra were measured with a JEOL Eclipse +300 and a Varian Gemini (200 MHz), using CDCl_3 as a solvent. Chemical shifts are in ppm (δ), relative to TMS. The MS-FAB⁺ and MS-DART spectra were obtained on a JEOL SX 102A and a JEOL DART AccuTOF JMS-T100CC, respectively, and the values of the signals are expressed in mass/charge units (m/z), followed by the relative intensity with reference to a 100% base peak.

(R)-5-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)pent-1-en-3-ol (12). To a suspension of trimethylsulfonium iodide (22.5 g, 110.25 mmol) in THF (330 mL) at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ was added *n*-BuLi (36.7 mL, 2.5 M solution in hexanes). After stirring for 0.5 h, a solution of the epoxide 11 (12.0 g, 36.75 mmol) in THF (110 mL) was transferred via cannula into the reaction flask. The resulting mixture was allowed to warm at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for further 3 h. The reaction was quenched with water (100 mL), and the solvent was evaporated in vacuo. The residue was extracted with ethyl acetate ($3 \times 100\text{ mL}$), and the combined organic extracts were dried over NaSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 15:1 to 8:1 hexane/EtOAc) to afford 11.88 g (95%) of allylic alcohol 12 as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.8$ (c 1.50, CHCl_3), (lit.¹² $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10.65$ (c 1.95, CHCl_3)). IR (cm^{-1}) ν_{max} : 3420, 2931, 2858, 1427, 1110, 703, 612. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

CDCl_3 , δ): 7.70–7.67 (m, 4H), 7.45–7.38 (m, 6H), 5.89 (ddd, 17.4, 10.5, 5.7 Hz, 1H), 5.31 (dt, $J = 17.4, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 5.13 (dt, $J = 10.5, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 4.44 (brs, 1H), 3.87 (qt, $J = 10.4, 5.1\text{ Hz}$, 2H), 3.20 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 1.83–1.76 (m, 2H), 1.06 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ): 140.7, 135.7, 133.1, 129.9, 127.9, 114.3, 72.3, 62.8, 38.5, 26.9, 19.2. MS (DART) m/z : $[\text{M} + \text{H}^+]$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{Si}$, 341.1936; found, 341.1930.

(6R)-6-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-5-iodotetrahydro-2H-pyran-2-one (13). *Procedure A.* A solution of 12 (0.5 g, 1.46 mmol) and iodoacetic acid (546 mg, 2.93 mmol) in 1,2-dichloroethane (7.3 mL) was heated to reflux under N_2 for 5 min. Then, lauroyl peroxide (10 mol %) was added every hour until the starting material was completely consumed (monitored by TLC analysis). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel and a short pad of basic alumina on the top, 80:1 to 4:1 hexane/EtOAc) to afford 485.2 mg (65%) as an inseparable mixture of diastereomers (d.r. 1:1).

Procedure B. Alkene 12 (0.10 g, 0.293 mmol) was placed in a glass flask followed by $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (4.39 mg, 5.87 μmol). Iodoacetic acid (0.136 g, 0.732 mmol), sodium ascorbate (0.116 g, 0.587 mmol), acetonitrile (1.76 mL), and methanol (1.76 mL) were added consecutively. The reaction mixture was stirred under blue led irradiation for 6 h at room temperature.¹³ The solvent was removed under reduced pressure, the residue was filtered over Celite and washed with dichloromethane, and the solvent was removed in vacuo. The residue was dissolved in dichloromethane (3.5 mL), and trifluoroacetic acid (4.52 μL , 0.058 mmol) was added at $0\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring for 3 h at r.t., the reaction was quenched with saturated aqueous Na_2CO_3 solution (15 mL) and extracted with dichloromethane ($3 \times 30\text{ mL}$). The combined organic extracts were dried over NaSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, 15:1 to 4:1 hexane/EtOAc) to afford 0.097 g (65%), as an inseparable 1:1 mixture of diastereomers.

Diastereoisomer A. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ): 7.68–7.67 (m, 4H), 7.45–7.41 (m, 6H), 4.76 (td, $J = 8.7, 3.1\text{ Hz}$, 1H), 4.21 (td, $J = 8.7, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (ddd, $J = 7.9, 4.2, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 3.77–3.74 (m, 1H), 2.65–2.62 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 1H), 2.46 (td, $J = 6.3, 5.1\text{ Hz}$, 1H), 2.42–2.37 (m, 1H), 2.28–2.24 (m, 1H), 1.87 (ddt, $J = 14.5, 8.7, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 1.06 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ): 169.8, 135.6, 133.6, 133.5, 129.9, 127.9, 82.2, 59.1, 37.5, 31.9, 30.7, 27.0, 23.2, 19.3.

Diastereoisomer B. IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 2928, 2855, 1743, 1427, 1198, 1110, 740, 704, 612; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.65–7.63 (m, 4H), 7.41–7.37 (m, 6H), 4.40 (q, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.90–3.87 (m, 1H), 3.81 (ddd, *J* = 10.4, 5.5, 4.6 Hz, 1H), 3.75–3.71 (m, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 18.7, 10.6, 8.1 Hz, 1H), 2.70–2.66 (m, 1H), 2.37–2.31 (m, 2H), 1.99 (dddd, *J* = 14.3, 7.3, 5.9, 4.1 Hz, 1H), 1.77 (ddt, *J* = 14.3, 8.2, 4.9 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 168.9, 135.7, 135.6, 133.5, 133.4, 130.0, 127.8, 78.7, 59.3, 40.7, 31.1, 30.7, 28.4, 27.0, 23.1, 19.3. MS (DART) *m/z*: [M + NH₄⁺] calcd for C₂₃H₃₃INO₃Si, 526.1274; found, 526.1279.

(6R)-6-(2-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-5-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-one (14a/b). A solution of lactones **13a/b** (9 g, 17.69 mmol), TEMPO (8.3 g, 53.09 mmol), and Bu₃SnH (5.15 g, 17.69 mmol) in benzene (354 mL) was heated to reflux under N₂ for 0.5 h. Then, an additional equivalent of Bu₃SnH (5.15 g, 17.69 mmol) was added, and refluxing was continued for an additional hour. The solvent was then removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 100:1 to 4:1 hexane/EtOAc) to afford 6.6 g (70%) of **14a/b** as an inseparable mixture of diastereoisomers (d.r. 5:1). Only the major diastereoisomer is described. IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 2932, 2857, 1740, 1464, 1110, 704, 623. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.69–7.66 (m, 4H), 7.45–7.36 (m, 6H), 5.04 (dt, *J* = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 3.98 (dt, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 10.3, 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 10.3, 5.9, 4.3 Hz, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 17.8, 11.0, 6.8 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 17.8, 6.3, 4.1 Hz, 1H), 2.20–2.13 (m, 1H), 2.11–1.98 (m, 1H), 1.92 (dddd, *J* = 14.7, 9.3, 5.8, 3.6 Hz, 1H), 1.77 (ddt, *J* = 14.0, 9.2, 4.5 Hz, 1H), 1.65–1.53 (m, 1H), 1.52–1.41 (m, 5H), 1.39–1.28 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.16–1.12 (m, 8H), 1.07 (s, 9H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 171.0, 135.6, 133.8, 133.6, 129.8, 127.8, 78.3, 76.8, 60.3, 59.7, 40.5, 40.4, 37.6, 34.5, 34.1, 27.0, 26.6, 22.3, 20.6, 20.5, 19.3, 17.2. MS (DART) *m/z*: [M + H⁺] calcd for C₃₂H₄₈NO₄Si, 538.3352; found, 538.3340.

Lactones 15 and 16. To a solution of lactones **14a/b** (6.0 g, 11.1 mmol) in AcOH/THF/H₂O (178 mL, 3:1:1) was added Zn powder (12.4 g, 189.65 mmol), and the mixture was stirred for 6 h at 45 °C. The mixture was neutralized with K₂CO₃ and extracted with EtOAc (3 × 150 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 20:1 to 2:1, hexane/EtOAc) to afford a separable 2:1 mixture of lactones **15/16** in 80% combined yield (3.5 g).

(6R)-6-(2-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-one (16). For an inseparable 5:1 mixture of diastereoisomers, only the major diastereoisomer is described. Colorless oil, 53.4% yield, 2.3 g (5.85 mmol). IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 3439, 2933, 2858, 1737, 1427, 1245, 1109, 705, 611. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.68–7.65 (m, 4H), 7.48–7.38 (m, 6H), 4.29 (dt, *J* = 7.8, 5.9 Hz, 1H), 3.91–3.84 (m, 3H), 3.79 (brs, 1H), 2.73 (dt, *J* = 17.5, 7.3 Hz, 1H), 2.52 (dt, *J* = 17.5, 7.3 Hz, 1H), 2.15 (dtd, *J* = 13.9, 7.0, 5.3 Hz, 1H), 2.03–1.97 (m, 2H), 1.90 (dq, *J* = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 171.3, 135.6, 135.5, 132.7, 130.1, 130.0, 128.0, 81.8, 67.3, 60.3, 36.4, 27.5, 26.9, 26.7, 19.2. MS (DART) *m/z*: [M + H⁺] calcd for C₂₃H₃₁O₄Si, 399.1991; found, 399.2003.

(S)-5-((R)-3-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)-1-hydroxypropyl)-dihydrofuran-2(3H)-one (15). For an inseparable 5:1 mixture of diastereoisomers, only the major diastereoisomer is described. Colorless oil, 26.6% yield, 1.2 g (3.01 mmol). IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 3458, 2932, 2858, 1775, 1427, 1188, 1109, 704, 609. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.68–7.64 (m, 4H), 7.48–7.38 (m, 6H), 4.40 (td, *J* = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 8.8, 5.2, 3.0 Hz, 1H), 3.93–3.83 (m, 2H), 3.32 (s, 1H), 2.60–2.45 (m, 2H), 2.29–2.23 (m, 2H), 1.83–1.67 (m, 2H), 1.06 (s, 9H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 177.2, 135.5, 132.8, 132.7, 129.9, 127.8, 82.3, 71.9, 62.6, 34.2, 28.3, 26.8, 23.9, 22.5, 19.0. MS (DART) *m/z*: [M + NH₄⁺] calcd for C₂₃H₃₄NO₄Si, 416.2257; found, 416.2270.

(6R)-6-(2-((tert-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl)-5-(ethoxymethoxy)tetrahydro-2H-pyran-2-one (7a). Chloromethyl ethyl ether (EOMCl, 569 mg, 6.02 mmol) was added to a stirring

solution of alcohol **15a** (1.6 g, 4.01 mmol) and DIPEA (1.0 g, 8.02 mmol) in DCM (20 mL) at room temperature. The resulting solution was refluxed for 20 h, then quenched with water, and extracted with DCM (2 × 50 mL). The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 15:1 to 5:1 hexane/EtOAc) to afford 1.4 g (80%) of **7a/b** as a separable mixture of diastereoisomers (5:1). Only the major diastereoisomer **7a** is described. [α]_D²⁰ = +51.63 (*c* 2.14, CHCl₃). IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 2931, 2857, 1741, 1427, 1109, 1039, 704, 611. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.68–7.64 (m, 4H), 7.45–7.36 (m, 6H), 4.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.61–4.57 (m, 1H), 3.89 (ddd, *J* = 10.4, 8.8, 4.9 Hz, 1H), 3.81 (ddd, *J* = 10.3, 5.8, 4.5 Hz, 2H), 3.63 (qd, *J* = 7.1, 4.4 Hz, 2H), 2.70 (ddd, *J* = 17.4, 10.1, 7.2 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 17.5, 6.3, 4.7 Hz, 1H), 2.06 (dddd, *J* = 14.3, 10.4, 6.3, 4.3 Hz, 1H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.81 (ddt, *J* = 14.0, 9.3, 4.8 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 170.9, 135.7, 135.6, 133.7, 133.6, 129.8, 127.9, 127.8, 93.9, 79.1, 71.6, 63.9, 59.7, 36.6, 27.0, 26.6, 23.7, 19.3, 15.2. MS (DART) *m/z*: [M + NH₄⁺] calcd for C₂₆H₄₀NO₃Si, 474.2675; found, 474.2658.

tert-Butyl(2-((2R,3S,6R)-3-(ethoxymethoxy)-6-ethynyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethoxy)diphenylsilane (6a). To a solution of ethynyltrimethylsilane (0.309 g, 3.15 mmol) in dry THF (9.8 mL) at -78 °C under N₂ was added *n*-butyllithium (1.10 mL, 2.5 M solution in hexanes), the resulting mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 1 h. Then, the mixture was cooled to -78 °C, and a solution of lactone **15** (0.450 g, 0.985 mmol) in dry THF (9.8 mL) was transferred by cannula into the reaction flask. The reaction was stirred at -78 °C until the complete consumption of the starting material (monitored by TLC analysis). The reaction was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude lactol was dissolved in dry CH₂Cl₂ (9.8 mL) and cooled to -78 °C. Then, triethylsilane (0.343 g, 3.941 mmol) was added, followed by BF₃·OEt₂ (0.419 g, 2.956 mmol, added dropwise). The reaction was stirred for 1 h, the temperature was allowed to rise to -40 °C, and the reaction was stirred for a further hour and then quenched with water. The mixture was neutralized with triethylamine and then extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried with Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in methanol (30 mL). To this solution, K₂CO₃ (0.544 g, 3.941 mmol) was added, and the resulting mixture was stirred for 2 h. The solution was filtered, and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 40:1 to 20:1 hexane/EtOAc) to afford 0.220 g (0.471 mmol, 48% yield for three steps) of the tetrahydropyran as a colorless oil. [α]_D²⁰ = +45.45 (*c* 2.11, CHCl₃). IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 3286, 2932, 2858, 1722, 1427, 1110, 1033, 704, 612. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.71–7.68 (m, 4H), 7.42–7.36 (m, 6H), 4.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.04 (dt, *J* = 11.5, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (td, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 10.2, 6.7, 3.8 Hz, 1H), 3.60 (tt, *J* = 9.5, 7.0, 2.5 Hz, 2H), 3.44 (td, *J* = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 10.7, 9.2, 4.5 Hz, 1H), 2.46 (dt, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.21 (dddd, *J* = 16.2, 11.9, 5.6, 3.0 Hz, 2H), 1.97 (dtd, *J* = 13.7, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 1.80 (tdd, *J* = 13.7, 11.5, 3.9 Hz, 1H), 1.65–1.57 (m, 1H), 1.46 (tdd, *J* = 13.3, 10.8, 4.3 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 135.7, 134.2, 134.1, 129.60, 129.59, 127.74, 127.72, 94.0, 82.9, 77.6, 75.1, 72.7, 67.4, 63.5, 60.0, 35.0, 32.2, 30.3, 27.0, 19.4, 15.2. MS (DART) *m/z*: [M + H⁺] calcd for C₂₈H₃₉O₄Si, 467.2617; found, 467.2607.

tert-Butyl(2-((2R,3S,6R)-3-(ethoxymethoxy)-6-vinyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethoxy)diphenylsilane (19). A mixture of alkyne **6a** (0.110 g, 0.235 mmol) and Lindlar's catalyst (0.011 g, 10% w/w) in methanol/ethyl acetate (3 mL, 1:1) was stirred under a hydrogen atmosphere for 4 h. The reaction was filtered over Celite and washed with ethyl acetate, and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 40:1 to 20:1 hexane/EtOAc) to afford 0.104 g (0.221 mmol, 95% yield) of alkene **19** as a colorless oil. [α]_D²⁰ = +33.73 (*c* 1.89, CHCl₃). IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 2931, 2858, 1427, 1109, 1035, 704. ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃, δ): 7.70–7.67 (m, 4H), 7.44–7.33 (m, 6H), 5.83 (ddd, $J = 17.4, 10.7, 5.0$ Hz, 1H), 5.20 (dt, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.09 (dt, $J = 10.7, 1.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.91 (td, $J = 9.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.83–3.77 (m, 2H), 3.61 (qd, $J = 7.0, 5.3$ Hz, 2H), 3.46 (td, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.27 (td, $J = 9.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.26–2.19 (m, 2H), 1.81–1.76 (m, 1H), 1.63 (ddd, $J = 13.9, 5.7, 4.0$ Hz, 1H), 1.55–1.39 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 138.8, 135.7, 134.3, 134.2, 129.6, 129.5, 127.7, 114.7, 93.9, 77.4, 77.0, 75.8, 63.5, 60.3, 35.3, 31.0, 30.4, 27.0, 19.4, 15.2. MS (DART) m/z : [M + H⁺] calcd for C₂₈H₄₁O₄Si, 469.2774; found, 469.2777.

tert-Butyl(2-((2R,3S,6R)-6-((S,E)-6-((tert-butylidimethylsilyloxy)hept-1-en-1-yl)-3-(ethoxymethoxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethoxy)diphenylsilane (20). To a mixture of alkenes **19** (0.100 g, 0.213 mmol) and **4** (0.243 g, 1.066 mmol) was added Grubbs' second-generation catalyst (10% mol, 0.018 g, 0.021 mmol) and purged with nitrogen. The mixture was dissolved in dry CH₂Cl₂ and heated to reflux. After refluxing for 5 h, the reaction mixture was concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (silica gel, 40:1 to 20:1 hexane/EtOAc) to afford 0.107 g (0.159 mmol, 75% yield) of **20** as a yellow oil. [α]_D²⁰ = +25.74 (*c* 2.90, CHCl₃). IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 2931, 2857, 1469, 1428, 1109, 1035, 704, 612. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 7.70–7.67 (m, 4H), 7.43–7.34 (m, 6H), 5.61 (ddd, $J = 15.6, 6.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.44 (ddd, $J = 15.5, 5.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.90 (td, $J = 9.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.84–3.72 (m, 3H), 3.67–3.55 (m, 2H), 3.44 (td, $J = 9.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.25 (td, $J = 9.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.26–2.16 (m, 2H), 2.06–1.98 (m, 2H), 1.75 (dt, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1H), 1.61 (dddd, $J = 13.6, 9.6, 5.7, 4.0$ Hz, 1H), 1.54–1.32 (m, 6H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ): 135.7, 134.4, 134.3, 131.7, 130.6, 129.5, 127.7, 93.9, 77.5, 77.1, 75.8, 68.6, 63.4, 60.4, 39.4, 35.3, 32.5, 31.4, 30.4, 27.0, 26.1, 25.3, 23.9, 19.4, 18.3, 15.2, -4.2, -4.5. MS (DART) m/z : [M + H⁺] calcd for C₃₉H₆₅O₅Si₂, 669.4370; found, 669.4361.

2-((2R,3S,6R)-6-((S,E)-6-((tert-butylidimethylsilyloxy)hept-1-en-1-yl)-3-(ethoxymethoxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethan-1-ol (21). To a solution of compound **20** (0.107 g, 0.159 mmol) in THF (1.6 mL) at 0 °C was added TBAF (0.479 mL, 1 M in THF). The solution was stirred at room temperature for 4 h and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution. The reaction was extracted with EtOAc (3 × 50 mL), and the combined organic extracts were dried over NaSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 5:1 to 1:1 hexane/EtOAc) to afford 0.051 g of alcohol **21** (0.118 mmol, 75% yield) as a colorless oil. [α]_D²⁰ = +48.19 (*c* 1.52, CHCl₃). IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 3435, 2930, 2857, 1721, 1462, 1375, 1254, 1097, 1036, 835, 775, 737. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5.62 (dt, $J = 15.7, 6.6$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 15.5, 6.1$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.85–3.71 (m, 4H), 3.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.45 (td, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.32 (td, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H), 2.98 (brs, 1H), 2.27–2.18 (m, 1H), 2.13–1.95 (m, 3H), 1.81–1.68 (m, 2H), 1.51–1.32 (m, 6H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H). ¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ): 132.5, 130.2, 93.7, 81.6, 78.1, 74.9, 68.5, 63.6, 61.9, 39.3, 34.2, 32.4, 31.1, 29.9, 26.1, 25.8, 23.9, 18.3, 15.2, -4.2, -4.5. MS (DART) m/z : [M + H⁺] calcd for C₂₃H₄₇O₅Si, 431.3192; found, 431.3185.

2-((2R,3S,6R)-6-((S,E)-6-((tert-butylidimethylsilyloxy)hept-1-en-1-yl)-3-(ethoxymethoxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl) Acetic Acid (22). To a solution of alcohol **21** (0.040 g, 0.092 mmol) in dichloromethane (0.92 mL) was added TEMPO (1.45 mg, 9.287 μ mol), followed by bis(acetoxy)iodobenzene (32.90 mg, 0.102 mmol). After stirring for 4 h at room temperature, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution and extracted with dichloromethane (3 × 20 mL). The combined organic extracts were dried over NaSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde was dissolved in *t*-BuOH (1.85 mL), and 2-methyl-2-butene at 95% (83.10 μ L, 0.742 mmol) was added and stirred at room temperature. Then, a solution of NaClO₂

(62.99 mg, 0.572 mmol) and NaH₂PO₄ (66.85 mg, 0.572 mmol) in water (0.55 mL) was added over 10 min to the reaction flask. After stirring for 1 h at room temperature, the reaction mixture was quenched with water, and the solvent was removed in vacuo and extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic extracts were dried over NaSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3:1 to 1:2 hexane/EtOAc) to afford 0.037 g (0.083 mmol, 90%, two steps) of acid **23** as a colorless oil. [α]_D²⁰ = +30.39 (*c* 2.13, CHCl₃). IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 3452, 2929, 2856, 1713, 1462, 1365, 1100, 1036, 835, 774, 705. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 5.66 (dt, $J = 15.9, 6.5$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 15.6, 6.1$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.91–3.83 (m, 1H), 3.76 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.69 (td, $J = 8.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.59 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.32 (td, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 15.8, 3.8$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 15.7, 8.0$ Hz, 1H), 2.32–2.19 (m, 1H), 2.06–1.95 (m, 2H), 1.81–1.61 (m, 2H), 1.51–1.32 (m, 5H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H). ¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ): 176.0, 132.8, 129.9, 93.6, 78.3, 77.1, 75.0, 68.6, 63.7, 39.3, 38.1, 32.4, 31.1, 29.8, 26.0, 25.2, 23.9, 18.3, 15.1, -4.3, -4.6. MS (DART) m/z : [M + H⁺] calcd for C₂₃H₄₅O₆Si, 445.2985; found, 445.2986.

(1R,5S,11R,14S,E)-14-(Ethoxymethoxy)-5-methyl-4,15-dioxabicyclo[9.3.1]pentadec-9-en-3-one (24). To a solution of carboxylic acid **22** (0.030 g, 0.067 mmol) in THF (0.67 mL) at 0 °C was added TBAF (0.674 mL, 1 M THF). The solution was stirred overnight at room temperature and then quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution, basified with saturated aqueous NaCO₃ solution, and extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The aqueous phase was acidified to pH 2 with 0.5 M HCl solution and extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic extracts were dried over NaSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in THF (0.78 mL) and cooled to 0 °C. To this solution, Et₃N (34.28 μ L, 0.243 mmol) and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (30.75 μ L, 0.196 mmol) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was diluted with toluene (5.1 mL) and stirred for further 30 min. The resulting mixture was added dropwise (over 7 h) to a solution of DMAP (74.50 mg, 0.609 mmol) in toluene (42.6 mL) at 80 °C. The mixture was cooled to room temperature and diluted with EtOAc. The resulting solution was successively washed with aqueous 0.5 M HCl solution, saturated NaCO₃, and brine. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 10:1 to 4:1 hexane/EtOAc) to afford 4.0 mg (6.4 μ mol) of **23** (19% yield for two steps) as a colorless oil and 4.2 mg (0.013 mmol) of **24** (20% yield for two steps) as a colorless oil.

Compound 23. [α]_D²⁰ = +46.08 (*c* 0.8, CHCl₃). IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 2927, 2856, 1733, 1715, 1363, 1129, 1036; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 5.58 (dt, $J = 16.0, 5.5$ Hz, 2H), 5.39 (dd, $J = 15.5, 5.4$ Hz, 2H), 5.08–5.02 (m, 2H), 4.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J = 10.8, 5.5$ Hz, 2H), 3.70 (ddd, $J = 10.5, 9.3, 2.4$ Hz, 2H), 3.59 (qd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 4H), 3.28 (td, $J = 9.9, 4.5$ Hz, 2H), 2.84 (dd, $J = 14.1, 2.4$ Hz, 2H), 2.33 (dd, $J = 14.1, 10.4$ Hz, 2H), 2.26–2.19 (m, 2H), 2.11–2.01 (m, 2H), 1.95–1.86 (m, 2H), 1.80–1.73 (m, 2H), 1.62–1.53 (m, 4H), 1.51–1.36 (m, 8H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). ¹³C{¹H}-NMR (126 MHz, CDCl₃, δ): 172.2 (2C), 131.5 (2C), 130.1 (2C), 93.5 (2C), 78.4 (2C), 77.5 (2C), 74.8 (2C), 70.5 (2C), 63.6 (2C), 38.7 (2C), 36.0 (2C), 32.4 (2C), 31.2 (2C), 29.9 (2C), 24.7 (2C), 20.4 (2C), 15.2 (2C). MS (DART) m/z : [M + H⁺] calcd for C₃₄H₅₇O₁₀, 625.3951; found, 625.3976.

Compound 24. [α]_D²⁰ = -14.50 (*c* 0.4, CHCl₃). IR (cm⁻¹) ν_{\max} : 2929, 2856, 1733, 1717, 1363, 1100, 1036. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ): 5.82 (ddd, $J = 15.3, 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 15.3, 9.2, 3.3$ Hz, 1H), 5.01–4.94 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.35 (dd, $J = 13.0, 4.4$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.70–3.59 (m, 2H), 3.52–3.49 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 15.1, 12.9$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 15.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.33–2.26 (m, 1H), 2.26–2.19 (m, 1H), 2.15–2.08 (m, 1H), 1.99–1.88 (m, 2H), 1.87–1.80 (m, 1H), 1.79–1.72 (m, 1H), 1.55–1.49 (m, 2H), 1.40–1.35 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.21 (t, J

= 7.0 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , δ): 170.3, 136.9, 132.7, 93.3, 71.9, 71.6, 71.5, 71.3, 63.5, 41.0, 32.5, 31.3, 23.9, 22.9, 20.1, 18.9, 15.3. MS (DART) m/z : $[\text{M} + \text{H}^+]$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_5$, 313.2015; found, 313.2017.

Aspergillide A (1). A freshly prepared solution of LiBF_4 (0.221 g, 2.361 mmol) in CH_3CN (6.15 mL) and H_2O (0.25 mL) were added to macrolactone **24** (4 mg, 0.012 mmol), and the resulting solution was heated at 72 °C for 6 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into H_2O and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over NaSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 3:1 to 1:1 hexane/EtOAc) to afford 2.4 mg (9.43 μmol) of **1** in 75% yield as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -60$ (c 0.15, CHCl_3) (lit.¹ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -59.5$ (c 0.45, CHCl_3)). IR (cm^{-1}) ν_{max} : 3364, 2927, 2856, 1733, 1717, 1360, 1105, 1035. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ): 5.82 (ddd, $J = 15.3, 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 15.3, 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 5.01–4.94 (m, 1H), 4.31–4.24 (m, 2H), 3.60 (brs, 1H), 2.66 (dd, $J = 15.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 15.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.35–2.29 (m, 1H), 2.27–2.19 (m, 1H), 2.18–2.09 (m, 1H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.74 (dd, $J = 14.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.57–1.49 (m, 3H), 1.46–1.39 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, CDCl_3 , δ): 170.1, 137.3, 132.3, 74.2, 71.7, 71.4, 67.0, 40.7, 32.4, 31.3, 23.9, 22.2, 21.9, 18.8. MS (DART) m/z : $[\text{M} + \text{H}^+]$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_4$, 255.1596; found, 255.1595. The spectroscopic data fully matched with those reported in the literature.^{1,3}

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.9b01705.

Copies of ^1H and ^{13}C spectra for all new compounds (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: acordero@unam.mx. Telephone: +52 55 56224429. Fax number: +52 55 56162203.

ORCID

Alejandro Cordero-Vargas: 0000-0003-1549-5977

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We wish to thank DGAPA-UNAM and CONACyT (project nos. IN205318 and A1-S-7825, respectively) for financial support. J.B.M.-R. thanks CONACyT for a graduate scholarship (grant no. 308208). We also thank Angeles Peña-González, Elizabeth Huerta-Salazar, Isabel Chávez-Uribe, and Rocio Patiño-Maya for technical support (NMR and IR). We also thank Dr. Susana Porcel and Marcos Hernández-Rodríguez for helpful suggestions during the preparation of this manuscript.

■ REFERENCES

(1) Kito, K.; Ookura, R.; Yoshida, S.; Namikoshi, M.; Ooi, T.; Kusumi, Y. New Cytotoxic 14-Membered Macrolides from Marine-Derived Fungus *Aspergillus ostianus*. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 225–228.
 (2) (a) Sabitha, G.; Reddy, D. V.; Rao, A. S.; Yadav, J. S. Stereoselective Formal Synthesis of Aspergillide A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4195–4198. (b) Zúñiga, A.; Pérez, M.; González, M.; Gómez, G.; Fall, Y. Formal Synthesis of Aspergillide A from Tri-O-acetyl-D-glucal. *Synthesis* **2011**, 3301–3306. (c) Izuchi, Y.; Kanomata, N.; Koshino, H.; Hongo, Y.; Nakata, T.; Takahashi, S. Formal total Synthesis of Aspergillide A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 246–

251. (d) Sharma, G. V. M.; Manohar, V. Formal Total Synthesis of Aspergillides A and B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 252–263. (e) Zeng, J.; Ma, J.; Xiang, S.; Cai, S.; Liu, X.-W. Stereoselective β -C-Glycosylation by a Palladium-Catalyzed Decarboxylative Allylation: Formal Synthesis of Aspergillide A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5134–5137. (f) Kammari, B. R.; Bejjanki, N. K.; Kommu, N. Total Synthesis of Decytospolides A, B and a Formal Synthesis of Aspergillide A Starting from D-Mannitol via Tandem/Domino Reactions by Grubb's catalysts. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 296–303.

(3) (a) Fuwa, H.; Yamaguchi, H.; Sasaki, M. A Unified Total Synthesis of Aspergillides A and B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1848–1851. (b) Fuwa, H.; Yagaguchi, H.; Sasaki, M. An Enantioselective Total Synthesis of Aspergillides A and B. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7492–7503. (c) Kanematsu, M.; Yoshida, M.; Shishido, K. Total Synthesis of Aspergillide A and B Based on the Transannular Oxy-Michael Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2618–2620. (d) Kanematsu, M.; Shishido, K. Total Synthesis of Aspergillides Using a Transannular Oxy-Michael Strategy. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2012**, *70*, 1196–1205. (e) Díaz-Oltra, S.; Angulo-Pachón, C. A.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J. A. Stereoselective Synthesis of the Cytotoxic 14-Membered Macrolide Aspergillide A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1775–1778. (f) Díaz-Oltra, S.; Angulo-Pachón, C. A.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. Synthesis and Biological Properties of the Cytotoxic 14-Membered Macrolides Aspergillide A and B. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 675–688. (g) Koh, P.-F.; Loh, T.-P. Synthesis of Biologically Active Natural Products, Aspergillides A and B, Entirely from Biomass Derived Platform Chemicals. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3746–3750.

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

(5) Labarre-Lainé, J.; Perrián, I.; Desvergues, V.; Landais, Y. Synthesis of the C10-C24-Bis-Spiroacetal Core of 13-Desmethyl Spirolide C Based on a Sila-Stetter-Acetalization Process. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 9336–9341.

(6) For recent reviews on photocatalytic radical reactions, see: (a) Angnes, R. A.; Li, Z.; Correia, C. R. D.; Hammond, G. B. Recent Synthetic Additions to the Visible Light Photoredox Catalysis Toolbox. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9152–9167. (b) Goddard, J.-P.; Ollivier, C.; Fensterbank, L. Photoredox Catalysis for the Generation of Carbon Centered Radicals. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1924–1936. (c) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926. (d) Lee, K. N.; Ngai, M.-Y. Recent Developments in Transition-Metal Photoredox-Catalyzed Reactions of Carbonyl Derivatives. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 13093–13112. (e) Matsui, J. K.; Lang, S. B.; Heitz, D. R.; Molander, G. A. Photoredox-Mediated Routes to Radicals: The Value of Catalytic Radical Generation in Synthetic Methods Development. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2563–2575. (f) Xie, J.; Jin, H.; Hashmi, A. S. K. The Recent Achievements of Redox-Neutral Radical C-C Cross-Coupling Enabled by Visible Light. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5193–5203. (g) Sideri, I. K.; Voutyrutsa, E.; Kokotos, C. G. Photoorganocatalysis, small organic molecules and light in the service of organic synthesis: the awakening of a sleeping giant. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4596–4614. (h) Khalid, M.; Mohammed, S. Recent Free-Radical Reactions. *Asian J. Chem.* **2019**, *31*, 25–40.

(7) 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.* **2017**, *20*, 36–39.

(8) Boger, D. L.; McKie, J. A. An Efficient Synthesis of 1,2,9,9a-Tetrahydrocyclopropa[*c*]benz[*e*]indol-4-one (CBI): An Enhanced and Simplified Analog of the CC-1065 and Duocarmycin Alkylation Subunits. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1271–1275.

(9) (a) Fürst, A.; Plattner, P. A. Über Steroide und Sexualhormone. 160. Mitteilung. 2 α , 3 α - und 2 β , 3 β -Oxido-cholestante; Konfiguration der 2-Oxy-cholestante. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 37. (b) Woodward,

R.B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. The Total Synthesis of Reserpine. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023–2025.

(10) (a) Ding, F.; Jennings, M. P. An Expedient Total Synthesis of (–)-Dactyloide and Formal Synthesis of (–)-Zampanolide. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2321–2324. (b) Jennings, M. P.; Clemens, R. T. Total Synthesis of (–)-Centrolobine: β -C-glycoside Formation via a Tandem Grignard Addition and Stereoselective Hemi-ketal Reduction. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2021–2024. (c) Sawant, K. B.; Ding, F.; Jennings, M. P. An efficient Synthesis of the C₁-C₁₄ Subunit of (–)-Lasonolide A via a Target Oriented β -C-glycoside Formation Sequence. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 939–942. (d) Sawant, K. B.; Jennings, M. P. Efficient Total Syntheses and Structural Verification of Both Diospongins A and B via a Common δ -Lactone Intermediate. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7911–7914.

(11) Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Tate, E. W. Diastereoselective Oxygen to Carbon Rearrangements of Anomerically Linked Enol Ethers and the Total Synthesis of (+)-(S,S)-(cis-6-methyltetrahydropyran-2-yl)acetic acid, a Component of Civet. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2385–2394.

(12) Singh, O. V.; Han, H. Iridium(I)-Catalyzed Stereospecific Decarboxylative Allylic Amidation of Chiral Branched Benzyl Allyl Imidodicarboxylates. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4801–4804.

(13) See the [Supporting Information](#) for the details of the light-promoted reaction.