



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

***“Estudio sintético para la funcionalización
del anillo C presente en las
Escobarinas A y B”***

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

M. en C.Q. HARIM LECHUGA EDUARDO



DIRIGIDA POR:
Dr. MOISÉS ROMERO ORTEGA
Dr. HORACIO F. OLIVO

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 18 DE OCTUBRE DE 2017

“pues Cristo me mandó a anunciar el evangelio, y no con alardes de sabiduría y retórica, para no quitarle valor a la muerte de Cristo en la cruz. El mensaje de la muerte de Cristo en la cruz parece una tontería a los que van a la perdición; pero este mensaje es poder de Dios para los que vamos a la salvación. Como dice la Escritura:

«Haré que los sabios pierdan su sabiduría y que desaparezca la inteligencia de los inteligentes.»

*¿En qué pararon el sabio, y el maestro, y el que sabe discutir sobre cosas de este mundo? ¡Dios ha convertido en tontería la sabiduría de este mundo! Puesto que el mundo no usó su sabiduría para reconocer a Dios donde él ha mostrado su sabiduría, dispuso Dios en su bondad salvar por medio de su mensaje a los que tienen fe, aunque este mensaje parezca una tontería, pero para los que Dios ha llamado, sean judíos o griegos, este Mesías es el poder y la sabiduría de Dios. Pues lo que en Dios puede parecer una tontería, es mucho más sabio que toda sabiduría humana; y lo que en Dios puede parecer debilidad, es más fuerte que toda fuerza humana. Hermanos, deben darse cuenta de que Dios los ha llamado a pesar de que pocos de ustedes son sabios según los criterios humanos, y pocos de ustedes son gente con autoridad o pertenecientes a familias importantes. **Y es que, para avergonzar a los sabios, Dios ha escogido a los que el mundo tiene por tontos; y para avergonzar a los fuertes, ha escogido a los que el mundo tiene por débiles. Dios ha escogido a la gente despreciada y sin importancia de este mundo, es decir, a los que no son nada, para anular a los que son algo.** Así nadie podrá presumir delante de Dios. Pero Dios mismo los ha unido a ustedes con Cristo Jesús, y ha hecho también que Cristo sea nuestra sabiduría, nuestra justicia, nuestra santificación y nuestra liberación. De esta manera, como dice la Escritura:*

«Si alguno quiere enorgullecerse, que se enorgullezca del Señor.»

1 Corintios 1:17-21, 24-31 DHH

Este trabajo se realizó en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, en la Universidad Autónoma del Estado de México, bajo la dirección del Dr. Moisés Romero Ortega. Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo otorgado a través de la Beca Nacional para Estudios de Posgrado con número 360339, de la Beca Mixta para la realización de la Estancia de Investigación en el College of Pharmacy, The University of Iowa, y del Proyecto de Investigación CONACyT-282953.

ÍNDICE

Contenido	Página
Agradecimientos	iv
Índice	vii
Abreviaturas	ix
1. Resumen	1
2. Summary	2
3. Introducción	3
3.1. Tuberculosis	3
3.2. Escobarinas como potenciales candidatos para el tratamiento de MDR-TB	6
4. Antecedentes	8
4.1. Reactividad invertida	8
5. Justificación	22
6. Hipótesis	23
7. Objetivos	24
8. Discusión de Resultados	25
8.1. Estudios sintéticos preliminares para la obtención de las escobarinas	25
8.2. Esclareolida como materia prima para la síntesis de las escobarinas	31
8.3. Estrategia sintética del estudio modelo para la funcionalización del anillo C	33
8.4. Estudio modelo para la preparación del anillo C	35
8.5. Pruebas de actividad biológica de los anillos 99 y 100	54
8.6. Estudios preliminares para la síntesis de las 7-desoxi-escobarinas	56
8.7. Adición de electrófilos en la posición 3 de la ciclohexenona a través de un nuevo protocolo de reactividad invertida	58
9. Sección Experimental	79
10. Conclusiones	102
11. Referencias	103

12. Anexos	109
12.1. Artículo: “ <i>Synthesis of Functionalized Ring C of Escobarines</i> ”	110
12.2. Artículo: “Synthesis of 3-substituted 2-cyclohexenones through unpoled functionalization”	114
12.3. Copias de los espectros de RMN- ¹ H, RMN- ¹³ C y MS de los productos obtenidos.	118

ABREVIATURAS

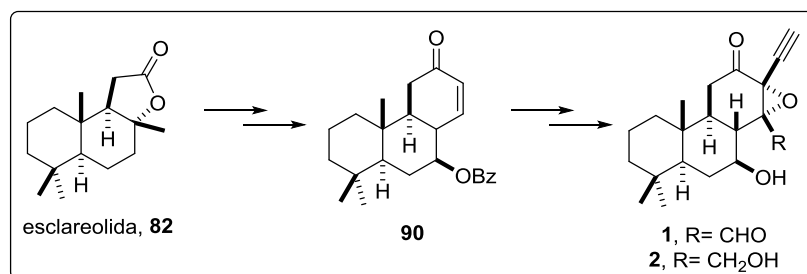
(R)-(+)-MTPA	Ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético
4 Å MS	Mallas moleculares de 4 ångström
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
A.L.	Ácido de Lewis
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ADM	Método de difusión de agar (<i>Agar diffusion method</i>)
AMCPB	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
ART	Terapia antirretroviral (<i>Antiretroviral therapy</i>)
BHT	Butilhidroxitolueno
BMS	Complejo dimetilsulfuro-borano
Bn-	Bencilo
Bt-	Benzotriazolilo
Bz-	Benzoilo
CBS	Reacción de Corey-Bakshi-Shibata
cc	Cromatografía en columna
δ	Desplazamiento químico (ppm)
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DET	Tartrato de dietilo
DHP	3,4-Dihidro-2 <i>H</i> -pirano
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPA	Diisopropilamina
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMA-DMF	Dimetilacetal de la dimetilformamida
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfoxido
DPPA	Difenilfosforilazida
EMA	Agencia europea de medicamentos (<i>European medicines agency</i>)
equiv	Equivalentes estequiométricos

Et ₃ N	Trietilamina
FDA	Agencia de alimentos y medicamentos (<i>Food and Drug Administration</i>)
g	Gramos
h	Horas
HMPA	Hexametilfosforamida
<i>i</i> -Pr-	<i>Iso</i> -propilo
IPT	Terapia preventiva con isoniazida (<i>Isoniazid Preventive Therapy</i>)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento (Hz)
LDA	Diisopropilamiduro de litio
M	Concentración molar (mol/L)
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
MALDI	Desorción/Ionización por Láser Asistida en Matriz (<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization</i>)
MDR-TB	Tuberculosis resistente a múltiples fármacos
MeCN	Acetonitrilo
MEM-	Metoxietoximetilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
MIC ₅₀	Concentración inhibitoria mínima, 50%
min	Minutos
mL	Mililitros
MOM-	Metoximetilo
MS	Espectrometría de masas
Ms-	Metanosulfonilo
MVK	Metilvinilcetona
N. A.	No aplica
<i>n</i> -BuLi	Butillitio
NMO	<i>N</i> -óxido de la <i>N</i> -metilmorfolina
OMS	Organización Mundial de la Salud
p.f.	Punto de fusión
PCC	Clorocromato de piridinio
PDC	Dicromato de piridinio
Ph-	Fenilo
PhMe	Tolueno

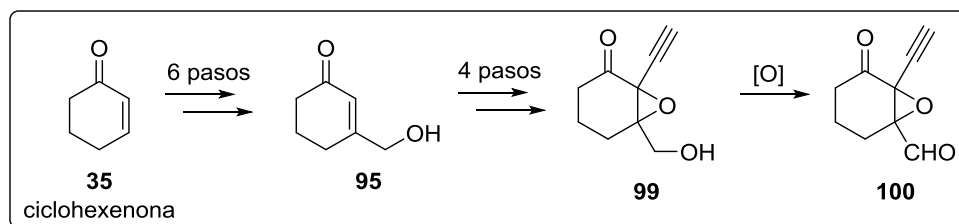
PhSH	Tiofenol
Piv-	Pivaloilo
PMB-	<i>para</i> -Metoxibecilo
ppm	Partes por millón
PPTS	<i>para</i> -Toluensulfonato de piridinio
<i>p</i> -Ts-	<i>para</i> -Toluensulfonilo
Py	Piridina
Rf	Factor de retención
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrogeno
<i>s</i> -BuLi	<i>sec</i> -Butilitio
t.a.	Temperatura ambiente
TB	Tuberculosis
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TBDMS-	<i>tert</i> -Butilidimetilsililo
TBHP	<i>tert</i> -Butilhidroperóxido
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butilitio
Tf-	Trifluorometanosulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhidrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS-	Triisopropilsililo
TLC	Cromatografía en capa fina
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletildiamina
TMG	1,1,3,3-Tetrametilguanidina
TMS-	Trimetilsililo
TPAP	Perrutenato de tetrapropilamonio
TRITÓN B	Hidróxido de benciltrimetilamonio
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
XDR-TB	Tuberculosis altamente resistente a los fármacos

1.- Resumen

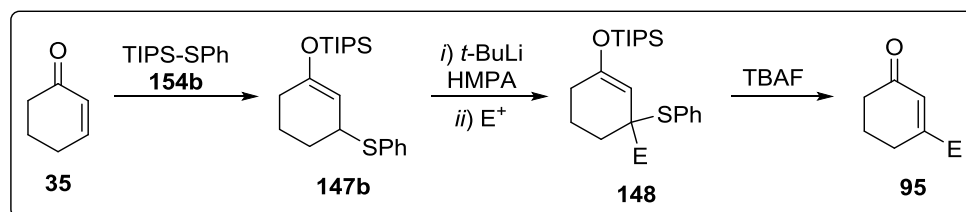
Las escobarinas **1** y **2**, aisladas de la *Calliandra californica*, son moléculas con una actividad biológica importante contra cepas de tuberculosis resistentes a los fármacos de primera línea. Su potencial uso como tratamiento contra la tuberculosis motivó el desarrollo de los primeros estudios para su obtención en nuestro grupo de trabajo. El análisis retrosintético mostró la viabilidad de la obtención de la dodecahidrofenantrona **90** a partir de la esclareolida **82**.



En este trabajo se discute la estrategia sintética para la preparación de la α -etnil- α,β -epoxi- β -(hidroximetil)ciclohexenona (**99**) y α -etnil- α,β -epoxi- β -(formil)ciclohexenona (**100**) a partir de la ciclohexenona **35**, como estudio modelo para la transformación del compuesto **90** en las escobarinas **1** y **2**. La introducción del grupo *hidroximetilo* se completó en seis pasos, teniendo como etapa clave la inserción electrofílica de paraformaldehído a través de la reactividad invertida de la enona **35**. Una posterior funcionalización del compuesto **95** proporcionó el compuesto **99**; la oxidación de éste último generó el aldehído **100**.



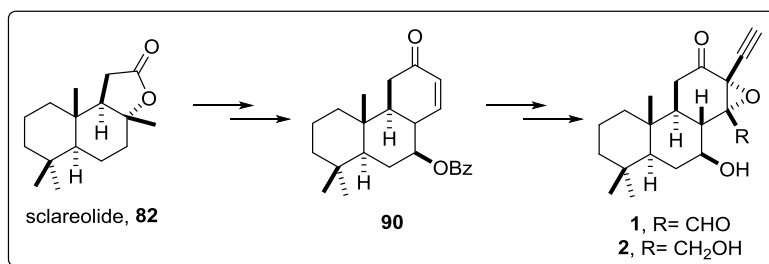
Con el objetivo obtener el compuesto **95** en un menor número de pasos, se desarrolló una nueva metodología que involucra la inversión de la reactividad de la ciclohexenona **35**. El triisopropilsilil(fenilsulfuro) **154b** se empleó para generar el aducto [1,4] **147b**, el cual se trató con una mezcla de *t*-BuLi/HMPA y un electrófilo para generar, después de la desprotección del correspondiente éter silícico con TBAF, una variedad de ciclohexenonas 3-sustituídas **95** con rendimientos moderados.



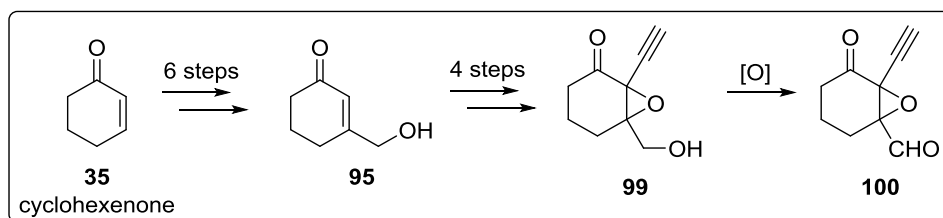
Summary

2.- Summary

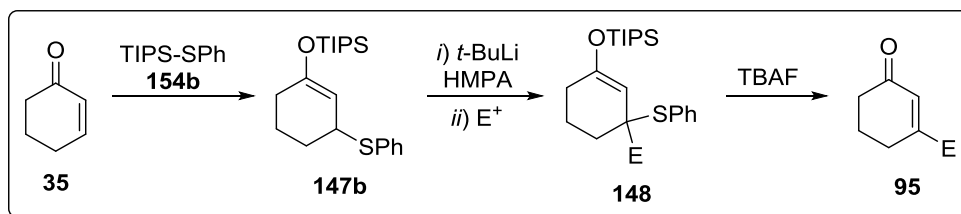
Escobarines **1** and **2**, two new cassane-type diterpenes, were isolated from *Calliandra californica*, and exhibited promising biological activity in the treatment of resistant tuberculosis strains. This background encouraged us to develop the first synthetic strategy to obtain them. Retrosynthetic analysis indicated that a dodecahydrophenanthrene intermediate **90** was likely to be generated from sclareolide **82**, an abundant and commercially available natural product.



Within this work we discuss the synthetic strategy for the preparation of α -ethynyl- α,β -epoxy- β -(hydroxymethyl)cyclohexenone (**99**) and α -ethynyl- α,β -epoxy- β -(formyl)cyclohexenone (**100**) from cyclohexenone **35**, a model study to be applied in the transformation of compound **90** into escobarines A and B. Introduction of the hydroxymethyl group was carried out in six steps, having as key step an electrophilic insertion of paraformaldehyde by *umpolung* the reactivity of enone **35**. Further functionalization of 3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-one **95** afforded the desired compounds **99** and **100**, in four and five additional steps, respectively.



On the other hand, to obtain compound **95** in a fewer number of chemical transformations a new methodology of *umpolung* reactivity was developed. Triisopropyl(phenylthio)silane **154b** was used to form, with cyclohexenone, the 1,4-adduct **147b** which later was treated with a mixture of *t*-BuLi/HMPA and electrophiles to give, after silyl enol ether cleavage and concomitant thiophenol elimination by treatment with TBAF, a variety of 3-substituted 2-cyclohexenones **95** in moderate overall yields.



3.- Introducción

Tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por micobacterias (fundamentalmente *Mycobacterium tuberculosis*), y presenta una gran variedad de cuadros clínicos dependiendo del órgano al que afecte. Es considerada una de las primeras enfermedades humanas de las que se tiene registro, estimando su antigüedad entre 15 000 y 20 000 años; se acepta que el microorganismo que la origina, evolucionó de otros microorganismos más primitivos dentro del propio género *Mycobacterium*.¹

Hoy en día, la TB tiene la reputación de ser una de las enfermedades contagiosas más mortales del mundo. Para dimensionar el problema, en el año 1993 tan grande fue la preocupación de la Organización Mundial de la Salud que tomó una decisión sin precedentes y declaró a la TB como una *emergencia global* debido a su rápida propagación. La epidemia global está creciendo constantemente y se ha vuelto más peligrosa por su coinfección con el SIDA, así como el fracaso en el control de la enfermedad por parte de los servicios de salud, lo que ha contribuido en la mutación del organismo convirtiéndolo en un patógeno formidable.²

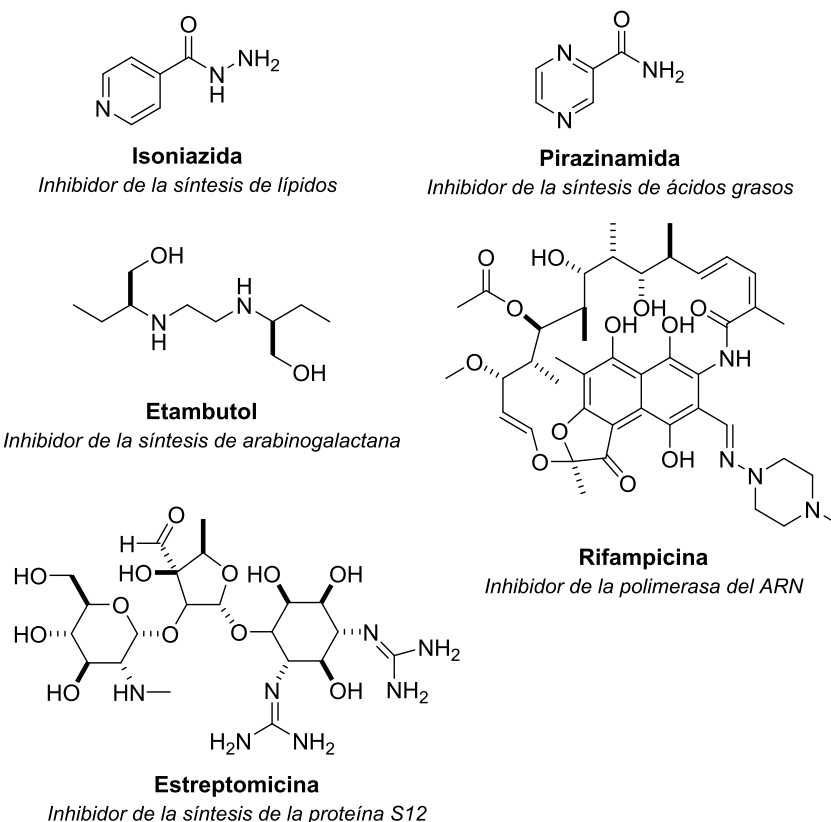


Figura 1. Fármacos de primera línea contra la tuberculosis

Introducción

Según datos publicados en 2014 por la OMS, un estimado de 9.0 millones de personas desarrollaron TB, 1.5 millones murieron por esta causa, de los cuales 360 000 eran VIH-positivas.³ Se ha estimado que entre 2002 y 2020, aproximadamente 1000 millones de personas serán infectadas, cerca de 150 millones enfermarán, y 36 millones morirán a causa de esta enfermedad si no se fortalecen las medidas para su control.⁴ Particularmente, la más peligrosa de las cepas de *M. tuberculosis* asociada al SIDA es resistente a todos los medicamentos comunes contra la tuberculosis.⁵ Una de las primeras acciones clave que se han tomado para el control de este creciente problema es la confirmación de VIH en pacientes con TB y viceversa, así como el tratamiento de esta población vulnerable con la correspondiente terapia antiretroviral (ART) o la terapia preventiva de isoniazida (IPT), según corresponda.

Actualmente, hay cinco fármacos de primera línea utilizados en terapia combinatoria los cuales son: isoniazida, pirazinamida, rifampicina, estreptomycin y etambutol (Figura 1); cada uno de ellos presenta un diferente mecanismo de acción. Y aunque 50 años atrás no existían fármacos para combatir a la TB, ahora se ha documentado la existencia de cepas resistentes al menos a un fármaco de primera línea en cada país encuestado, así como de cepas resistentes a los fármacos más potentes contra la TB. La existencia de TB resistente a los fármacos se debe al tratamiento parcial o inconsistente.

Una forma particularmente peligrosa de este tipo de cepas son la TB *resistente a múltiples fármacos* (MDR-TB) y la *altamente resistente a los fármacos* (XDR-TB), las cuales son definidas como las enfermedades producidas por el bacilo de la TB resistentes a isoniazida o rifampicina, los fármacos más poderosos contra la TB.⁶ Globalmente, se estimó que el 3.5% de los nuevos casos de TB, así como 20.5% de los casos previos, han desarrollado MDR-TB en 2013. Esto se traduce en un estimado de 480 000 personas que presentan tal resistencia. En promedio, un estimado del 9.0% de los pacientes con MDR-TB presentaron además XDR-TB. Para ese mismo año, un total de 97 000 pacientes fueron sometidos a un tratamiento contra MDR-TB, aunque 39 000 pacientes (además de un número desconocido de casos detectados en años previos) siguen en la lista de espera, y la brecha entre el diagnóstico y tratamiento se amplía año con año. Por si fuera poco, el tratamiento de MDR-TB se caracteriza por una efectividad baja (47%), una pobre tolerancia y el uso de fármacos costosos que necesitarían ser administrados por años.⁷

De la misma forma, el tratamiento disponible para TB latente es inadecuado. Se ha estimado que 2 billones de individuos están infectados con TB, y el tratamiento recomendado para TB latente es la administración de isoniazida de 6 a 9 meses, lo que conlleva una potencial toxicidad del fármaco hacia el paciente. Y aunque, se necesitan nuevos fármacos para acortar la duración del tratamiento, el perfil de inocuidad para estos fármacos debe ser excelente ya que la mayoría de los pacientes con una infección latente están destinados a nunca experimentar la activación de la enfermedad.

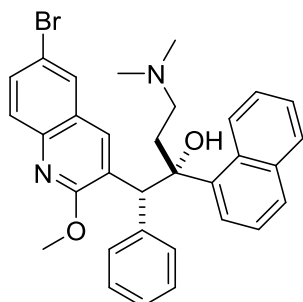
Por lo tanto, es apremiante la necesidad de fármacos nuevos y más efectivos, que puedan cumplir con varias funciones simultáneas para mejorar el control de TB, como son: 1) acortar y simplificar el tratamiento de la TB activa; 2) evitar la interferencia de los tratamientos anti-TB

Introducción

con agentes antirretrovirales; 3) mejorar notablemente el tratamiento de MDR- y XDR-TB; 4) acortar el tiempo de tratamiento para la TB latente.

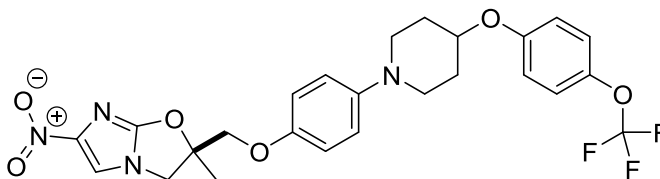
Respecto al combate de MDR-TB y XDR-TB, se han propuesto cinco acciones necesarias,³ que van desde la prevención a la cura. Estas son: 1) desarrollar tratamientos de alta calidad basados en fármacos altamente sensibles a TB para prevenir la diversificación de MDR-TB o XDR-TB; 2) generalizar el uso de análisis rápidos para la detección de casos de MDR-TB; 3) procurar el acceso inmediato a una atención de calidad; 4) controlar la propagación de la enfermedad; y 5) aumentar el compromiso político, lo que incluye el financiamiento del sector salud así como de la investigación para desarrollar nuevos métodos de diagnóstico, fármacos y regímenes de tratamiento.

Dentro del rubro de investigación y desarrollo de nuevos regímenes quimioterapéuticos, se ha enfatizado el empleo de fármacos innovadores que presenten un mecanismo de acción diferente al de los fármacos de primera línea, de tal manera que no exista una resistencia cruzada del microorganismo.⁸ Por primera vez en décadas, hay una fuente de nuevos compuestos que están siendo probados específicamente por su potencial efectividad en el tratamiento de TB. Aunque algunos de estos compuestos pertenecen a clases que ya han sido probadas para el tratamiento de otras infecciones bacterianas (fluoroquinolonas, macrolactonas, oxazolidinonas y nitroimidazoles), la mayoría pertenecen a clases novedosas que nunca han sido aprobadas para el uso en humanos, mucho menos empleadas en terapias anti-TB (pirroles, pleuromutilinas y diarilquinolinas).⁷



Bedaquilina

Afecta la bomba de protones para la ATP-sintasa



Delamanida

Bloquea la síntesis de ácidos micólicos

Figura 2. Fármacos recientemente aprobados para el tratamiento de la MDR-TB

Introducción

Actualmente, existen 10 nuevos compuestos en las fases finales del desarrollo clínico,⁷ y en los últimos 4 años, dos nuevos fármacos han sido aprobados para el tratamiento de MDR-TB bajo condiciones sumamente específicas: bedaquilina (2012, FDA) y delamanida (2013, EMA) (Figura 2). No obstante, ensayos de tratamientos de 4 meses para fármacos sensibles a TB mostraron un menor desempeño de la bedaquilina y delamanida comparado con el régimen estándar de 6 meses recomendado por la OMS. Esto ha propiciado el surgimiento de regímenes de nuevas combinaciones de fármacos, los cuales son analizados actualmente y han mostrado prospectos alentadores para el tratamiento de MDR-TB y XDR-TB.

Adicionalmente a los compuestos que se conoce, nuevos candidatos con actividad potencial anti-TB están siendo identificados, validados y probados como tratamientos alternativos.

Escobarinas como potenciales candidatos para el tratamiento de MDR-TB

La *Calliandra californica* es un arbusto endémico de las zonas desérticas de Baja California sur, México. Ésta especie es localmente conocida como “tabardillo”, “zapotillo” y “pelo de ángel”. La especie atrajo la atención del equipo de la Dra. Encarnación-Dimayuga ya que en la medicina tradicional, el cocimiento de sus flores, raíces, o ramas, juntos o separados, es usado para tratar el dolor de riñón, cistitis, uretritis, inflamación de próstata, fiebre, dolor de dientes y cólicos. Reportes previos acerca de la *C. californica* ya habían demostrado que el extracto etanólico crudo de las hojas era activo contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Candida albicans*, además de presentar una actividad inhibitoria hacia la *prostaglandin-sintasa*. En este mismo contexto, se ha reportado que la actividad antimicrobiana de la *C. californica* se debe a la presencia de flavonoides.⁹

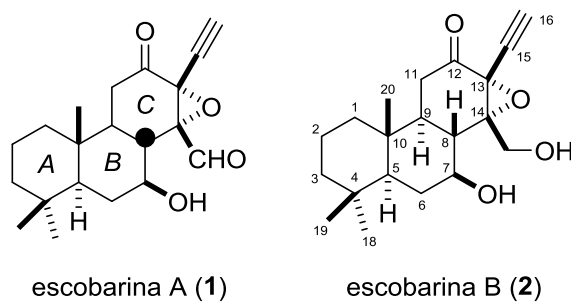


Figura 3. Estructuras de las escobarinas A y B

Con estos antecedentes, se consideró que *C. californica* podría contener otros compuestos con una potencial actividad antimicrobiana. En este reporte, publicado en el año 2006, se analizaron los compuesto presentes en la raíz (0.5 kg).¹⁰ Esta última se extrajo sucesivamente con hexano, acetato de etilo (EtOAc) y etanol (EtOH). La evaporación del solvente permitió la obtención de tres crudos, de los cuales, el extracto de EtOAc presentó actividad contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecalis* y *Candida albicans*. Después de tres procesos de purificación/prueba biológica de las fracciones así obtenidas, fue posible aislar y caracterizar dos nuevos diterpenoides tipo casano (Figura 3), los cuales se nombraron como escobarina A (1, 49 mg) y escobarina B (2, 33 mg). Respecto a la estructura de ambos

Introducción

compuestos resalta la fusión de tres anillos de ciclohexano. El anillo A posee un dimetilo geminal característico, mientras que el anillo B presenta la funcionalidad de un alcohol en la posición 7. Más importante aún es la alta funcionalización del anillo C, descrito como una α -acetilen- β -(hidroximetil ó carbaldehído)- α,β -epoxicetona.

La importancia del aislamiento de estos compuestos radica en que además de su actividad antimicrobiana (*S. aureus*, *B. subtilis*, *S. faecalis*, *E. coli*, y *C. albicans*), demostraron una potencial actividad frente a dos cepas de *M. tuberculosis*: H37Rv y CIBIN/UMF15:099 (Tabla 1). La primera cepa es sensible a todos los fármacos de primera línea (estreptomina, isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida), mientras que la segunda es resistente a todos ellos (MDR-TB).

	Escobarina A (1)	Escobarina B (2)
H37Rv (MIC)	25 $\mu\text{g/mL}$	50 $\mu\text{g/mL}$
CIBIN/UMF15:099 (MIC)	12.5 $\mu\text{g/mL}$	100 $\mu\text{g/mL}$

Tabla 1. Concentraciones inhibitorias mínimas exhibidas por las escobarinas

De las pruebas biológicas, sobresale el desempeño de la escobarina A (1) que fue activa contra la cepa resistente a todos los fármacos anti-TB de primera línea, con una concentración inhibitoria mínima (MIC) 8 veces más baja comparada con la necesaria de rifampicina para las mismas cepas. Además, 1 y 2 fueron evaluadas contra cinco líneas de células tumorales humanas: HCT-15 (cáncer de colon), MCF-7 (cáncer de mama), K-562 CML (leucemia), U-251 Glio (cáncer del sistema nervioso central) y PC-3 (cáncer de próstata). Solo la escobarina A presentó una actividad alta y selectiva contra la línea celular K562. Analizando los resultados de las pruebas biológicas se observa que la presencia del aldehído en 1 mejora su actividad citotóxica y anti-micobacteriana.¹⁰

Debido a la actividad biológica encontrada en las escobarinas, o la potencial actividad de análogos obtenidos, nuestro grupo de investigación tomó el reto de la síntesis de 1 y 2. A la fecha no existe reporte alguno que describa la síntesis parcial o total de estos compuestos. No obstante, previo a la síntesis total de las escobarinas fue necesario desarrollar un estudio modelo para la obtención del anillo C debido al gran número de grupos funcionales presentes en su estructura.

Este trabajo abordará los hallazgos del estudio modelo para la funcionalización de las escobarinas A y B.

4.- Antecedentes

Reactividad invertida (*umpolung*) de sistemas α,β -insaturados

Es un hecho que las reacciones más empleadas en química orgánica son polares en naturaleza, donde sitios nucleofílicos y electrofílicos forman o rompen enlaces. Aunado a esto, la mayoría de las moléculas orgánicas presentan heteroátomos, como oxígeno y nitrógeno, los cuales en virtud de su electronegatividad son capaces de polarizar sus enlaces al esqueleto hidrocarbonado (grupos funcionales como amino, imino, hidróxi, éter, carbonilo).

Y es precisamente la presencia de estos heteroátomos la que rige el patrón de reactividad aceptor-donador de una cadena de carbono. Una consecuencia directa, y en ocasiones una limitación sintética, es el hecho de que la combinación de componentes con una reactividad normal conducen únicamente a la obtención de productos con un patrón de sustitución¹¹ 1,3-, 1,5-... 1,(2n+1), y un número impar de carbonos entre los grupos funcionales (Figura 4). Ejemplos de este tipo de combinaciones son la condensación aldólica, condensación de Claisen, reacción de Michael, transposición de Claisen, reacción de Mannich, entre otras.

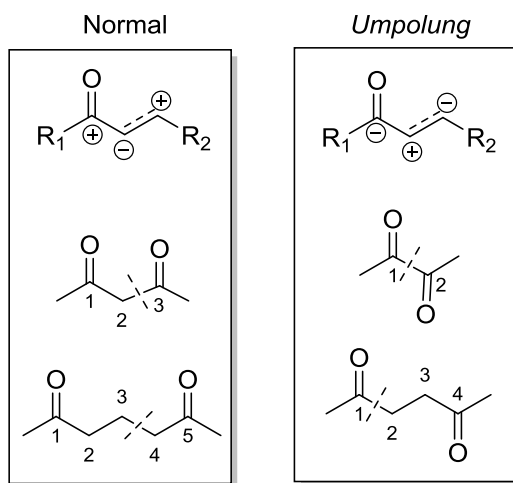


Figura 4. Patrones de sustitución obtenidos a través de la reactividad *normal* e *invertida* del grupo carbonilo

No obstante, los patrones de sustitución 1,2-, 1,4-, y 1,6- son más difíciles de obtener por métodos convencionales, por lo que ha sido necesario desarrollar alternativas que permitan modificar la reactividad *normal* de ciertos grupos funcionales. La polaridad invertida o *umpolung* es una modificación temporal de la característica reactividad, nucleofílica o electrofílica, de un átomo en un grupo funcional. Esta modificación permite reacciones secundarias que con la reactividad normal de dicho grupo serían imposibles.¹² En este trabajo solo se analizarán ejemplos de reactividad invertida relativos al grupo carbonilo, aunque existen más ejemplos aplicables a otros grupos funcionales.¹¹ El concepto químico de la reactividad *umpolung* (palabra alemana que significa polaridad inversa) no era nuevo, pero ganó notoriedad cuando E. J. Corey sentó las bases de la síntesis metodológica¹³ de productos naturales complejos.

Antecedentes

Ésta herramienta permite una planificación racional de la ruta de síntesis de cierta molécula objetivo a través de su análisis retrosintético, el cual por medio de desconexiones específicas en la molécula genera fragmentos más sencillos. Estas unidades estructurales o *sintónes* son asociadas a una polaridad, y podrán unirse a través de cualquier reacción química conocida. Con la notoriedad que alcanzó la reactividad *umpolung*, la asignación de la reactividad nucleofílica o electrofílica de cada sintón depende de la accesibilidad a la materia prima. A través de este método se aportó una amplia flexibilidad a la planeación sintética. Como comparación de reactividad normal vs la reactividad invertida en torno al grupo carbonilo se puede mencionar a: los carbonilos α,β -insaturados y los homoenolatos, enolatos y α -electrófilos, así como los cationes y aniones acílicos (Figura 5).

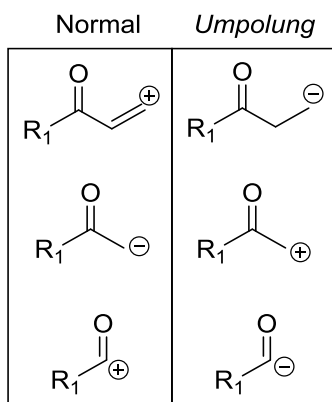


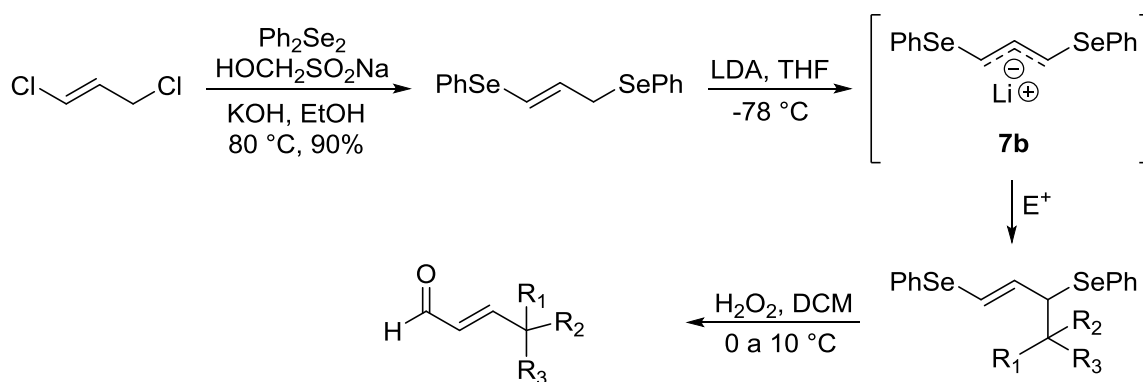
Figura 5. Comparación de los sintónes más comunes del grupo carbonilo

Como se explicará a detalle más adelante, el estudio modelo para la funcionalización del anillo C de las escobarinas, desarrollado en este trabajo, inicia con la adición de formaldehído o clorometilpivalato a la posición β de la ciclohexenona. Esta transformación requiere de la reactividad *umpolung* de aceptores Michael a través de un equivalente sintético, que después de hacer reaccionar al homoenolato con algún electrófilo permita la fácil desprotección del carbonilo α,β -insaturado. En este apartado se hará una recapitulación de los métodos más destacados para esta inversión de reactividad.¹⁴⁻¹⁶

Existen una gran variedad de métodos sintéticos para la inversión de la reactividad de un aceptor de Michael. No obstante, vale la pena mencionar el trabajo desarrollado por el grupo de Meyers en 1969.^{17,18} Para este momento era difícil conseguir una simple condensación aldólica entre el enolato de acetaldehído y acetona para generar el compuesto α,β -insaturado correspondiente. La principal desventaja es la autocondensación del aldehído, o la adición del enolato de la cetona al aldehído.¹⁹ La solución a este inconveniente, que supuso un tremendo avance, fue el aumentar la reactividad del enolato del aldehído a través de su equivalente sintético como la imina **3a**. A partir de la 2,4,4,6-tetrametil- **3a** o 2-bencil-4,4,6-trimetil-5,6-dihidro-1,3(4H)-oxazina **3b** (disponibles comercialmente), fue posible obtener su correspondiente carbanión por la reacción acido-base con *n*-BuLi (Esquema 1). La adición de

Antecedentes

Usando el mismo principio, el grupo de investigación de Reich describió en 1982 la preparación del 1,3-bis(fenilselenil)propeno,²² otro equivalente sintético de la acroleína que permitió obtener derivados por medio de la reactividad invertida (Esquema 3). La preparación del derivado de selenio se logró a partir de la reacción de 1,3-dicloropropeno y difenildiselenuro, en un medio reductor de hidroximetilsulfonato de sodio. El 1,3-bis(fenilselenil)propeno así obtenido, se desprotonó con LDA generando su derivado litiado **7b**, el cual se hizo reaccionar con sustratos derivados de halogenuros de alquilo, epóxidos, cetonas, aldehídos y silanos. Como se puede observar el uso de selenio, en lugar de azufre provee de la misma nucleofilia del derivado litiado **7b**, pero permite la remoción del fenilselenilo bajo condiciones de reacción oxidativas suaves. La desprotección del carbonilo y obtención del sistema α,β -insaturado se logró con H_2O_2 entre 0 y 10 °C, permitiendo la obtención de derivados del propenal con rendimientos aceptables.



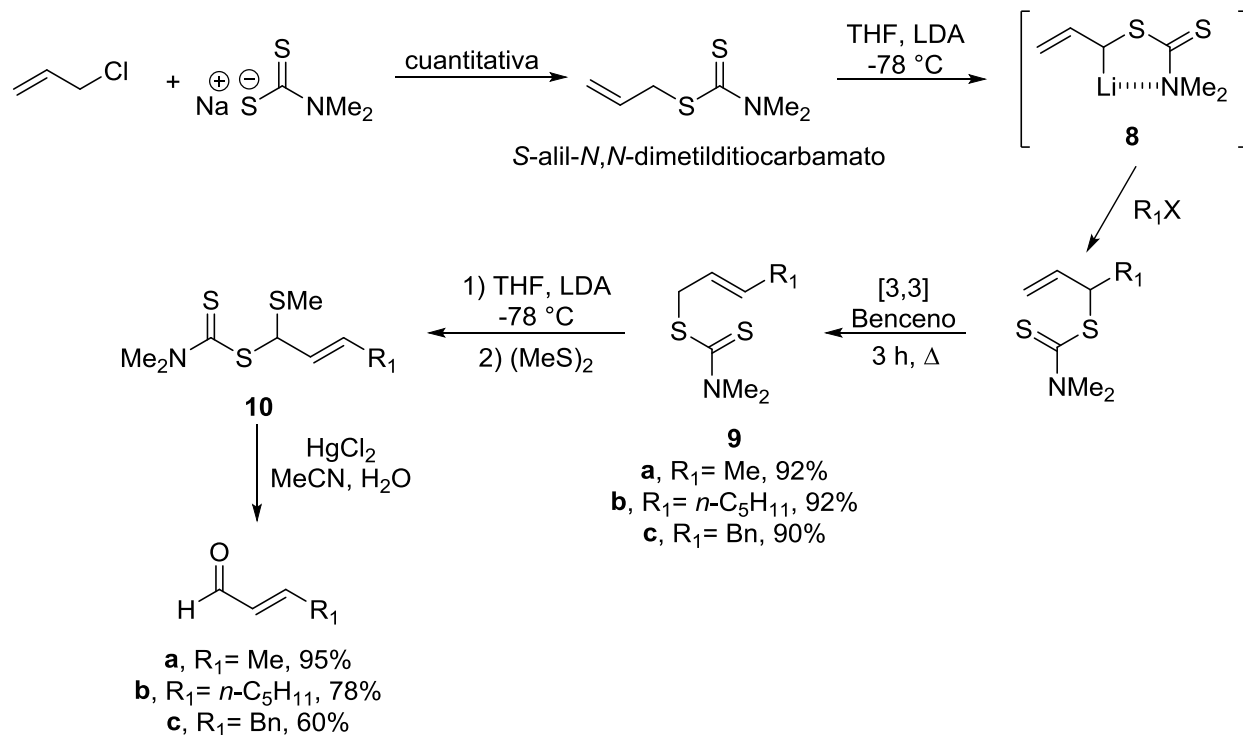
Exp.	Electrófilo	Producto	Rend.
1	$\text{Me}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$	$\text{R}_1=\text{CH}_2\text{CHMe}_2$, $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$	75%
2	<i>sec</i> -BuBr	$\text{R}_1=\text{Et}$, $\text{R}_2=\text{Me}$, $\text{R}_3=\text{H}$	76%
3	Metiloxirano	$\text{R}_1=\text{MeCHOH}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{H}$	71%
4	Pentan-3-ona	$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Et}$, $\text{R}_3=\text{OH}$	77%

Esquema 3. 1,3-bis(fenilselenil)propeno como equivalente sintético del homoenolato de la acroleína

Por otro lado, el grupo de Nakai reportó en 1974 la obtención de derivados del 2-propenal empleando también el concepto de reactividad invertida.²³ En este caso, el equivalente sintético del homoenolato de la acroleína se obtuvo por la reacción del cloruro de alilo y el dimetilditiocarbamato de sodio, generando de forma cuantitativa el *S*-alil-*N,N*-dimetilditiocarbamato (además del cloruro de alilo, se empleó el 3-bromo-2-metil propeno) (Esquema 4).

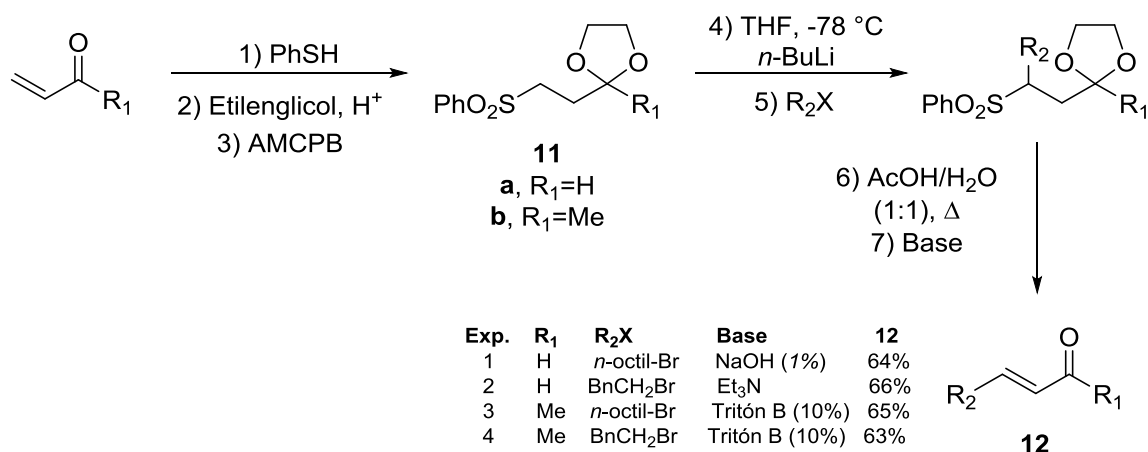
El tratamiento del alil-ditiocarbamato con LDA (-78 °C) produjo la sal de litio **8**, la cual podría ser estabilizada por quelatación con el grupo dimetilamino.²⁴ La alquilación inmediata del intermediario **8**, seguido del calentamiento en benceno para promover una transposición sigmatrópica [3,3], permitió la generación de los alil-ditiocarbamatos con estructura **9**. Para la regeneración del carbonilo estos últimos se trataron con LDA y disulfuro de dimetilo para obtener los intermediarios **10**, que después de su hidrólisis con HgCl_2 en $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, proporcionaron buenos rendimientos de las correspondientes acroleínas.

Antecedentes



Esquema 4. S-allyl-*N,N*-dimetilditiocarbamato como equivalente sintético del homoenolato de la acroleína

No obstante, fue hasta 1975 que el grupo de investigación de Kondo reportó la obtención de las primeras γ -oxosulfonas²⁵⁻²⁷ del tipo **11** (Esquema 5). Partiendo de la acroleína o metilvinilcetona, las γ -oxosulfonas **11** se obtuvieron en tres pasos: se llevó a cabo la adición (1,4) de tiofenol, seguido de la protección del carbonilo como dioxolano y la oxidación del sulfuro a la sulfona con AMCPB. En este caso la sulfona, un grupo electroattractor, provee de la acidez suficiente al hidrógeno *alfa* para llevar a cabo una α -litiación.

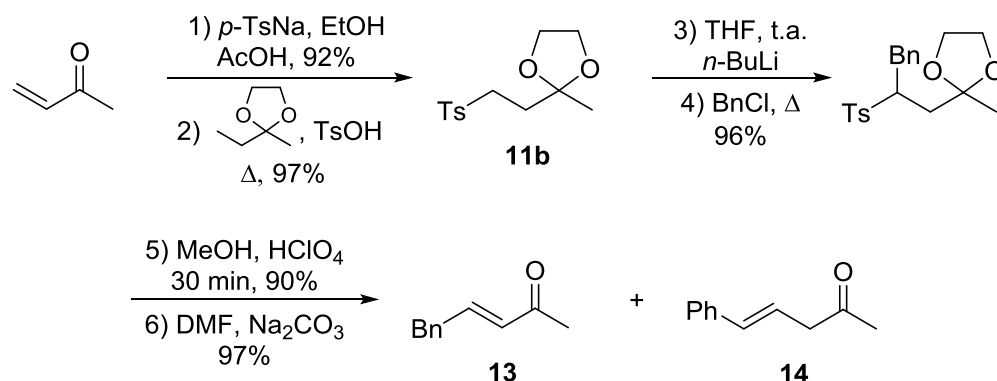


Esquema 5. Empleo de las γ -oxosulfonas **11** como equivalentes sintéticos de homoenolatos de la acroleína y MVK

Antecedentes

Este carbanión fue alquilado, y el producto obtenido se sometió a una hidrólisis con AcOH para regenerar el carbonilo, seguido de la β -eliminación de la sulfona promovida con diferentes bases (NaOH, Et₃N y Tritón B). Los rendimientos obtenidos de las acroleínas **12** son aceptables ya que son el promedio de tres reacciones consecutivas.

Casi al mismo tiempo, el grupo de investigación de Dolby (1977) describió la preparación de la misma γ -oxosulfona **11b** con el objetivo de llevar a cabo alquilaciones,²⁸ siendo la diferencia la ruta de síntesis empleada (Esquema 6). Esta publicación comprobó la viabilidad de la adición (1,4) del *p*-toluensulfonato de sodio a la butenona (y ciclohexenona), en un medio de AcOH/EtOH, permitiendo la generación de una γ -cetosulfona. La protección del grupo carbonilo se llevó a cabo utilizando el 2-etil-2-metil-1,3-dioxolano, adquiriendo así la γ -oxosulfona **11b**.



Esquema 6. Método de Dolby para la preparación de la γ -oxosulfona **11b**

Asimismo, es notable una diferencia en el proceso de alquilación de la γ -oxosulfona usado por Dolby. La α -litiación se llevó a cabo a *t.a.*, y después de la adición del BnCl la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo del THF. La hidrólisis del dioxolano, por otro lado, se logró con la mezcla MeOH/HClO₄, y la β -eliminación de la sulfona con Na₂CO₃/DMF. Como dato adicional mencionan que las condiciones suaves para la β -eliminación permitieron obtener a la 5-fenilpent-3-en-2-ona **13** casi pura, sin embargo, los intentos de purificación del mismo promovieron la isomerización a la 5-fenilpent-4-en-2-ona **14** en una proporción 3:1.

En la literatura se encuentran descritos otros homoenolatos estabilizados por el grupo sulfonilo, como el 1-((2-metoxietoxi)metoxi)-2-fenilsulfonilciclopropano **15**²⁹ y el 1-benciloxi-3-tosilprop-1-eno **16**^{30,31} (Figura 6). Sin embargo, su uso ha sido limitado por el alto número de transformaciones necesarias para su preparación, así como su baja estabilidad. Por otro lado, la fácil obtención de las γ -oxosulfonas **17** y **18** (adición (1,4) de un ácido sulfínico, seguido de la protección del carbonilo), y su posterior α -litiación, las ha convertido en los equivalentes sintéticos del anión β -acilvinilo³² más ampliamente explotados.

Tal ha sido el éxito de las γ -oxosulfonas **17** y **18**, que sus derivados organolíticos se han empleado en muchas reacciones que forman enlaces carbono-carbono como: a) alquilaciones por medio de halogenuros de alquilo,^{25,28,33,34} tosيلاتos,³⁵⁻³⁷ epóxidos,²⁷ así como la adición de

Antecedentes

trimetilsilano,³⁸ y para la síntesis de compuestos con carbonilos saturados y α,β -insaturados como el (+)-nuciferal,²⁵ (*Z*)-jasmona,³⁴ 25-hidroxicolesterol,³⁵ (+)-*exo*-brevicomina³⁶ y δ -lactoles;²⁷ b) adición de Michael a ciclopentenonas sustituidas para la síntesis de la 15-oxoprostaglandina F₁;³⁹ c) adición a compuestos carbonílicos para obtener furanos sustituidos,⁴⁰⁻⁴² como la dendrolasina,⁴⁰ y 4-hidroxiciclopentenonas;⁴³ d) reacciones de arilación, empleando un complejo de tricarbonilcromo, de indoles *N*-sillados para la síntesis de precursores del ácido clavicipítico;⁴⁴ y e) en reacciones de acilación con ésteres y cloroformiato de etilo para la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos²⁶ y la porción γ -hidroxibutenolido del estrigol,⁴⁵ respectivamente.

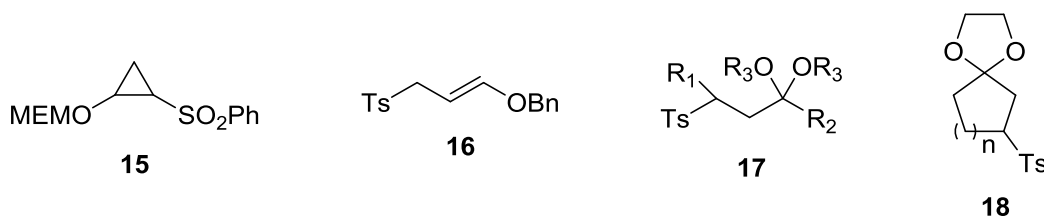


Figura 6. Ejemplos de homoenolatos derivados de acroleína o MVK estabilizados por el grupo sulfonilo

Las sulfonas mencionadas hasta el momento son equivalentes sintéticos de los homoenolatos de la acroleína o metilvinilcetona, los cuales presentan la funcionalidad de aldehído y cetona. Con respecto a homoenolatos del ácido acrílico, se ha descrito el uso del ácido 3-(fenilsulfonil)propanoico **19**,⁴⁶ y sus derivados la amida **20**⁴⁷ y el ortoéster **21**⁴⁸⁻⁵⁰ (Figura 7). Los derivados litiados de estos compuestos han sido utilizados en la síntesis de α,β -butenolidos,^{47,49} γ -lactonas,⁴⁹ γ -lactonas α,β -insaturadas⁵⁰ y en reacciones de ciclopentanulación.⁴⁸ Sin embargo, la baja reactividad de **19**, la difícil obtención de **20** o la inestabilidad de **21** han limitado su uso.

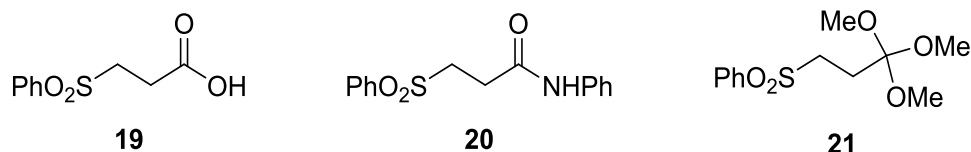
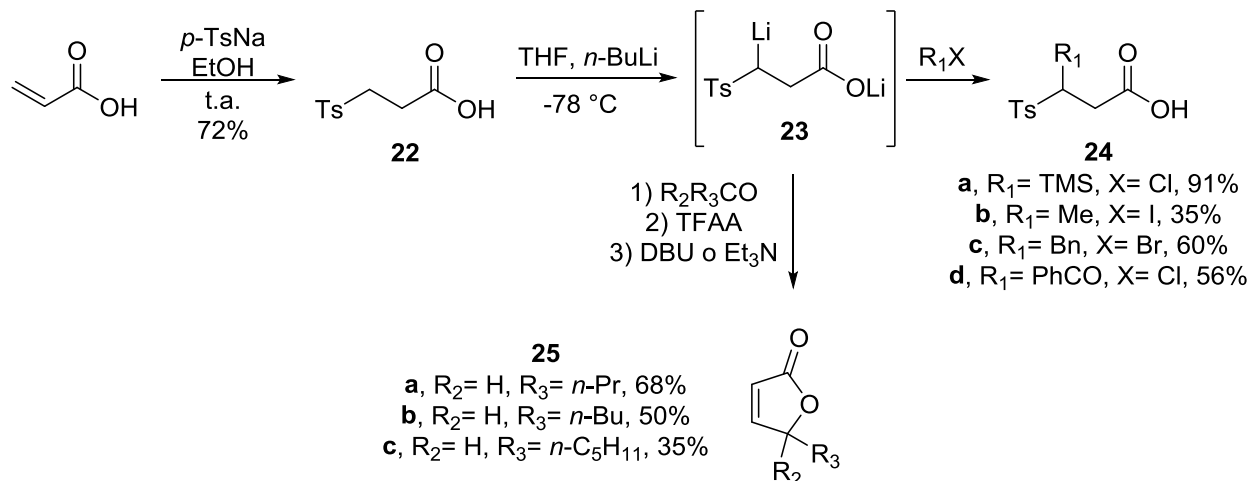


Figura 7. Ejemplos de homoenolatos derivados del ácido acrílico estabilizados por el grupo sulfonilo

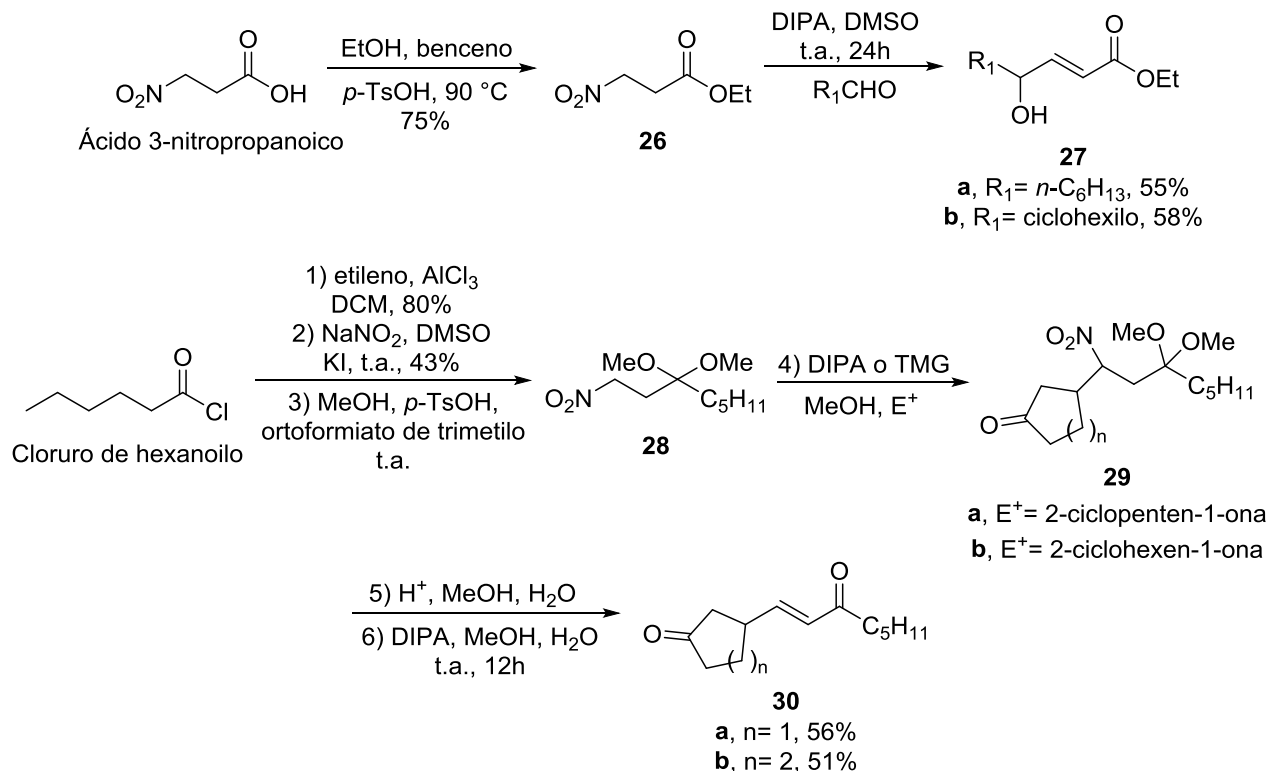
No obstante, en 1992, Nájera reportó la preparación de otro equivalente sintético del homoenolato del ácido acrílico, el ácido 3-(tosil)propanoico **22**^{51,52} (Esquema 7). Este compuesto se preparó en un solo paso por la adición de *p*-TsNa al ácido acrílico, y no requirió la protección del grupo carboxílico. Frente a dos equivalentes de base se obtuvo el dianión **23**, el cual se silió y alquiló aislando los compuestos **24**. Al hacer reaccionar al anión **23** con aldehídos se obtuvieron los alcoholes respectivos los cuales se ciclaron para formar lactonas, que al ser tratadas con base, para eliminar la sulfona, generaron los butenolidos **25** en rendimientos aceptables.

Antecedentes



Esquema 7. Ácido 3-(tosil)propanoico como equivalente sintético del homoenolato del ácido acrílico

Además de las sulfonas, el grupo nitro es altamente electroattractor, por lo que los hidrógenos en la posición *alfa* adquieren una acidez comparable a la de los alcoholes (el pKa del MeNO₂ es de 17.2,⁵³ mientras que el de MeOH es de 16). Tal es su reactividad que han demostrado su fácil adición sobre aldehídos y compuestos α,β -insaturados empleando aminas como base.⁵⁴

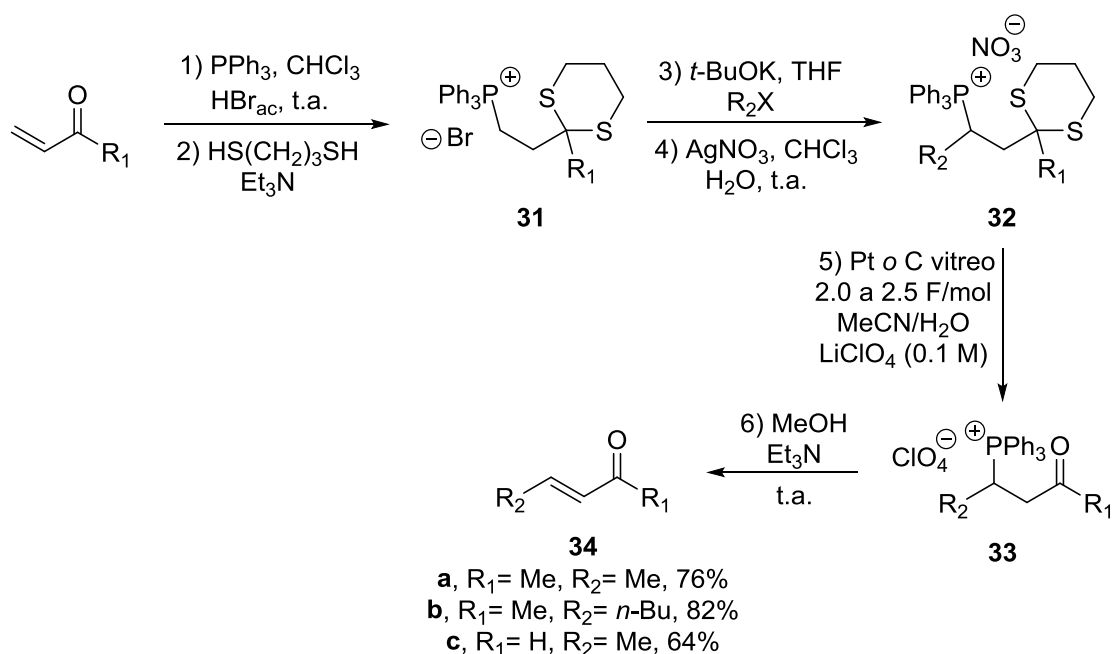


Esquema 8. Ejemplos de homoenolatos estabilizados por el grupo nitro

Antecedentes

Bakuzis y colaboradores reportaron en 1978 el uso del 3-nitropropionato de etilo **26**⁵⁵ como equivalente sintético del homoenolato del acrilato de etilo (Esquema 8), y su empleo en reacciones de reactividad invertida. El nitrocompuesto **26** se obtuvo por la esterificación del ácido 3-nitropropanoico, una micotoxina altamente disponible.⁵⁶ La formación del carbanión de **26** se llevó a cabo en la presencia de DIPA y su adición sobre aldehídos, seguido de la lenta eliminación de ácido nitroso,⁵⁷ permitió el aislamiento de los acrilatos **27** en un solo paso.

No obstante, cuando se trataron otras β -nitrocetonas con DIPA, en lugar de la formación de un enlace C-C solo se observó la eliminación del grupo nitro. Este comportamiento se puede atribuir a la mayor reactividad del carbonilo de la cetona comparado con el carbonilo de un éster. En el mismo trabajo se describió la obtención del dimetilacetal de la β -nitrocetona **28** a partir del cloruro de hexanoilo y etileno (Esquema 8). La 1-cloro-3-octanona se obtuvo por medio de una reacción de acilación de Friedel-Crafts, seguido de una sustitución con nitrito de sodio para posteriormente llevar a cabo la protección del carbonilo con ortoformiato de trimetilo. El dimetilacetal **28** se trató con DIPA o tetrametilguanidina, para llevar a cabo la adición conjugada sobre diferentes enonas. Finalmente, la desprotección del carbonilo y la β -eliminación del grupo nitro generaron las cetonas α,β -insaturadas **30**.



Esquema 9. Sales de trifenilfosfonio como equivalentes sintéticos de homoenolatos de acroleína y MVK

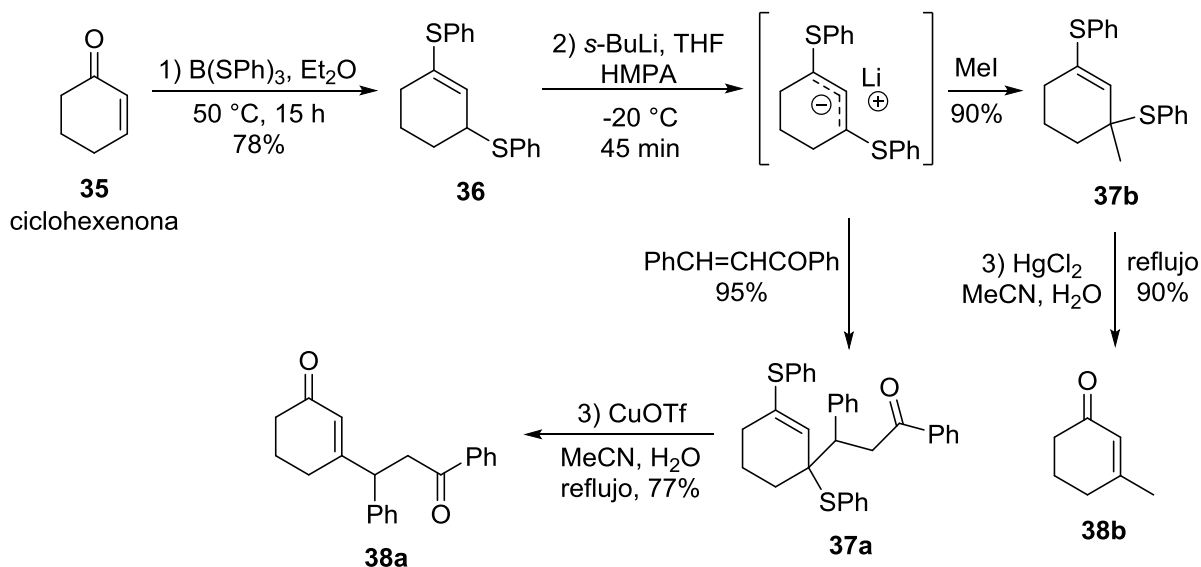
Otro grupo funcional que se utilizó para invertir la reactividad de los compuestos α,β -insaturados son las sales de trifenilfosfonio fosfonio **31** (Esquema 9). Estos últimos suelen emplearse como materia prima para la formación de dobles enlaces a través de la reacción de Wittig, y proveen de la acidez suficiente a los hidrógenos en la posición *alfa* al fosforo con carga eléctrica positiva. En 1979, el grupo de investigación de Cristau reportó la preparación de las sales de fosfonio **31**⁵⁸ a partir de la adición conjugada de PPh₃ sobre la acroleína o MVK,

Antecedentes

seguido de la protección del grupo carbonilo como tioacetal. La formación del iluro correspondiente se llevó a cabo con *t*-BuOK y el carbanión se alquiló con diferentes halogenuros, aislando los nitratos **32**.⁵⁹ La razón para el aislamiento de la sal de fosfonio **32** como nitrato se debe a su mayor estabilidad frente al proceso de desprotección electroquímico del tioacetal o tiocetal, viabilizando el aislamiento de los percloratos **33**. Por último, la β -eliminación de trifenilfosfina se promovió con Et₃N en MeOH, regenerando la funcionalidad de las enonas **33** en rendimientos globales aceptables.

Como se puede observar, la mayoría de los equivalentes sintéticos descritos para la inversión de la reactividad de carbonilos α,β -insaturados son derivados de la acroleína, metilvinilcetona, ácido acrílico o acrilatos derivados. Con respecto a las enonas cíclicas más sencillas, la que ha encontrado una mayor aplicación es la ciclohexenona **35**. Además de obtener su correspondiente γ -oxosulfona **18**³² (Figura 6), ha sido posible el desarrollo de otros equivalentes de su anión β -acilvinilo.

En 1976, el grupo de investigación de Cohen⁶⁰ describió la preparación del 1,3-bis(feniltio)ciclohexeno **36** en un solo paso a partir de la reacción de ciclohexenona con trifeniltioborato en éter (Esquema 10). El compuesto **36** es similar al 1,3-bis(metiltio)propeno descrito por Corey (Esquema 2), aunque la preparación de este último requiere de tres pasos.²⁰ Vale la pena resaltar que el tratamiento de acroleína o MVK con B(SPh)₃, proporcionó un bajo rendimiento del producto correspondiente o solo se observó la recuperación de la materia prima.



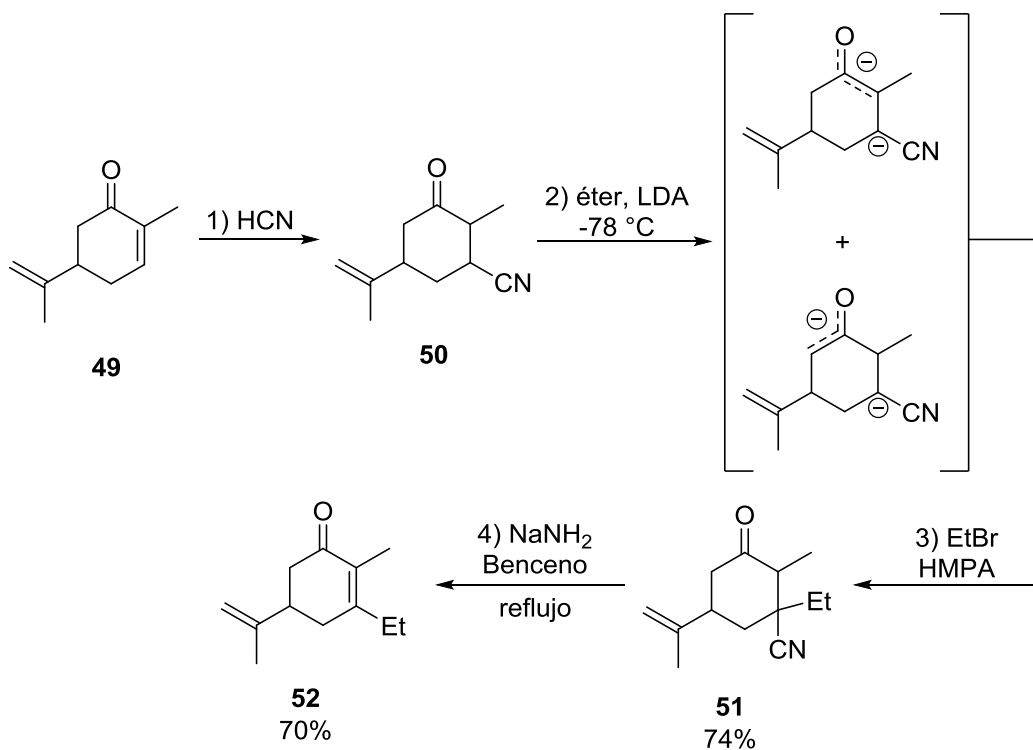
Esquema 10. 1,3-Bis(feniltio)ciclohexeno como equivalente sintético del homoenolato de la ciclohexenona

Para la formación del derivado litiado de **36**, fue necesario emplear una base fuerte como *s*-BuLi en presencia de HMPA,⁶¹ lo que favoreció la α -litiación sobre la β -litiación⁶² (fenilsulfuro). El anión resultante se adicionó a la chalcona formando **37a** o se alquiló con MeI para obtener

Antecedentes

litiación, el tratamiento del triflato de enolfosfonio **39** con *n*-BuLi generó sin problemas el iluro **40**, intermediario clave en diversas reacciones de β -funcionalización de la ciclohexenona. Por ejemplo, el grupo de Kozikowski llevó a cabo la reacción de Wittig entre el iluro de litio **40** y diferentes aldehídos⁶⁵ (Esquema 11, condiciones **A**), obteniendo los dienos **41** que al tratarse con TBAF o HF permitieron la regeneración del sistema α,β -insaturado, aislando las ciclohexenonas **42** en rendimientos globales aceptables después de cuatro transformaciones sin aislar ningún intermediario.

Por otra parte, el grupo de Kim empleó el mismo iluro **40** para llevar a cabo adiciones conjugadas sobre diversos compuestos α,β -insaturados,⁶⁹ en presencia del triflato de trimetilsilano para estabilizar los enolatos resultantes **43** (Esquema 11, condiciones **B**), los cuales al desprotegerse con TBAF generaron las ciclohexenonas **44**. En el mismo trabajo, cuando se trató el iluro **40** con diversos aldehídos, en presencia también de TMSOTf, se logró atrapar las betaínas derivadas **45** (Esquema 11, condiciones **C**). Esto evitó la formación de los correspondientes oxafosfetanos, así como la obtención del doble enlace por la extrusión del óxido de la trifenilfosfina. Al tratar los compuestos **45** con una fuente del ion fluoruro se aislaron las ciclohexenonas 3-hidroximetil derivadas **46**. En una publicación posterior, se accedió a la β -alcoxicarbonilación y β -acilación de la ciclohexenona **35** (Esquema 11, condiciones **D**). La reacción del iluro **40** y cloroformiato de bencilo, cloroformiato de etilo y fluoruro de benzoílo,⁷⁰ respectivamente, generaron los intermediarios **47**, las cuales al tratarse también con TBAF a t.a. permitieron la obtención de las ciclohexenonas **48**.

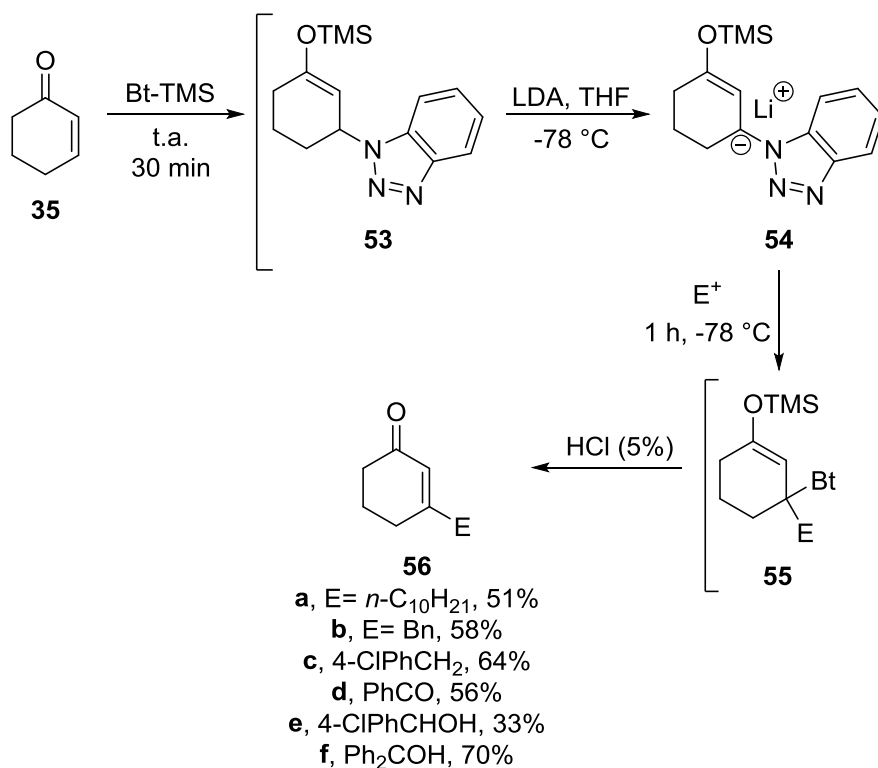


Esquema 12. 3-(Ciano)ciclohexanona como equivalente sintético del homoenolato de la ciclohexenona

Antecedentes

Todos estos trabajos ejemplifican la alta diversidad de derivados a los que se puede tener acceso por medio de la reactividad invertida de enonas.

Además de los grupos electroattractores expuestos, el grupo ciano demostró su utilidad, aunque limitada, para la inversión de reactividad de ciertas enonas. Específicamente, el grupo de L'Archevêque reportó que el tratamiento de la ciclohexenona **49** con ácido cianhídrico permitía la adición conjugada del nitrilo, generando el β -cetonitrilo **50**⁷¹ (Esquema 12). Este intermediario presenta al menos tres posiciones con protones ácidos, pero no fue necesaria la protección del grupo carbonílico puesto que dos equivalentes de base generaron una mezcla de dianiones: la mezcla de enolatos, cinético y termodinámico, así como el anión alfa al nitrilo. Al tratar estos dianiones con un equivalente del agente alquilante (EtBr), se observó su adición selectiva sobre la posición alfa al grupo ciano, aislando el β -cetonitrilo **51**. Una de las principales desventajas de la técnica es la β -eliminación del grupo ciano, ya que se requirió de condiciones altamente básicas a las cuales podrían ser sensibles otros grupos funcionales.



Esquema 13. 1-(Ciclohex-2-enil)benzotriazol como equivalente sintético del homoenolato de la ciclohexenona

Tal vez la técnica más sencilla para la reactividad invertida de la ciclohexenona **35** fue descrita por Katritzky en 1995 a través del equivalente sintético **53**⁷² (Esquema 13). Este intermediario se obtiene al tratar la ciclohexenona **35** con 1-trimetilsililbenzotriazol⁷³ por 30 min, y aunque es inestable en aire, se trató directamente con LDA/THF a -78 °C generando el carbanión **54**, el cual es estabilizado por el grupo Bt.⁷⁴ Diferentes electrófilos se hicieron reaccionar con **54**, y el derivado correspondiente se hidrolizó con un medio ácido llevando a cabo la desprotección del

Antecedentes

éter de enol junto con la β -eliminación del grupo benzotriazol. Las cuatro reacciones son combinadas en un proceso de un paso, y permitieron el aislamiento de las ciclohexenonas 3-sustituidas **56**.

5.- Justificación

Los diterpenos que se seleccionaron, las escobarinas A (1) y B (2), tienen una estructura química diferente a la que exhiben los compuestos empleados como fármacos de primera línea contra la TB, y probablemente posean un mecanismo de acción diferente;¹⁰ esta característica es esencial para que los nuevos medicamentos presenten una mayor inhibición sobre las cepas MDR- y XDR-TB.

Nuestro equipo de investigación planteó algunas propuestas prácticas para las síntesis estereoselectiva de las escobarinas A (1) y B (2), y la de algunos análogos simples. Además, su obtención, en las cantidades adecuadas, permitirá confirmar su actividad biológica y el correspondiente mecanismo de acción.

Las escobarinas A (1) y B (2) tienen una estructura compleja, pues ostentan tres anillos fusionados de seis miembros, con dos fusiones tipo *trans* entre los anillos. El anillo B posee un grupo hidroxilo en posición β , y el anillo C presenta varios grupos funcionales orgánicos como un epóxido, una cetona, un aldehído (o un hidroximetilo en el caso de la escobarina B), así como un grupo acetileno adyacente a la cetona. Este anillo altamente funcionalizado es único y distintivo, convirtiendo a las escobarinas en un reto atractivo para alcanzar su síntesis total.

Se ha proyectado que después de cubrir el estudio modelo para la introducción de la funcionalidad orgánica presente en el anillo C, y posterior síntesis total de las escobarinas, se realicen los estudios biológicos de los compuestos obtenidos en colaboración con el Instituto de Investigación en Tuberculosis en la Universidad de Illinois, Chicago, EUA, con el grupo multidisciplinario que dirige el Prof. Scott Franzblau; este grupo es reconocido mundialmente por sus investigaciones sobre la tuberculosis.

6.- Hipótesis

A partir de la esclareolida **82** será posible la preparación de un intermediario tipo dodecahidrofenantrona **90**, con el cual se podría obtener las escobarinas **1** y **2** por su funcionalización a partir de un protocolo de reactividad invertida del grupo carbonílico α,β -insaturado.

La funcionalización del anillo C de las escobarinas sería viable en el intermediario tipo dodecahidrofenantrona **90** si en el estudio modelo sobre la ciclohexenona **35** se obtiene la funcionalidad orgánica necesaria de los compuestos α -etnil- α,β -epoxi- β -(hidroximetil)- **99** y α -etnil- α,β -epoxi- β -(formil)ciclohexenona **100**.

7.- Objetivos

General:

- Realizar un estudio modelo de tipo sintético para la construcción del anillo C de las escobarinas **1** y **2**, a partir de un precursor fácilmente accesible como lo es la ciclohexenona.

Particulares:

- Realizar el estudio modelo de la funcionalización del anillo C de las escobarinas sobre la ciclohexenona, empleando la reactividad invertida de la correspondiente γ -oxosulfona
- Realizar la inducción asimétrica en el estudio modelo de la funcionalización del anillo C, ya sea por medio de las reacción de epoxidación asimétrica de Sharpless o de Juliá-Colonna.
- Llevar a cabo los estudios de actividad biológica de los compuestos sintetizados, la α -etnil- α,β -epoxi- β -(hidroximetil)-ciclohexenona **99** y α -etnil- α,β -epoxi- β -(formil)ciclohexenona **100**.
- Desarrollar una nueva metodología de reactividad invertida sobre compuestos α,β -insaturados, empleando al trimetil(feniltio)silano **154a** como agente activante para lograr la inserción de la cadena de *hidroximetilo* en la posición 3 de la ciclohexenona en menos de 6 pasos.

8.- Discusión de resultados

Estudios sintéticos preliminares para la obtención de las escobarinas

“There is no denying (nor should there be any need to deny!) that the sheer sense of challenge posed by a complex molecular target serves to stimulate the creative impulses of the synthetic chemist”
S. J. Danishefsky⁷⁵

Es cierto que la propuesta de ruta de síntesis para cualquier producto natural o molécula compleja depende enteramente de la imaginación del químico orgánico, así como de la disponibilidad de las materias primas.

Y como se mencionó anteriormente, no existe reporte alguno concerniente a la síntesis total o parcial para las escobarinas, por lo que nuestro grupo de investigación desarrolló y ejecutó varias propuestas. Cada una de ellas contó con dos etapas principales: 1) la construcción de un intermediario, el cual debía poseer el esqueleto principal de las escobarinas (los tres anillos de ciclohexano), y 2) la funcionalización del anillo C, la cual debía incluir su estudio modelo correspondiente sobre un sustrato simple.

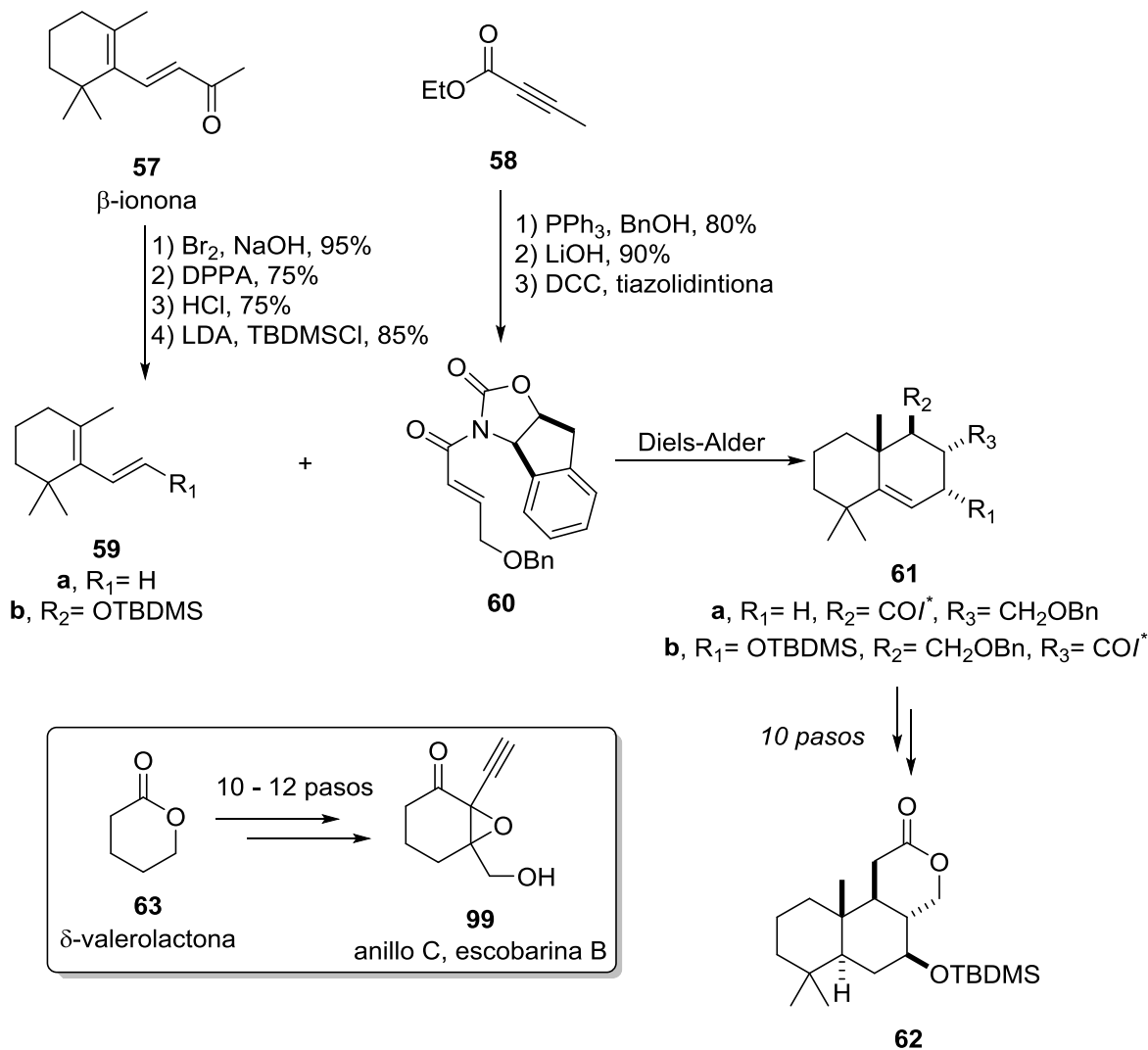
La primera ruta de síntesis total que se exploró se describe en el Esquema 14, y se basó en la reacción asimétrica de Diels-Alder⁷⁶ por medio de la cual el dieno **59a** y la *N*-enol imidina **60** forman preferentemente el regioisómero **61a**. Esta misma transformación química permitiría la fusión de los anillos AB de las escobarinas **61b** a través del dieno **59b** y la misma *N*-enol imidina **60**, y además serviría de base para generar el derivado de la δ -valerolactona **62** en 10 pasos.

Con respecto a la funcionalización del anillo C de las escobarinas, se había desarrollado una ruta de síntesis la cual se probaría en la δ -valerolactona **63**, no obstante se inició el trabajo con la obtención del dieno **59b** y del dienófilo **60**, y su reacción de Diels-Alder. A partir de la β -ionona **57** (disponible comercialmente), la degradación de la metil cetona por medio de la reacción de Lieben, así como la transposición de Curtius del ácido carboxílico resultante con DPPA, condujo a la obtención de una base de Schiff. Posteriormente, una hidrólisis en medio ácido desprotegió al aldehído correspondiente a partir del cual se generó un enol, mismo que fue atrapado como el dieno **59b**. Por otro lado, *N*-benciloxibutenoil tiazolidintiona **60** fue preparada a partir del but-2-inoato de etilo **58** en tres pasos. La primera reacción fue la γ -adición de alcohol bencílico catalizada por PPh_3 ,⁷⁷ seguida de la saponificación del éster metílico. Finalmente, el acoplamiento del ácido carboxílico correspondiente con el inductor quiral generó la *N*-enol imidina **60**.

El siguiente objetivo fue la obtención del cicloaducto **61**, así como la optimización de las condiciones de la reacción de cicloadición. Desafortunadamente, bajo ninguna circunstancia fue posible la formación del producto deseado, aun después de variar el disolvente o ácido de Lewis. Este hallazgo respaldó los resultados de Ley y colaboradores, quienes demostraron que solo el dieno **59a** lleva a cabo la reacción de cicloadición con DMAD,⁷⁸ y que bajo una variedad

Discusión de resultados

de condiciones de reacción, catalizadas o no catalizadas, cualquier otro derivado de **59** ($R_1 \neq H$) fue inerte, atribuyéndole al impedimento estérico la razón de la inactividad de estos bloques. Como alternativa directa, se investigó la reacción de cicloadición entre la β -ionona y DHP bajo una amplia variedad de condiciones, pero tampoco se logró la formación del cicloaducto. Estos resultados nos motivaron a desarrollar una ruta sintética alterna.

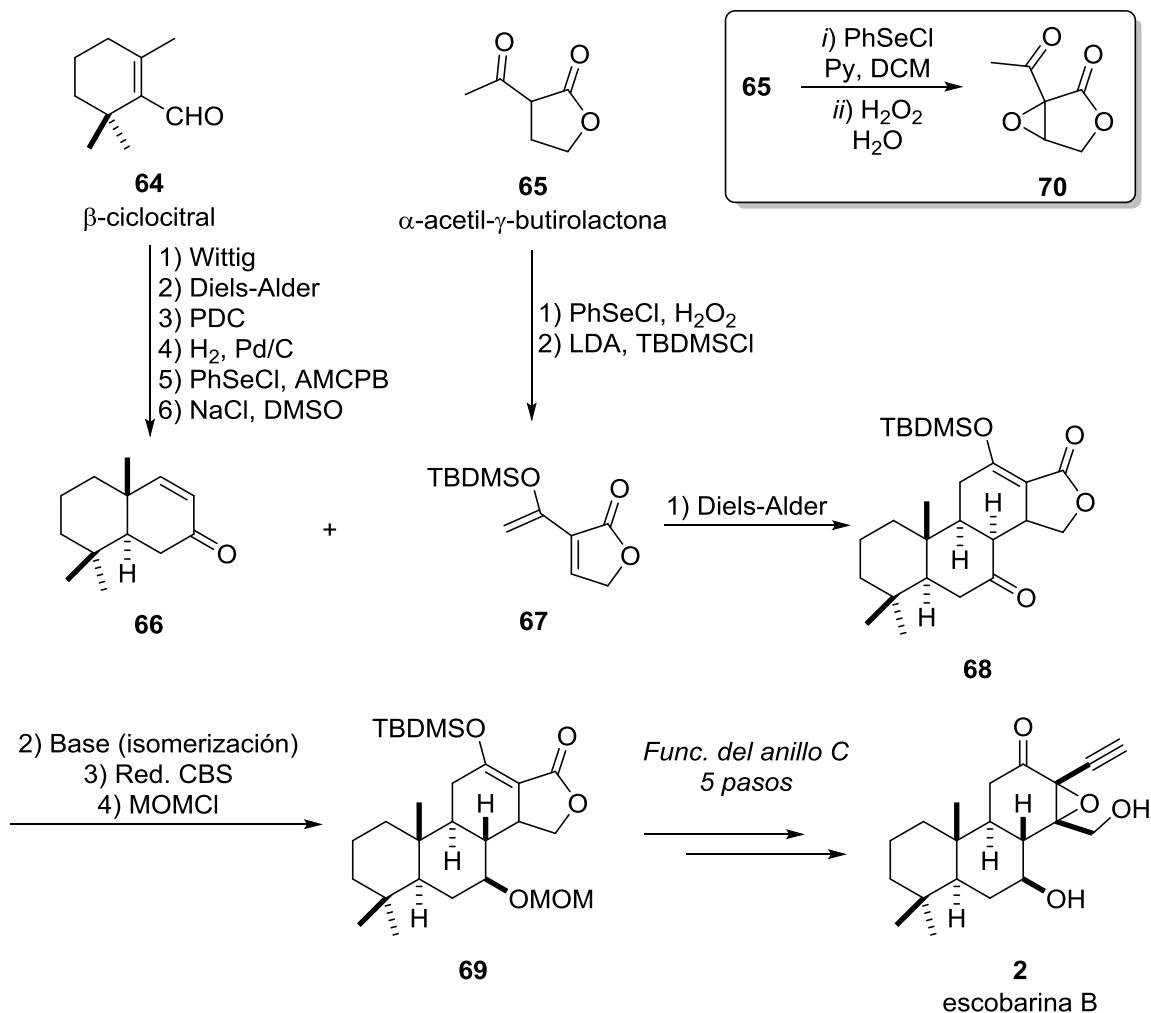


Esquema 14. Propuesta para la síntesis total de las escobarinas a partir de la β -ionona

Como segunda opción, se desarrolló una ruta de síntesis total para las escobarinas empleando al β -ciclocitral **64** y la α -acetil- γ -butirolactona **65** como materia prima, los cuales están disponibles comercialmente (Esquema 15). Como pasos clave se encontraban: 1) la síntesis de la ciclohexenona **66**^{79,80} y el éter de enol **67** a través de una serie de reacciones y/o transformaciones de grupos funcionales, 2) la reacción asimétrica de Diels-Alder de demanda electrónica normal entre el dienófilo **66** y el dieno **67**, que generaría el cicloaducto **68**, 3) la reducción enantioselectiva de la cetona y posterior protección del alcohol como éter de MOM-,

Discusión de resultados

y 4) tanto la funcionalización del anillo C como la desprotección del alcohol secundario, lo que conllevaría a la obtención de la escobarina B, **2**.

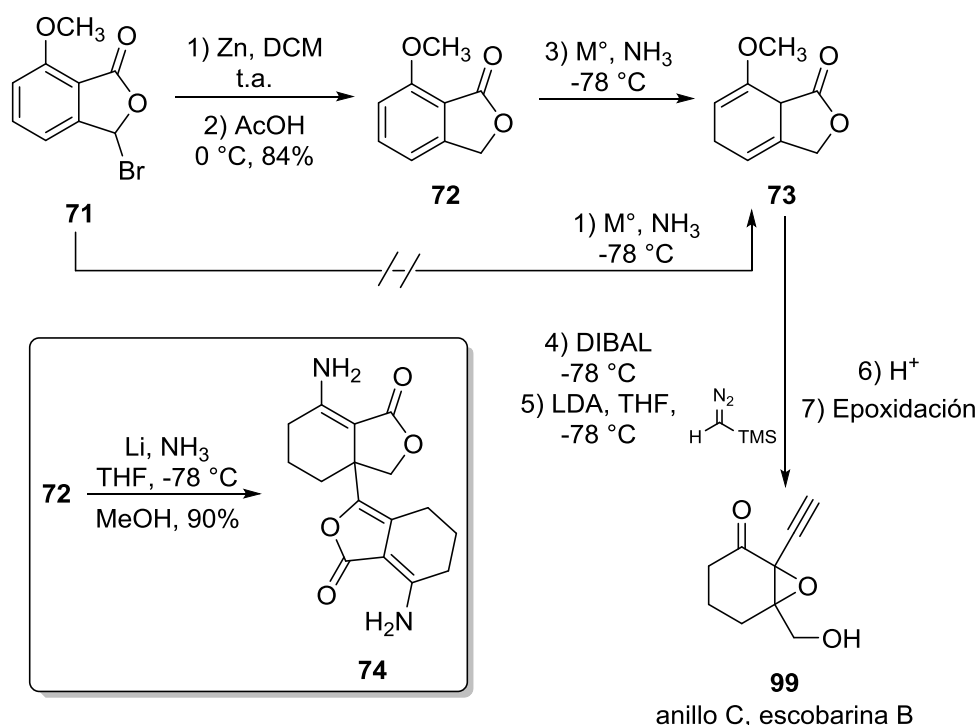


Esquema 15. Propuesta para la síntesis total de las escobarinas a partir del β-ciclocitral

Con la ruta de síntesis desarrollada, uno de los primeros objetivos planteados fue la síntesis del dieno **67**. Y aunque la α-acetil-γ-butirolactona **65** está disponible comercialmente, también se obtuvo por la acetilación del enolato de la γ-butirolactona y EtOAc a -78° C, en un 60% de rendimiento. Enseguida, el tratamiento del compuesto 1,3-dicarbonílico **65** con la mezcla PhSeCl/Py llevó a cabo la selenación de la posición alfa como esta descrito en la literatura.⁸¹ No obstante, el proceso de oxidación y la posterior eliminación del correspondiente selenóxido⁸² no proporcionaron el compuesto 1,3-dicarbonílico α,β-insaturado, sino la generación del epóxido **70** en todos los casos (Esquema 15). Este resultado demostró que una vez obtenido el doble enlace, la presencia de agua oxigenada promueve su rápida epoxidación. Aún después de varios intentos modificando el agente oxidante, equivalentes y/o temperatura, no fue posible la generación del compuesto deseado.

Discusión de resultados

Respecto a la funcionalización del anillo C, se había previsto transformar el intermediario **69** en la escobarina B (**2**) en 5 pasos, dos de los cuales corresponden a la desprotección del éter de enol junto con la formación del compuesto α,β -insaturado, seguido de la desprotección del éter de MOM (Esquema 15). Las transformaciones restantes son las más importantes, y están representadas en el Esquema 16, que corresponde al estudio modelo sobre la 7-metoxi-5,7a-dihidroisobenzofuran-1(3H)-ona **73**. Se esperó que el tratamiento de este último compuesto con DIBAL generaría un lactol, el cual sería sometido a una homologación de Sayferth-Gilbert con (diazometil)trimetilsilano para obtener la funcionalidad del alquino terminal y el hidroximetilo.⁸³ Una hidrólisis ácida regeneraría la funcionalidad de la cetona, y bajo las mismas condiciones se favorecería la isomerización del alqueno al sistema conjugado α,β -insaturado. Finalmente, la epoxidación del doble enlace permitiría acceder a toda la funcionalidad mostrada por el anillo C de la escobarina B.



Esquema 16. Ruta de síntesis para la funcionalización del anillo C a partir de la 7-(metoxi)isobenzofuranona **72**

Hay que resaltar que para iniciar el estudio de la funcionalización del anillo C se requería de la obtención de la butirolactona **73**. Ésta podría ser sintetizada a partir de la 3-bromo-7-metoxiisobenzofuran-1(3H)-ona **71**, compuesto del que se disponía en nuestro laboratorio.

Para llevar a cabo esta transformación se analizaron varias alternativas. Primeramente, se consideró que al someter al compuesto **71** a las condiciones de la reacción de Birch, se llevaría a cabo la remoción del halógeno a través de su metalación, junto con la reducción del sistema aromático en un solo paso. Y aunque el sustrato reaccionó con la mezcla de Li/NH₃, solo se observó una mezcla compleja de productos.

Discusión de resultados

Con base en estos resultados, se optó por llevar cabo la remoción del halógeno del compuesto **71** con cinc, seguido de un tratamiento en medio ácido, lo que permitió el aislamiento del compuesto **72** en un 80% de rendimiento. Sin embargo, al tratar la isobenzofuranona **72** con Li/NH_3 , en THF/MeOH, solo se consiguió la obtención del dímero **74** de forma reproducible (Esquema 16), y bajo ninguna circunstancia se detectó la presencia de la 5,7a-dihidroisobenzofuran-1(3H)-ona **73**; incluso al modificar el metal reductor (Na o K), los equivalentes estequiométricos de los reactivos y el medio prótico (MeOH, *t*-BuOH). El dímero **74** fue identificado por medio del análisis de difracción de rayos X (Figura 8).

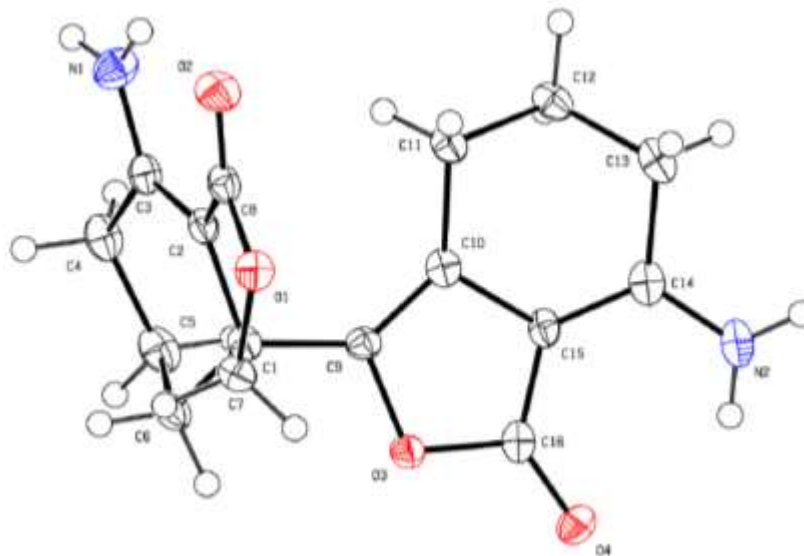


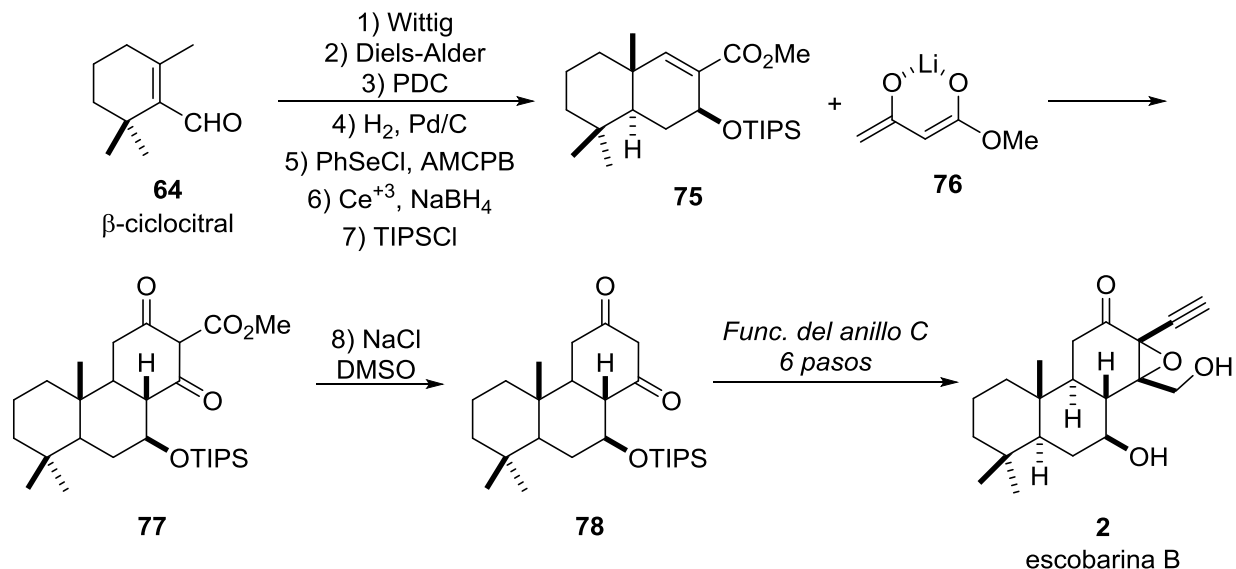
Figura 8. Estructura del dímero **74** obtenida por difracción de rayos X

Se cree que para generar el dímero **74** es necesaria la obtención del 1,4-ciclohexadieno **73**, por lo que se creyó que el exceso del metal (> 2.0 equiv) conllevaría la formación de amiduro, el cual a su vez promovería la degradación del 1,4-dieno **73** al compuesto **74**. A fin de descartar esta suposición, o un error experimental humano, se llevó a cabo la reducción del ácido benzoico con 3.5 equivalentes de Na, conforme a la metodología reportada para este sustrato.⁸⁴ En esta ocasión, el ácido 2,5-ciclohexanodieno-1-carboxílico se obtuvo como producto único. Por lo tanto, se corroboró que el problema se debía a la alta reactividad de **73** posiblemente por la presencia de la lactona, la cual debía aumentar la tensión entre los dos ciclos. No obstante, fue imposible para nosotros detener la reacción en el dieno **73**. Y aun cuando se habían considerado otras alternativas para superar los inconvenientes presentados (como la apertura de la lactona y la protección del alcohol primario) se decidió explorar una ruta de síntesis diferente.

Una tercera propuesta de síntesis total se desarrolló usando al β -ciclocitral **64** como materia prima (Esquema 17). El tratamiento del aldehído **64** bajo las condiciones de Wittig generaría un dieno,⁸⁵ mismo que se sometería a la reacción de Diels-Alder con propiolato de metilo formando un 1,4-dieno. Enseguida, una oxidación alílica con PDC⁸⁶ previó a la hidrogenación del correspondiente dieno⁸⁷ permitiría la obtención de un β -cetoéster, a partir del cual se produciría un compuesto insaturado 1,3-dicarbonílico con $\text{PhSeCl}/\text{AMCPB}$.⁸¹ Finalmente, la

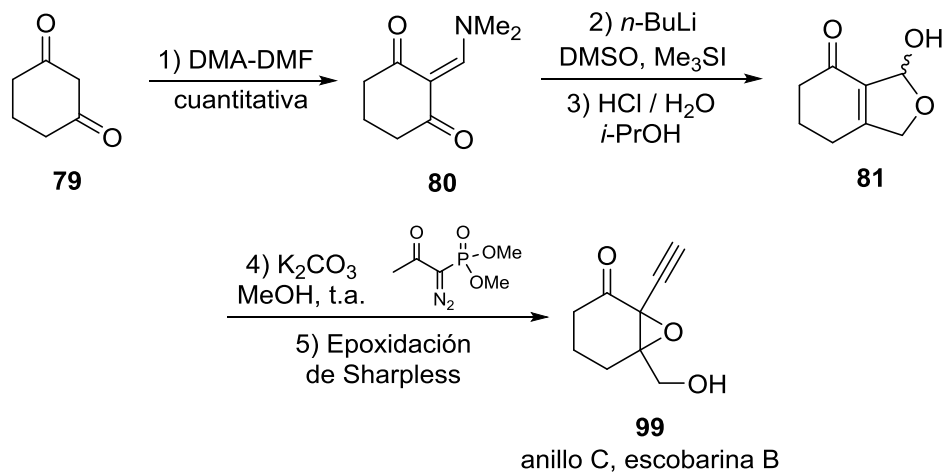
Discusión de resultados

reducción de la cetona con NaBH_4 ⁸⁸ y la protección del alcohol secundario serían las etapas finales para la adquisición del bloque sintético **75**.



Esquema 17. Propuesta para la síntesis total de las escobarinas a partir del β -ciclocitral

Como paso clave de la síntesis total estaba la anulación de Robinson entre el compuesto α,β -insaturado **75** y el carbanión alílico derivado del acetoacetato de metilo **76**,^{89,90} que generaría así el compuesto tricarbonílico **77** (Esquema 17). Este último sería descarboxilado a través del protocolo de Krapcho,⁹¹ sintetizando la ciclohexano-1,3-diona derivada **78** a partir de la cual se obtendría la escobarina B (**2**) con seis transformaciones adicionales.



Esquema 18. Ruta de síntesis para la funcionalización del anillo C a partir de la ciclohexano-1,3-diona **79**

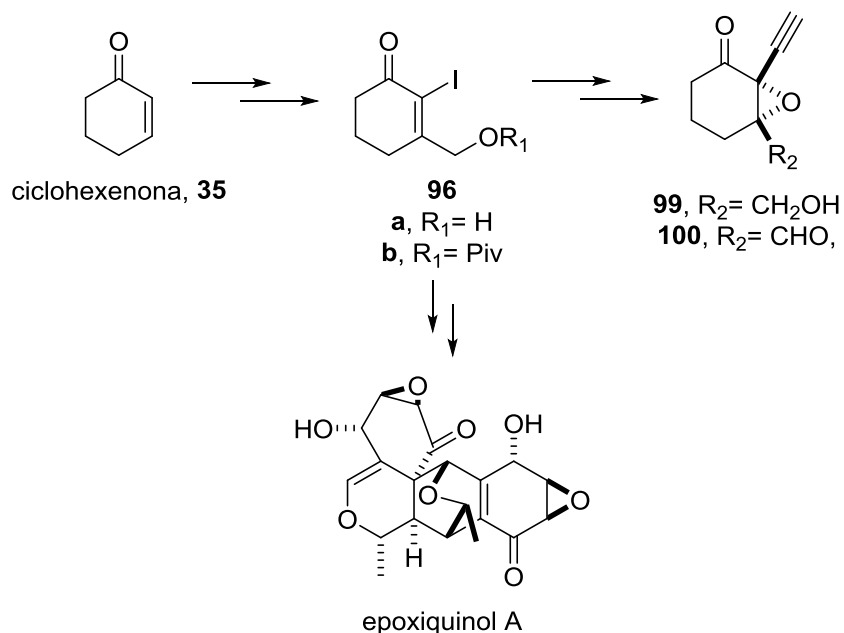
Discusión de resultados

Por otro lado, también se propuso el estudio modelo para la funcionalización del anillo C partiendo de la ciclohexano-1,3-diona **79**, como se muestra en el Esquema 18.

Esta tercera propuesta se analizó inmediatamente y siguiendo la técnica reportada se obtuvo la enamina **80**, de forma cuantitativa, por la reacción del compuesto 1,3-dicarbonílico **79** y DMA-DMF.⁹² El siguiente paso planteado sería la epoxidación de Corey-Chaykovsky empleando al yoduro de trimetilsulfonio.⁹³ No obstante, las condiciones empleadas condujeron siempre a la obtención de una mezcla compleja sin detectar el epóxido correspondiente o el lactol **81**, aún al limitar los equivalentes estequiométricos del iluro de sulfonio. La causa de estos resultados se debe a la existencia de varios centros electrofílicos (dos carbonilos, y una imina por resonancia), y por tanto la nula quimioselectividad del proceso. Sin embargo, al mismo tiempo ya se había desarrollado una cuarta ruta de síntesis a partir de la esclareolida, de la cual se obtuvieron avances más significativos, por lo que al final se descartó la ruta de síntesis de los Esquemas 19 y 20.

Esclareolida como materia prima para la síntesis de las escobarinas

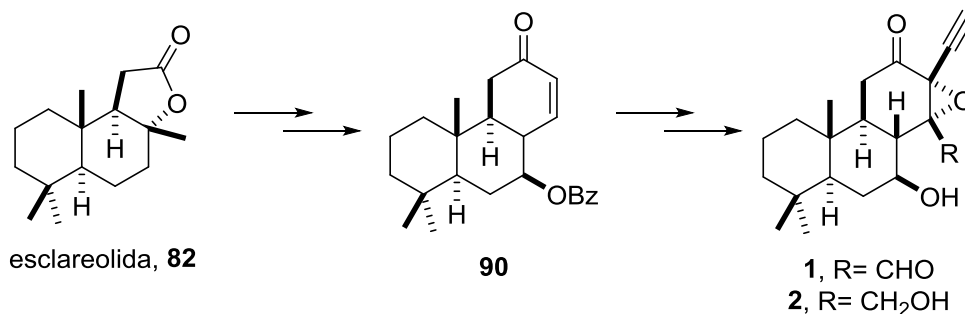
A través de las experiencias pasadas resaltó una observación, que el éxito de la síntesis total dependería de la viabilidad tanto de la funcionalización del anillo C, como de la obtención del intermediario a partir del cual se aplicarían los pasos del estudio modelo para completar la síntesis de las escobarinas. Fue así que la nueva propuesta para la funcionalización del anillo C se basó en los hallazgos de Heguaburu y colaboradores, quienes a partir de la ciclohexenona **35** obtuvieron las 3-(metileno)-2-yodociclohexenonas **96** como parte de su síntesis de análogos del epoxiquinol A⁹⁴ (Esquema 19). Después de llevar a cabo un acoplamiento C-C sobre los compuestos **96**, seguido de una reacción de epoxidación, se generaría la funcionalidad presente en los anillos **99** y **100**.



Esquema 19. Funcionalización del anillo C a través de las 2-yodociclohexenonas

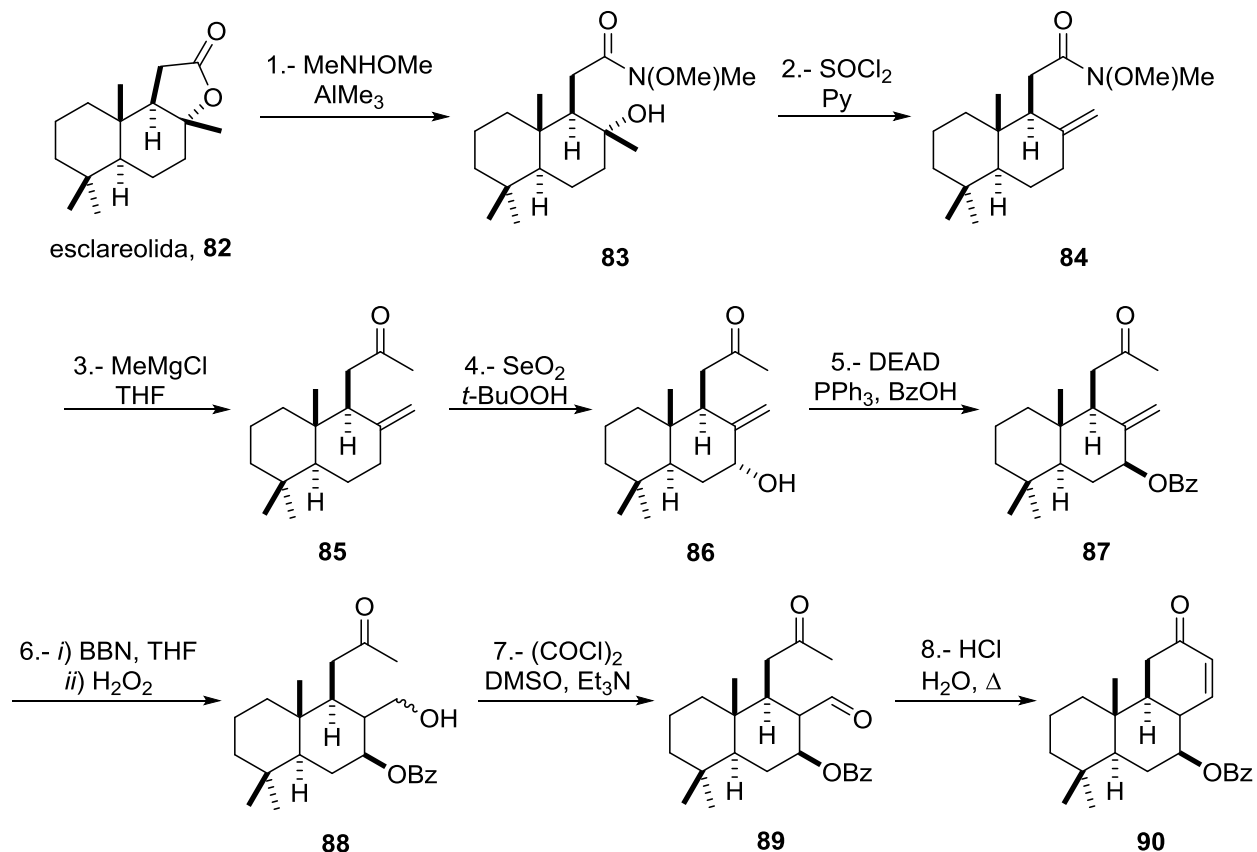
Discusión de resultados

Con esta información como antecedente, se consideró conveniente emplear a la esclareolida **82** como materia prima, ya que al igual que las moléculas objetivo posee un sistema decalinico, dos grupos metilos en C-4, un grupo metilo angular en C-10, así como también presenta la fusión tipo *trans* entre los anillos de ciclohexano (Esquema 20). Este bloque sintético natural es aislado de la familia de la Salvia (*Salvia sclarea*) y está disponible comercialmente.



Esquema 20. Propuesta general para la síntesis de las escobarinas a partir de la esclareolida

A partir de **82** sería viable la generación de la ciclohexanona derivada **90** (Esquema 20), y sobre este intermediario serían aplicados los hallazgos del estudio modelo para la funcionalización del anillo C, obteniendo las escobarinas **1** y **2**.



Esquema 21. Estrategia sintética propuesta para la obtención de la dodecahidrofenantrona **90**

Discusión de resultados

El tratamiento de la esclareolida **82** con el clorhidrato *N,O*-dimetilhidroxilamina, seguido de la deshidratación del alcohol terciario, que se favorece por la presencia de SOCl_2 , debe generar la olefina exocíclica **84** de acuerdo a la literatura⁹⁵ (Esquema 21). Posteriormente, la presencia de la amida de Weinreb permitiría la obtención de la metilcetona **85** al emplear el correspondiente reactivo de Grignard. Por otra parte, el intermediario **85** sería sometido a una oxidación alílica de la posición C-7, por su reacción con la mezcla SeO_2/TBHP , sobre la cara menos impedida de la olefina⁹⁶ lo que generaría el alcohol secundario **86**. Para obtener la estereoquímica necesaria de la posición 7, se proyectó una inversión de su configuración a través de la reacción de Mitsunobu, lo que permitiría al aislamiento del éster benzoílico **87**.

Uno de los pasos clave de la síntesis sería la hidroboreación-oxidación de la olefina exocíclica, ya que no sería sorprendente la reducción del grupo carbonílico al tratarse con 9-BBN. Idealmente se esperaría la obtención del alcohol primario **88**,⁹⁶ el cual podría ser oxidado a través de las condiciones de la reacción de Swern, facilitando la generación del 1,5-cetoaldehído **89** a partir del cual una simple condensación aldólica promovería la formación de la ciclohexenona derivada **90**.⁹⁷

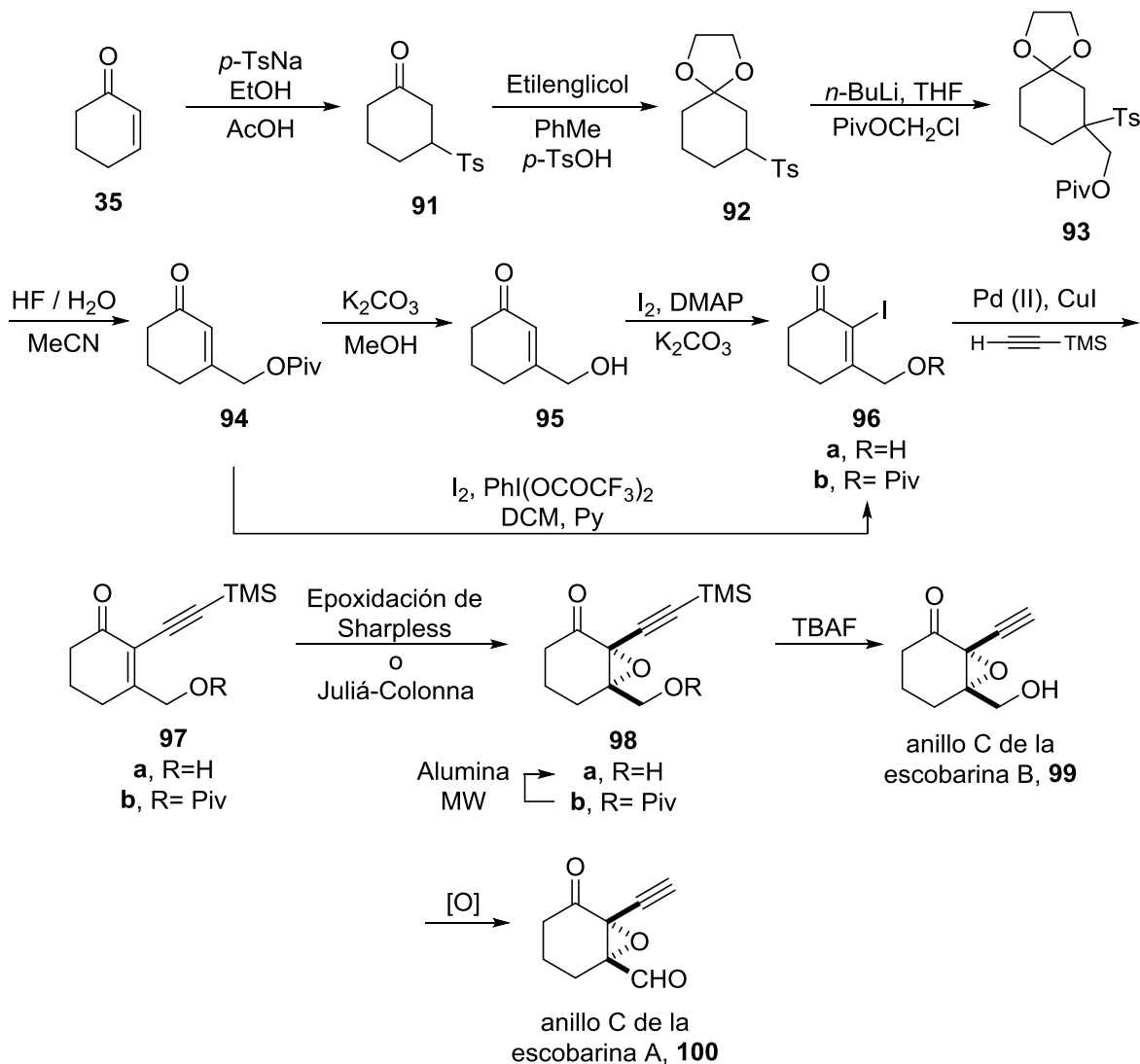
Estrategia sintética del estudio modelo para la funcionalización del anillo C

Respecto a la funcionalización del anillo C de las escobarinas, se propuso un nuevo estudio modelo basado en la reactividad de la cetona α,β -insaturada de la ciclohexenona **35**. El proceso iniciaría con la inversión de su reactividad usando a la γ -oxosulfona **92** como equivalente sintético (Esquema 22), el cual sería obtenido en dos pasos por la adición conjugada de *p*-TsNa y la protección del grupo carbonilo.

Por otra parte, la reacción ácido-base de la sulfona **92** con *n*-BuLi generará un carbanión que frente al correspondiente halogenuro de alquilo permitirá el aislamiento del pivalato **93**. Posteriormente, la desprotección del carbonilo y la β -eliminación del sulfonato en medio ácido generarán la ciclohexenona derivada **94**. Se espera que éste último intermediario permita la obtención de la 2-yodoenona **96a** después de una reacción de transesterificación y la consecuente α -yodación.

Por otra parte, una yodación directa de la ciclohexenona **94** generaría la 2-yodoenona **96b**. Ambas 2-yodoenonas **96** podrían hacer posible la obtención del compuesto **98a** a través de un acoplamiento C-C tipo Sonogashira, seguido por la epoxidación de cualquiera de las ciclohexenonas **97**. Finalmente, una serie de desprotecciones, la del alcohol primario en el pivalato **98b** y la del silano en **98a**, permitirían la obtención del anillo C de la escobarina B, **99**. La oxidación de este último compuesto además generaría la funcionalidad del anillo C de la escobarina A, **100**.

Discusión de resultados

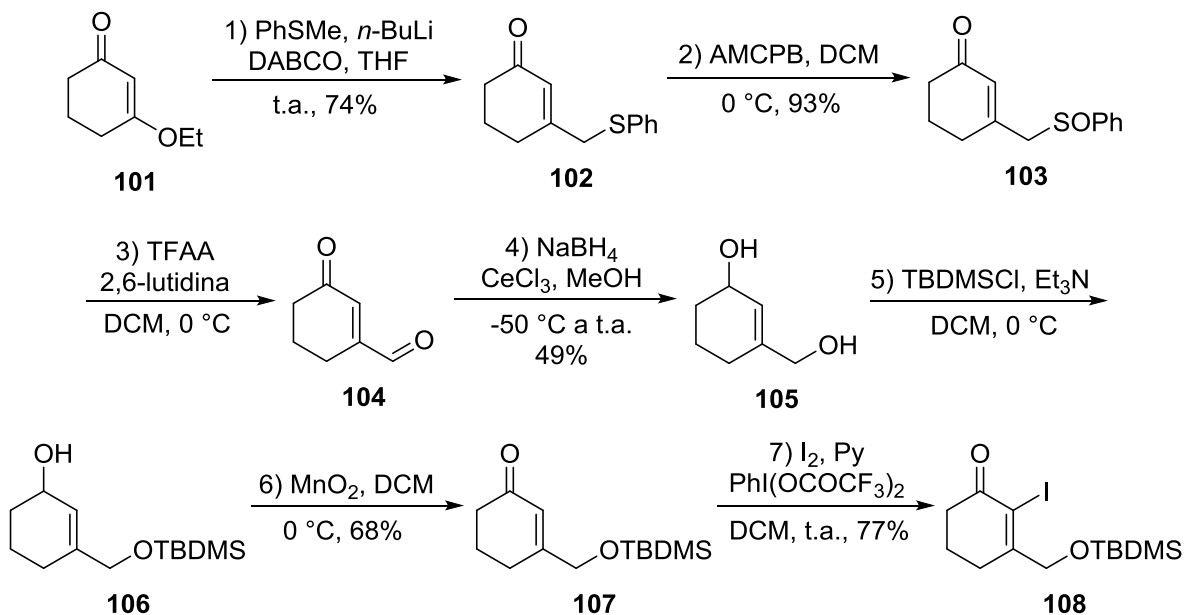


Esquema 22. Ruta de síntesis para la funcionalización del anillo C a partir de la ciclohexenona **35**

Hay que resaltar la existencia de otros protocolos en la literatura para la preparación de análogos de las 2-yodoenonas **96**, como el compuesto **108**, que consta de un mayor número de transformaciones en comparación a la ruta descrita en el Esquema 22.

El grupo de investigación de Hayashi⁹⁸ trató la 3-etoxiciclohex-2-en-1-ona **101** con LiCH_2SPh para proporcionar la 3-(feniltiometil)-ciclohexenona **102**, la cual fue convertida a la 3-formilciclohexenona **104** por medio de una trasposición de Pummerer (Esquema 23). La reducción del último compuesto con las condiciones de Luche, seguido de la protección del alcohol primario y la oxidación del alcohol secundario con MnO_2 generó la 3-(*t*-butildimetilsililoximetil)-ciclohexenona **107**. Finalmente, la α -yodación del doble enlace permitió la preparación de la 2-yodoenona **108** en un total de 7 pasos para su síntesis.

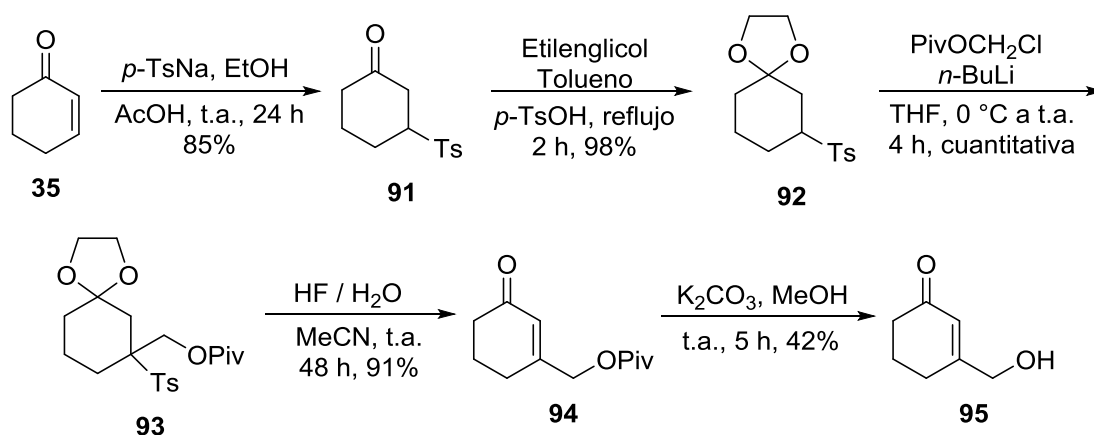
Discusión de resultados



Esquema 23. Metodología de Hayashi para la obtención de la 2-(yodo)ciclohex-2-en-1-ona **108**

Estudio modelo para la preparación del anillo C

La preparación de la ciclohexenona **94** se logró en rendimientos altos a través de la metodología reportada por el grupo de Heguaburu⁹⁴ (Esquema 24). La adición del sulfonato de sodio a la ciclohexenona **8** requirió de un tiempo prolongado de reacción a temperatura ambiente (24 – 48 h). En cuanto a la protección de la cetona **91**, esta se completó en 30 min, obteniendo el dioxolano **92**. Por otro lado, el ataque nucleofílico del carbanión de la sulfona **92** al clorometilpivalato, generó el derivado pivaloximetil **93** de forma prácticamente cuantitativa. La formación de este anión (a 0 °C) es detectable debido a la coloración amarilla que se genera.

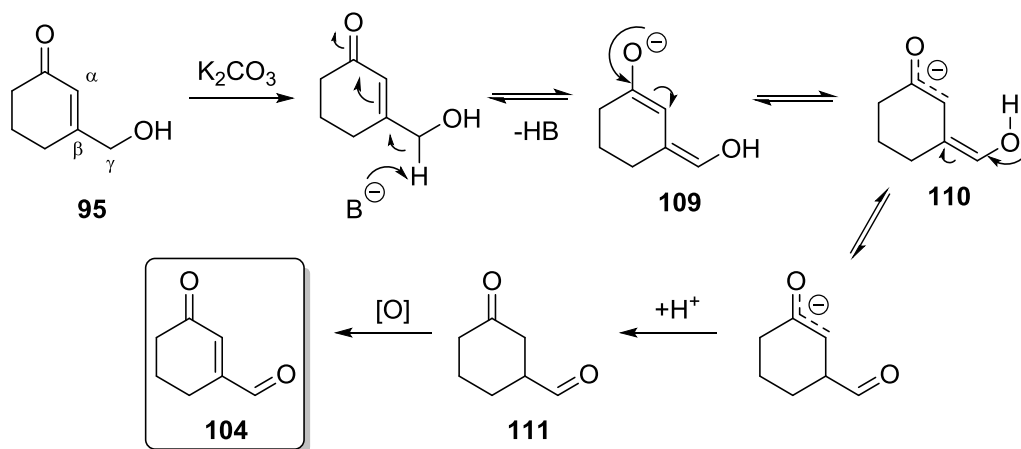


Esquema 24. Síntesis de la 3-(hidroximetil)ciclohex-2-en-1-ona **95** a través de la metodología de Heguaburu

Discusión de resultados

Por otra parte, la desprotección del dioxolano seguido de la *beta*-eliminación del sulfinato por medio de HF acuoso, generó la ciclohexenona **94** después de 48 h, con un rendimiento del 91%. No obstante, la desprotección del alcohol primario a través de una transesterificación, promovida por $K_2CO_3/MeOH$, nunca proporcionó un rendimiento mayor al 42% del alcohol **95**. Este resultado contrasta notablemente con el reportado previamente para esta misma reacción (93%),⁹⁴ y no pudo ser optimizado aun con el empleo de MeOH anhidro, o por el secado del K_2CO_3 a 110° C por más de 48 h.

Se consideró que el bajo rendimiento del alcohol alílico **95** se podría deber a un proceso de isomerización/oxidación que favorecería la formación del aldehído **104** (Esquema 25). Este último fue detectado en el crudo de la reacción a través del análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno, y posteriormente fue aislado y caracterizado. Pareciera que la conjugación del grupo carbonilo con el doble enlace aumenta la acidez de los hidrógenos de posición *gamma*. A continuación se discute el mecanismo para la formación del compuesto **104** (Esquema 25).



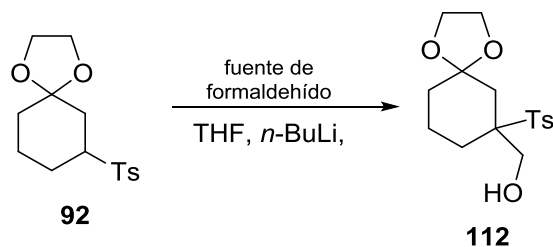
Esquema 25. Mecanismo propuesto para la isomerización/oxidación de la ciclohex-2-en-1-ona **95** en medio básico

La base presente en el medio de reacción podría abstraer un hidrógeno de la posición γ , y la carga formada podría conjugarse con el doble enlace hasta el grupo carbonilo para formar el *bis*-enol **109**. Y después, el consecuente equilibrio a la forma *ceto*, de ambos enoles, permitiría la obtención del compuesto 1,4-dicarbonílico **111**. Aparentemente, el 1,4-cetoaldehído es altamente reactivo y en la presencia del oxígeno, del aire, ocurre su oxidación a la ciclohexenona **104**. Debido a que no fue posible la obtención del alcohol **95** por la reacción de trans esterificación del pivalato **94**, se analizó una ruta alterna para su generación.

Tomando en consideración la reactividad del anión formado por el tratamiento de la sulfona **92** con *n*-BuLi, la adición de éste a formaldehído generaría el alcohol **112** (esquema de la Tabla 2). La obtención de este último compuesto haría innecesaria la síntesis del pivaloximetil derivado **94** (Esquema 24). Por medio del intermediario **112**, se esperó obtener a la ciclohexenona **95** después de llevar a cabo la desprotección del carbonilo y consecuente β -eliminación del sulfinato (esquema de la Tabla 3).

Discusión de resultados

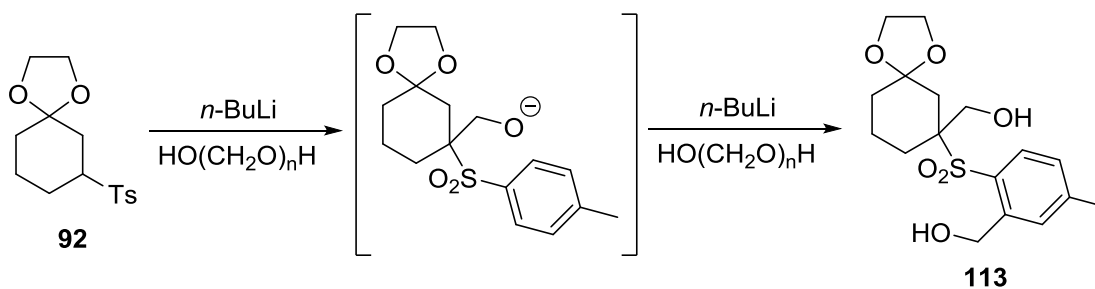
Para alcanzar este objetivo, se diseñó una serie de experimentos para la optimización de la reacción entre **92** y el paraformaldehído (Tabla 2), empleando en todos los casos 1.2 equivalentes de *n*-BuLi. El procedimiento típico para esta reacción consiste en la generación del anión de la sulfona **92** a baja temperatura, y la posterior adición de la fuente de formaldehído. Cuando se usó 1,3,5-trioxano, solo se recuperó materia prima sin detectar la formación del alcohol **112**. Este resultado se explica por la necesidad de que un ácido de Lewis, como TiCl₄, promueva la fragmentación del trioxano en formaldehído.



No.	Fuente de formaldehído	Equivalentes	Temperatura (° C)	Tiempo (h)	112 (%)
1	Trioxano	1.2	-78 a t.a.	3	nr
2	HO(CH ₂ O) _n H	2.0	-78 a t.a.	20	31
3	HO(CH ₂ O) _n H	3.6	-78 a t.a.	18	nr
4	HO(CH ₂ O) _n H	4.6	-78 a t.a.	60	53
5	HO(CH ₂ O) _n H	4.0	-78 a t.a.	24	84
6	HO(CH ₂ O) _n H	4.0	0° a t.a.	2	100

Tabla 2. Inserción de formaldehído al homoenolato estabilizado de la ciclohexenona **92**

Por otro lado, cuando se adicionó una suspensión de paraformaldehído en THF a la mezcla de reacción, que contenía el anión de la sulfona **92**, el producto deseado **112** fue aislado aunque en un bajo rendimiento. En un tercer intento (Tabla 2), se burbujeó formaldehído dentro de la reacción a -78 °C (generado por el calentamiento de paraformaldehído arriba de 120 °C), permitiendo su agitación toda la noche; sin embargo, no se detectó la formación del compuesto **112**.

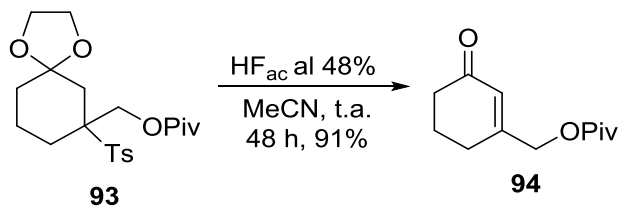


Esquema 26. Proceso de *orto*-metalación en aril sulfonas

Discusión de resultados

Por otra parte, se observó un incremento en el rendimiento de **112** cuando la reacción se llevó a cabo en un matraz Shlenck, ya que fue posible la adición de 4.6 equivalentes de paraformaldehído como sólido en una sola porción.^{99,100} No obstante, el largo tiempo de reacción, aunado al exceso de base, permitió la formación del diol **113** a través de la reacción de *orto*-metalación sobre el arilo de la sulfona^{101,102} (Esquema 26), con la consecuente disminución del rendimiento del alcohol **112**.

El experimento 5 de la Tabla 2, muestra que cuando se hizo la adición de paraformaldehído a baja temperatura, reduciendo el tiempo de reacción de 60 h a 24 h, el rendimiento del alcohol **112** aumenta del 53% al 84%. Afortunadamente, fue posible optimizar aún más el rendimiento por medio de la generación del anión de la sulfona **92** a 0 °C, seguido de la adición de paraformaldehído e inmediata remoción del baño de hielo para alcanzar la temperatura ambiente. Después de 2 horas aproximadamente, el alcohol **112** fue aislado de forma prácticamente cuantitativa. Una vez optimizado el rendimiento para la adición de la cadena de hidroximetilo en la posición *beta* de la ciclohexenona, el siguiente paso fue la desprotección / β -eliminación sobre de la correspondiente γ -oxosulfona **112**. Como referencia, cuando el dioxolano **93** se trató con un exceso de HF acuoso (Esquema 27), por un periodo de 48 h o más, fue posible el aislamiento de la ciclohexenona **94** en un rendimiento del 91%.



Esquema 27. Reacción de hidrólisis/ β -eliminación del pivalato **94**

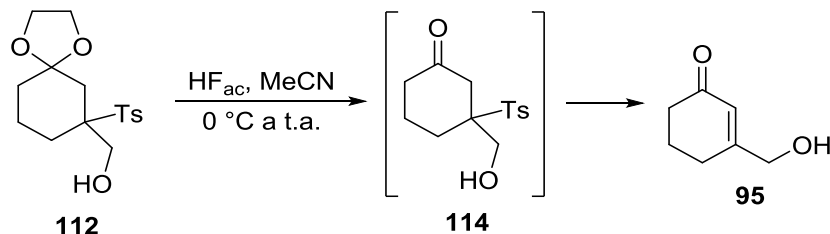
La hidrólisis del dioxolano **112** debe generar como intermediario a la cetona **114**, que por el medio ácido presente sufre una enolización del carbonilo, y consecuentemente la β -eliminación de sulfinato para generar la ciclohexenona **95**. Las condiciones empleadas para la optimización de éste proceso se describen en la Tabla 3.

En el primer experimento se disminuyó la cantidad de HF empleado, de 70 (empleados para tratar **93**) a 27 equivalentes, para obtener la ciclohexenona **95**, permitiendo además una agitación por 48 h a t.a (Tabla 3). No obstante, estas condiciones proporcionaron un rendimiento pobre del 24%, aun cuando el monitoreo de la reacción demostró el consumo de la materia prima y la ausencia de la cetona **114**. En cambio, con la disminución del tiempo de reacción de 48 h a 24 h fue visible un incremento del rendimiento (41%) de la ciclohexenona **95** (exp. 2), aunque en esta ocasión si se detectó la presencia de la cetona **114**.

Asimismo, con la disminución tanto del número de equivalentes de ácido como del tiempo de reacción (exp. 3) solo se observó una pequeña cantidad de **95**, siendo el producto mayoritario la cetona **114**. Este resultado se explica por la falta de tiempo que favorezca la enolización de la cetona **113**, y por consecuencia la extrusión del sulfinato. La suposición se corroboró cuando

Discusión de resultados

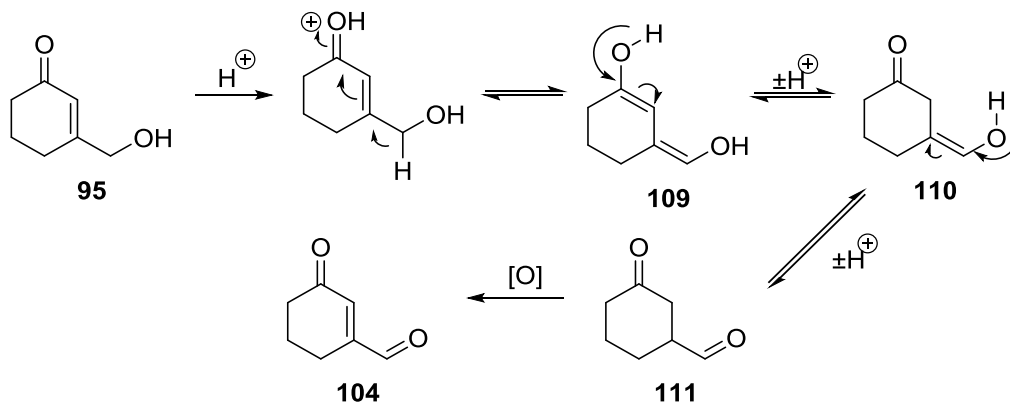
la reacción se agitó un tiempo más prolongado (48 h, exp. 4), consumiéndose completamente el intermediario **114**, y además del alcohol **95** también se aisló el aldehído **104** (Esquema 28).



No.	Ácido	Equiv	Disolvente	Temp.(° C)	Tiempo (h)	114 (%)	95 (%)
1	HF 48%	27	MeCN	0° a t.a.	48	no aislado	24
2	HF 48%	21	MeCN	0° a t.a.	24	observado	41
3	HF 48%	16	MeCN	0° a t.a.	6	obs, no aisl.	12
4	HF 48%	16	MeCN	0° a t.a.	48	no obs.	10
5	HClO ₄ 70%	1.9	MeOH	t.a.	0.75	10	no obs.
6	HClO ₄ 70%	8.2	MeCN	t.a.	1	menor	mayor
7	HClO ₄ 70%	8.2	MeCN	t.a.	2	no obs.	n. aisl.
8	PPTS	0.5	H ₂ O:THF	t.a.	24	no obs.	no obs.
9	HCl (4 M)	26	THF	t.a.	46	19	5
10	HCl (4 M)	26	THF	t.a.	5	53	no obs.

Tabla 3. Estudio de las condiciones de reacción para la obtención de la ciclohexenona **95**

En esta ocasión era el medio ácido el que asistía la oxidación del alcohol **95** en el aldehído **104**, lo cual al mismo tiempo era la causa de los bajos rendimientos del compuesto deseado ya que una vez formado el alcohol alílico **95**, en principio el grupo carbonilo sería protonado promoviendo así la formación de un intermediario tipo *bis-enol* **109**. Este intermediario daría origen al compuesto 1,4-dicarbonílico **111**, mismo que sería oxidado espontáneamente por la presencia de oxígeno en el medio de reacción para así generar la ciclohexenona **104**.



Esquema 28. Mecanismo propuesto para la isomerización/oxidación de la ciclohex-2-en-1-ona **95** en medio ácido

Discusión de resultados

A partir de los experimentos mencionados fue posible aislar la cetona **114**, lo que indica una rápida hidrólisis del cetal contra un proceso más lento de enolización-eliminación de sulfinato, y su posterior oxidación al aldehído **104**.

Estas observaciones motivaron un replanteamiento de la metodología para llevar a cabo el proceso en dos pasos diferentes, y no uno solo como se venía haciendo. Como referencia para este cambio, la hidrólisis del cetal de ciertas γ -oxosulfonas se logró con HClO_4 por 30 min, y como segundo paso la β -eliminación del sulfinato fue exitosa en la presencia de K_2CO_3 .²⁸ Cuando se reprodujeron estas condiciones sobre el dioxolano **112** (Exp. 5, Tabla 3), después de 45 min la materia prima no había sido consumida y se aisló una cantidad muy baja de la cetona **114**, lo que significaba una mayor estabilidad de las γ -oxosulfonas cíclicas frente a las alifáticas cuando se emplean 2 equivalentes del ácido. En contraste, cuando se agregó una mayor cantidad de HClO_4 (Exp. 6, Tabla 3) se detectó la formación inmediata de la ciclohexenona **95** y una cantidad mínima del intermediario **114**. En esta ocasión la materia prima fue consumida totalmente pero no se observó un aumento de la cantidad producida de los compuestos **114** o **95**, por lo que se consideró un mayor tiempo de reacción. Al emplear la misma cantidad de ácido con 2 horas de agitación (Exp. 7, Tabla 3), el monitoreo de la reacción mostró solo el alcohol alílico **95**.

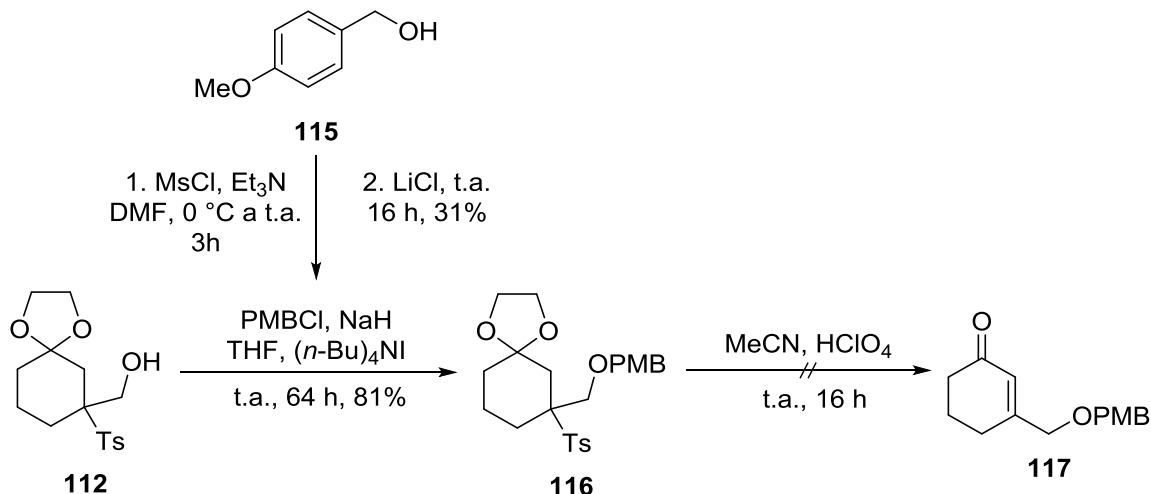
En la literatura, se encuentra reportada la hidrólisis del dioxolano con el uso de PPTS en una mezcla THF/ H_2O (1:1) como disolvente.¹⁰³ Sin embargo, después de 24 h de reacción empleando esta metodología, solo se recuperó la materia prima (Exp. 8, Tabla 3).

Otras condiciones empleadas para la hidrólisis del cetal reportan el uso de una solución 4 N de HCl, seguido de la adición de DBU para promover la *beta*-eliminación del sulfinato.³² Cuando se sometió al dioxolano **112** al proceso de hidrólisis por un tiempo prolongado (46 h, Exp. 9, Tabla 3) el resultado nuevamente fue un rendimiento bajo tanto de la cetona **114** como de la ciclohexenona **95**. Pero al disminuir el tiempo a 5 h se aisló la cetona **114** con un rendimiento del 53% (exp. 10, Tabla 3). Lamentablemente, con estos resultados la metodología de dos pasos para la regeneración de la ciclohexenona **95** dejó de ser atractiva pues aun cuando el rendimiento de la cetona **114** fue incrementado, la β -eliminación del sulfinato como segundo paso significaría un bajo rendimiento global.

Fue así que se concluyó la inviabilidad de trabajar con la ciclohexenona **95** en medio ácido o básico debido al proceso de isomerización/oxidación que sufre, de tal forma que fue necesaria la protección del alcohol primario en **95**. La decisión se tomó con base en la gran estabilidad que mostró el pivalato **94** durante el proceso de regeneración de la ciclohexenona a partir del dioxolano **93** y su reacción con un exceso de ácido fluorhídrico por 48 h.

El primer análogo propuesto fue el éter PMB de **117**, el cual sería obtenido de acuerdo al Esquema 29. La protección del alcohol **112** con PMBCl ¹⁰⁴ por medio de las condiciones de Williamson, proporcionó el correspondiente éter **116** con un buen rendimiento (81%). Hay que aclarar que fue necesaria la preparación del PMBCl a través de la formación del mesilato del alcohol *p*-metoxibencílico **115** previo a su desplazamiento con LiCl .¹⁰⁵

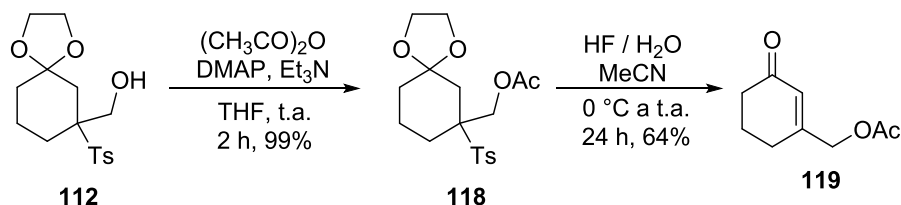
Discusión de resultados



Esquema 29. Estrategia de síntesis para la obtención de la ciclohexenona **117** a partir del alcohol **112**

El siguiente paso sería la regeneración del sistema carbonílico α,β -insaturado, pero al someter al dioxolano **116** a la reacción de hidrólisis, no se detectó la presencia de la ciclohexenona **117** por medio del análisis de RMN del crudo de la reacción. En su lugar, se comprobó la obtención del *p*-toluensulfonato y del alcohol *p*-metoxibencílico. Es probable la obtención de la ciclohexenona **117**, no obstante el exceso de HClO₄ conllevó la desprotección del éter,¹⁰⁶ y la consecuente formación de otros subproductos.

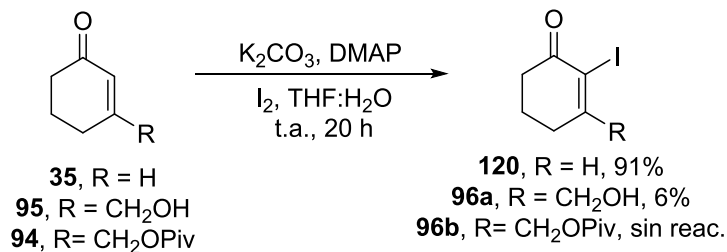
Continuando la síntesis de análogos, se propuso la síntesis del acetato **119**, el cual se obtuvo de acuerdo al Esquema 30. La protección del alcohol **112** por medio de la reacción con el anhídrido acético¹⁰⁷ generó el acetato **118**. Este último compuesto fue sometido al proceso de desprotección/eliminación que conllevó la obtención de la ciclohexenona **119** en un rendimiento moderado (64%).



Esquema 30. Acetilación del alcohol **112**

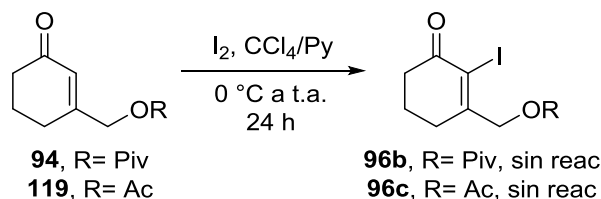
Como siguiente objetivo se llevó a cabo la evaluación de las mejores condiciones de reacción para la α -yodación de las ciclohexenonas **94**, **95** y **119**. En la literatura, se ha reportado que el uso de una mezcla de I₂/DMAP a temperatura de reflujo de DCM por 8 h,⁹⁴ permite la obtención de la 2-yodoenona **96a**, en un 40%. Estas condiciones pueden ser drásticas debido a la temperatura a la cual se realizó la reacción, de tal forma que se prefirió analizar otros protocolos.

Discusión de resultados



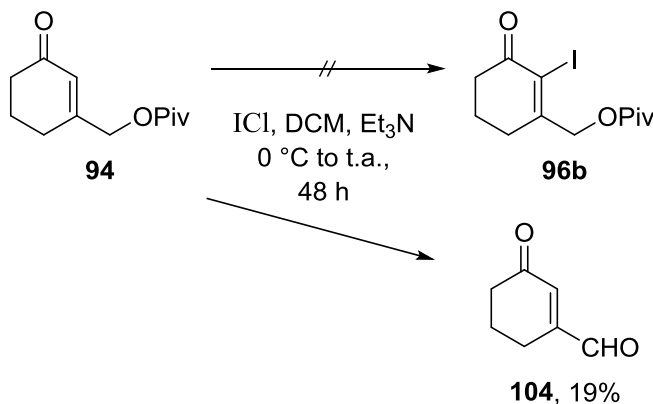
Esquema 31. Reacción de α -yodación con I₂/DMAP

En primer lugar se analizó la mezcla I₂/DMAP/K₂CO₃^{108,109} a t.a. (Esquema 31). Cuando la ciclohexenona **35** fue sometida a estas condiciones se obtuvo la 2-yodociclohexenona **120** con un rendimiento del 91%. Sin embargo, el pobre rendimiento o nula obtención de las 2-yodoenonas **96a** y **96b** respectivamente, sugirió el uso de una fuente más reactiva del ion yodonio.



Esquema 32. Reacción de α -yodación con I₂/Py

Debido a que la mezcla de I₂ en CCl₄/Py (1:1) también había sido empleada para lograr la α -yodación de compuestos α,β -insaturados,¹¹⁰⁻¹¹² se decidió utilizar sobre los compuestos estudiados. No obstante, cuando las ciclohexenonas **94** y **119** fueron sometidas a estas condiciones (Esquema 32), después de 24 h de reacción solo se recuperó la materia prima en ambos casos. Estos resultados concuerdan con los hallazgos de Stoltz,¹¹³ quién describió que al estar sustituida la posición 3 de la ciclohexenona es poco probable que la α -yodación se lleva a cabo debido al impedimento estérico que representa cualquier sustituyente, incluso el grupo metilo.

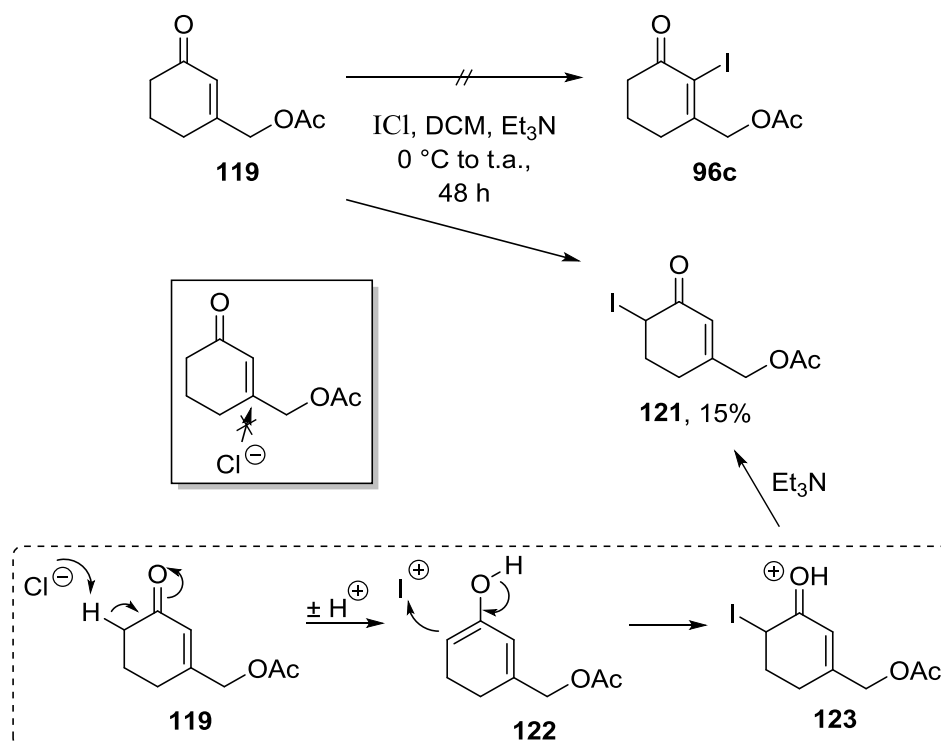


Esquema 33. Reacción de α -yodación con ICl/Et₃N

Discusión de resultados

En el mismo trabajo, Stoltz comprobó que mientras otros protocolos no llevaban a cabo la reacción de α -yodación, el empleo de monoclóruo de yodo (ICl) resolvió el problema aun cuando los compuestos presentaban la sustitución de la posición 3. No obstante, después de hacer reaccionar a la ciclohexenona **94** con las condiciones de Stoltz por 48 h (Esquema 33), no se detectó la formación de la 2-yodoenona **96b**. En lugar de la generación del compuesto deseado, con este procedimiento aparentemente se logró la desprotección del alcohol alílico, y bajo las mismas condiciones éste último se oxidó ya que fue posible el aislamiento de la 3-formilciclohexenona **104**.

Por otra parte, cuando la ciclohexenona **119** se trató con monoclóruo de yodo no se detectó el compuesto esperado **96c**. En su lugar se aisló la 6-yodoenona **121** (Esquema 34). Pareciera que debido al impedimento estérico que representa el sustituyente de la posición 3, no se llevó a cabo la adición (1,4) del ion cloruro para generar el enolato requerido que activaría la posición 2. En su lugar, el cloruro contribuyó directamente en la formación del enol de la posición 6, formando un intermediario tipo **122**, el cual fue sustituido subsecuentemente con el ion yodonio presente en la solución (Esquema 34).

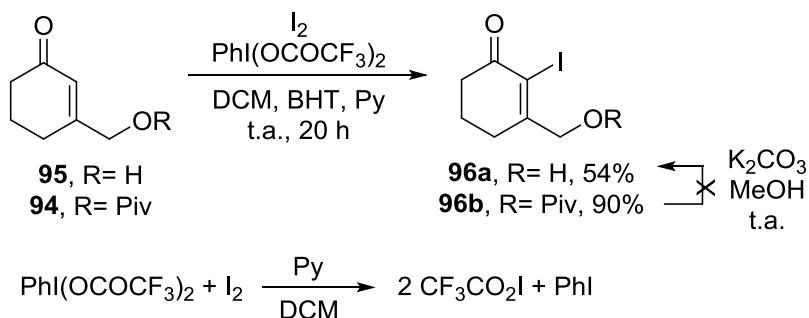


Esquema 34. Mecanismo propuesto para la formación de la 6-(yodo)ciclohex-2-en-1-ona **121**

Sin embargo, mientras que para otros protocolos fue imposible llevar a cabo la α -yodación sobre los sustratos mencionados, el hipoyodito de trifluoroacetato mostró un mejor desempeño como fuente del ion yodonio. El uso de este compuesto se ha propuesto para llevar a cabo yodaciones más rápidas, bajo condiciones de reacción suaves¹¹⁴ y sobre sustratos que presentan impedimento estérico.^{98,115} El hipoyodito es preparado *in situ* a través de la reacción

Discusión de resultados

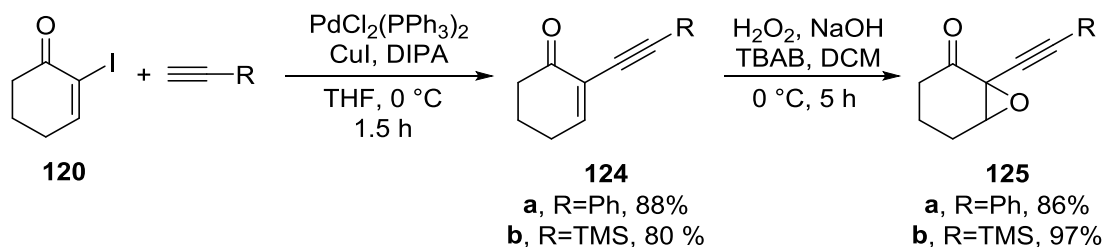
equimolar de yodo y bis(trifluoroacetato) de fenilyodonio,¹¹⁶ en presencia de Py. Esta reacción produce 2 equivalentes del hipoyodito, además de 1 equivalente de yodobenceno (Esquema 35).



Esquema 35. Reacción de α -yodación con $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{I}/\text{Py}$

Afortunadamente, la mezcla del hipoyodito/Py/DCM a t.a.,¹¹⁷ permitió la obtención de las 2-yodo-enonas **96a** y **96b** como sólidos amarillentos, con un rendimiento del 54% y 90% respectivamente. Ya que se obtuvo el pivalato **96b** con un mayor rendimiento, se trató de llevar a cabo su desprotección para acceder al alcohol **96a** con la mezcla $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$. No obstante, el monitoreo de la reacción (TLC) mostró la formación de una mezcla compleja de varios productos.

Toda vez que la inserción de la cadena de hidroximetilo, así como la α -yodación, se llevaron a cabo con éxito, la segunda parte de la síntesis consistiría en el acoplamiento del alquino en la posición alfa de la ciclohexenona, seguido de la epoxidación del doble enlace deficiente de electrones. Para probar la viabilidad de las reacciones antes propuestas, el acoplamiento C-C tipo Sonogashira se ensayó en la 2-yodociclohexenona **120**. Con solo una cantidad 5% molar del catalizador de Pd, 10% molar de CuI, y 3 equivalentes de DIPA a 0° C, fue posible la obtención de los eninos **124a** y **124b** (Esquema 36), empleando al fenilacetileno^{118,119} y etiniltrimetilsilano^{118,120} como fuente del alquino respectivamente.

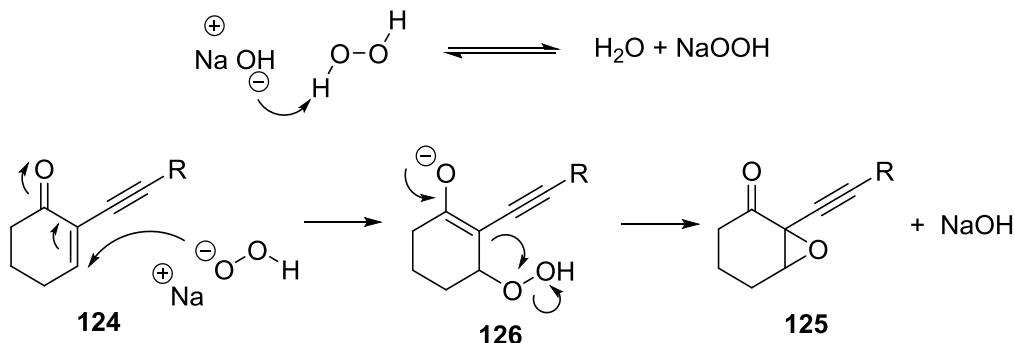


Esquema 36. Reacciones de acoplamiento tipo Sonogashira y epoxidación sobre sustratos modelo

Para el caso de la reacción de epoxidación, cuando los respectivos eninos se trataron con un exceso de H_2O_2 y una cantidad catalítica de NaOH y TBAB (0.3 equivalentes de cada uno),¹²¹ los epóxidos **125a** y **125b** se obtuvieron con rendimientos excelentes (Esquema 36). Vale la

Discusión de resultados

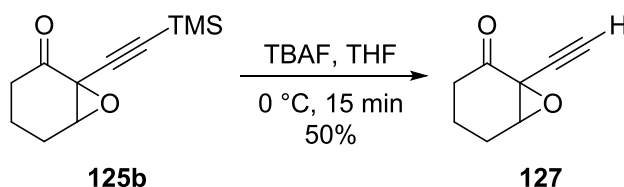
pena mencionar que la 1-(feniletinil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona **125a** ya había sido descrita previamente, pero el epóxido **125b** es un compuesto nuevo.



Esquema 37. Mecanismo de epoxidación con H_2O_2 en medio básico

Como se observa en el Esquema 37, solo es necesaria una cantidad catalítica de NaOH ya que éste se regenera. El mecanismo de la reacción inicia con la reacción ácido base entre el NaOH y H_2O_2 , formando agua y el anión hidropéroxido. Este último ataca a la olefina conjugada través de una adición (1,4) lo que conlleva a la formación del ion peroxienolato **126**. Posteriormente, este intermediario ataca a un átomo de oxígeno, del enlace peróxido, para formar el anillo de oxirano al liberar un equivalente del anión hidroxilo.

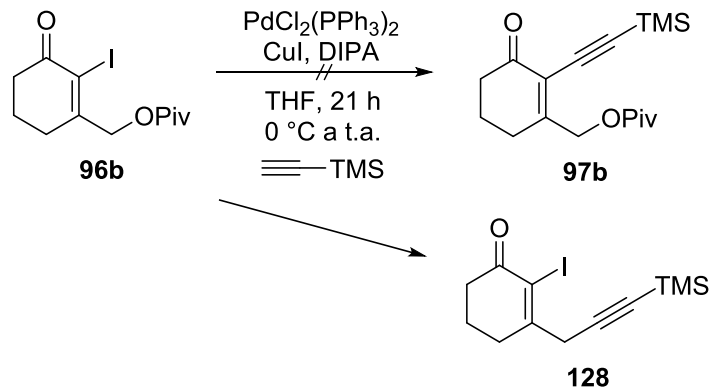
Posteriormente, se llevó a cabo la desprotección del alquino **125b** empleando una solución de $\text{TBAF}^{122,123}$ en THF (Esquema 38). En este caso en particular, aunque se consumió toda la materia prima después de 15 min a t.a., el alquino libre **127** se obtuvo solo con un rendimiento del 45% aun después de varios intentos. Pareciera que bajo estas condiciones de reacción existe la formación de subproductos, el más probable se debería a la apertura del epóxido por el ion fluoruro presente. No obstante, la obtención de estos derivados **124** y **125** probaron la viabilidad de las reacciones de Sonogashira, y epoxidación con H_2O_2 .



Esquema 38. Reacción de desprotección del trimetilsililalquino con TBAF

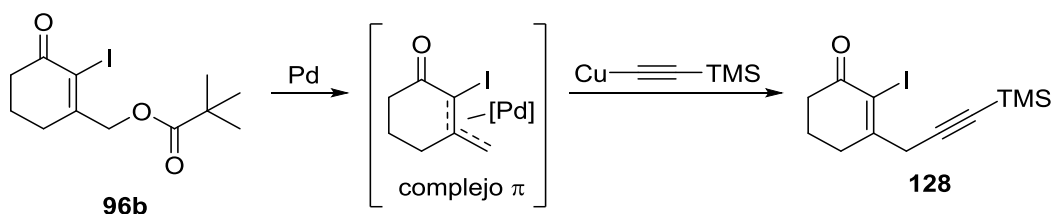
Enseguida, se ensayó el acoplamiento tipo Sonogashira sobre la 2-yodoenona **96b** ya que la α -yodación de su precursor proporcionó el rendimiento más alto, y se contaba con una cantidad suficiente de este compuesto. Se hicieron varias modificaciones del procedimiento experimental para el acoplamiento, empleando hasta un 10% molar del dicloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II), 20% molar de CuI , y de 1.5 a 2.0 equivalentes del etiniltrimetilsilano (Esquema 39). Desafortunadamente, en ningún caso fue posible el aislamiento del enino **97b**.

Discusión de resultados



Esquema 39. Acoplamiento alílico tipo Sonogashira a través de pivalato **96b**

El análisis del crudo de reacción por medio de RMN permitió observar el consumo de la materia prima y la obtención del alquino **128**. La permanencia del enlace C-I en el compuesto **128** se corroboró con la señal que aparece en 106.8 ppm. Además, fue posible confirmar la desaparición de la señal del metileno unido al pivalato en el compuesto **96b** que presentaba un desplazamiento químico de 71.9 ppm; en el caso del alquino **128** la señal para el mismo metileno se encontró a 23.8 ppm. Con base en los resultados obtenidos se demuestra que la posición alílica al grupo pivalato, de la 2-yodociclohexenona **96b**, es más reactiva frente al paladio que la posición vinílica al átomo de yodo.

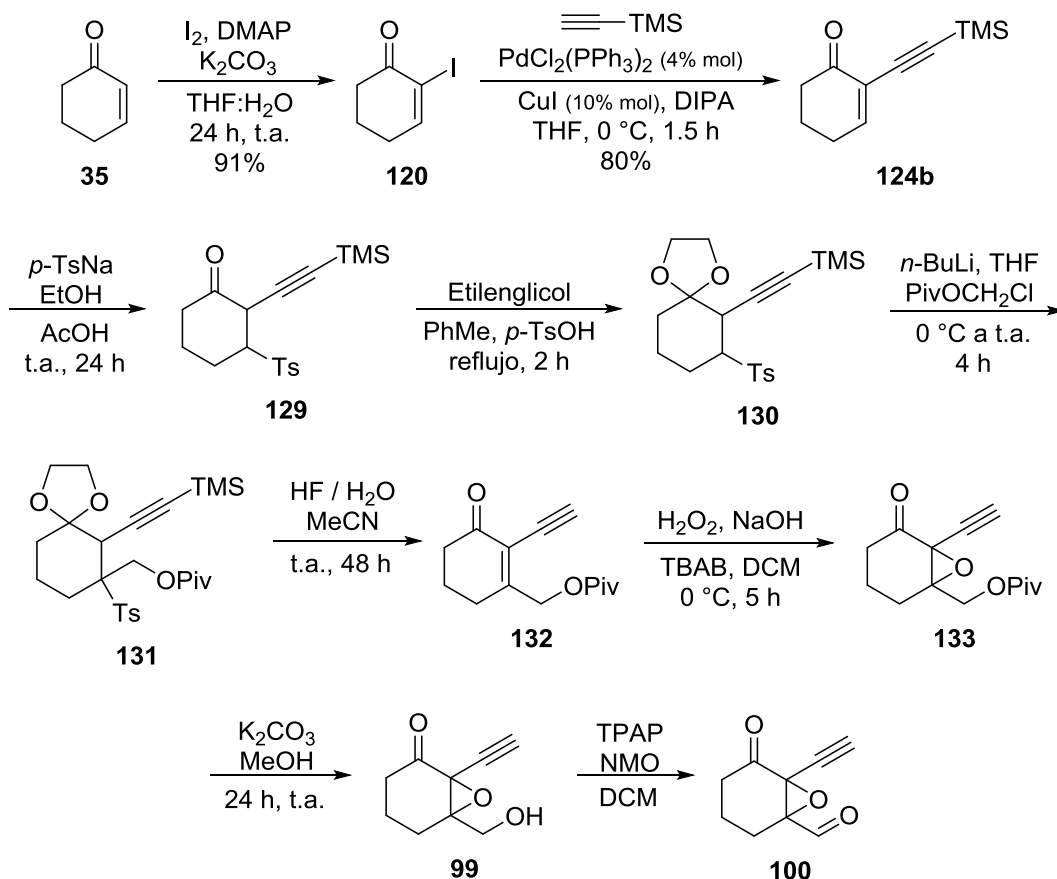


Esquema 40. Formación del complejo π organometalico.

El mecanismo para la formación del alquino **128** involucra la formación de un complejo π entre el Pd y el catión alílico, producto de la remoción del pivalato, seguido por la inserción del organocuprato correspondiente (Esquema 40). En la literatura se encuentra reportada la remoción de alcoholes alílicos con Pd,¹²⁴ e incluso se ha reportado que la eficiencia de su remoción aumenta si el alcohol alílico es protegido como éster, igual que el pivalato **97b**, ya que representa a un mejor grupo saliente.¹²⁵

Por esta razón, se consideró que en caso de someter a la 2-yodoenona **96a** a las condiciones de reacción de Sonogashira conllevaría también a la formación del alquino **128**, haciéndonos replantear la ruta de síntesis para la funcionalización del anillo C de las escobarinas. Para la nueva propuesta, se consideró un intercambio de etapas. Ya se había demostrado previamente la viabilidad de la reacción de Sonogashira entre la 2-yodociclohexenona **120** y el etiniltrimetilsilano, por lo que, la adición de *p*-toluensulfonato a este último proveería en teoría de la sulfona **129**, puesto que el doble enlace se encuentra conjugado con el grupo carbonilo a diferencia del triple enlace (Esquema 41).

Discusión de resultados



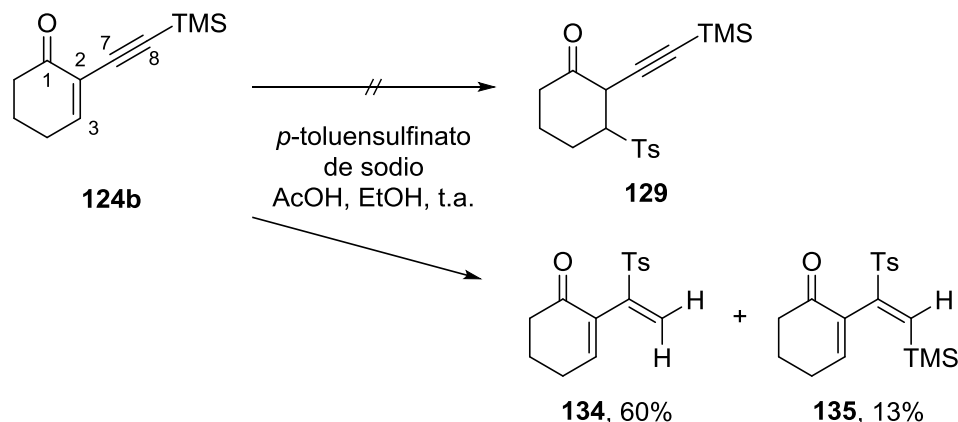
Esquema 41. Propuesta sintética alternativa para la funcionalización del anillo C

La protección de la cetona como el dioxolano **130**, seguido de la desprotonación de la sulfona y su reacción con el correspondiente cloruro de alquilo, permitirían la preparación del pivalato **131**. Posteriormente, la consecuente hidrólisis/eliminación en un solo paso debería proporcionar a la ciclohexenona **132**. Es así que el anillo C de la escobarina B, **99**, sería obtenido después de la epoxidación del compuesto **132**, seguido de la transesterificación sobre el pivalato **133**. Finalmente, la oxidación del alcohol primario presente en el compuesto **99**, permitiría la adquisición de la funcionalidad deseada en el anillo C de la escobarina A, (**100**).

Sin embargo, cuando la ciclohexenona **124b** se trató con el sulfonato de sodio, en lugar de la adición conjugada (1,4), se observó su inserción en el alquino ya que fue posible el aislamiento de las vinilsulfonas **134** y **135** (Esquema 42). Por medio del análisis de RMN de los compuestos obtenidos se pudieron asignar sus señales características. El desplazamiento químico medido para el hidrógeno de la posición 3 en el enino **124b** es de 7.33 ppm, y se esperaba que esta señal se moviera a campos más altos, entre el rango de 3.0 a 3.5 ppm debido a la formación de la sulfona **129** (similar al desplazamiento mostrado por la sulfona **91**). En cambio, en ambas vinilsulfonas **134** y **135** se observó la permanencia del hidrógeno vinílico, debido a las señales con desplazamientos de 7.33 ppm y 7.05 ppm correspondientemente. Aunado a esto, el espectro de RMN-¹H de la vinilsulfona **134** muestra dos señales simples con desplazamientos de 6.65 ppm y 7.05; cada señal mostró una integración para un solo hidrógeno. Estas señales

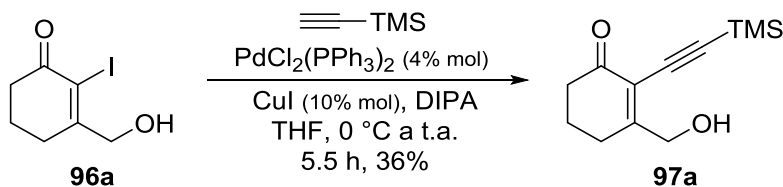
Discusión de resultados

corresponderían a los hidrógenos geminales del compuesto **134**. Para el caso de la vinilsulfona **135**, se observa una señal simple a 7.25 ppm la cual integra para un hidrógeno, además del patrón característico del TMS en 0.6 ppm.



Esquema 42. Adición de sulfonato de sodio sobre el triple enlace vs adición conjugada (1,4) en el enino **124b**. La adición de sulfonato a alquinos no es nueva y ha sido descrito previamente.¹²⁶ La formación de **134** y **135** depende de la adición del radical sulfonilo al alquino.¹²⁷ Este radical podría ser formado entre el sulfonato y el ácido acético presente en el medio de reacción.¹²⁸ Desafortunadamente, este resultado inesperado en la ruta de síntesis alternativa propuesta (Esquema 41), impidió la introducción de la funcionalidad deseada para el anillo C de las escobarinas.

Afortunadamente, cuando la 2-yodoenona **96a** se trató bajo las condiciones de un acoplamiento tipo Sonogashira al emplear 4% molar del catalizador de Pd y 3.7 equivalentes de DIPA, se obtuvo el enino **97a** (Esquema 43). A diferencia de los experimentos previos donde las reacciones se llevaron a cabo a 0 °C todo el tiempo, en este último caso se inició a 0 °C pero se permitió su calentamiento gradual a temperatura ambiente.

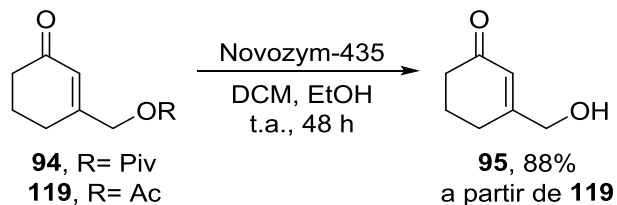


Esquema 43. Reacción exitosa de acoplamiento tipo Sonogashira sobre la 2-(yodo)ciclohexenona **96a**

Comprobada la viabilidad del acoplamiento C-C sobre la yodoenona **96a**, el siguiente objetivo fue la optimización de alguna ruta que permitiera la generación de alcohol alílico **95** en una mayor cantidad. Debido a que la reacción de transesterificación sobre el pivalato **94** no proporcionó los resultados esperados, se analizó la posibilidad de un proceso de transesterificación enzimático. El pivalato **94** se trató con la Novozym-435 (24% m/m), en presencia de EtOH (2.8 equiv), y DCM como disolvente a temperatura ambiente (Esquema 44). No fue sorpresa encontrar que después de 24 h de reacción solo se observó materia prima por

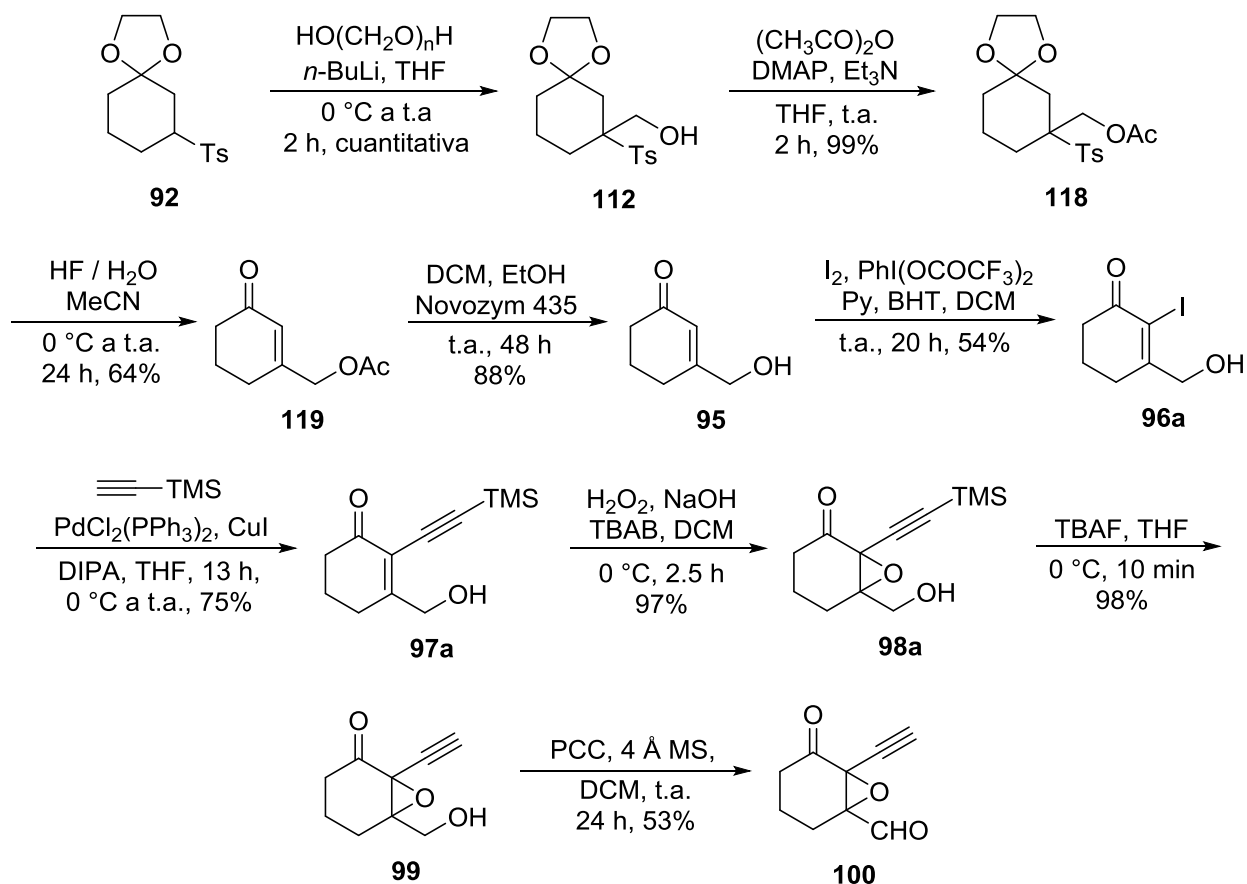
Discusión de resultados

TLC. Sin embargo, al reaccionar al acetato **119** con la misma enzima, fue posible la obtención del alcohol alílico **95** con un excelente rendimiento del 88%. Es conocido que la Novozym lleva a cabo procesos de esterificación acética, por lo que en presencia de EtOH se llevó a cabo la formación del acetato de etilo, a expensas de la desprotección del alcohol primario.



Esquema 44. Reacción de desprotección enzimática

A manera de resumen, en el Esquema 45 se muestra la ruta para la funcionalización del anillo C de las escobarinas. La inserción de la cadena de hidroximetilo en el compuesto **112** se logró al tratar el anión de la sulfona **92** y paraformaldehído a 0 °C. Después de proteger el alcohol primario, en forma de su acetato **118**, seguido de la desprotección/eliminación, se obtuvo la ciclohexenona **119**. Una desprotección enzimática y la posterior α -yodación con hipoyodito de trifluoroacetato, permitió el aislamiento de la 2-yodoenona **96a**.



Esquema 45. Ruta de síntesis para la obtención del anillo C de las escobarinas

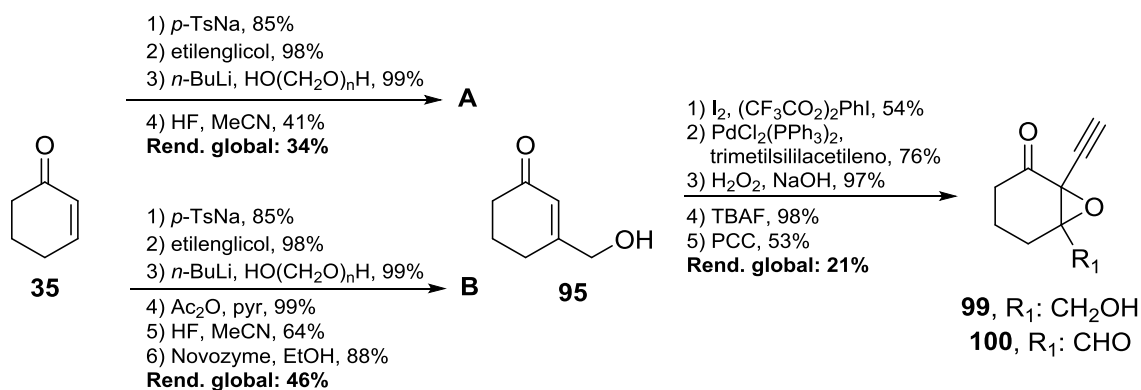
Discusión de resultados

Después de una serie de experimentos de optimización, la obtención del enino **97a** se logró con un 75% de rendimiento. El tiempo y la temperatura fueron los factores determinantes para este resultado: se inició a 0 °C y se permitió su calentamiento a temperatura ambiente de forma gradual, con un tiempo de agitación de entre 12 a 13 h.

Por otra parte, se logró la epoxidación del doble enlace por medio de la mezcla H₂O₂/NaOH (0.3 equivalentes de c/u) a 0 °C por 2.5 h, obteniendo el epóxido **98a** de forma prácticamente cuantitativa, seguido de su desprotección con TBAF (1.1 equiv) a 0 °C por 10 min de agitación. El rendimiento de la desprotección del alquino **98a** fue mayor comparado con el desempeño de la desprotección del alquino **127** (Esquema 38). La razón para esta diferencia sería la presencia de la cadena de hidroximetilo en la posición 3 de la ciclohexenona, en el caso del compuesto **99**, con lo cual se bloquearía el ataque del ion fluoruro al epóxido. El epóxido **99** contiene ya la totalidad de los grupos funcionales presentes en el anillo C de la escobarina B.

Para completar el estudio modelo, se ensayó el proceso de oxidación del alcohol primario sobre el compuesto **99**. En primer lugar, la mezcla de TPAP/NMO^{129,130} en presencia de mallas moleculares solo proporcionó un rendimiento del aldehído **100** del 32% después de 24 h. Este pobre rendimiento se atribuyó a la poca solubilidad del TPAP en DCM,¹³¹ aunque al repetir el procedimiento con una mezcla de disolventes DCM/MeCN (9:1) se obtuvo un resultado muy similar. Aun cuando las condiciones para oxidar el alcohol **99** se cambiaron a (COCl)₂/DMSO en DCM a -78 °C, el aldehído **100** fue aislado con un bajo rendimiento (34%). Finalmente, el rendimiento se incrementó a 53% cuando se utilizó como oxidante al PCC/mallas moleculares. Atribuimos al impedimento estérico como principal responsable de este bajo rendimiento, ya que se ha reportado la dificultad que presentan derivados de alcoholes neopentílicos a ser oxidados por métodos convencionales.¹³²

A pesar de los inconvenientes encontrados, fue posible introducir la funcionalidad del anillo C de la escobarina B en 10 pasos partiendo de la ciclohexenona **35**, con un rendimiento global del 18%, (ruta B, Esquema 46). Para el caso de la funcionalidad del anillo C de la escobarina A, esta se logró en un paso adicional con un rendimiento global del 10%.



Esquema 46. Análisis de las rutas de síntesis para la obtención del alcohol alílico **95**.

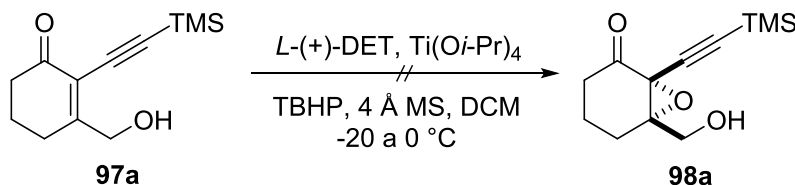
El intermediario clave, para la construcción de ambos anillos, fue el alcohol alílico **95**. Como referencia, este compuesto fue preparado en cuatro pasos por medio de la ruta A, con un

Discusión de resultados

rendimiento global del 34% (Esquema 46), siendo el proceso de isomerización/oxidación al aldehído **104** el mayor inconveniente de esta metodología. Interesantemente, aunque la ruta B requirió de 6 pasos en total para la obtención del mismo intermediario, el rendimiento global fue mayor con un valor del 46%.

Ya se había mencionado que la esclareolida sería la materia prima en la síntesis total de las escobarinas, y dado que este compuesto cuenta con cuatro centros asimétricos definidos, se esperó que asistiera la inducción en los restantes centros asimétricos (hidroxilo de la posición 7 y el epóxido del anillo C), a través su "acervo" quiral. No obstante, se podría aumentar el exceso diastereomérico en las escobarinas si la inducción asimétrica fuese asistida tanto por la quiralidad del sustrato como por la influencia de un inductor quiral externo. Por esta razón, también se planteó llevar a cabo una inducción asimétrica en la ciclohexenona **97a** por medio de la epoxidación de Sharpless y/o de Julia-Colonna.

Es así que el alcohol alílico **97a** se sometió a la reacción de epoxidación de Sharpless (Esquema 47). La formación del complejo entre el L-(+)-tartrato de dietilo (0.1 equiv), tetraisopropóxido de titanio (0.6 equiv) e hidroperóxido de *tert*-butilo (3.0 equiv) se llevó a cabo a -10 °C, en presencia de mallas moleculares, antes de que se agregara una solución en DCM del alcohol alílico a -20 °C.¹³³ Después de 3 h de agitación, el monitoreo de la reacción mostró la presencia exclusiva de materia prima. Adicionalmente, se permitió la agitación de la reacción a 0 °C por 2 h, y a temperatura ambiente por 16 h, pero la materia prima continuó sin reaccionar.¹³⁴

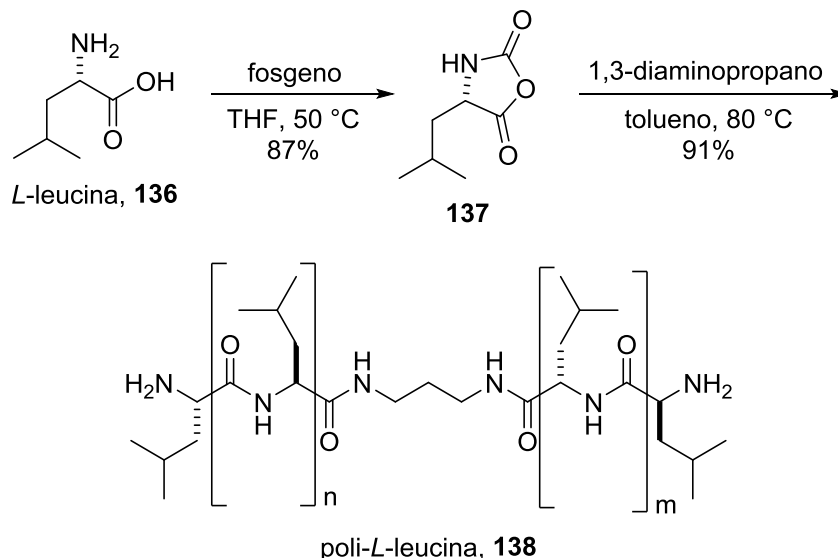


Esquema 47. Reacción de epoxidación asimétrica de Sharpless

En comparación con la reacción de Sharpless, la epoxidación asimétrica de Julia-Colonna está diseñada para reaccionar con olefinas deficientes de electrones.¹³⁵⁻¹³⁷

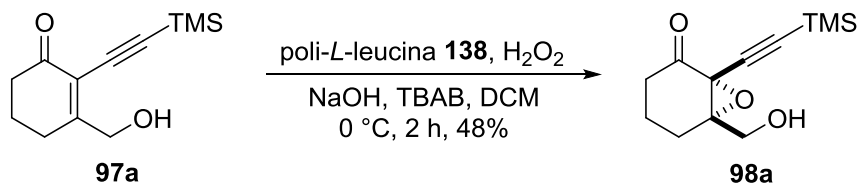
En este caso el responsable de la inducción quiral es la poli-*L*-leucina **138** (Esquema 48), compuesto que fue preparado a través de una polimerización en dos pasos. Primero se activó la *L*-leucina (usando el protocolo de Fuchs-Farthing) al hacerla reaccionar con fosgeno en THF a 40 °C, formando el *N*-carboxianhídrido **137**.¹³⁸ Como segundo paso la adición de 1,3-diaminopropano^{139a} a una disolución del anhídrido **137**, en tolueno, inició el proceso de polimerización con el desprendimiento de CO₂; el final de la reacción se determinó con la desaparición de **137** por TLC. El rendimiento de ambas reacciones fue alto, permitiendo el aislamiento de la poli-*L*-leucina **138** como un polvo blanco; se ha reportado que el compuesto se caracterizó por medio de la Espectrometría de Masas de Desorción/Ionización por Láser Asistida por la Matriz (MALDI-MS).^{139b}

Discusión de resultados



Esquema 48. Síntesis de la poli-*L*-leucina **138** a partir de la *L*-leucina **136**

Experimentalmente, la reacción de Julia-Colonna inicia con la activación del catalizador la cual consiste en el tratamiento de la poli-*L*-leucina **138** (25% p/p) con TBAB (0.3 equiv), NaOH (0.2 equiv) y H₂O₂ (3.9 equiv) en tolueno, a 0 °C por 1 h antes de adicionar la ciclohexenona **97a** (Esquema 49). Después de 2 h de agitación se observó el fin de la reacción por TLC, aislando el epóxido **98a** con un rendimiento del 48%.



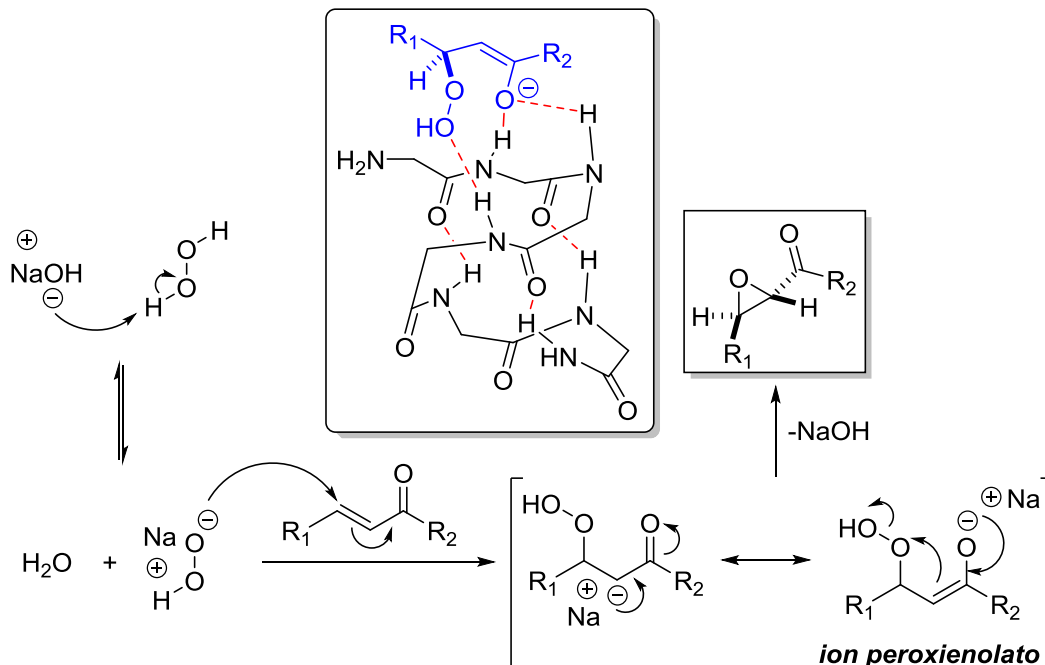
Esquema 49. Reacción de epoxidación asimétrica de Julia-Colonna

Como se puede observar en el Esquema 50, el mecanismo de reacción implica la formación del ion hidroperóxido y su adición conjugada (1,4) al doble enlace del compuesto carbonílico α,β -insaturado para formar el correspondiente ion peroxienolato. Se sabe que todos los reactivos involucrados se asocian con la poli-*L*-leucina **138** antes de la formación del ion peroxienolato.¹⁴⁰

El inductor quiral orienta selectivamente al intermediario peroxienolato por medio de interacciones de puentes de hidrógeno con los grupos amino en la estructura tridimensional de hélice alfa de la poli-*L*-leucina¹⁴¹ (Esquema 50); la conformación del doble enlace es muy importante ya que es la única estéricamente permitida por la estructura tridimensional del catalizador quiral.

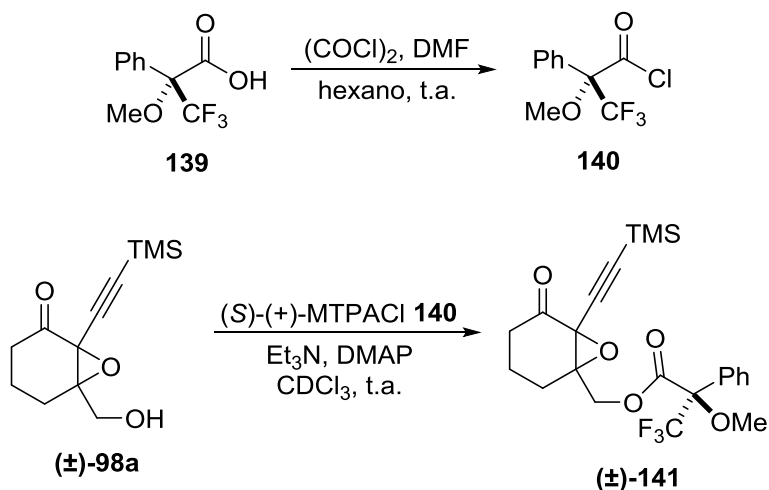
Finalmente, el desplazamiento de hidróxido por el ataque del enolato permite la obtención estereoselectiva del epóxido.

Discusión de resultados



Esquema 50. Mecanismo de reacción de la epoxidación asimétrica de Julia-Colonna

Debido a que el objetivo de esta reacción fue la obtención enantioselectiva del epóxido **98a**, su éxito sería evaluado con el exceso diastereomérico. Para esto, el cloruro **140** fue preparado a microescala empleando el protocolo de Ward¹⁴² a partir del ácido (*R*)-(+)-(α -metoxi- α -trifluorometil)fenilacético **139** (Esquema 51). Este procedimiento evita la formación de subproductos por interacción del ácido a derivatizar y el exceso de la sal de Vilsmeier-Haack presente.



Esquema 51. Formación de los esteres de Mosher del epóxido **98a**

El acoplamiento entre el cloruro de ácido **140** y el alcohol **98a** proporcionó la mezcla de diastereomeros **141**, la cual fue analizada por RMN de 1H , ^{13}C y ^{19}F . La caracterización confirmó

Discusión de resultados

la presencia del compuesto deseado, pero como mezcla diastereomérica. En el espectro de RMN-¹⁹F se observaron dos señales simples con desplazamientos de -71.59 y -71.60 ppm, en prácticamente la misma proporción. Además, la mayor parte de las señales de ¹³C aparecen *dobleteadas*, lo que significa la presencia de dos compuestos, en otras palabras, los dos diastereómeros.

La reacción de epoxidación asimétrica de Julia-Colonna es relativamente nueva (2004), y ha mostrado un gran alcance.^{135-139b} Sin embargo, en nuestras manos no fue posible llevar a cabo la inducción quiral sobre la ciclohexenona **97a** a través de la metodología mencionada.

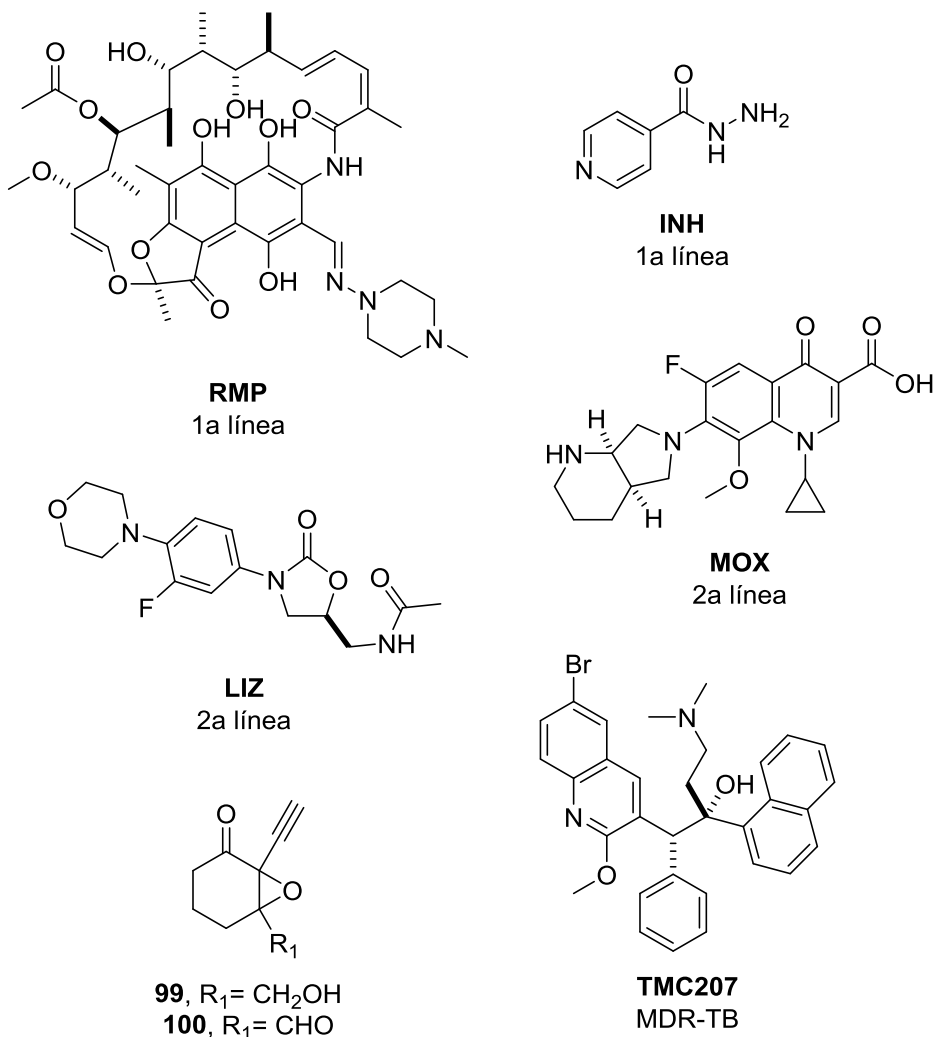
Pruebas de actividad biológica de los anillos **99** y **100**

Cuando se identifica un nuevo compuesto con actividad biológica potencial, además de su caracterización y pruebas de actividad biológica, es necesaria la identificación del grupo *farmacóforo* y, como consecuencia, su mecanismo de acción. En este contexto, el grupo farmacóforo se define como un conjunto de rasgos estéricos y electrónicos que son necesarios para asegurar las óptimas interacciones supramoleculares con un blanco biológico específico e iniciar (o bloquear) su respuesta biológica.¹⁴³ En otras palabras el grupo o grupos funcionales, así como su estructura tridimensional, al ser reconocidos por un sitio receptor específico generará la actividad biológica atribuida al compuesto analizado. Al observar la estructura de las escobarinas, desde el primer momento llamó nuestra atención la alta funcionalidad del anillo C. Esperando que esta parte de la molécula fuese el farmacóforo, se decidió evaluar la actividad biológica de los compuestos **99** y **100**, obtenidos por medio del estudio modelo. Las pruebas biológicas se llevaron a cabo en el grupo de investigación del Dr. Scott G. Franzblau.

Las pruebas de actividad biológica consistieron en el ensayo de actividad anti-TB frente a la cepa H37Rv, y el ensayo de citotoxicidad a la línea celular VERO. La cepa H37Rv es el estándar utilizado para valorar la actividad de nuevos compuestos como candidatos en el tratamiento de TB. Por medio del ensayo de microplato alamar azul (MABA) se determinó la concentración inhibitoria mínima (MIC) para los compuestos **99** y **100** (Tabla 4). Al mismo tiempo, fue necesario evaluar su citotoxicidad frente a las células hepáticas VERO mediante la determinación de la concentración inhibitoria 50 (IC₅₀). Además, como referencia se determinaron los valores MIC e IC₅₀ de 5 fármacos utilizados como tratamiento contra la TB: la rifampicina, isoniazida, moxifloxacina, linezolid y bedaquilina (Esquema 56, Tabla 4).

Respecto a la interpretación de los datos, el fármaco debe presentar una baja concentración MIC, y al mismo tiempo una concentración IC₅₀ alta. Esto se traduce en una selectividad del compuesto: ataca e inhibe el crecimiento de la bacteria de TB, pero no es dañino con las células del huésped. Por ejemplo, los MIC de la rifampicina e isoniazida son 0.008 y 0.035 µg/mL, respectivamente. Ambos compuestos presentan un IC₅₀ mayor a 100 µg/mL. Todos los fármacos, ya fuese de 1a o 2a línea, presentaron unos MIC en el rango de concentración de 0.008 a 0.452 µg/mL, no obstante los compuestos **99** y **100** requirieron de una concentración superior a los 100 µg/mL. Por otro lado, los valores de citotoxicidad de todos los compuestos, a excepción del TMC207, mostraron una concentración IC₅₀ de más de 100 µg/mL.

Discusión de resultados



No.	Compuesto	PM (g/mol)	H37Rv (MABA)		Células VERO
			MIC [μM]	MIC [μg/mL]	IC ₅₀ [μg/mL]
1	Rifampicina (RMP)	822.94	0.01	0.008	>100.0
2	Isoniazida (INH)	137.14	0.26	0.035	>100.0
3	Moxifloxacin (MOX)	401.43	0.37	0.149	>100.0
4	Linezolid (LIZ)	337.35	1.34	0.452	>100.0
5	Bedaquilina (TMC207)	555.50	0.24	0.133	23.64
6	99 (-CH ₂ OH)	166.20	NA	>100.0	>100.0
7	100 (-CHO)	164.20	NA	>100.0	>100.0

Tabla 4. Resultados de actividad anti-TB y citotoxicidad de los anillos **99** y **100**

A partir de estos resultados se puede concluir que aunque los compuestos **99** y **100** no son citotóxicos, tampoco presentan actividad anti-TB, descartando su empleo como fármacos. Además, se puede afirmar que el farmacóforo de las escobarinas no está limitado a la funcionalidad del anillo C, siendo necesaria la presencia de los anillos AB, o del dimetilo

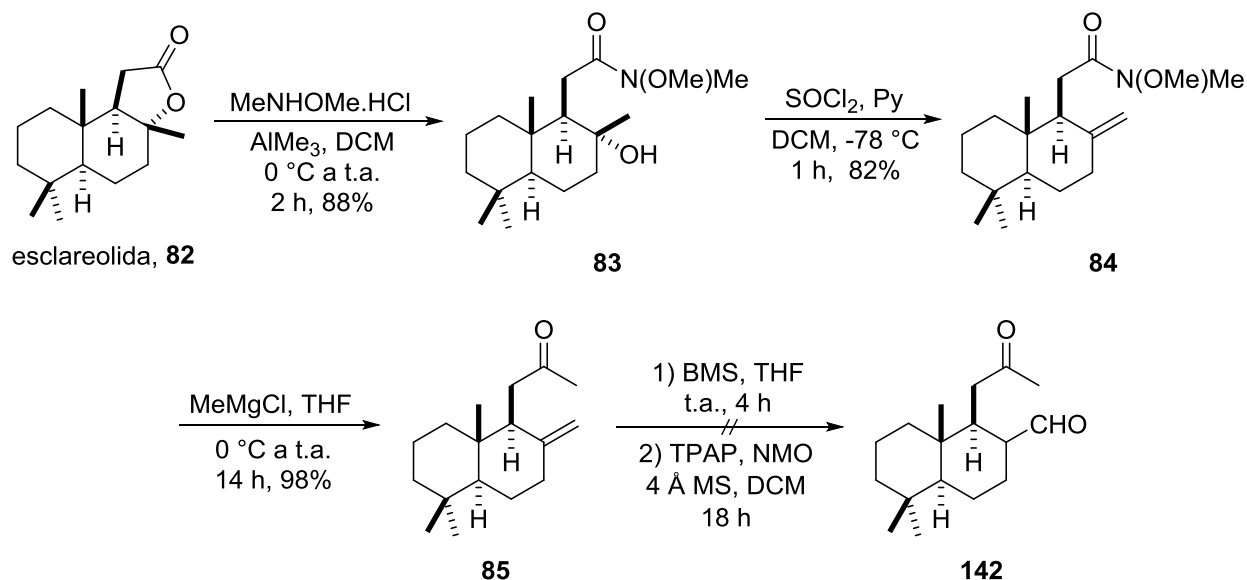
Discusión de resultados

geminal e hidroxilo de la posición 7. Por lo que, para asignar adecuadamente el farmacóforo y elucidar el mecanismo de acción, se requiere un estudio más detallado de las escobarinas las cuales se espera sean obtenidas a través de la síntesis total propuesta.

Estudios preliminares para la síntesis de las 7-desoxi-escobarinas

Dentro del presente trabajo de investigación, la consecuente meta fue la obtención de la dodecahidrofenantren-3(4*H*)-ona **90** (Esquema 21), intermediario en el cual se aplicará el estudio modelo de funcionalización del anillo C de las escobarinas.

No obstante, primero nos planteamos la obtención del análogo **142** de acuerdo a la ruta sintética del Esquema 52. Tanto la amida de Weinreb **83**^{144,145} como la olefina **84**^{145,146} fueron preparadas de acuerdo a las técnicas descritas en la literatura. Ambos compuestos son intermediarios comunes en la preparación de varios productos naturales, como la (+)-zerumina⁹⁵ y la ottensinina.¹⁴⁷ Cuando la esclareolida **82** se hizo reaccionar con una mezcla AlMe₃/MeNHOMe·HCl a t.a. por 2 h, se generó la amida de Weinreb **83** en un 88%. A partir de este compuesto, se llevó a cabo una reacción de deshidratación con una mezcla de SOCl₂/Py a -78 °C, obteniendo un exceso de 10:1 de la olefina exocíclica con respecto a la endocíclica (82%). Posteriormente, la amida de Weinreb **84** se hizo reaccionar con 2.0 equivalentes de MeMgCl a 0 °C, obteniendo la metilcetona **85** de forma prácticamente cuantitativa.

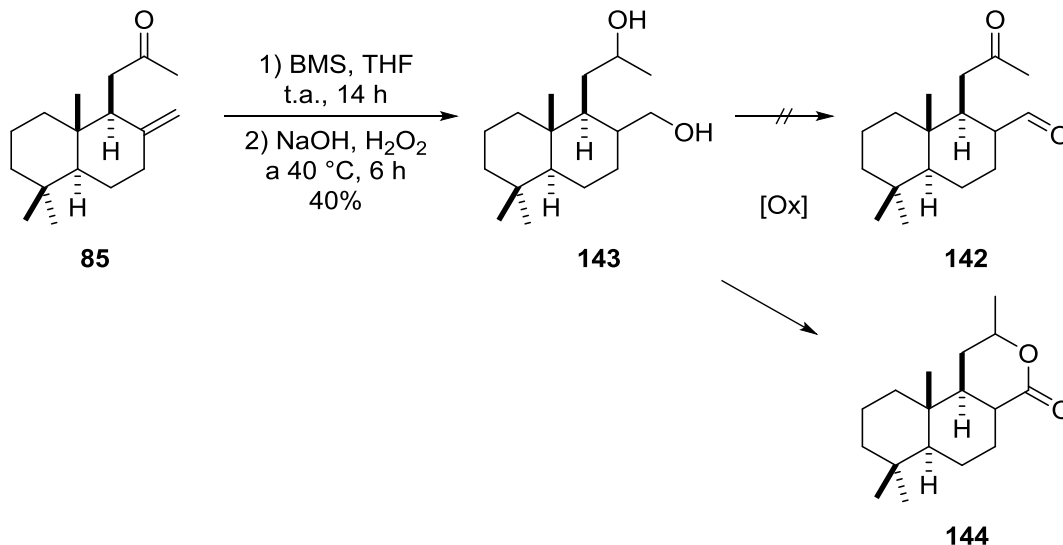


Esquema 52. Síntesis de la cetona **85** a partir de la esclareolida **82**

El paso clave de la serie de reacciones propuestas fue la hidroborcación/oxidación¹⁴⁸ de la olefina exocíclica **85**. Es importante remarcar que tanto los boranos como los alquilboranos reducen grupos carbonílicos, por lo que el tratamiento de **85** con el BMS (BH₃·SMe₂) produjo una mezcla de productos debido a la reducción simultánea de la metilcetona. Trabajos previos han demostrado que el tratamiento de estos productos de reducción con un exceso de NMO (5.0 a 6.0 equivalentes) seguido de la adición de una cantidad catalítica de TPAP, conduce a la

Discusión de resultados

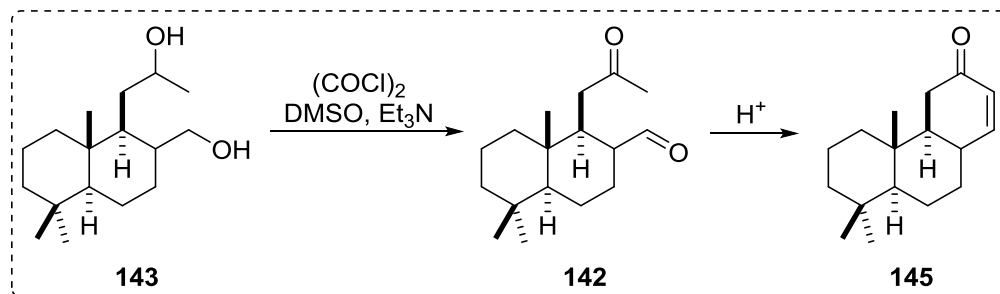
oxidación de los dioles obteniendo un compuesto dicarbonílico en un solo paso.¹⁴⁹ Sin embargo, después de varios experimentos en los cuales se hizo reaccionar a los productos de reducción con la mezcla NMO/TPAP (Esquema 52), no fue posible la obtención del 1,5-cetoaldehído **142**, aun con la variación del número de equivalentes del agente oxidante.



Esquema 53. Reacción de hidrobromación/oxidación del alqueno **85**

Debido a que la mezcla BMS/TPAP:NMO no proveyó del compuesto esperado, después de la hidrobromación de la olefina **85** con BMS, como segundo paso se llevó a cabo la oxidación del borano correspondiente con la mezcla NaOH/H₂O₂. Bajo esta serie de reacciones se aisló el diol **143** con un rendimiento del 40% (Esquema 53).

Por otro lado, el proceso de oxidación de este último intermediario no condujo al 1,5-cetoaldehído **142** puesto que fue aislada la lactona **144** al emplear la mezcla oxidante TPAP/NMO y PCC/MS.¹⁵⁰ La formación de la lactona **144** debe iniciar con la oxidación del alcohol primario, seguido de la formación de un lactol de 6 miembros entre el alcohol secundario y el aldehído recién generado, con la consecuente oxidación a la lactona **144**.



Esquema 54. Síntesis de la dodecahidrofenatrina **145**

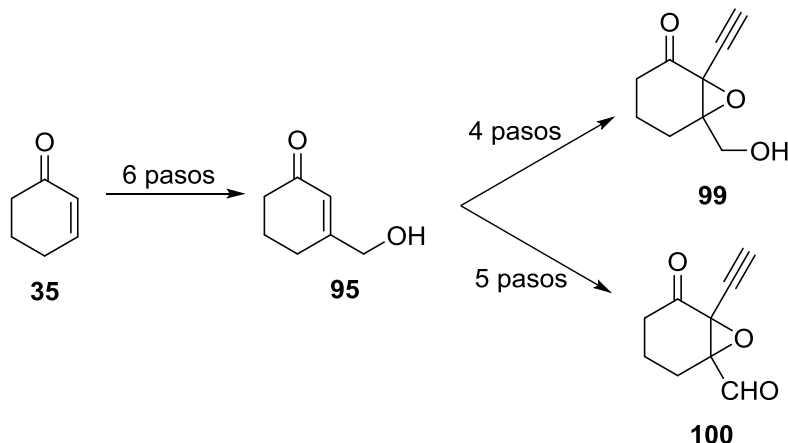
Eventualmente, dentro de nuestro grupo de investigación, se logró llevar a cabo la oxidación del diol **143** al 1,5-cetoaldehído **142** por medio de la reacción de Swern, y posteriormente su

Discusión de resultados

condensación aldólica en medio ácido generó la ciclohexenona **145** (Esquema 54). Y sobre este último compuesto se aplicará la ruta de síntesis descrita en el estudio modelo para la introducción de la funcionalidad del anillo C, completando así la obtención de las escobarinas.

Adición de electrófilos en la posición 3 de la ciclohexenona a través de un nuevo protocolo de reactividad invertida.

Sin duda, uno de los logros más importantes de este trabajo fue la introducción de la funcionalidad que presenta el anillo C, de las escobarinas, en el estudio modelo de la ciclohexenona **35**. No obstante, la síntesis llevada a cabo requirió de un total de 11 pasos, 6 de los cuales están relacionados con la introducción de la cadena de hidroximetilo en la posición 3 (Esquema 55). Hay que resaltar que tanto el protocolo de reactividad invertida para la inserción del electrófilo, por medio de una γ -oxosulfona **92** (Esquema 45), como la moderada estabilidad del intermediario 3-hidroximetilado (debido a su proceso de isomerización en medio ácido/básico) fueron los responsables del alto número de transformaciones implicadas en esta síntesis química.

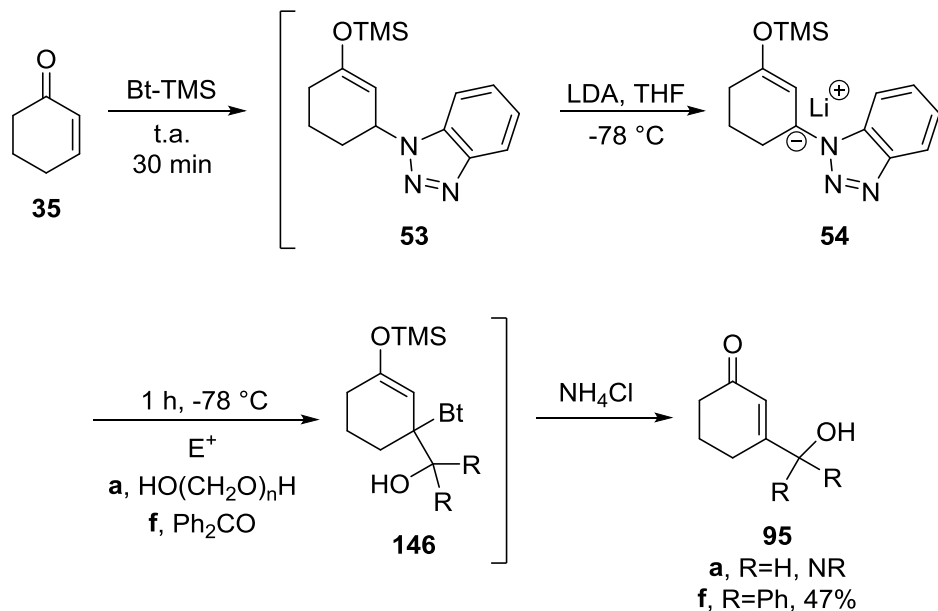


Esquema 55. Etapas para la funcionalización del anillo C

Debido a que el estudio modelo para la funcionalización del anillo C es fundamental para completar la síntesis de las escobarinas, se consideró conveniente explorar alguna ruta alterna que nos permitiera obtener la ciclohexenona **95** (Esquema 56) en un menor número de transformaciones (menos de 6 pasos). Para tal objetivo, se consideró viable la implementación del protocolo de reactividad invertida descrito por Katritzky,⁷² el cual requiere del uso del 1-trimetilsililbenzotriazol (Esquema 56). La elección de ésta metodología se debe a que la generación del intermediario **53**, su alquilación como el intermediario **146**, así como su posterior hidrólisis a las ciclohexenonas **95** son llevadas a cabo en un procedimiento *one-pot*.

Para obtener la ciclohexenona **95a**, se hizo reaccionar al anión **54** con paraformaldehído a -78 °C. No obstante, después de llevar a cabo el proceso de hidrólisis con NH_4Cl , no se detectó la formación del alcohol **95a**. Katritzky describió dos métodos experimentales para llevar a cabo la alquilación del anión **54**, en los cuales el electrófilo podría estar o no presente al momento de la adición de LDA para la reacción ácido-base.

Discusión de resultados



Esquema 56. Introducción de la cadena de hidroximetilo a través del método de Katritzky

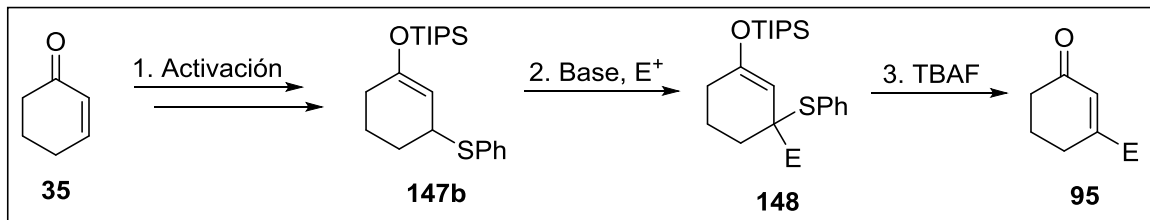
Fue así que el LDA se agregó a la mezcla benzotriazol **53**/paraformaldehído, o en presencia solo del benzotriazol **53** y después de 20 min de agitación se agregó paraformaldehído. Desafortunadamente, después de varios intentos, en ningún momento se detectó la formación del compuesto deseado **95a**.

Para probar la metodología, se repitió uno de los experimentos del trabajo, empleando a la benzofenona como electrófilo. Cuando la mezcla de benzotriazol **53** se trató con LDA a -78 °C, en presencia de la benzofenona, se observó el consumo de la materia prima. Después de llevar a cabo el proceso de hidrólisis del derivado **146f**, se obtuvo el alcohol **95f** en un rendimiento del 47% (Esquema 56). De esta forma se concluyó que el uso de paraformaldehído para la introducción de la cadena de hidroximetilo no sería viable. La razón más probable para este resultado se debería a las condiciones ligeramente ácidas de NH₄Cl, las cuales propiciarían el proceso de isomerización/oxidación de la ciclohexenona **95a**.

Debido a imposibilidad de sintetizar a la ciclohexenona **95a** por el método de Katritzky, se consideró implementar otro de los métodos reportados para la inversión de reactividad sobre la ciclohexenona **35**. Sin embargo, la mayoría de las técnicas disponibles (descritas en el apartado de antecedentes) requieren de un número alto de pasos para la activación de la enona, o de drásticas condiciones de reacción.

Por esta razón, fue necesario el desarrollo de una nueva metodología para la inserción de electrófilos en la posición β de la ciclohexenona **35**, la cual se describe en el Esquema 57. Como equivalente sintético del homoenolato de la ciclohexenona **35**, se consideró viable la preparación del éter de enol **147b** por la adición conjugada de tifenolato de sodio y la protección *in situ* del enol con TIPSCl; se esperó que con el uso del grupo protector TIPS- se obtuviese una mayor estabilidad comparado con TMS-.

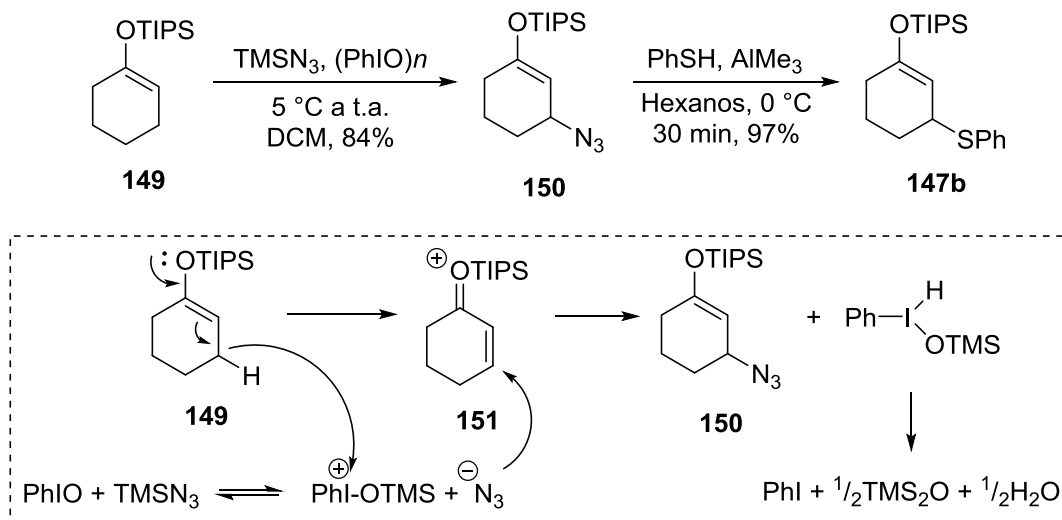
Discusión de resultados



Esquema 57. Uso del 3-(feniltio)ciclohex-1-eno **147b** como equivalente sintético

Después, al tratar al fenilsulfuro **147b** con una base se generaría un anión alílico, el cual sería atrapado con diversos electrófilos, obteniendo derivados de la estructura **148**. La desprotección del éter silícico con TBAF¹⁵¹ permitiría, al mismo tiempo, la β -eliminación de tiofenol y la obtención de las ciclohexenonas sustituidas **95** (Esquema 57). La ventaja de ésta serie de reacciones reside en las condiciones neutras por el uso de TBAF para la regeneración del carbonilo α,β -insaturado.

En comparación con nuestra propuesta, el 3-(feniltio)ciclohex-1-eno **147b** ya ha sido preparado en dos pasos a partir del éter de enol **149** por medio de una reacción de β -azidación^{152,153} (Esquema 58). El triisopropilsililéter **149** se trató con una mezcla de yodosilbenceno y trimetilsililazida, la cual se cree forma un ion yodonio/oxonio que es capaz de abstraer un hidruro de **149**, con la consecuente formación del ion enonio **151**. Éste último intermediario sería sujeto a una adición (1,4) por parte del ion azida, generando el producto **150**. Como segundo paso, el empleo de tiofenol y AlMe_3 permitió el desplazamiento del grupo azida para obtener así el β -fenilsulfuro **147b**.

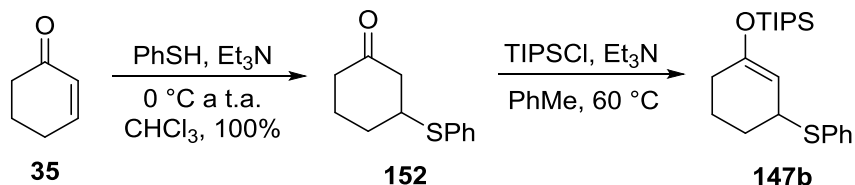


Esquema 58. Síntesis del 3-(feniltio)ciclohex-1-eno **147b** por el método de Magnus

Otra alternativa que se había considerado para la obtención del fenilsulfuro **147b** involucraría la adición (1,4) de tiofenol a la ciclohexenona **35**^{154,155} en presencia de Et_3N , seguido de la

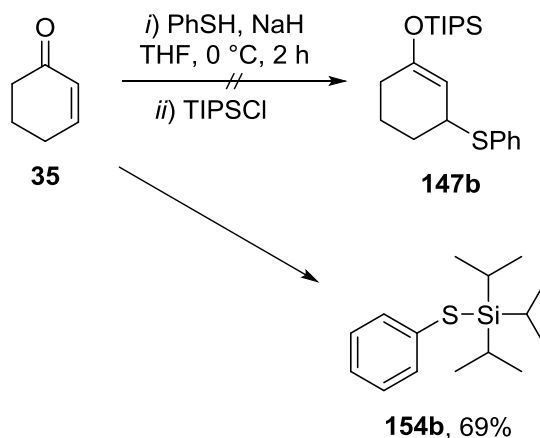
Discusión de resultados

formación del éter de enol correspondiente por medio de la mezcla TIPSCI/Et₃N a 60 °C (Esquema 59).



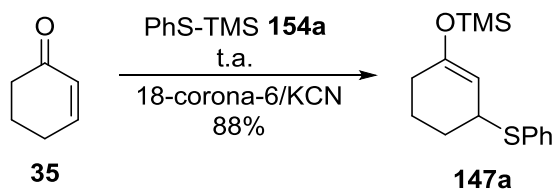
Esquema 59. Síntesis del 3-(feniltio)ciclohex-1-eno **147b** vía adición-protección

Experimentalmente, se inició con la reacción entre la ciclohexenona **35** y el tiofenolato de sodio a 0 °C, seguido del tratamiento *in situ* del enolato correspondiente con TIPSCI, esperando aislar el 3-fenilsulfuro **147b** (Esquema 60). Sin embargo, la caracterización del producto obtenido demostró la generación del triisopropil(feniltio)silano **154b** con un rendimiento del 69%.



Esquema 60. Síntesis del 3-(feniltio)ciclohex-1-eno **147b** vía adición-protección concertada

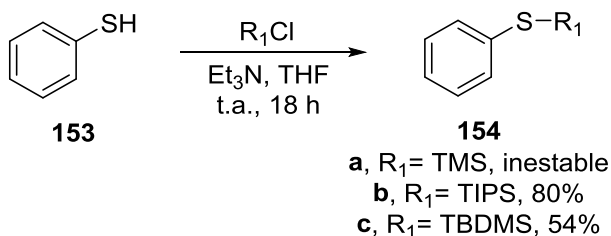
En la literatura se encuentra descrita la preparación del mismo sililtioéter **154b** a través de una reacción de condensación deshidrogenativa entre triisopropilsilano y tiofenol, catalizada con (Ph₃P)₃RhCl.^{156,157} Aunado a esto, en 1975, el grupo de investigación de Evans^{158,159} demostró que el trimetil(feniltio)silano **154a** reacciona con ciclohexenona **35**, en presencia del ion cianuro, para formar la 3-(feniltio)ciclohexenona **147a** (Esquema 61).



Esquema 61. Reacción adición-protección catalizada por el ion cianuro

Discusión de resultados

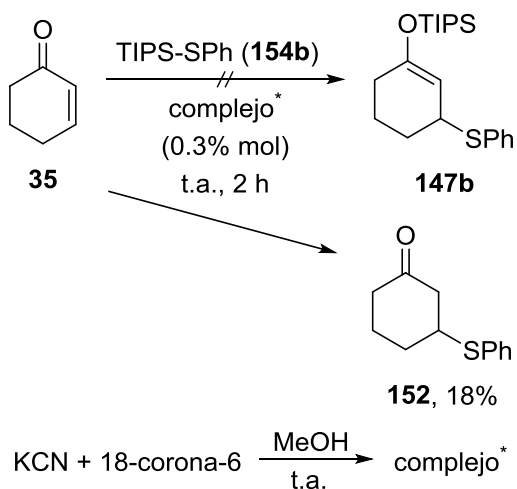
Debido a estos antecedentes, el aislamiento del sililtioéter **154b**, así como la posible preparación de los derivados trimetilsilil **154a** y *t*-butildimetilsilil **154c** (Esquema 62), fue trascendental para el curso de nuestra investigación ya que la transformación de la ciclohexenona **35** al sililtioéter **147b** se lograría en un solo paso. Fue así que, mediante el protocolo de Davis¹⁶⁰ se procedió a la preparación de los sililtioéteres **154** (Esquema 62). Éste involucra una condensación simple entre tiofenol **153** y el cloruro de trialquilsilano correspondiente, en presencia de Et₃N por 18 h.



Esquema 62. Síntesis de los tiosililéteres **154**

Respecto al proceso de purificación del crudo de reacción, una destilación a vacío permitió la obtención de los compuestos **154b** y **154c** como aceites, en 80% y 54% de rendimiento respectivamente. En comparación, el derivado trimetilsililado **154a** mostró inestabilidad durante el calentamiento y no pudo ser aislado de forma pura. Cabe señalar que no se observó una diferencia apreciable de reactividad entre los compuestos destilados y los crudos de reacción, por lo que se decidió emplear los productos sin purificación alguna en los posteriores experimentos.

Debido a que el trimetil(feniltio)silano **154a** no fue obtenido, se decidió llevar a cabo la activación de la ciclohexenona **35** con el sililtioéter **154b** (Esquema 63), compuesto que se obtuvo en mayor rendimiento.

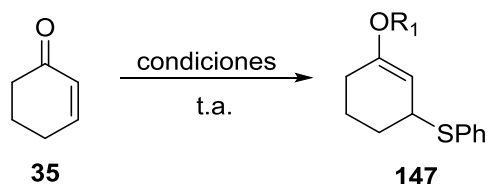


Esquema 63. Reacción de adición-protección catalizada por el ion cianuro

Discusión de resultados

Ésta reacción requirió la previa preparación de un complejo entre cianuro de potasio y el éter 18-corona-6.¹⁶¹ No obstante, cuando se hizo reaccionar a la ciclohexenona **35** con **154b**, de acuerdo a la técnica de Evans, después de 2 h solo se aisló la 3-(feniltio)ciclohexanona **152** en lugar de la 3-(feniltio)ciclohexenona **147b**. Esta diferencia de resultados, entre el método publicado y nuestro experimento, probablemente se debe al cambio de trialkilsilano de TMS- a TIPS- por lo que fue necesaria la optimización de las condiciones de reacción.

En los experimentos de optimización se modificó principalmente la cantidad de complejo de cianuro y el tiempo de reacción, y se hizo reaccionar a los sililtioéteres derivados de TIPS- **154b** y TBDMS- **154c**; los resultados se encuentran descritos en la Tabla 5. Para el primer experimento, se aumentó la cantidad molar del complejo de KCN/18-corona-6 de 0.3% a 1.5%, y la reacción equimolar entre la ciclohexenona **35** y **154b** se mantuvo en agitación a t.a. por 2 h (experimento 1, Tabla 5). Por medio de estas condiciones fue posible la obtención del 3-(feniltio)-1-(triisopropilsililo)ciclohexeno **147b**, pero con un pobre rendimiento del 28%.



No.	Tiosililéter	Equiv.	Complejo* (% mol)	Disolv.	Tiempo (h)	Producto (R ₁)	Rend. (%)
1	TIPS-SPh (154b)	1.0	1.5	N. A.	2	147b (TIPS)	28
2	TIPS-SPh (154b)	1.2	0.2	N. A.	18	147b (TIPS)	21
3	TBDMS-SPh (154c)	1.0	0.2	N. A.	24	147c (TBDMS)	12
4	TBDMS-SPh (154c)	1.0	1.5	THF	18	147c (TBDMS)	37
5	TIPS-SPh (154b)	1.0	0.9	THF	18	147b (TIPS)	60

Tabla 5. Optimización de la reacción de adición-protección catalizada por el ion cianuro

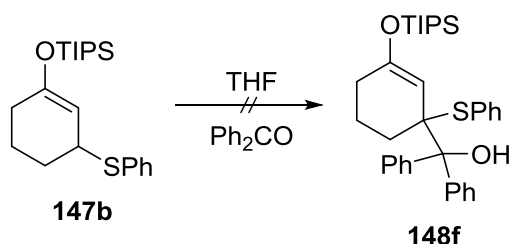
Para observar el efecto del complejo, en el segundo experimento, se disminuyó su cantidad al 0.2% molar, empleando un ligero exceso del sililtioéter **154b** (1.2 equiv). En esta ocasión se permitió la agitación de la reacción a t.a. por 18 h, obteniendo un rendimiento del 21%. Con este resultado se podía concluir que una mayor cantidad del catalizador disminuye el tiempo de reacción, ya que se obtuvo un rendimiento muy similar en los experimentos 1 y 2.

Por otro lado, cuando se empleó el sililtioéter derivado de TBDMS- **154c**, manteniendo la relación equimolar respecto a la ciclohexenona, 0.2% molar del complejo de cianuro y 24 h de agitación a t.a., se obtuvo un rendimiento aún más bajo del 12% (experimento 3, Tabla 5). Hasta este punto las reacciones se llevaron a cabo sin disolvente, de acuerdo al método reportado por Evans.

Discusión de resultados

Aceptando la aseveración de la influencia del catalizador, para el cuarto intento se decidió aumentar la cantidad del ion cianuro al 1.5% molar, pero esta vez la reacción entre el sililtioéter **154c** y la ciclohexenona se llevó a cabo en THF por 18 h. Con estos cambios el rendimiento del producto **147c** aumento al triple (37%), comparado con el experimento anterior. No obstante, bajo condiciones de reacción similares pero empleando al sililtioéter derivado de TIPS- **154b**, se obtuvo un rendimiento del 60% (experimento 5, Tabla 5). Lamentablemente, no fue posible optimizar este último rendimiento después de variar equivalentes de los reactivos u otras condiciones. La principal razón fue la obtención de la 3-(fenilitio)ciclohexanona **152**, subproducto de la adición (1,4) de tiofenol **153** a la ciclohexenona **35**.

Una vez obtenido el compuesto **147b**, se procedió a la optimización de las condiciones de reacción de acuerdo al esquema de la Tabla 6, empleando a la benzofenona como electrófilo.



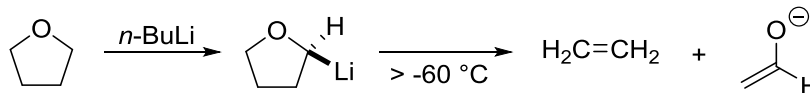
No.	Base	Equivalentes	Temperatura	Observaciones
1	<i>n</i> -BuLi	1.1	0 °C	Recuperación de 147b
2	<i>n</i> -BuLi	2.0	0 °C	Obtención de gas/ sólo 147b
3	<i>n</i> -BuLi	1.7	-78 °C a t.a.	Obtención de gas/ sólo 147b
4	LDA	1.2	-78 °C a t.a.	Recuperación de 147b

Tabla 6. Reacción de metalación del fenilsulfuro **147b**

En primer lugar, se empleó 1.1 equivalentes de *n*-BuLi a 0 °C para generar el anión del compuesto **147b**. Después de 30 min de agitación se agregó el electrófilo en una solución de THF y se permitió su agitación por 2 h. Bajo estas condiciones, aun con la obtención de una mezcla de reacción color amarilla, el monitoreo de la reacción por TLC mostró solo materia prima, tanto **147b** como Ph₂CO.

Suponiendo que el resultado anterior fuese consecuencia de humedad en el sistema, así como de una baja reactividad del sulfuro a 0 °C, para el segundo experimento se hicieron varias modificaciones. En esta ocasión se agregaron 2.0 equivalentes de base, y la mezcla de reacción se agitó 10 min a 0 °C y 30 min a t.a., tiempo después del cual se adicionó el electrófilo, agitando por 2 h más a t.a. Curiosamente bajo estas condiciones, el monitoreo de la reacción mostró solo la presencia de materia prima, observando además la formación de gas. La interpretación de estos resultados de acuerdo a la literatura es la siguiente: a temperatura ambiente existe una competencia entre el fenil sulfuro **147b** y el THF para reaccionar con el *n*-BuLi, siendo al parecer más rápida su reacción con el THF.

Discusión de resultados



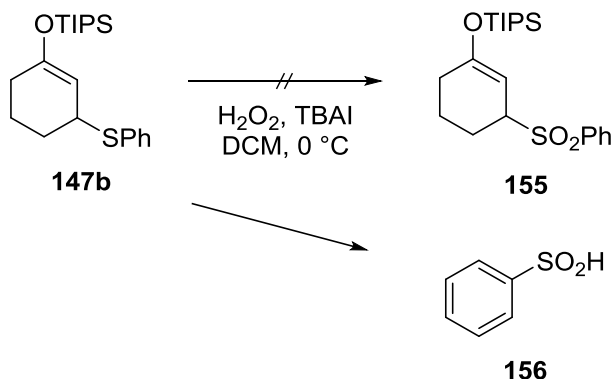
Esquema 64. Reacción del tetrahidrofurano con *n*-BuLi

Se ha reportado que a una temperatura superior de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$,¹⁶² la reacción entre *n*-BuLi y THF genera etileno y el enolato de acetaldehído (Esquema 64). Por otra parte, se ha demostrado también que el tiempo de vida media del *n*-BuLi en THF¹⁶³ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y t.a., es de 338 min y 38 min respectivamente.

En un nuevo experimento (exp. 3, Tabla 6) la reacción entre el fenilsulfuro **147b** y el *n*-BuLi (1.7 equiv) se llevó a cabo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 30 min, seguido de la adición del electrófilo y su posterior calentamiento a t.a. No obstante, el monitoreo de la reacción por TLC solo reveló la presencia de la materia prima, observando nuevamente la reacción del *n*-BuLi con el THF.

Estos resultados nos hicieron plantear una nueva hipótesis: para formar el anión del fenilsulfuro **147b** sería necesario un tiempo prolongado de reacción ($> 1\text{ h}$), pero al mismo tiempo el *n*-BuLi era consumido por el THF. De ser correcto, el cambio a LDA debería resolver este inconveniente puesto que presenta una mayor estabilidad que el *n*-BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bajo esta premisa se llevó a cabo una nueva reacción, permitiendo la agitación entre el fenilsulfuro **147b** y LDA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 1.5 h antes de agregar la solución del electrófilo en THF. Desafortunadamente, después de agitar 2 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y toda la noche a t.a., el monitoreo de la reacción por TLC nuevamente mostró la presencia de materia prima.

Debido a la obtención de estos resultados, se creyó que el fenilsulfuro **147b** presentaba una acidez muy baja por lo que para aumentarla se planteó el objetivo de generar la sulfona **155**, por oxidación del sulfuro **147b**, y someterla posteriormente a la reacción ácido-base con *n*-BuLi.



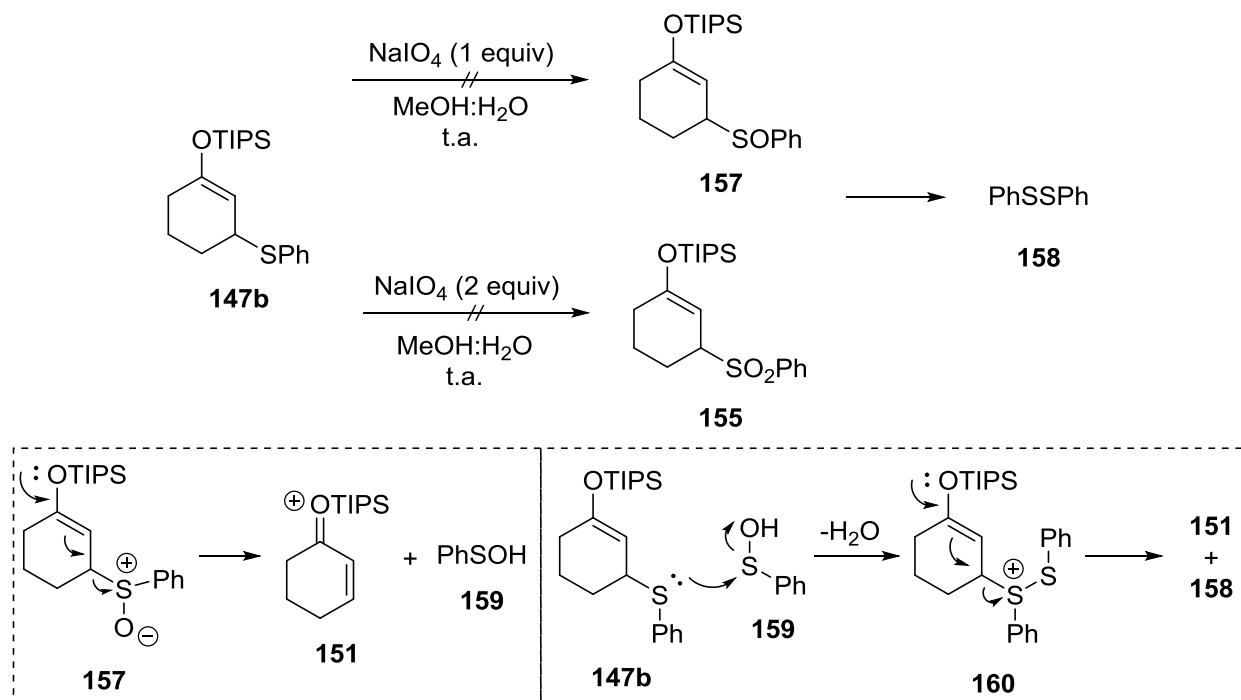
Esquema 65. Oxidación del sulfuro **147b** con H_2O_2

Fue así que se hizo reaccionar al fenilsulfuro **147b** con H_2O_2 , en presencia de TBAI como catalizador de transferencia de fase, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema 65). Empleando estas condiciones, después de 3 h se observó el consumo de la materia prima por TLC. Sin embargo, la caracterización por RMN del compuesto obtenido, mostró ser el ácido bencenosulfínico **156** en

Discusión de resultados

lugar de la sulfona **155**, lo que significó la ruptura del enlace C-S en algún punto de la oxidación del fenilsulfuro **147b**.

Otro oxidante que se probó fue el peryodato de sodio esperando obtener el sulfóxido alílico **157** (Esquema 66), grupo funcional que también ha demostrado aumentar la acidez del hidrógeno *alfa*.¹⁶⁴ Primeramente se hizo reaccionar al fenilsulfuro **147b** con 1 equivalente de NaIO₄, en una mezcla de MeOH:H₂O a temperatura ambiente, de acuerdo a las técnicas de Trost¹⁶⁵ y Paterson.¹⁶⁶ Bajo estas condiciones la materia prima se consumió en pocas horas, pero el producto aislado fue identificado como difenildisulfuro **158** en lugar del sulfóxido **157**. En un segundo experimento, se emplearon dos equivalentes de NaIO₄ esperando generar la sulfona **155**. No obstante, de nueva cuenta se aisló al difenildisulfuro **158**.

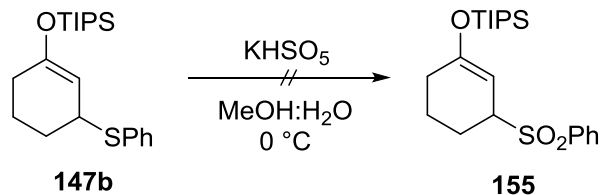


Esquema 66. Mecanismo para la formación del difenildisulfuro **158** a partir del sulfóxido **157**.

La explicación más probable para estos resultados sería la inestabilidad del sulfóxido **157**. Este podría formar el ion enonio **151** y el ácido fenilsulfénico **159** (Esquema 66). Posteriormente, éste sería atacado por una molécula del fenilsulfuro **147b**, generando así el intermediario **160** por la pérdida de agua. La liberación de difenildisulfuro **158** permitiría de nuevo la obtención del ion enonio **151**; este último sería consumido por el ataque nucleofílico de agua o metanol.

En último lugar, se probó como agente oxidante al metapersulfato de potasio en una mezcla de MeOH:H₂O a 0 °C, esperando obtener así a la sulfona **155** (Esquema 67). Estas condiciones se investigaron debido a la capacidad de oxidación quimioselectiva que demostró la oxona al promover la transformación de un sulfuro a la sulfona¹⁶⁷ en presencia de dobles enlaces ricos en electrones,¹⁶⁸ como es el caso del compuesto **147b**.

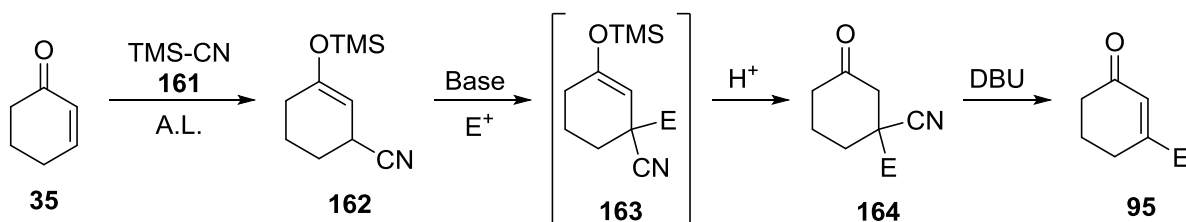
Discusión de resultados



Esquema 67. Oxidación del sulfuro **147b** con metapersulfato de potasio

Desafortunadamente, después de agitar a la mezcla de reacción por 2 h a 0 °C, el monitoreo de la reacción mostró la presencia solo de materia prima. Aunado a esto, el calentamiento a temperatura ambiente y su agitación por 24 h arrojó el mismo resultado.

Debido a que no fue posible la obtención de la sulfona **155** o sulfóxido **157** con los agentes oxidantes empleados, además de que en ningún momento el sulfuro **147b** reaccionó frente al *n*-BuLi, se decidió cambiar el grupo fenilsulfuro (PhS-) por el nitrilo (-CN) para aumentar la acidez del hidrógeno de la posición *alfa*.



Esquema 68. 1-(ciano)ciclohex-2-eno **162** como equivalente sintético

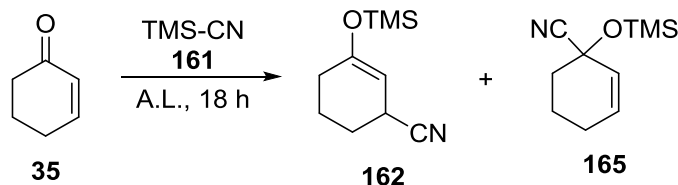
La nueva estrategia requería del uso del cianotrimetilsilano **161**,¹⁶⁹ el cual puede formar el producto de adición (1,4) **162**, equivalente sintético del homoenolato de la ciclohexenona **35** (Esquema 68). La reacción ácido-base, con LDA o *n*-BuLi, generaría un anión alílico el cual sería atrapado con diferentes electrófilos como el compuesto **163**. En el mismo paso se promovería la hidrólisis del éter de enol en un medio ácido, permitiendo la obtención de la 3-alkil-3-(ciano)ciclohexanona **164**. Al tratar a éste último compuesto con DBU se favorecería la β -eliminación del nitrilo, a través del enolato correspondiente, obteniendo las ciclohexenonas 3-sustituídas **95**.

La primera parte de esta nueva ruta de síntesis sería la cianosililación¹⁷⁰ de la ciclohexenona **35** con TMS-CN, para esto se desarrollaron una serie de experimentos cuyos resultados se discuten en la Tabla 7. La típica reacción consistía en la adición de TMS-CN a una solución de la ciclohexenona **35** y el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a temperatura ambiente, seguida de su calentamiento a 70 °C por 18 h. Cuando se empleó el 10% molar del ácido de Lewis (experimento 1, Tabla 7), el monitoreo de la reacción no detectó la presencia del compuesto deseado **162**, pero si una gran cantidad del aducto [1,2] **165**.

Suponiendo una pobre activación del grupo carbonilo por parte del ácido de Lewis, se decidió aumentar su cantidad al 20% molar, esperando al mismo tiempo una mayor conjugación del

Discusión de resultados

doble enlace para la adición (1,4) del ion cianuro (experimento 2, Tabla 7). No obstante, de nuevo el único producto obtenido fue el aducto [1,2] **165**.



No.	161 (equiv.)	A.L.	% mol (A.L.)	Disolv.	Temperatura (°C)	162 (%)	Observaciones
1	1.2	BF ₃ OEt ₂	10	N.A.	70	N.A.	Obtención mayoritaria del producto de adición [1,2] 165
2	1.2	BF ₃ OEt ₂	20	N.A.	70	N.A.	
3	1.5	BF ₃ OEt ₂	5	N.A.	60	8	
4	1.6	ZnI ₂	10	DCM	40	7	

Tabla 7. Activación de la ciclohexenona **35** con cianotrimetilsilano **161**

Al reducir la cantidad del ácido de Lewis al 5% (experimento 3, Tabla 7), fue posible el aislamiento del producto **162** pero con un pobre rendimiento del 8%, así como una mayor cantidad no cuantificada del compuesto **165**. De forma general se puede afirmar que el uso del dietiléterato de trifloruro de boro como ácido de Lewis, asiste la adición [1,2] del cianotrimetilsilano **161** en la ciclohexenona **35**. Otros ácidos de Lewis que favorecen la misma regioselectividad son: AlEt₃,¹⁷¹ cianuro de tetrabutilamonio¹⁷² y KCN/18-corona-6.

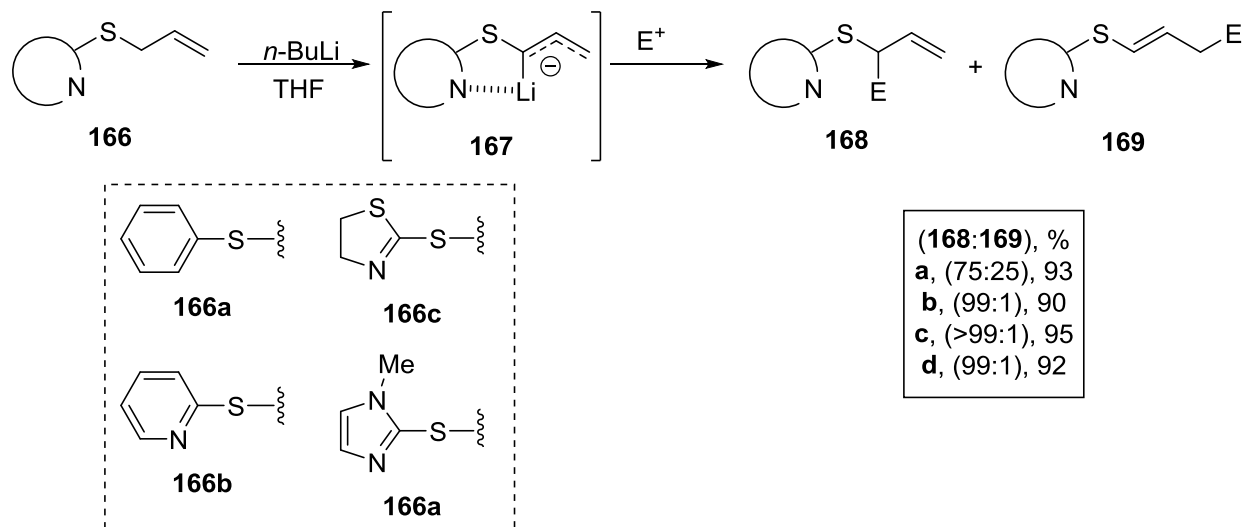
Sin embargo, en la literatura se encontró que el uso de bases sólidas como la montmorilita-Sn⁴⁺ o ZnI₂ en DCM a 40 °C,¹⁷³ generan de forma regioselectiva el producto de adición (1,4) **162** (96%) sobre el producto de adición [1,2] **165** (4%). No obstante, al aplicar la metodología descrita, la cual requiere calentar la mezcla de reacción a temperatura de reflujo y 10% molar de ZnI₂ (resublimado), se obtuvo nuevamente un bajo rendimiento del compuesto **162**, incluso después de varios intentos en los cuales se modificaron ligeramente las condiciones de reacción. Dentro de las razones principales para estos resultados se encuentran: 1) la imposibilidad de modificar la regioselectividad de la reacción con los ácidos de Lewis empleados, ya que se favoreció en todo momento la adición cinética [1,2] sobre la adición termodinámica (1,4); y a 2) la baja estabilidad que exhibió el éter de enol **162** al proceso de purificación (columna cromatográfica o destilación a vacío), ya que el compuesto es rápidamente hidrolizado por la presencia de humedad.

Recapitulando, se descartó el uso del 3-(feniltio)-1-(triisopropilsililo)ciclohexeno **147b** y del 1-(ciano)-3-(trimetilsililo)ciclohex-2-eno **162** como equivalentes sintéticos del homoenolato de la ciclohexenona **35**. En el primer caso se debió a la incapacidad que mostró el compuesto para reaccionar con *n*-BuLi, y por lo tanto, generar el carbanión necesario para la inserción de electrófilos. Respecto al compuesto **162**, fue la dificultad de su preparación así como la optimización de la reacción para su aislamiento. Por estas razones, fue necesario proponer un

Discusión de resultados

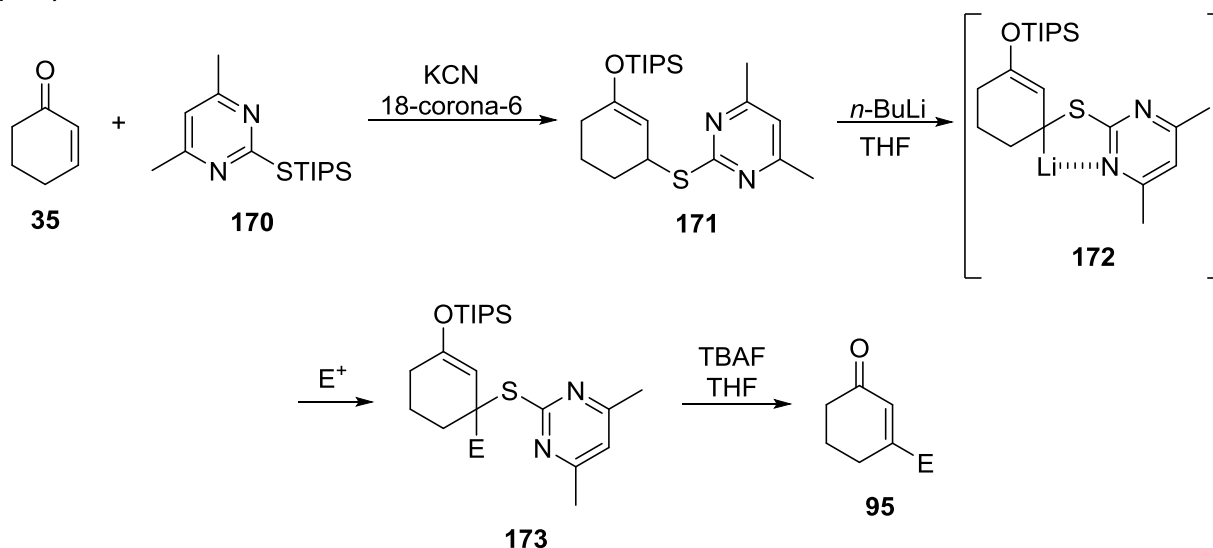
nuevo equivalente sintético, el cual debería cubrir las deficiencias en reactividad y preparación de los dos primeros ejemplos.

La tercera propuesta se basó en el trabajo desarrollado por Evans en 1974, en el cual demostró que los heteroaril-alilsulfuros **166** podían ser alquilados fácilmente a través de su correspondiente carbanión **167**¹⁶⁴ (Esquema 69).



Esquema 69. Modelo de Evans para la inserción de electrófilos sobre los heteroaril-alilsulfuros **166**

Evans atribuyó al átomo de nitrógeno, presente en el heterociclo, el aumento de la acidez del hidrógeno *alfa* en los compuestos **166** (a excepción del fenilalilsulfuro **166a**), ya que pudieron ser desprotonados con *n*-BuLi, además de conferirle una gran estabilidad a los carbaniones **167** por su capacidad de quelatación. Estas mismas características fueron las responsables de la regioselectividad de la reacción, la cual favoreció al producto de α -alquilación **168** sobre el de γ -alquilación **169**.



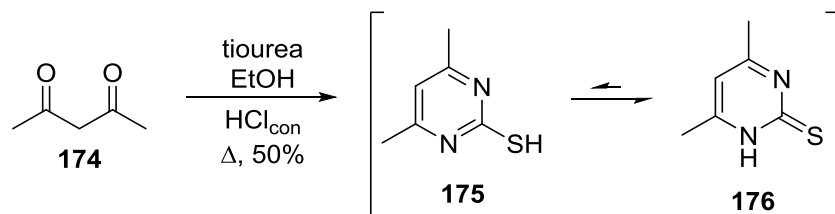
Esquema 70. Uso de la 2-tiopirimidina **171** como equivalente sintético

Discusión de resultados

De esta manera, se planteó la obtención de la 4,6-dimetil-2-((triisopropil)mercapto)pirimidina **170** (Esquema 70), ya que contiene dos átomos de nitrógeno con capacidad quelante y es altamente accesible, a diferencia de los tioles derivados de piridina, 4,5-dihidrotiazol e imidazol propuestos por Evans.

Se consideró viable que el compuesto **170** reaccionara con la ciclohexenona **35**, en presencia de cianuro, para obtener el aducto (1,4) **171**. El siguiente paso obvio sería la reacción ácido-base del mercaptopirimidil- derivado **171** con *n*-BuLi, permitiendo la obtención del carbanión estabilizado **172** el cual sería atrapado con diversos electrófilos como la estructura **173**. Finalmente, la desprotección del grupo carbonilo con una fuente del ion fluoruro promovería al mismo tiempo la β -eliminación del pirimidin-2-tiol para obtener a las ciclohexenonas **95**.

Para comenzar con la nueva propuesta se preparó la 2-mercapto-4,6-(dimetil)pirimidina **175**,^{174,175} como se muestra en el Esquema 71. A partir de la reacción de condensación entre acetilacetona **174** y tiourea, a temperatura de reflujo de la mezcla EtOH/HCl, se obtuvo el clorhidrato de **175**. Éste último fue neutralizado con una solución de NaOH, aislando la pirimidina **175** en un rendimiento del 50%. Hay que resaltar que la 2-mercapto-4,6-(dimetil)pirimidina **175** es un compuesto altamente polar, y en solución presenta un equilibrio tautomérico tiol-tiona,¹⁷⁶ del cual predomina la 4,6-(dimetil)pirimidin-2(1*H*)-tiona **176** con un 95%.



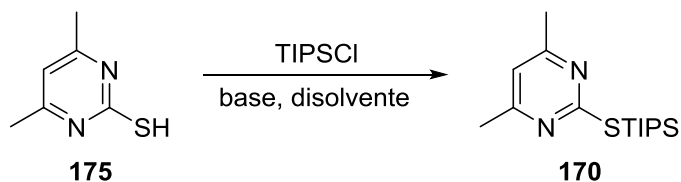
Esquema 71. Síntesis de la 2-mercaptopirimidina **175**

Como siguiente objetivo se procedió a la síntesis de la 4,6-dimetil-2-((triisopropil)tio)pirimidina **170** de acuerdo al esquema de la Tabla 8. Los experimentos que se llevaron a cabo para la optimización de la reacción se describen en la misma tabla.

Como primer experimento se adecuó el método de Davis¹⁶⁰ para la generación del complejo **170**, empleando a la Et_3N como base para neutralizar la mezcla de **175** y TIPSCI en THF (experimento 1, Tabla 8). Sin embargo, la pirimidina **175** fue insoluble en todo momento bajo estas condiciones de reacción, observando la presencia exclusiva de materia prima por TLC después de 24 h de agitación.

La falta de reactividad de la pirimidina **175** podría atribuirse a la baja acidez del átomo de hidrógeno ($pK_a = 8.46$) por lo que en un segundo experimento se utilizó NaH como base en THF (experimento 2, Tabla 8). No obstante, esta modificación tampoco permitió la formación del compuesto deseado **170**. La constante de los primeros experimentos fue la insolubilidad de la pirimidina **175** en THF, por lo que un disolvente polar como la DMF sería más adecuado.

Discusión de resultados



No.	Disolvente	Base (1.2 equiv)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	170	Observaciones
1	THF	Et ₃ N	t.a.	24	N.A.	175 es insoluble
2	THF	NaH	t.a.	18	N.A.	175 es insoluble
3	DMF	Et ₃ N	35	18	N.A.	175 fue ligeramente soluble
4	DMF	DBU	60	18	N.A.	175 fue ligeramente soluble
5	DMF	K ₂ CO ₃	60	18	N.A.	175 fue ligeramente soluble
6	THF	<i>n</i> -BuLi	-78 a t.a.	18	N.A.	175 es insoluble

Tabla 8. Estrategias para la obtención de la 4,6-dimetil-2-((triisopropil)tio)pirimidina **170**

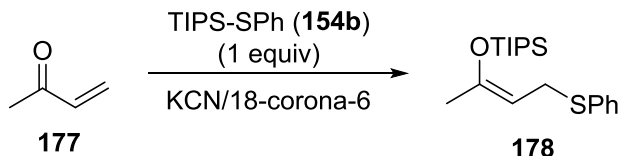
En un nuevo experimento se empleó a la Et₃N como base y DMF como disolvente, y la mezcla de reacción se agitó 18 h a 35 °C (experimento 3, Tabla 8). Y aunque la pirimidina **175** fue un poco más soluble, después del tiempo mencionado no se detectó la formación del producto **170**. Después de varios intentos en los cuales se emplearon bases más fuertes (DBU, K₂CO₃, *n*-BuLi), además del calentamiento de la reacción (35 a 60 °C), no fue posible preparar el compuesto deseado **170**.

Frente a la incapacidad de obtener a la 4,6-dimetil-2-((triisopropil)tio)pirimidina **170**, se decidió desechar completamente la propuesta de reactividad invertida del Esquema 70, retomando la propuesta del uso del 3-(feniltio)-1-(triisopropilsililo)oxi)ciclohexeno **147b**. La falta de reactividad que mostró éste último frente al *n*-BuLi se atribuyó a dos probables razones: 1) el impedimento estérico, o 2) la baja acidez del hidrógeno de la posición *alfa* al sulfuro. Para descartar estas hipótesis se decidió llevar a cabo dos diferentes pruebas. Si la razón de su baja reactividad era el impedimento estérico, un derivado de cadena abierta como el alilfenilsulfuro **178** (Tabla 9) debería llevar a cabo la α -litiación con *n*-BuLi. Por otro lado, si el compuesto **147b** no presentaba la suficiente acidez para reaccionar con *n*-BuLi, este debería ser desprotonado con bases más fuertes como *s*-BuLi o *t*-BuLi.

Respecto a la síntesis del aducto (1,4) **178**, se realizaron varios experimentos para obtenerlo a través de la reacción entre la MVK **177** y el sililtioéter **154b** (Tabla 9). Una mezcla de estos compuestos, sin disolvente, se agitó a t.a. en presencia del 1% mol de cianuro como catalizador (experimento 1, Tabla 9). Después de 18 h, el monitoreo de la reacción solo mostró la presencia de las materias primas.

Debido a que no se llevó a cabo la reacción, se decidió aumentar la cantidad del catalizador al 3% molar. No obstante, el monitoreo de la reacción siguió mostrando la presencia de las materias primas aún después de 48 h de agitación.

Discusión de resultados



No.	KCN* (% mol)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Disolvente	178 (%)	Observaciones
1	1	t.a.	18	N.A.	N.A.	Recuperación de 154b y 177
2	3	t.a.	48	N.A.	N.A.	Recuperación de 154b y 177
3	3	t.a.	18	THF	N.A.	Formación de (PhS) ₂ 158
4	1	65 - 75	18	N.A.	N.A.	Formación de (PhS) ₂ 158

Tabla 9. Activación de la MVK **177** con el tiosililéter **154b**

La siguiente modificación que se hizo fue llevar a cabo la reacción en THF, además del 3% molar del catalizador del ion cianuro (experimento 3, Tabla 9). Anteriormente, el uso del disolvente aumentó la formación del aducto (1,4) entre la ciclohexenona **35** y el sililtioéter **154b** (Tabla 5). No obstante, el uso de estas condiciones sobre la MVK no proporcionó el alilfenilsulfuro **178**, y en su lugar fue aislado el difenildisulfuro **158** como único producto. El mismo resultado se observó al utilizar 1% molar del catalizador de cianuro, sin disolvente, calentando la mezcla de reacción entre 65 – 75 °C por 18 h. Basándonos en las observaciones realizadas, se puede concluir que el sililtioéter **154b** es selectivo para la funcionalización de carbonilos α,β -insaturados cíclicos, como la ciclohexenona **35**, pero falla al reaccionar con los derivados de cadena abierta como la MVK, generando como subproducto al difenildisulfuro **158**.

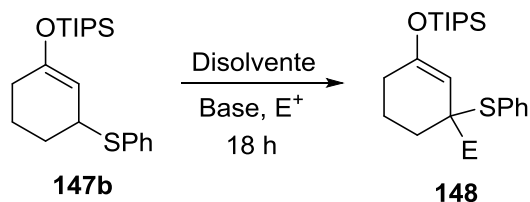
Al no poder descartar la hipótesis del impedimento estérico en **147b** a partir de la reactividad de **178**, el siguiente objetivo del trabajo se enfocó en lograr la α -litiación de **147b** con *n*-BuLi o una base más fuerte (Tabla 10).

En el primer experimento, después de hacer reaccionar *n*-BuLi con el fenilsulfuro **147b** a -78 °C por 30 min, se adicionó bromuro de alilo y se permitió su agitación 2 h a temperatura ambiente (experimento 1). Sin embargo, el monitoreo de la reacción solo mostró la presencia de la materia prima. Este resultado se atribuyó a la conocida reactividad entre las bases organolíticas^{177,178} y los éteres como THF,^{162,179} mismos que se emplean como el disolvente de la reacción.

Sin embargo, en la literatura se ha demostrado que tanto *s*-BuLi como *t*-BuLi tienen un tiempo de vida media más largo en Et₂O en un rango de temperatura de -20 a -10 °C.¹⁶³ Por esta razón, se empleó Et₂O como disolvente, agitando la mezcla de *n*-BuLi y **147b** por 30 min a -10 °C, seguido de la adición de bromuro de alilo o benzaldehído (experimentos 2 y 3). Posteriormente, estas mezclas se calentaron gradualmente a temperatura ambiente, permitiendo su agitación durante dos horas. No obstante, bajo estas condiciones tampoco

Discusión de resultados

existió una diferencia en el desempeño de la reacción, ya que se siguió recuperando solo materia prima.



No.	Disolv.	Base	Equiv.	Aditivo	Temp. (°C)	E ⁺	Observaciones
1	THF	<i>n</i> -BuLi	1.2	N.A.	-78 a t.a.	Br-alilo (148b)	Recuperación de M.P.
2	Et ₂ O	<i>n</i> -BuLi	1.4	N.A.	-10 a t.a.	Br-alilo (148b)	Recuperación de M.P.
3	Et ₂ O	<i>n</i> -BuLi	1.8	N.A.	-10 a t.a.	PhCHO (148c)	Recuperación de M.P.
4	Et ₂ O	<i>t</i> -BuLi	1.3	TMEDA (1.0 equiv)	0 a t.a.	PhCHO (148c)	Producto 179
5	Et ₂ O	<i>t</i> -BuLi	1.9	N.A.	0 a t.a.	PhCHO (148c)	Producto 180

Tabla 10. Reacción para la inserción de electrófilos sobre el 3-(feniltio)ciclohex-1-eno **147b**

En conjunto, los resultados obtenidos hasta ésta etapa demostraron la ineficacia del *n*-BuLi para reaccionar con **147b**. Por otro lado, al cambiar la base por *t*-BuLi y llevar a cabo la reacción con fenilsulfuro **147b** a 0 °C en presencia de TMEDA,¹⁸⁰ seguido de la adición de benzaldehído, fue posible aislar el compuesto **179** (Figura 9). Cabe destacar que las aminas terciarias como la TMEDA mejoran^{181,182} la reactividad del *t*-BuLi, y en este caso promovieron la β-litiación de **147b** (reacción conocida también con el nombre de *orto*-metalación dirigida), cuyo anión fue atrapado con benzaldehído (experimento 4, Tabla 10).

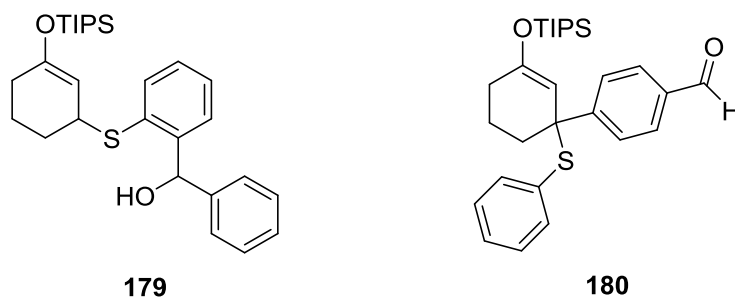


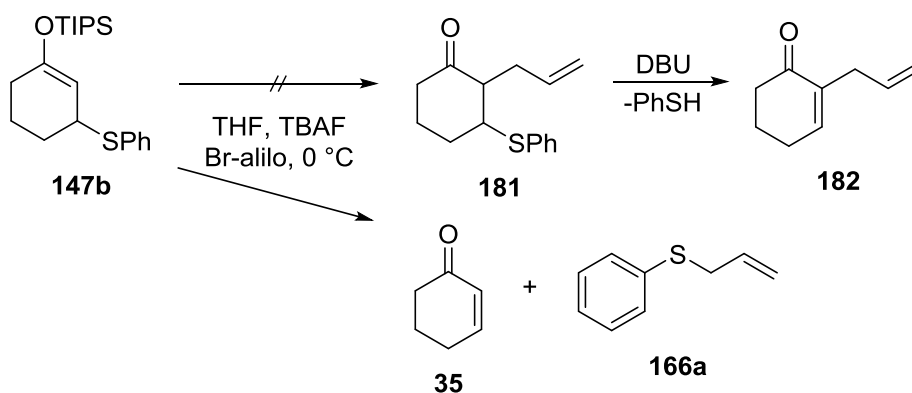
Figura 9. Productos de condensación del 3-(feniltio)ciclohex-1-eno **147b** con *t*-BuLi en presencia de PhCHO

Suponiendo que la TMEDA era la responsable de favorecer la β-litiación sobre la deseada α-litiación, en un nuevo experimento se llevó a cabo la reacción ácido-base entre *t*-BuLi y el fenilsulfuro **147b** sin la amina terciaria (experimento 5, Tabla 10). Con estas condiciones de reacción se sospecha que finalmente fue factible la α-litiación, no obstante el carbanión se

Discusión de resultados

adicionó en la posición *para* del benzaldehído, en lugar de adicionarse al carbonilo, debido a que se aisló el compuesto **180** (Figura 9).

Al mismo tiempo que se llevaron a cabo los experimentos para la α -litiación, se propuso emplear el fenilsulfuro **147b** como materia prima para la adición de electrófilos en la posición 2 de la ciclohexenona **35** (Esquema 72). En esta posible derivación de la reacción de Mukaiyama, se esperó generar un enolato por la reacción entre el éter de enol **147b** y TBAF a 0 °C. El intermediario así formado reaccionaría con bromuro de alilo, con lo cual se obtendría el compuesto **181**; la eliminación de tiofenol en medio básico permitiría la preparación de ciclohexenonas 2-sustituídas **182**. En cambio, el enolato correspondiente promovió la rápida β -eliminación del tiofenol. Éste último reaccionó con el bromuro de alilo presente en el medio, por lo que fue posible el aislamiento del alil(fenil)sulfuro **166a**, además de la ciclohexenona **35**.



Esquema 72. Funcionalización por medio de una reacción tipo Mukaiyama

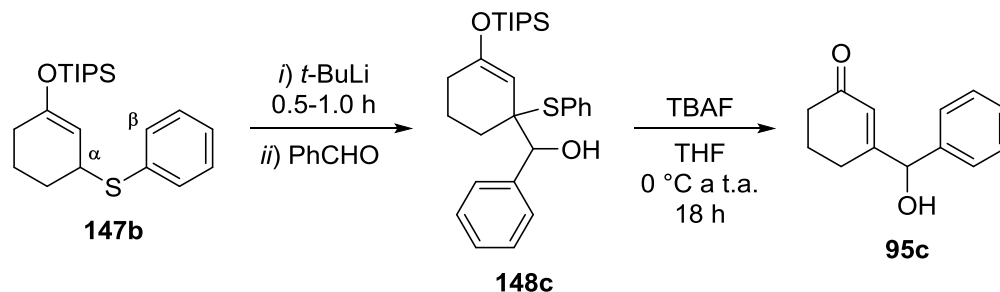
Este resultado confirmó que de ser posible la introducción del electrófilo en la posición *alfa* al fenilsulfuro en **147b**, la desprotección del éter de enol regeneraría la funcionalidad del grupo carbonilo α,β -insaturado en un solo paso.¹⁵¹ Por esta razón, se llevó a cabo la tercera serie de experimentos para lograr la α -litiación del fenilsulfuro **147b** con *t*-BuLi (Tabla 11).

En primer lugar, se intentó llevar a cabo la reacción de α -litiación, en THF a -78 °C con 4.1 equivalentes de *t*-BuLi y en presencia de TMEDA. Esta mezcla se agitó por 30 min a la temperatura mencionada, para después agregar el electrófilo (benzaldehído) y agitar a t.a. por 1.0 h. Con las condiciones mencionadas (experimento 1), solo fue posible recuperar a la materia prima **147b**. En cambio, al utilizar Et₂O como disolvente y llevar a cabo la α -litiación a 0 °C con 3.7 equivalentes de *t*-BuLi (experimento 2), fue posible la obtención de los productos **179** y **180** (Figura 9); estos resultados son similares a los encontrados en los experimentos de la Tabla 10.

Se ha reportado que la mezcla *t*-BuLi/TMEDA favorece la β -litiación sobre fenilsulfuros,⁶¹ lo que está en concordancia con los resultados obtenidos. Por otra parte, también se ha reportado que el empleo de la mezcla *t*-BuLi/HMPA promueve específicamente la α -litiación.¹⁷⁸ Basándonos en éste reporte, se llevó a cabo la reacción entre *t*-BuLi y **147b** en presencia de 2.5 equivalentes de HMPA, en Et₂O como disolvente a -15 °C. Después de la adición de

Discusión de resultados

benzaldehído y la agitación de la mezcla de reacción por 18 h a temperatura ambiente, el monitoreo de la reacción por TLC mostró el consumo de la materia prima, pero al mismo tiempo generó una mezcla compleja de productos (experimento 3).



No.	Disolv.	Base (equiv.)	Aditivo (equiv.)	Temp. (°C)	PhCHO (equiv.)	Tiempo (h)	95c (%)	Observaciones
1	THF	4.1	TMEDA (4.1)	-78 a t.a.	2.3	1	N.A.	Recuperación de 147b
2	Et ₂ O	3.7	TMEDA (3.6)	0 a t.a.	4.0	18	N.A.	Productos 179 y 180
3	Et ₂ O	1.6	HMPA (2.5)	-15 a t.a.	1.8	18	N.A.	Mezcla compleja
4	THF	2.2	HMPA (2.5)	-78 a t.a.	2.1	1.5	36	Formación de 148

Tabla 11. Uso de 3-(feniltio)ciclohex-1-eno **147b** como equivalente sintético

Afortunadamente al hacer reaccionar al fenilsulfuro **147b** con la mezcla *t*-BuLi/HMPA en THF a -78 °C, seguida de la adición de benzaldehído, y monitorear el avance de la reacción por TLC después de 1.5 h, se detectó la formación de un producto mayoritario (experimento 4). Al tratar este último con TBAF (1.2 equivalentes) en THF a 0 °C, fue posible el aislamiento de la ciclohexenona **95c** en un 36% de rendimiento. La mezcla *t*-BuLi/HMPA favoreció exclusivamente la α -litiación debido a que no se observó la formación del producto **179** (Figura 9), el cual sería generado a través de una reacción de β -litiación.

Por otra parte, después de aislar a la ciclohexenona **95c**, una muestra se disolvió en CDCl₃ para caracterizar el compuesto por medio de RMN. Interesantemente, mientras que el espectro de RMN-¹H demostró la obtención del compuesto esperado, el espectro de RMN-¹³C mostró la presencia de otros dos subproductos además de la ciclohexenona **95c**. Los espectros se obtuvieron con 48 h de diferencia por lo que al parecer, en solución de CDCl₃, el compuesto **95c** resultó inestable.

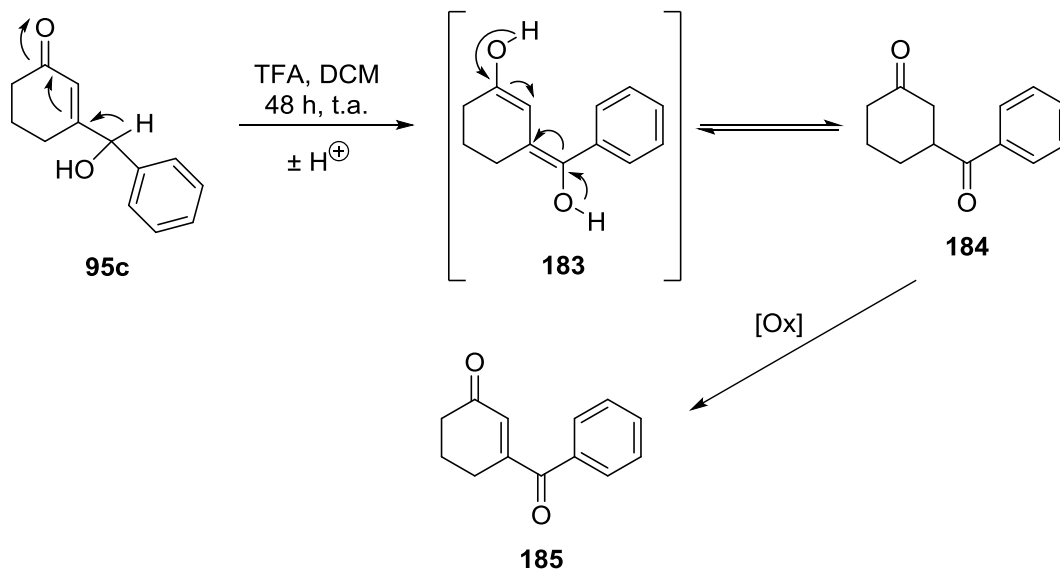
La misma muestra se analizó por TLC (Hex/EtOAc, 3:2), y se confirmó la presencia de **95c** (R.f.: 0.2) además de otros dos compuestos con R.f. de 0.52 y 0.6. Estos últimos se aislaron y se identificaron por RMN como las estructuras **184** y **185**, respectivamente (Esquema 73). La formación y aislamiento de éstos últimos validó de forma concluyente la propuesta con la que se justificó la degradación de la 3-hidroximetil(ciclohexenona) **95a** (Esquemas 25 y 28).

Respecto al mecanismo de su formación, la ciclohexenona **95c** presentó un equilibrio hacia el bis-enol **183** en el medio ácido. La fuerza motriz para este equilibrio pareciera ser la

Discusión de resultados

conjugación que existe entre la posición *benzánica* con el carbonilo α,β -insaturado. Enseguida, el tautómero **183** podría equilibrarse hacia el compuesto 1,4-dicarbonílico **184**, mismo que se oxida con el oxígeno,¹⁸³ presente en el aire, para obtener la estructura α,β -insaturada **185**.

Para comprobar todas estas afirmaciones, una muestra de la ciclohexenona **95c** se disolvió en DCM y a temperatura ambiente se agitó por 48 h en presencia de TFA (Esquema 73), observando la formación de los compuestos **184** y **185**. Hay que resaltar que este proceso de isomerización/oxidación observado en las ciclohexenonas **95a** y **95c** es reproducible, y no ha sido reportado en la literatura.

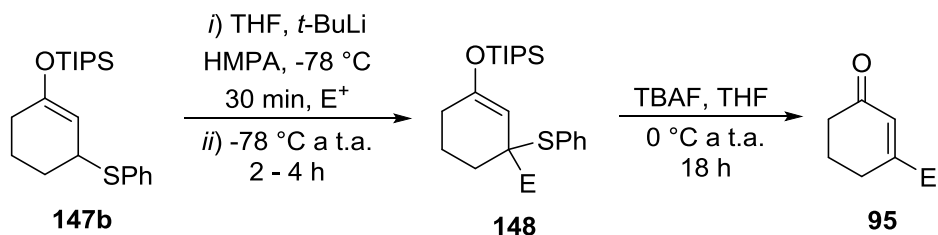


Esquema 73. Mecanismo para la isomerización/oxidación de la ciclohex-2-en-1-ona **95c** en medio ácido

Por otro lado, para medir al alcance de la reacción de inserción de electrófilos en la posición 3 de la ciclohexenona **35** se utilizaron las mejores condiciones de reacción para la α -litiación del fenilsulfuro **147b** previamente encontradas. El procedimiento descrito en el esquema de la Tabla 12 puede ser considerado *one pot*, ya que los intermediarios **148** no fueron aislados y se trataron en su forma cruda para la reacción de desprotección; las particularidades de cada electrófilo se discuten a continuación.

Como se mencionó desde el principio, esta metodología se desarrolló con el objetivo de obtener a la 3-(hidroximetil)ciclohexenona **95a** en el menor número de pasos posibles. Por lo tanto, el primer electrófilo que se probó fue el paraformaldehído (experimento 1, Tabla 12). El carbanión derivado de **147b** se consumió al adicionarse el electrófilo, y por TLC se confirmó la formación de un producto mayoritario. No obstante, al llevar a cabo la reacción de desprotección del intermediario **148a** con TBAF, se observó la formación de varios productos además de la ciclohexenona **95a**, la cual se aisló con un bajo rendimiento del 10%. La explicación de este bajo rendimiento se debe muy probablemente a la inestabilidad del compuesto **95a** en el medio de la reacción.

Discusión de resultados



No.	Electrófilo	95 (E =)	Rendimiento (%)
1	HO(CH ₂ O) _n H	 95a	12
2		 95b	No obtenido
3		 95c	71
4		 95d	38
5		 95e	58
6		 95f	No obtenido
7		 95g	60
8		 95h	50
9		 95i	55

Tabla 12. Ciclohex-2-en-1-onas 3-sustituídas **95** obtenidas a través de la inserción de electrófilos

Discusión de resultados

Por lo tanto, para aumentar el rendimiento se consideró adecuado el proteger al alcohol primario **148a** como su acetato, con anhídrido acético. Sin embargo, al llevar a cabo la protección no se detectó la formación del acetato correspondiente ni de la ciclohexenona **95a**, por lo que se concluye que a través de este método de reactividad invertida no es viable la generación de la 3-(hidroximetil)ciclohexenona **95a**.

Por otro lado, el uso de diferentes electrófilos como halogenuros de alquilo (experimentos 2, 7 y 8), aldehídos (experimentos 3 y 4), cetonas (experimentos 5 y 6), así como compuestos α,β -insaturados (experimento 9), proporcionaron una variedad de ciclohexenonas 3-sustituídas **95**, en un rango de rendimientos que van del 50% al 70%.

Estos resultados son aceptables si suponemos que en cada reacción involucrada (alquilación y desprotección) se obtiene un rendimiento del 70% al 84%. Vale la pena resaltar que después de repetir varias ocasiones el experimento en el cual se empleó al benzaldehído como electrófilo (experimento 3, Tabla 12), fue posible aumentar el rendimiento de la ciclohexenona **95c** de 36% al 71%.

Dentro de los electrófilos que no suministraron el compuesto deseado **95** se encuentran el bromuro de alilo (experimento 2) y la benzofenona (experimento 6). En el primer caso, el electrófilo no reaccionó pues se recuperó el fenilsulfuro **147b**. Por otra parte, se observó por TLC que la benzofenona si reaccionó con el carbanión derivado de **147b**, ya que se obtuvo un nuevo compuesto. Desafortunadamente, no se observó la obtención de la ciclohexenona **95f** cuando se trató al compuesto *formado* con TBAF. Suponiendo la formación del intermediario **148f**, este no pudo ser purificado por cc, pues mostró una polaridad prácticamente idéntica a la de la benzofenona.

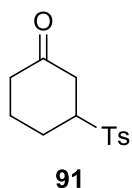
9.- Parte experimental

Información general:

Todas las reacciones se efectuaron en material de vidrio secado previamente a 120° C, y cuando fue necesario se realizaron bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El curso de las reacciones se siguió por cromatografía de capa fina (SiO₂, Hexanos/AcOEt). Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos en un aparato Mel-Temp II, están dados en grados centígrados y no están corregidos.

El sodio, magnesio, hidruro de calcio, cloruro de sodio, así como los hexanos, acetato de etilo, benceno, sulfato de sodio y la celita se utilizaron grado reactivo. Los disolventes utilizados se secaron de acuerdo a técnicas convencionales: el THF se destiló sobre sodio en presencia de acetofenona como indicador, el DCM se destiló sobre hidruro de calcio, el metanol se destiló sobre magnesio en presencia de yodo como activador, el acetonitrilo se secó sobre hidruro de calcio.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-¹H) y Carbono (RMN-¹³C) se determinaron en los espectrofotómetros analíticos BRUKER Advance a 300 MHz y VARIAN Unity a 500 MHz, utilizando tetrametilsilano como referencia interna y diferentes disolventes deuterados.

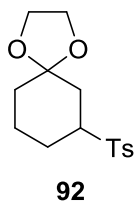


3-tosilciclohexan-1-ona (91)

A una suspensión, magnéticamente agitada, de *p*-toluensulfonato de sodio (4.15g, 23.3 mmol) en EtOH (30 mL) se adicionó AcOH glacial (1.33 mL, 1.39 g, 23.3 mmol) en una porción. Enseguida, la ciclohex-1-en-2-ona **35** (1.5 mL, 1.49 g, 15.6 mmol) se goteó en aproximadamente 5 min. La reacción se agitó 24 h a temperatura ambiente. Al término de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de reacción obtenido se purificó por medio de cc (5.0 x 10.0 cm de silica gel; 7:3, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 3.30 g (85%) de la 3-tosilciclohexan-1-ona **91**, como un sólido blanco.

TLC-R_f (Hexanos/EtOAc, 7:3) 0.29; p.f.: 75-76 °C, RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.28 (tdd, *J* = 11.7, 6.3, 3.6 Hz, 1H), 2.61 – 2.48 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 – 2.17 (m, 4H), 2.01 – 1.81 (m, 1H), 1.73 – 1.55 (m, 1H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 206.6, 145.2, 133.4, 130.0, 128.8, 62.2, 40.3, 23.6, 23.3, 21.6; RMN-¹H (300 MHz, C₆D₆) δ 7.63 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 1H), 2.54 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.32 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 37.5 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.59 – 1.26 (m, 3H), 0.93 – 0.73 (m, 1H); RMN-¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ 204.5, 144.5, 134.9, 129.8, 129.2, 62.2, 40.5, 40.1, 23.8, 23.1, 21.2.

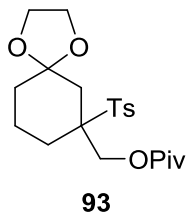
Sección experimental



7-tosil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (**92**)

A una solución, magnéticamente agitada, de la 3-tosilciclohexan-1-ona **91** (7.41 g, 29.4 mmol) en 35 mL de tolueno, se agregó etilenglicol (1.85 mL, 2.06 g, 33.2 mmol) y *p*-TsOH-monohidrato (10.0 mg, 0.1 mmol) en una porción. Enseguida, el matraz se equipó con una trampa de agua Dean-Stark bajo un condensador. La reacción se calentó a temperatura de reflujo por 2 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó con 22 mL de una solución de NaOH (10%) y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se recrystalizó de DCM/hexanos (40 mL, 1:1), obteniendo 8.54 g (98%) del dioxolano **92**, como un sólido blanco.

TLC-R_f (Hexanos/EtOAc, 3:2) 0.6; p.f.: 100-102 °C, RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.03 – 3.80 (m, 4H), 3.19 (tt, *J* = 12.7, 3.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.19 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.27 (m, 6H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 144.6, 133.8, 129.7, 129.0, 108.0, 64.5, 64.4, 61.4, 34.2, 33.9, 24.6, 21.8, 21.6.

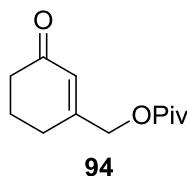


(7-tosil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-yl)metil pivalato (**93**)

Una solución del dioxolano **92** (2.0, 6.7 mmol) en THF (45 mL) se enfrió a 0 °C antes de gotear *n*-BuLi (1.6 M, 4.8 mL, 0.492 g, 7.7 mmol) en aproximadamente 10 min, la solución adquirió una coloración amarilla. Después de 20 min de agitación, se goteó clorometilpivalato (1.1 mL, 1.15 g, 7.6 mmol) en aproximadamente 10 min, permitiendo la agitación 2 h a 0 °C, y después 1 h a temperatura ambiente. Enseguida, la reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso, y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (4.0 x 10.0 cm de silica gel; 75:25, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 2.74 g (99%) del pivalato **93**, como un sólido blanco.

TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 7:3) 0.4; p.f.: 109-111 °C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.62 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.01 – 3.76 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.21 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.07 – 1.49 (m, 7H), 1.05 (s, 9H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 177.6, 144.8, 133.2, 130.2, 129.6, 108.0, 66.9, 64.8, 64.1, 61.1, 38.7, 34.1, 33.8, 26.9, 24.9, 21.6, 19.0.

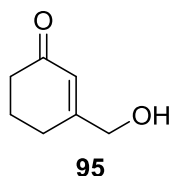
Sección experimental



(3-oxociclohex-1-en-1-il)metil pivalato (**94**)

Una solución del dioxolano **93** (5.13 g, 12.5 mmol) en MeCN (120 mL) se enfrió a 0 °C y agitó por 10 min antes de agregar HF acuoso (48%, 36 mL, 17.28 g, 0.864 mol) en una porción. La solución se agitó a temperatura ambiente por 30 h. Al término del tiempo de reacción se agregó cuidadosamente una solución saturada de NaHCO₃ (250 mL) a 0 °C (liberación de CO₂). La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (5.5 x 6.0 cm de silica gel; 85:15, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 2.392 g (91%) de la ciclohexenona **94**, como un aceite ligeramente verdoso.

TLC-R_f (Hexanes/EtOAc 8:2) 0.35; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.02 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.43 (dd, *J* = 7.4, 5.9 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.05 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 9H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 199.1, 177.7, 158.8, 124.1, 64.8, 38.8, 37.6, 27.1, 26.2, 22.2.



3-(Hidroximetil)ciclohex-2-en-1-ona (**95**)

A partir del (3-oxociclohex-1-en-1-il)metil pivalato **94**

A una solución del pivalato **94** (100 mg, 0.48 mmol) en MeOH (7.0 mL) se agregó K₂CO₃ (27 mg, 0.2 mmol) en una sola porción. La solución ligeramente verdosa se agitó 24 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (2.0 x 8.0 cm de silica gel; 7:3, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 25 mg (42%) del alcohol **95**, como un aceite amarillento.

A partir del (7-tosil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il) metanol **112**

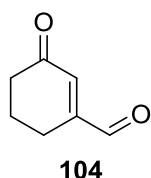
Una solución del dioxolano **112** (0.92 g, 2.8 mmol) en MeCN (23 mL) se enfrió a 0 °C, a la cual se agregó HF acuoso (48%, 2.5 mL, 1.2 g, 60.0 mmol) en una sola porción. La reacción se agitó 1 h a 0 °C y 23 h a temperatura ambiente. A 0 °C la reacción se diluyó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (3.5 x 7.0 cm de silica gel; 4:6, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 145.2 mg (41%) de la ciclohexenona **95**, como un aceite amarillo pálido.

A partir del (3-oxociclohex-1-en-1-il)metil acetato **119**

A una solución del acetato **119** (1.8 g, 10.7 mmol) en DCM (85 mL), se agregó EtOH (1.8 mL, 1.42 g, 30.8 mmol) y novozym-435 (430 mg, 25% m/m) en una sola porción. La suspensión se agitó 48 h a temperatura ambiente. Enseguida, la mezcla se filtró a través de una cama delgada de celita y se lavó con 100 mL de DCM. El filtrado obtenido se concentró a vacío. Después, el crudo de la reacción se purificó por cc (5.0 x 6.0 cm de silica gel; 3:7, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 1.18 g (88%) del alcohol **95**, como un aceite incoloro.

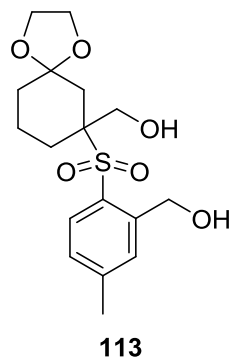
Sección experimental

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 4:6) 0.20; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.14 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.41 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.26 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.02 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H).; RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200.5, 165.7, 122.7, 64.5, 37.7, 26.0, 22.3.



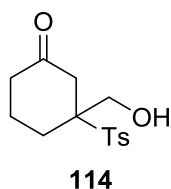
3-oxociclohex-1-en-1-carbaldehído (104)

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 6:4) 0.8; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (s, 1H), 6.56 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.58 – 2.47 (m, 4H), 2.08 (dq, $J = 7.7, 6.2$ Hz, 2H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200.4, 194.4, 154.4, 139.1, 38.6, 21.7, 21.5.



(2-((7-(hidroximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)sulfonil)-5-metilfenil)metanol (113)

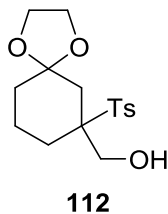
Aceite incoloro, TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 3:2) 0.08; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 4.88 (dd, $J = 13.0$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.08 – 3.82 (m, 5H), 3.45 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.09 – 1.84 (m, 3H), 1.82 – 1.57 (m, 4H), 1.40 (td, $J = 12.6, 12.2, 4.6$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 145.8, 142.5, 133.2, 132.7, 130.1, 128.8, 108.0, 69.3, 64.8, 64.0, 63.5, 60.4, 33.8, 33.7, 24.6, 21.5, 18.9.



3-(hidroximetil)-3-tosilciclohexan-1-ona (114)

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 3:2) 0.43; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.60 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.38 – 2.03 (m, 6H), 1.96 – 1.76 (m, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 145.8, 131.0, 130.1, 130.0, 67.9, 62.9, 42.6, 39.4, 24.7, 21.7, 20.3.

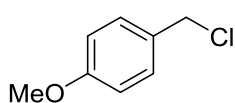
Sección experimental



(7-tosil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metanol (**112**)

En un matraz Schlenk de 100 mL y bajo atmósfera de Ar, se disolvió la sulfona **92** (2.0 g, 6.75 mmol) en THF (50 mL) antes de enfriar la solución a 0 °C. Después de 10 min de agitación, se goteó *n*-BuLi (1.6 M, 4.8 mL, 0.49 g, 7.68 mmol) en aproximadamente 10 min, generando una solución amarilla transparente. Después de 30 min de agitación se agregó paraformaldehído (0.811 g, 27.0 mmol) en una sola porción, permitiendo alcanzar la temperatura ambiente inmediatamente. La suspensión se agitó 2 h o hasta la desaparición de la coloración amarilla. Enseguida, la reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl, y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (5.0 x 10.0 cm de silica gel; 3:2, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 2.20 g (100%) del alcohol **112**, como un sólido blanco.

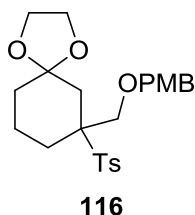
TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 3:2) 0.25; p.f.: 122-123 °C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 5H), 3.10 (dd, *J* = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.06 – 1.65 (m, 7H), 1.54 – 1.33 (m, 1H), RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 145.2, 131.4, 130.3, 129.6, 108.0, 67.3, 64.7, 64.0, 60.7, 34.0, 33.6, 24.4, 21.6, 18.9.



Cloruro de 4-metoxibencilo²⁰

Una solución del alcohol 4-metoxibencílico **115** (0.9 g, 0.8 mL, 6.5 mmol) en 9.0 mL de DMF anhidra, contenida en un matraz redondo tipo Schlenk, se enfrió a 0 °C antes de agregar Et₃N (1.0 mL, 0.73 g, 7.2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.7 mL, 1.04 g, 9.0 mmol). La reacción se agitó 3 h a temperatura ambiente. Enseguida, la mezcla de reacción se diluyó con 10 mL de DMF anhidra, y se adicionó además LiCl (1.11 g, 26.0 mmol) en 4 porciones. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. Posteriormente, la mezcla se concentró a vacío y el residuo aceitoso se disolvió en 30 mL de EtOAc, lavando con 50 mL de salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (4.0 x 7.5 cm de silica gel; 95:5, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 320 mg (31%) del cloruro de 4-metoxibencilo, como un aceite incoloro.

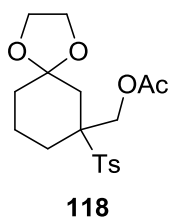
TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 95:5) 0.55; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 130.0, 129.6, 114.0, 55.2, 46.3.



7-(((4-metoxibenzoil)oxi)metil)-7-tosil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (116)

A una solución del alcohol **112** (610 mg, 1.87 mmol) en THF (18 mL) se adicionó NaH (60% en aceite mineral, 100 mg, 2.5 mmol) y *n*-Bu₄NI (40 mg, 0.11 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó 20 min antes de agregar gota a gota el cloruro de *p*-metoxibencilo (310 mg, 1.98 mmol), permitiendo su agitación durante 48 h. Posteriormente, la reacción se diluyó cuidadosamente con una solución saturada de NH₄Cl, removiendo el THF a vacío, y se extrajo la fase acuosa con DCM (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (3.0 x 9.0 cm de silica gel; 7:3, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 674 mg (81%) del éter **116**, como un aceite amarillo.

TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 7:3) 0.30; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.99 – 3.70 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.12 – 1.52 (m, 8H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) 158.9, 143.9, 134.7, 130.2, 129.9, 128.9, 128.7, 113.3, 108.2, 72.4, 68.5, 67.9, 64.5, 63.9, 55.2, 34.5, 32.9, 24.9, 21.5, 19.4.

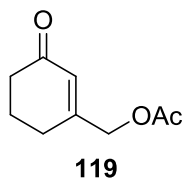


(7-tosil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-il)metil acetato (118)

A una solución del alcohol **112** (230 mg, 0.7 mmol) en THF (2.0 mL) se adicionó anhídrido acético (0.1 mL, 108 mg, 1.1 mmol), Et₃N (0.15 mL, 109 mg, 1.1 mmol) y DMAP (10 mg, 0.09 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó por 2 h, y después se diluyó con 25 mL de DCM. La fase orgánica se lavó con una solución de HCl (1.0 M), extrayendo la fase acuosa con DCM (2x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, filtró y concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (3.0 x 7.0 cm de silica gel; 65:35, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 256 mg (99%) del acetato **118**, como un aceite incoloro.

TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 3:2) 0.38; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.53 (dd, *J* = 85.4, 13.1 Hz, 2H), 4.00 – 3.76 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.99 – 1.47 (m, 7H), 1.76 (s, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 144.6, 133.7, 130.1, 129.2, 107.8, 66.7, 64.6, 63.9, 61.4, 34.1, 33.4, 24.7, 21.4, 20.3, 18.9.

Sección experimental



(3-oxociclohex-1-en-1-il)metil acetato (119)

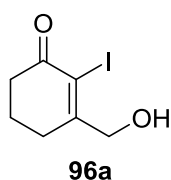
Una solución del dioxolano **118** (256 mg, 0.69 mmol) en MeCN (6.5 mL) se enfrió a 0 °C antes de adicionar HF acuoso (48%, 0.55 mL, 264 mg, 13.2 mmol) en una sola porción. Se permitió llegar a la temperatura ambiente de forma gradual, agitando la reacción 24 h. Después, la suspensión resultante se neutralizó cuidadosamente con una solución concentrada de NaHCO₃ a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (3.0 x 9.0 cm de silica gel; 65:35, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 74 mg (64%) de la ciclohexenona **119**, como un aceite incoloro.

119: TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 1:1) 0.53; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.02 (p, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.68 (q, *J* = 0.8 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.1, 6.6, 6.2 Hz, 2H), 2.29 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (dt, *J* = 12.5, 6.3 Hz, 2H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 199.0, 170.2, 158.3, 124.4, 64.9, 37.5, 26.1, 22.2, 20.6.

Procedimientos generales para la α-yodación de las ciclohexenonas.

Procedimiento A) La ciclohexenona correspondiente (1.0 equiv) se disolvió en una mezcla THF/H₂O (1:1), a una concentración 1.6 M, y se agitó a 0 °C por 5 min. Después, se adicionó K₂CO₃ (1.2 equiv), seguido de DMAP (0.2 equiv). La coloración de la mezcla de reacción paso por una transición de varios colores. Se permitió la agitación de la reacción 10 min antes de agregar I₂ (1.2 equiv) en una sola porción, obteniendo una solución negra la cual se agitó a temperatura durante 16 h. Posteriormente, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con una solución de HCl (1 M), una solución saturada de Na₂S₂O₃ y salmuera (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío.

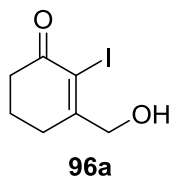
Procedimiento B) A una solución de yodo (1.0 equiv) y piridina (2.2 equiv) en DCM (1.0 M), se adicionó PhI(OCOFCF₃)₂ (1.0 equiv) a temperatura ambiente y se agitó por 20 min antes de adicionar a goteo lento una solución de la ciclohexenona correspondiente (1.0 equiv) en DCM (1.33 M). Se agitó la mezcla de reacción por 24 h. A continuación, se adicionó una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó posteriormente con una solución saturada de Na₂S₂O₃ y salmuera (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío.



3-(hidroximetil)-2-yodociclohex-2-en-1-ona (96a)

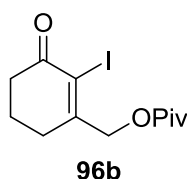
Se aplicó el procedimiento **A** a la ciclohexenona **95** (33 mg, 0.26 mmol) en 2.0 mL de disolvente, empleando 44 mg de K₂CO₃ (0.31 mmol), 7 mg de DMAP (0.05 mmol) y 80 mg de I₂ (0.32 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cc (2.0 x 7.0 cm de silica gel; 1:1, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 4 mg (6%) de la 2-yodoenona **96a**, como un sólido blanco.

Sección experimental



Se aplicó el procedimiento **B** a la ciclohexenona **95** (1.0 g, 7.93 mmol), empleando 2.01 g de I_2 (7.93 mmol), 1.4 mL de piridina (1.375 g, 17.38 mmol), 3.41 g de $PhI(OCOCF_3)_2$ (7.93 mmol) y 35 mg de BHT en DCM (9.0 mL). El crudo de la reacción se purificó por cc (5.0 x 8.0 cm de silica gel; 3:2, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 1.075 g (54%) de la 2-yodoenona **96a**, como un sólido blanco.

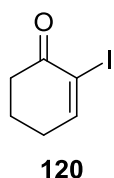
TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 1:1) 0.43; p.f.: 79-81 °C (descomposición); RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.49 (s, 2H), 2.78 – 2.58 (m, 4H), 2.11 (s, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 2H); RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.0, 167.4, 104.0, 71.5, 37.0, 29.9, 22.1.



(2-yodo-3-oxociclohex-1-en-1-il)metil pivalato (**96b**)

Se aplicó el procedimiento **B** a la ciclohexenona **94** (100 mg, 0.48 mmol), empleando 121 mg de I_2 (0.48 mmol), 0.1 mL de piridina (98 mg, 1.24 mmol), 205 mg de $PhI(OCOCF_3)_2$ (0.48 mmol) y 5 mg de BHT en DCM (0.5 mL). El crudo de la reacción se purificó por cc (3.0 x 8.0 cm de silica gel; 85:15, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 142 mg (90%) de la 2-yodoenona **96b**, como un sólido amarillo palido.

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 4:1) 0.41; p.f.: 43-44 °C; RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.90 (t, $J = 1.1$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.0, 6.5$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.04 (p, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.26 (s, 9H); RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 191.3, 177.7, 162.9, 105.3, 71.9, 38.9, 36.7, 29.5, 27.1, 22.0.

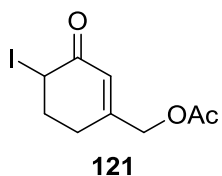


2-yodociclohex-2-en-1-ona (**120**)

Se aplicó el procedimiento **A** a la ciclohex-2-en-1-ona **35** (300 mg, 3.1 mmol) en 18 mL de disolvente, empleando 518 mg de K_2CO_3 (3.7 mmol), 78 mg de DMAP (0.6 mmol) y 955 mg de I_2 (3.8 mmol). El crudo de la reacción se purificó por cc (3.5 x 10.0 cm de silica gel; 9:1, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 569 mg (81%) de la 2-yodoenona **120**, como un sólido amarillo pálido.

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 4:1) 0.51; p.f.: 42-44 °C; RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.67 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.46 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.10 (p, $J = 6.1$ Hz, 2H); RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 192.2, 159.5, 103.6, 37.1, 29.8, 22.7.

Sección experimental



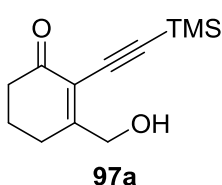
(4-yodo-3-oxociclohex-1-en-1-il)metil acetato (121)

Una solución de la ciclohexenona **119** (70 mg, 0.42 mmol) en DCM (2.0 mL), protegida de la luz, se enfrió a 0 °C antes de gotear lentamente la solución de monoyoduro de yodo (1.0 M, 1.1 mL, 179 mg, 1.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 17 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C para adicionar Et₃N (0.15 mL, 112 mg, 1.1 mmol). Después de 10 min de agitación, la reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (2.0 x 12.0 cm de sílica gel; 75:25, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 30 mg (25%) de la yodociclohexenona **121**, como un aceite amarillo pálido.

TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 7:3) 0.35; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.07 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 2H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 192.4, 170.1, 157.7, 121.4, 64.6, 32.2, 28.0, 25.1, 20.6.

Procedimiento general para el acoplamiento tipo Sonogashira de 2-yodoenonas con acetilenos terminales.

Bajo una atmósfera de Ar y protegida de la luz, la correspondiente 2-yodoenona (1.0 equiv), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.05 equiv) y CuI (0.1 equiv) se suspendieron en THF, seguido del enfriamiento de la mezcla a 0 °C. Después de 10 min de agitación, se agregó el acetileno correspondiente (2.0 a 2.5 equiv) y DIPA (3.0 a 3.5 equiv). La solución resultante (de amarilla a café oscura) se monitoreo por TLC, permitiendo su gradual calentamiento de 0 °C a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de HCl (0.5 M), y posteriormente con salmuera. Las fases acuosas se extrajeron con DCM dos veces más. Después, la fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. En caso de no purificar el crudo de reacción inmediatamente, éste se filtró a través de una cama de sílica para remover el Pd.

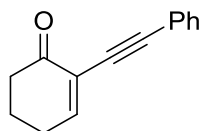


3-(hidroximetil)-2-((trimetilsilil)etnil)ciclohex-2-en-1-ona (97a)

El procedimiento general se adecuó a 300 mg de la 2-yodociclohexenona **96a** (1.19 mmol), 42 mg de PdCl₂(PPh₃)₂ (0.06 mmol), 23 mg de CuI (0.12 mmol), 0.35 mL de etiniltrimetilsilano (243 mg, 2.47 mmol) y 0.4 mL de DIPA (288 mg, 2.85 mmol), en 3.1 mL de THF. La reacción se agitó por 13 h, y el crudo se purificó por cc (3.5 x 8.5 cm de sílica gel; 7:3 a 65:35, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 197 mg (76%) del enino **97a**, como un sólido amarillo pálido.

TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 6:4) 0.36; p.f.: 84-85 °C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (s, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.3, 6.2 Hz, 2H), 1.97 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.20 (s, 9H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 195.8, 169.1, 119.9, 104.3, 96.7, 64.4, 37.4, 27.0, 21.5, -0.2.

Sección experimental

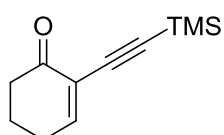


124a

2-(feniletinil)ciclohex-2-en-1-ona (**124a**)

El procedimiento general se adecuó a 430 mg de la 2-yodociclohexenona **120** (1.94 mmol), 69 mg de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 mmol), 37 mg de CuI (0.19 mmol), 0.45 mL de fenilacetileno (418 mg, 4.10 mmol) y 0.8 mL de DIPA (578 mg, 5.71 mmol), en 5.1 mL de THF. La reacción se agitó por 2 h a 0 °C, y el crudo se purificó por cc (4.0 x 10.0 cm de silica gel; 86:14, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 334 mg (88%) del enino **124a**, como un sólido amarillento.

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 4:1) 0.41; p.f.: 104-106 °C; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (ddd, J = 5.5, 3.0, 1.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.31 (dp, J = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 2.69 – 2.44 (m, 4H), 2.06 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 2H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 154.2, 131.8, 128.4, 128.2, 125.3, 122.8, 92.0, 83.7, 38.1, 26.5, 22.4.



124b

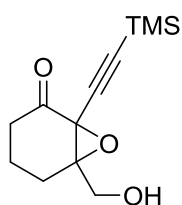
2-((trimetilsilil)etinil)ciclohex-2-en-1-ona (**124b**)

El procedimiento general se adecuó a 1.5 g de la 2-yodociclohexenona **120** (6.76 mmol), 190 mg de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.27 mmol), 130 mg de CuI (0.68 mmol), 1.2 mL de etiniltrimetilsilano (834 mg, 8.49 mmol) y 2.9 mL de DIPA (2.09 g, 20.7 mmol), en 18.0 mL de THF. La reacción se agitó por 2 h a 0 °C, y el crudo se purificó por cc (5.0 x 8.0 cm de silica gel; 9:1, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 1.0324 g (80%) del enino **124b**, como un sólido ligeramente naranja.

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 4:1) 0.44; p.f.: 99-100 °C; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 2.58 – 2.31 (m, 4H), 2.00 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 2H), 0.20 (s, 9H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 195.3, 155.3, 125.2, 99.1, 97.4, 38.0, 26.4, 22.3, -0.1.

Procedimiento general para la epoxidación con H_2O_2 .

Una solución del enino correspondiente (1.0 equiv) y TBAB (0.3 equiv) en DCM, se enfrió a 0 °C antes de agregar H_2O_2 (3.0 – 5.0 equiv, 50% en agua) y NaOH (0.25 – 3.0 equiv, 2 M). La mezcla resultante se agitó a 0 °C, monitoreando el avance por medio de TLC. Al término de la reacción, ésta se diluyó con DCM, lavando consecutivamente la fase orgánica con una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, una solución de HCl (0.5 M) y salmuera. Cada fase acuosa se extrajo dos veces más. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 o Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío.



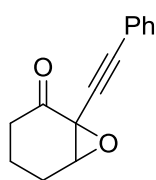
98a

6-(hidroximetil)-1-((trimetilsilil)etinil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (**98a**)

El procedimiento general se adecuó a 42 mg de la ciclohexenona **97a** (0.19 mmol), 20 mg de TBAB (0.06 mmol), 48 mg de H_2O_2 (0.70 mmol, 50%) y 20 μL de la solución 2.0 M de NaOH (1.6 mg, 0.04 mmol), en 1.2 mL de DCM. La reacción se agitó por 5 h a 0 °C, y el crudo se purificó por cc (2.0 x 10.0 cm de silica gel; 7:3, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 34 g (76%) del epóxido **98a**, como un aceite incoloro.

Sección experimental

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 3:2) 0.48; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.59 (dt, $J = 17.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.35 (dt, $J = 15.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.21 – 2.02 (m, 3H), 1.87 (dtd, $J = 13.8, 10.2, 5.1$ Hz, 1H), 1.70 (dtd, $J = 13.5, 10.9, 5.2$ Hz, 1H), 0.19 (s, 9H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200.1, 95.9, 95.6, 70.7, 65.4, 58.5, 36.0, 23.8, 17.3, -0.4.



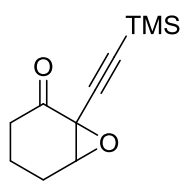
125a

1-(feniletinil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (125a)

El procedimiento general se adecuó a 100 mg de la ciclohexenona **124a** (0.51 mmol), 50 mg de TBAB (0.16 mmol), 0.1 mL de H_2O_2 (60 mg, 1.76 mmol, 50%) y 65 μL de la solución 2.0 M de NaOH (5.0 mg, 0.13 mmol), en 3.0 mL de DCM. La reacción se agitó por 5 h a 0 °C, y el crudo se purificó por cc (2.0 x 10.0 cm de sílica gel; 85:15, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 93 mg (86%) del epóxido

125a, como un sólido beige.

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 4:1) 0.42; p.f.: 52-54 °C; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 3.88 (ddd, $J = 2.4, 1.7, 0.6$ Hz, 1H), 2.62 (dddd, $J = 17.1, 5.5, 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 2.34 – 2.24 (m, 1H), 2.22 – 1.83 (m, 3H), 1.77 – 1.64 (m, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200.4, 132.1, 129.0, 128.2, 121.5, 86.5, 82.2, 64.6, 54.2, 36.2, 22.9, 17.5; MS (DART $^+$) m/z (% intensidad relativa, ion): 213 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$); HRMS (ESI $^+$): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2^+$ 213.0916, encontrado 213.0915.



125b

1-((trimetilsilil)etinil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (125b)

El procedimiento general se adecuó a 100 mg de la ciclohexenona **124b** (0.52 mmol), 51 mg de TBAB (0.16 mmol), 0.1 mL de H_2O_2 (60 mg, 1.76 mmol, 50%) y 75 μL de la solución 2.0 M de NaOH (6.0 mg, 0.15 mmol), en 3.1 mL de DCM. La reacción se agitó por 5 h a 0 °C, y el crudo se purificó por cc (2.0 x 10.0 cm de sílica gel; 91:9, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 105 mg (97%) del epóxido

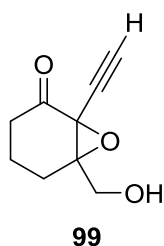
125b, como un sólido blanco.

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 4:1) 0.64; p.f.: 29-30 °C; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.80 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.58 (dt, $J = 16.9, 5.0$ Hz, 1H), 2.27 (dtd, $J = 14.5, 4.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.19 – 1.78 (m, 3H), 1.70 (ddt, $J = 11.0, 8.0, 5.3$ Hz, 1H), 0.20 (s, 9H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200.1, 97.9, 92.7, 64.5, 53.7, 36.2, 22.8, 17.4, -0.4; MS (DART $^+$) m/z (% intensidad relativa, ion): 209 (44, $[\text{M} + \text{H}]^+$); HRMS (ESI $^+$): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Si}^+$ 209.0998, encontrado 209.0997.

Procedimiento general para la desprotección del alquino terminal.

Una solución del correspondiente silano (1.0 equiv) en THF se enfrió a 0 °C, y se agitó por 10 min previo al goteo lento de una solución de TBAF (1.0 M en THF, 1.1 equiv), en aproximadamente 5 min. La mezcla se agitó un total de 10 – 15 min a 0 °C, monitoreando el avance por TLC. Posteriormente, se adicionó salmuera a la mezcla de reacción y se extrajo tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío.

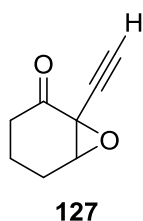
Sección experimental



1-etinil-6-(hidroximetil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (**99**)

El procedimiento general se adecuó a 32 mg del silano **98a** (0.13 mmol) y 0.15 mL de TBAF (39 mg, 0.15 mmol, 1 M) en 1.0 mL de THF. La reacción se agitó por 10 min a 0 °C, y el crudo se purificó por cc (2.0 x 7.0 cm de silica gel; 3:2, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 22 mg (98%) del alquino **99**, como un aceite incoloro.

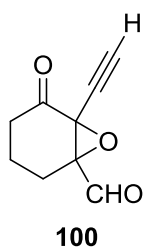
TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 3:2) 0.28; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.95 (s, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.39 (dt, $J = 15.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.30 – 2.08 (m, 3H), 1.91 (ddq, $J = 20.5, 10.2, 5.1$ Hz, 1H), 1.76 (ddq, $J = 13.7, 11.0, 5.6$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200.3, 77.7, 74.9, 70.6, 65.2, 58.3, 35.8, 23.7, 17.2; MS (DART $^+$) m/z (% intensidad relativa, ion): 167 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$); HRMS (ESI $^+$): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3^+$ 167.0708, encontrado 167.0711.



1-etinil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (**127**)

El procedimiento general se adecuó a 50 mg del silano **125b** (0.24 mmol) y 0.25 mL de TBAF (66 mg, 0.25 mmol, 1 M) en 1.4 mL de THF. La reacción se agitó por 15 min a 0 °C, y el crudo se purificó por cc (2.0 x 7.0 cm de silica gel; 85:15, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 16 mg (50%) del alquino **127**, como un aceite incoloro.

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 85:15) 0.30; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3.83 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.61 (dt, $J = 17.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.29 (dtd, $J = 15.0, 5.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.23 – 1.83 (m, 3H), 1.71 (dp, $J = 13.4, 5.3$ Hz, 1H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200.3, 76.9, 75.1, 64.0, 53.5, 36.0, 22.8, 17.4; MS (DART $^+$) m/z (% intensidad relativa, ion): 137 (100, $[\text{M} + \text{H}]^+$); HRMS (ESI $^+$): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2^+$ 137.0603, encontrado 137.0599.



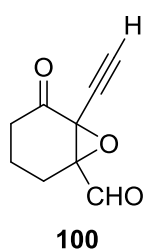
6-etinil-5-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-1-carbaldehído (**100**)

Oxidación con TPAP/NMO

Bajo atmósfera inerte, el alcohol **99** (20 mg, 0.12 mmol) y mallas moleculares de 4 Å (35 mg) se suspendieron en 1.0 mL de DCM a temperatura ambiente, antes de la rápida adición de NMO (20 mg, 0.17 mmol). Después de 10 min de agitación, a la suspensión amarilla se agregó el TPAP (4 mg, 0.01 mmol), observándose un cambio en la coloración de la mezcla de reacción de verde a negro. La reacción se monitoreó por TLC, permitiendo su agitación por 24 h. Al término de este tiempo, la reacción se diluyó con 20 mL EtOAc y se filtró a través de una cama de sílica gel (2.0 x 1.2 cm), lavándola adicionalmente con 50 mL de EtOAc. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por cc (2.0 x 10.0 cm de silica gel; 65:35, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 5.0 mg (32%) del aldehído **100**, como un aceite amarillo pálido.

Sección experimental

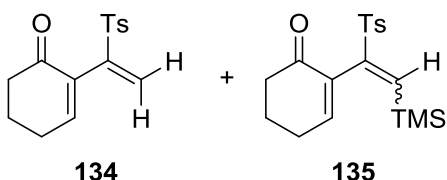
6-etinil-5-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-1-carbaldehído (**100**)



Oxidación con PCC/NH₄Cl

Una suspensión de PCC (42 mg, 0.19 mmol), NH₄Cl (21 mg, 0.27 mmol) y mallas moleculares de 4 Å (53 mg) en 2.9 mL de DCM, se enfrió a 0 °C antes de gotear lentamente una solución del alcohol **99** (18 mg, 0.11 mmol) en 1.2 mL de DCM en un tiempo aproximado de 10 min. Después de 10 min de agitación, se permitió alcanzar la temperatura ambiente. Después de 5 h de reacción se agregó 24 mg de PCC (0.11 mmol), permitiendo su agitación durante 18 h. Enseguida, se diluyó la reacción con DCM y se filtró a través de una cama de celita. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cc (2.0 x 12.0 cm de silica gel; 65:35, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 9.0 mg (53%) del aldehído **100**, como un aceite amarillo pálido.

100: TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 3:2) 0.45; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.68 (dt, *J* = 17.7, 5.6 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 15.4, 9.4, 5.8 Hz, 1H), 2.31 – 2.15 (m, 2H), 1.99 – 1.75 (m, 2H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 197.3, 195.8, 79.5, 72.9, 69.6, 56.4, 35.7, 20.0, 17.3; MS (DART⁺) *m/z* (% intensidad relativa, ion): 165 (74, [M + H]⁺); HRMS (ESI⁺): [M + H]⁺ calculado para C₉H₉O₃⁺ 165.0552, encontrado 165.0547.

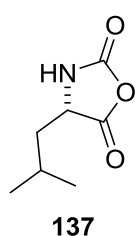


2-(1-tosilvinil)ciclohex-2-en-1-ona (**134**) y 2-(1-tosil-2-(trimetilsilil)vinil)ciclohex-2-en-1-ona (**135**)

A una suspensión de *p*-toluensulfonato de sodio (140 mg, 0.79 mmol) en 1.5 mL de EtOH, se adicionó AcOH glacial (46 mg, 0.77 mmol) y la ciclohexenona **124b** (100 mg, 0.52 mmol) en una sola porción. La reacción se agitó 22 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se neutralizó con 15 mL de una solución saturada de NaHCO₃, seguido de su extracción con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (2.0 x 10.0 cm de silica gel; 7:3, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 86 mg (60%) de la vinilsulfona **134** y 24 mg (13%) de la vinilsulfona **135**, como un aceite incoloro y un sólido blanco respectivamente.

134: TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 7:3) 0.24; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 2.45 (dd, *J* = 5.9, 1.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.37 – 2.28 (m, 2H), 1.94 (dt, *J* = 12.5, 6.1 Hz, 2H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 194.9, 152.8, 144.4, 143.6, 135.5, 132.0, 129.4, 128.4, 128.2, 37.9, 26.2, 22.2, 21.5.

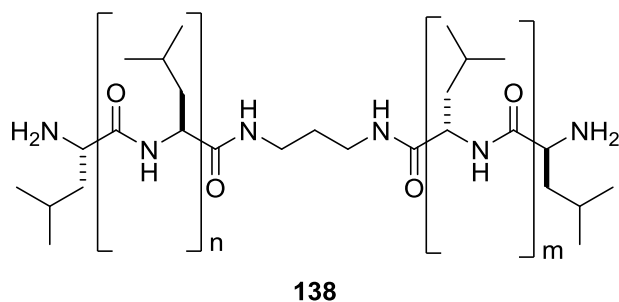
135: TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 7:3) 0.43; p.f.: 108-109 °C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.51 – 2.42 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (dd, *J* = 7.6, 5.8 Hz, 2H), 1.95 (dt, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 2H), 0.06 (s, 9H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 195.0, 153.0, 148.4, 144.2, 142.6, 135.3, 133.6, 129.3, 128.9, 37.9, 26.3, 22.3, 21.6, -1.1.



(S)-4-isobutylloxazolidin-2,5-diona (**137**)

En un matraz de 100 mL, provisto de un condensador, se suspendió *L*-leucinina **136** (3.5 g, 26.68 mmol) en 35 mL de THF a temperatura ambiente, y se goteó lentamente una solución de fosgeno (18% en tolueno, 25 mL, 4.16 g, 42.03 mmol) en aproximadamente 40 min. Enseguida, la reacción se calentó a 40 °C por 6 h, observando la formación gradual de una solución transparente. Posteriormente, la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. La solución amarilla resultante se concentró a vacío para eliminar el exceso tanto del disolvente como del fosgeno remanente (PRECAUCIÓN!). Al alcanzar 1/3 parte del volumen inicial, se adicionaron 20 mL de hexanos. La suspensión así obtenida se agitó por 30 min a 0 °C para después filtrarla, obteniendo un sólido amarillento el cual se recrystalizó de DCM/Hexanos (20 mL, 40 mL), obteniendo 3.63 g (87%) del *N*-carboxianhídrido **137** como un sólido blanco.

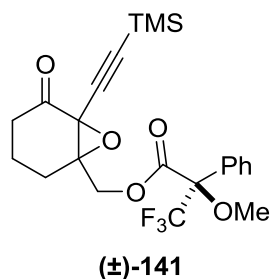
TLC- R_f (DCM/MeOH 4:1) 0.43; p.f.: 70-72 °C; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 1.90 – 1.61 (m, 3H), 1.00 (t, $J = 5.8$ Hz, 6H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 153.2, 56.2, 40.7, 24.9, 22.7, 21.4.



Poli-*L*-leucina (**138**)

En un matraz de 100 mL, provisto de un condensador, se disolvió la oxazolidin-2,5-diona **137** (3.6 g, 22.91 mmol) en 54 mL de tolueno anhidro bajo una atmósfera de Ar a temperatura ambiente. A esta solución se adicionó 1,3-diaminopropano (24 μL , 21.3 mg, 0.29 mmol). Subsecuentemente, la mezcla de reacción se calentó de forma gradual hasta 80 °C en un periodo de 2 h. Durante este tiempo se liberó una gran cantidad de CO_2 . La agitación se mantuvo 1 h más a 80 °C y después se permitió su enfriamiento a 60 °C, temperatura a la cual se agregó 40 mL de MeOH obteniendo una suspensión blanca la cual se agitó 1 h a 60 °C antes ser filtrada. Después de su secado a vacío, se obtuvo 2.37 g de la poli-*L*-leucina **138** como un polvo blanco.

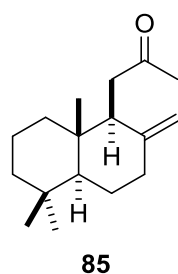
Sección experimental



(2*R*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato de (5-oxo-6-((trimetilsilil)etinil)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-1-il)metilo (141)

A una solución de (*R*)-(+)-MTPA (13 mg, 0.06 mmol) y DMF (2 μ L, 1.9 mg, 0.03 mmol) en 2.2 mL de hexano anhidro, se goteó cloruro de oxalilo (24 μ L, 36 mg, 0.28 mmol) a temperatura ambiente, obteniendo inmediatamente un precipitado blanco. Después de 1 h de agitación, la suspensión se filtró y se concentró a vacío, secando por varios minutos el residuo obtenido. Después, éste último se disolvió en 0.75 mL de CDCl_3 , a cuya solución se adicionó el compuesto **98a** (11 mg, 0.05 mmol), DMAP (1 mg, 0.01 mmol) y Et_3N (20 μ L, 15 mg, 0.14 mmol), permitiendo su agitación por 2 h a t.a. Al término del tiempo mencionado se analizó la mezcla directamente por RMN- ^1H , ^{13}C y ^{19}F .

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 9:1) 0.26; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 – 7.35 (m, 5H), 4.75 – 4.47 (m, 2H), 3.57 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 2.58 (dt, $J = 18.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.24 – 2.04 (m, 2H), 2.00 – 1.72 (m, 2H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 0.21 (d, $J = 3.9$ Hz, 9H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 199.0, 165.9, 131.8, 129.8, 128.5, 127.3, 96.4, 94.9, 67.6, 58.3, 55.5, 35.9, 24.1, 17.0, -0.5; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -71.585 (77879), -71.604 (69655).

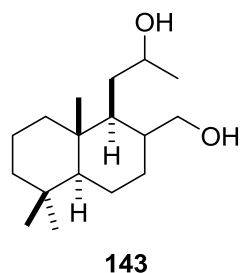


1-((1*S*,4*aS*,8*aS*)-5,5,8*a*-trimetil-2-metilendecahidronaftalen-1-il)propan-2-ona (85)

Una solución de la amida de Weinreb **84** (486 mg, 1.66 mmol) en 10 mL de THF se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ y se agitó 10 min a esta temperatura antes de gotear lentamente MeMgCl (3.0 M en THF, 1.3 mL, 292 mg, 3.9 mmol) en aproximadamente 5 min. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara gradualmente la temperatura ambiente, agitando por 17 h. Enseguida se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ para adicionar 15 mL de una solución saturada de NH_4Cl , y se extrajo la fase acuosa con DCM (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (3.5 x 10.0 cm de silica gel; 95:5, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 407 mg (99%) de la metilcetona **85** como un aceite incoloro.

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 9:1) 0.5; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.74 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 17.2, 10.6$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.41 – 2.34 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.74 (dp, $J = 10.1, 5.0, 2.4, 1.9$ Hz, 1H), 1.60 – 1.04 (m, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.70 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 208.8, 149.0, 106.3, 55.0, 51.5, 41.9, 40.0, 39.1, 38.8, 37.4, 33.5, 33.4, 30.0, 23.9, 21.7, 19.2, 14.5.

Sección experimental

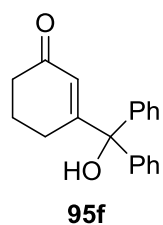


1-((1S,4aS,8aR)-2-(hidroximetil)-5,5,8a-trimetildecahidronaftalen-1-il)propan-2-ol (143)

Una solución de la olefina **85** (50 mg, 0.20 mmol) en 1.0 mL de THF, bajo una atmósfera de Ar, se enfrió a 0 °C y se agitó 15 min a esta temperatura antes de gotear lentamente BMS¹⁸⁴ (30 µL, 24 mg, 0.32 mmol) en aproximadamente 5 min. Se permitió el calentamiento gradual de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, así como su agitación durante 16 h.

Enseguida, la reacción se enfrió a -78 °C y después de 10 min de agitación se agregó NaOH [3.0 M] (0.14 mL, 16.8 mg, 0.42 mmol). Posteriormente, se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agregó H₂O₂ (50%, 0.29 mL, 174 mg, 5.1 mmol) (NOTA: la adición de un exceso de NaOH conllevará a la degradación exotérmica de H₂O₂). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se permitió su agitación durante 16 h. Finalmente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 15 mL de AcOEt, lavando la fase orgánica con 10 mL de una solución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (2.0 x 10.0 cm de silica gel; 3:2, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 21 mg (39%) del diol **143** como un sólido blanco.

143: TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 3:2) 0.25; p.f.: 180-182 °C; RMN-¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 3.83 (tt, *J* = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 3.64 – 3.57 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* = 9.8, 5.6 Hz, 1H), 3.41 (dt, *J* = 12.4, 6.5 Hz, 2H), 1.68 – 1.25 (m, 14H), 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.97 – 0.92 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.73 (s, 3H); RMN-¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ 65.0, 61.3, 57.5, 49.5, 42.9, 40.5, 39.8, 38.3, 35.9, 33.9, 33.9, 25.3, 21.9, 19.3, 18.5, 16.3, 14.5.



3-(hidroxidifenilmetil)ciclohex-2-en-1-ona (95f)

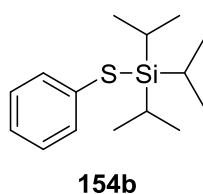
Una mezcla de ciclohexenona **35** (50 mg, 0.52 mmol) y 1-trimetilsililbenzotriazol (0.1 mL, 99 mg, 0.52 mmol) se agitó sin disolvente bajo una atmósfera de Ar por 30 min a temperatura ambiente. El sólido blanco formado se disolvió en 1.5 mL de THF anhidro y la solución obtenida se enfrió a -78 °C y se agitó por 10 min antes de agregar una solución de benzofenona (104 mg, 0.57 mmol) en 0.5 mL de THF. Esta mezcla se agitó por 10 min antes de gotear lentamente LDA (1 M en THF, 0.62 mL, 66 mg, 0.62 mmol) en un tiempo de 5 min. Con la adición de la base se observa un cambio de la coloración de la reacción hasta obtener finalmente una solución amarilla transparente. Después de 2 h de agitación a -78 °C, la reacción se detuvo con la adición de 10 mL de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (15 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de la reacción se purificó por cc (2.0 x 10.0 cm de silica gel; 75:25, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 68 mg (47%) de la ciclohexenona **95f** como un sólido blanco.

TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 75:25) 0.32; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.22 (m, 10H), 5.95 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.41 – 2.27 (m, 4H), 1.96 (tt, *J* = 12.8, 5.7 Hz, 2H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 200.4, 168.0, 143.3, 128.2, 127.9, 127.5, 127.1, 82.6, 37.5, 26.9, 22.9.

Sección experimental

Procedimiento general para síntesis de los fenil(trialquilil)sulfuros (**154**)¹⁵⁸

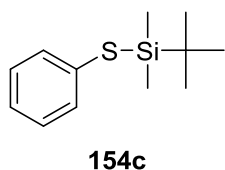
Bajo condiciones anhidras, y una atmósfera de N₂, una solución de tiofenol **153** (1.0 equiv) y el correspondiente cloruro de trialquilililo (1.1 equiv) en THF [1.95 M] se agitó 10 min a temperatura ambiente, antes de agregar gota a gota una solución de Et₃N (1.20 equiv) en THF [2.37 M]. Se debe observar la formación inmediata del clorhidrato de trietilamonio como un sólido blanco. Después de agitar la suspensión por 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una cama de celita a vacío, lavando el sólido con 10 mL de THF. El filtrado obtenido se lavó con 10 mL de una solución al 10% de KOH para eliminar el exceso de **153**. Después, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El crudo obtenido presentó una alta pureza por lo que se empleó en la siguiente reacción sin purificar.



Triisopropil(feniltio)silano (**154b**)

El procedimiento general se aplicó a 1.0 mL de tiofenol **153** (1.073 g, 9.74 mmol), 2.3 mL de TIPSCI (2.072 g, 10.75 mmol) en 5.0 mL de THF. Por otro lado, se preparó una solución de la base la cual consistió en 1.65 mL de Et₃N (1.198 g, 11.84 mmol) en 5.0 mL de THF. A partir de la reacción se obtuvo 2.067 g (80%) del sililtioéter **154b** como un aceite amarillo pálido el cual se utilizó sin purificar.

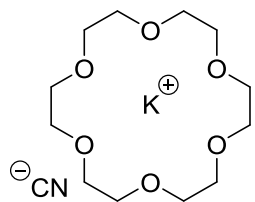
TLC-R_f (Hexanos 100%) 0.62; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 1.25 (ddd, *J* = 15.6, 13.0, 7.1 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 18H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 135.4, 131.5, 128.5, 126.6, 18.4, 13.1.



Tert-butildimetil(feniltio)silano (**154c**)

El procedimiento general se aplicó a 1.0 mL de tiofenol **153** (1.073 g, 9.74 mmol), 1.62 g de TBDMSCI (10.75 mmol) en 5.0 mL de THF. Por otro lado, se preparó una solución de la base la cual consistió en 1.65 mL de Et₃N (1.198 g, 11.84 mmol) en 5.0 mL de THF. A partir de la reacción se obtuvo 1.173 g (54%) del sililtioéter **154c** como un aceite incoloro el cual se utilizó sin purificar.

TLC-R_f (Hexanos 100%) 0.55; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 3H), 0.80 (s, 9H), -0.00 (s, 6H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 135.6, 131.5, 128.6, 126.8, 26.4, 19.0, -3.3.



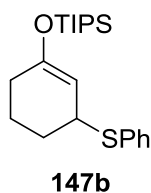
Complejo KCN/18-corona-6^{157,159}

Bajo atmósfera de N₂ se agregaron 250 mg de KCN (3.84 mmol) en 40 mL de MeOH anhidro y la suspensión se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Enseguida, se adicionó 1.015 g del éter 18-corona-6, agitando la mezcla por 10 min. Finalmente se concentró el disolvente a vacío, y el sólido así obtenido se secó a alto vacío por 30 min a temperatura ambiente, obteniendo 1.26 g del complejo de KCN como un polvo blanco.

Sección experimental

Procedimiento general para síntesis de los 3-feniltio-1-(trialquilsililoxi)ciclohex-1-eno (147)¹⁵⁷

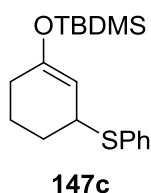
Bajo una atmosfera de N₂, se adicionó el complejo KCN/18-corona-6 a una solución de ciclohexenona **35** (1.0 equiv) y el correspondiente fenil(trialquilsilil)sulfuro **154** (1.0 equiv) en THF [1.6 M]. La mezcla de reacción se agitó 18 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución amarilla resultante se concentró a vacío para eliminar el disolvente, obteniendo un aceite como crudo.



Triisopropil((3-(feniltio)ciclohex-1-en-1-il)oxi)silano (147b)

El procedimiento general se aplicó a 376 mg de ciclohexenona **35** (3.91 mmol), 1.042 g del triisopropil(feniltio)silano **154b** (3.91 mmol) y 12 mg del complejo KCN/18-corona-6 (0.04 mmol) en 2.5 mL de THF. El crudo de la reacción se purificó por cc (4.0 x 10.0 cm de silica gel; 100%, hexanos), obteniendo 847 mg (60%) del fenilsulfuro **147b** como un aceite amarillo pálido.

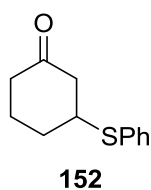
TLC-R_f (Hexanos, 100%) 0.26; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.14 – 1.94 (m, 3H), 1.72 (ddtq, *J* = 27.8, 22.2, 11.6, 5.8, 5.2 Hz, 3H), 1.17 – 0.98 (m, 21H); RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 154.4, 136.4, 131.3, 128.7, 126.4, 103.7, 44.9, 29.8, 28.1, 19.2, 18.0, 12.6.



Tert-butildimetil((3-(feniltio)ciclohex-1-en-1-il)oxi)silano (147c)

El procedimiento general se aplicó a 100 mg de ciclohexenona **35** (1.04 mmol), 233 mg del *tert*-butildimetil(feniltio)silano **154c** (1.04 mmol) y 5.0 mg del complejo KCN/18-corona-6 (0.02 mmol) en 0.8 mL de THF. El crudo de la reacción se purificó por cc (3.0 x 9.0 cm de silica gel; 100%, hexanos), obteniendo 123 mg (37%) del fenilsulfuro **147c** como un aceite incoloro.

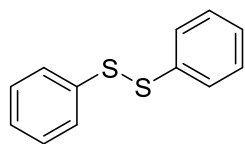
TLC-R_f (Hexanos, 100%) 0.23; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 3H), 4.85 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.71 – 1.43 (m, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 154.2, 136.3, 131.3, 128.8, 126.5, 104.4, 44.8, 29.8, 28.2, 25.6, 19.1, 18.0, -4.4, -4.5.



3-(feniltio)ciclohexan-1-ona (152)

TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 9:1) 0.29; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 3.48 – 3.37 (m, 1H), 2.68 (dd, *J* = 14.3, 4.5 Hz, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 1.72 (tt, *J* = 10.6, 5.4 Hz, 2H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 208.6, 133.1, 132.9, 129.0, 127.7, 47.7, 46.0, 40.8, 31.2, 23.9.

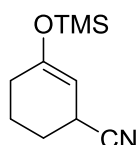
Sección experimental



158

Difenildisulfuro (158)

TLC-R_f (Hexanos, 100%) 0.47; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (dt, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 1H).

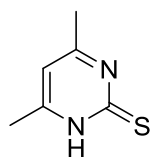


162

3-((trimetilsilil)oxi)ciclohex-2-eno-1-carbonitrilo (162)

Bajo una atmósfera de N₂, se mezcló 0.5 g de ciclohexenona **35** (5.20 mmol) y 70 µL de BF₃·OEt₂ (46%, 37 mg, 0.26 mmol). La solución amarilla resultante se agitó por 20 min a temperatura ambiente antes de adicionar 1.0 mL de TMS-CN **161** (793 mmg, 7.99 mmol) en aproximadamente 10 min. Posteriormente, se colocó una refrigerante al matraz de reacción y la mezcla se calentó a 70 °C, permitiendo su agitación durante 18h. Al término del tiempo, la reacción se enfrió e inmediatamente se purificó por cc (4.0 x 10.0 cm de silica gel; 95:5, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 79 mg (8%) del 1-(ciano)ciclohex-2-eno **162** como un aceite incoloro.

TLC-R_f (Hexanos/EtOAc, 95:5) 0.28; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4.79 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 4H), 0.19 (s, 9H); RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 154.6, 121.9, 98.3, 29.2, 26.2, 26.0, 20.4, 0.2.



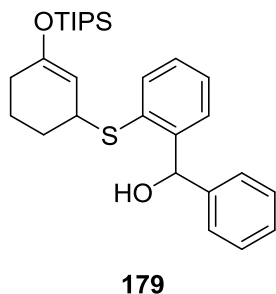
176

4,6-dimetilpirimidin-2(1H)-tiona (176)^{173,174}

A una suspensión de 6.0 g de tiourea (78.8 mmol) en 120 mL de EtOH, se adicionó 9.0 mL de acetilacetona (8.78 g, 87.6 mmol) y 13 mL de HCl concentrado (37%, 5.77 g, 0.16 mol) a temperatura ambiente, observando la formación de una solución amarilla transparente. La mezcla de reacción se calentó temperatura de reflujo por 4 h, observando la obtención de una coloración naranja. Al término de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, observando la precipitación del clorhidrato de la 2-mercapto-4,6-dimetilpirimidina **175** el cual se filtró a vacío por medio de un embudo Buchner. Los cristales amarillentos obtenidos se suspendieron en 15 mL de agua a 40 °C y se ajustó a 5 el pH de la mezcla con una solución acuosa de NaOH al 20%. Enseguida, la mezcla se enfrió a 5 °C y se agitó a esta temperatura por 30 min antes de filtrar el sólido formado. El crudo de la reacción se recrystalizó inmediatamente de MeOH/EtOAc (66-77 °C), obteniendo 5.47 g (50%) de la pirimidin-2(1H)-tiona **176** como pequeñas agujas amarillas.

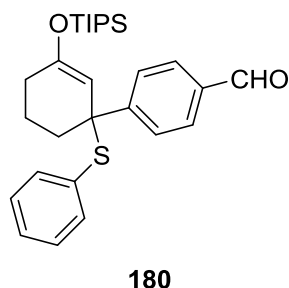
TLC-R_f (MeOH/DCM, 95:5) 0.22; p.f.: 214-216 °C; RMN-¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 13.51 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.27 (s, 6H); RMN-¹³C (75 MHz, (CD₃)₂SO) δ 181.2, 157.3, 109.9, 24.4, 18.3.

Sección experimental



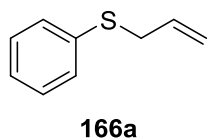
Fenil(2-((3-((triisopropilsilil)oxi)ciclohex-2-en-1-il)tio)fenil)metanol (179)

Aceite incoloro, TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 93:7) 0.30; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 5H), 6.40 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 3H), 1.76 – 1.61 (m, 3H), 1.08 (s, 21H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 145.1, 143.3, 134.3, 132.9, 128.3, 128.2, 127.8, 127.4, 127.3, 127.0, 103.5, 73.4, 46.0, 29.9, 28.0, 19.0, 18.0, 12.6.



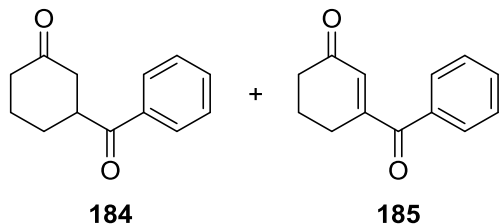
1'-(feniltio)-5'-((triisopropilsilil)oxi)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído (180)

Aceite incoloro, TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 97:3) 0.48; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 5H), 5.49 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.36 (s, 12H), 1.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 192.0, 170.2, 158.4, 138.5, 134.1, 129.7, 127.7, 127.6, 127.5, 126.0, 82.8, 35.0, 31.1, 30.2, 26.0, 21.1.



Alil(fenil)sulfuro (166a)

TLC- R_f (Hexanos, 100%) 0.39; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.24 (m, 5H), 5.88 (ddt, $J = 16.9, 9.9, 6.9$ Hz, 1H), 5.20 – 5.02 (m, 2H), 3.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H); RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 135.9, 133.6, 129.8, 128.8, 126.2, 117.6, 37.2.



3-benzoilciclohexan-1-ona (184) y 3-benzoilciclohex-2-en-1-ona (185)

A una solución de 19 mg de la 3-(hidroxi(fenil)metil)ciclohex-2-en-1-ona **95c** (0.094 mmol) en 1.0 mL de DCM, se adicionó 20 mg de TFA (0.175 mmol) y se permitió su agitación a temperatura ambiente por 48 h. Al término del tiempo mencionado, la reacción se concentró a vacío y el crudo se purificó por cc (2.0 x 10.0 cm de silica gel; 78:22, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 7.2 mg (38%) de la ciclohexan-1-ona **184** y 4.1 mg (22%) de la ciclohex-2-en-1-ona **185**. Se recuperó 6.5 mg de **95c**.

Sección experimental

184: TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 3:2) 0.52; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.82 (ddt, *J* = 11.4, 5.9, 3.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 14.8, 11.1 Hz, 1H), 2.54 – 2.37 (m, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 2H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 210.2, 200.4, 135.3, 133.5, 128.9, 128.4, 45.2, 43.2, 41.0, 28.4, 24.8.

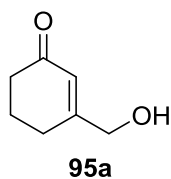
185: TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 3:2) 0.6; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.71 (td, *J* = 6.0, 1.7 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.8, 6.8 Hz, 2H), 2.17 (dt, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 2H); RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 200.1, 197.0, 155.9, 135.6, 133.5, 132.5, 129.6, 128.7, 37.9, 25.6, 22.3.

Procedimiento general para la obtención de las ciclohexenonas 3-sustituídas (95)

Bajo una atmósfera de N₂, el 3-tiofenil-1-(trisisopropilsililo)ciclohex-1-eno **147b** (1 equiv) y HMPA (2.0 – 2.5 equiv) se disolvieron en THF [0.092 M] antes de enfriar la mezcla a -78 °C. Después de 10 min de agitación a esta temperatura, se goteó lentamente *t*-BuLi (1.5 M, 2.0 – 2.5 equiv) en aproximadamente 5 min. Se obtiene una solución café oscura opaca la cual se agitó 30 min a -78 °C. En seguida, se adicionó el correspondiente electrófilo (1.5 - 2.0 equiv) y la mezcla resultante se agitó por 30 min a -78 °C, retirando después el baño de enfriamiento y agitando 2 h más a temperatura ambiente (Nota: se recomienda el monitoreo por TLC para determinar el fin de la reacción). Enseguida, la reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío.

Posteriormente, el crudo se disolvió en THF [0.069 M] y se enfrió a 0 °C antes de adicionar a goteo lento (5 min) el TBAF (1.0 M, 1.25 equiv). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Al término del tiempo, la reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío.

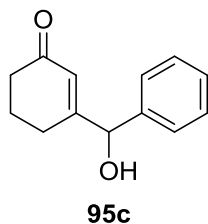
3-(Hidroximetil)ciclohex-2-en-1-ona (95)



El procedimiento general se aplicó a 100 mg del fenilsulfuro **147b** (0.29 mmol), 0.12 mL de HMPA (124 mg, 0.69 mmol), 0.45 mL de *t*-BuLi (1.5 M, 43 mg, 0.675 mmol) y 35 mg de paraformaldehído (1.2 mmol), en 3.0 mL de THF para la reacción de alquilación, y 0.33 mL de TBAF (1.0 M, 86 mg, 0.33 mmol) en 4.0 mL de THF para el proceso de desprotección. El crudo de la reacción se purificó por cc (2.0 x 8.0 cm de silica gel; 3:7, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 4 mg (12%) de la ciclohexenona **95a** como un aceite amarillo pálido.

TLC-R_f (Hexanos/EtOAc 3:7) 0.27; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6.15 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.42 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.04 (p, *J* = 14.9, 6.9, 6.2 Hz, 2H); RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 199.2, 166.9, 123.3, 65.0, 37.8, 26.1, 22.5.

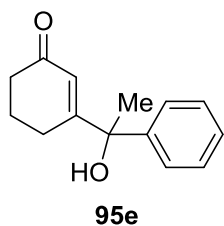
Sección experimental



3-(hidroxi(fenil)metil)ciclohex-2-en-1-ona (95c)

El procedimiento general se aplicó a 105 mg del fenilsulfuro **147b** (0.29 mmol), 0.10 mL de HMPA (103 mg, 0.58 mmol), 0.4 mL de *t*-BuLi (1.5 M, 38 mg, 0.60 mmol) y 60 μ L de benzaldehído (63 mg, 0.59 mmol), en 3.5 mL de THF para la reacción de alquilación, y 0.36 mL de TBAF (1.0 M, 95 mg, 0.36 mmol) en 4.0 mL de THF para el proceso de desprotección. El crudo de la reacción se purificó por cc (2.0 x 10.0 cm de silica gel; 55:45, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 41 mg (71%) de la ciclohexenona **95c** como un aceite amarillo pálido.

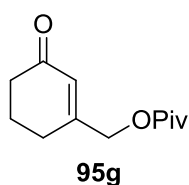
TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 3:2) 0.23; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.30 (m, 5H), 6.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.38 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.15 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.93 (dq, J = 12.2, 7.0, 6.3 Hz, 2H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200.0, 165.0, 140.4, 128.9, 128.6, 126.8, 124.0, 76.7, 37.8, 25.9, 22.6.



3-(1-hidroxi-1-feniletil)ciclohex-2-en-1-ona (95e)

El procedimiento general se aplicó a 100 mg del fenilsulfuro **147b** (0.28 mmol), 0.12 mL de HMPA (124 mg, 0.69 mmol), 0.45 mL de *t*-BuLi (1.5 M, 43 mg, 0.68 mmol) y 70 μ L de acetofenona (72 mg, 0.60 mmol), en 3.0 mL de THF para la reacción de alquilación, y 0.33 mL de TBAF (1.0 M, 86 mg, 0.33 mmol) en 4.0 mL de THF para el proceso de desprotección. El crudo de la reacción se purificó por cc (2.0 x 10.0 cm de silica gel; 65:35, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 35 mg (58%) de la ciclohexenona **95e** como un aceite amarillo pálido.

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 67:33) 0.28; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.28 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 2.37 (t, J = 6.6, 6.2 Hz, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.87 (p, J = 6.1, 5.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 200.5, 168.6, 144.2, 128.6, 127.7, 125.3, 123.6, 76.4, 37.6, 27.5, 25.9, 23.0.

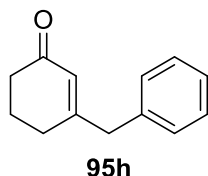


(3-oxociclohex-1-en-1-il)metilpivalato (95g)

El procedimiento general se aplicó a 100 mg del fenilsulfuro **147b** (0.28 mmol), 0.12 mL de HMPA (124 mg, 0.69 mmol), 0.45 mL de *t*-BuLi (1.5 M, 43 mg, 0.68 mmol) y 90 μ L de clorometilpivalato (94 mg, 0.62 mmol) en 3.0 mL de THF para la reacción de alquilación, y 0.33 mL de TBAF (1.0 M, 86 mg, 0.33 mmol) en 4.0 mL de THF para el proceso de desprotección. El crudo de la reacción se purificó por cc (2.0 x 10.0 cm de silica gel; 4:1, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 35 mg (60%) de la ciclohexenona **95g** como un aceite amarillo pálido.

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 4:1) 0.28; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6.02 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.43 (t, J = 6.0, 5.5 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 6.5, 5.5 Hz, 2H), 2.05 (q, J = 10.5, 5.1 Hz, 2H), 1.25 (s, 9H); RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 199.0, 177.7, 158.7, 124.3, 64.8, 38.9, 37.6, 27.2, 26.3, 22.3.

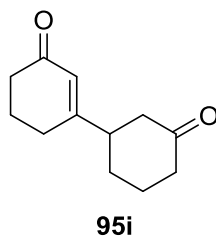
Sección experimental



3-bencilciclohex-2-en-1-ona (**95h**)

El procedimiento general se aplicó a 100 mg del fenilsulfuro **147b** (0.28 mmol), 0.12 mL de HMPA (124 mg, 0.69 mmol), 0.45 mL de *t*-BuLi (1.5 M, 43 mg, 0.68 mmol) y 68 μ L de bromuro de bencilo (98 mg, 0.57 mmol) en 3.0 mL de THF para la reacción de alquilación, y 0.33 mL de TBAF (1.0 M, 86 mg, 0.33 mmol) en 4.0 mL de THF para el proceso de desprotección. El crudo de la reacción se purificó por cc (2.0 x 10.0 cm de silica gel; 4:1, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 26 mg (50%) de la ciclohexenona **95h** como un aceite amarillo pálido.

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 4:1) 0.28; RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.31 (m, 5H), 6.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.94 (p, J = 12.6, 6.1 Hz, 2H); RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 200.1, 165.2, 140.4, 128.8, 128.5, 126.8, 124.0, 76.7, 37.8, 25.9, 22.6.



[1,1'-bi(ciclohexan)]-1-en-3,3'-diona (**95i**)

El procedimiento general se aplicó a 100 mg del fenilsulfuro **147b** (0.28 mmol), 0.12 mL de HMPA (124 mg, 0.69 mmol), 0.45 mL de *t*-BuLi (1.5 M, 43 mg, 0.68 mmol) y 50 μ L de ciclohexenona **35** (50 mg, 0.52 mmol) en 3.0 mL de THF para la reacción de alquilación, y 0.33 mL de TBAF (1.0 M, 86 mg, 0.33 mmol) en 4.0 mL de THF para el proceso de desprotección. El crudo de la reacción se purificó por cc (2.0 x 8.0 cm de silica gel; 55:45, hexanos/acetato de etilo), obteniendo 29 mg (55%) de la ciclohexenona **95i** como un sólido blanco.

TLC- R_f (Hexanos/EtOAc 1:1) 0.36; p.f.: 46-48 $^\circ\text{C}$; RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.58 – 2.37 (m, 5H), 2.36 – 2.28 (m, 4H), 2.16 (ddt, J = 13.0, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 2.02 (dt, J = 12.6, 6.1 Hz, 3H), 1.75 – 1.63 (m, 2H); RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 209.6, 199.7, 166.3, 124.8, 45.9, 45.5, 41.1, 37.5, 29.4, 28.2, 25.2, 22.8.

10.- Conclusiones

Se ha desarrollado el estudio modelo para la funcionalización del anillo C de la escobarina B (**99**), el cual se completó en 10 pasos a partir de la ciclohexenona **35**; una reacción de oxidación adicional permitió generar la funcionalidad presente en la escobarina A (**100**). Los pasos clave de dicha estrategia sintética fueron la introducción de la cadena de hidroximetilo a través de un protocolo de reactividad invertida utilizando a la γ -oxosulfona **92**, así como la reacción de transesterificación enzimática del acetato **119** con Novozym-435.

Sin embargo, no fue posible la inducción asimétrica durante la reacción de epoxidación de la ciclohexenona **97a**. El sistema α,β -insaturado de este intermediario no contiene la alta densidad electrónica requerida por la reacción de epoxidación de Sharpless. En el caso de la reacción de Julia-Colonna, el ion peroxienolato generado no presentó la configuración geométrica necesaria para interaccionar con el inductor quiral, la poli-*L*-leucina **138**.

Respecto a los estudios de actividad biológica, los anillos **99** y **100** demostraron poseer una baja citotoxicidad frente a la prueba de células Vero. No obstante, también exhibieron una nula actividad anti-TB frente a la cepa H37Rv. Por lo tanto, es válido aseverar que el grupo farmacóforo de las escobarinas no está limitado a la funcionalidad del anillo C, y es necesaria alguna otra parte de la estructura restante para detonar su actividad biológica

Por otra parte, se desarrolló también un nuevo protocolo de reactividad invertida para la inserción de electrófilos en la posición 3 de la ciclohexenona. El triisopropil(tiofenil)silano **154** promovió la formación del 3-(feniltio)ciclohex-1-eno **147b**, un nuevo equivalente sintético del homoenolato de la ciclohexenona, en un solo paso. Para llevar a cabo la reacción de α -litiación de **147**, fue trascendental la adición de HMPA. En su ausencia la reacción ácido-base no se llevó a cabo o se obtuvieron productos no deseados. La característica más noble de la metodología fue la regeneración del carbonilo α,β -insaturado por la desprotección del éter de enol y la β -eliminación de tiofenol promovida por TBAF, también en un solo paso. Este nuevo protocolo tiene un gran mérito, ya que permitió la obtención de varias ciclohexenonas 3-sustituídas empleando diferentes tipos de electrófilos como aldehídos, cetonas, halogenuros de alquilo y compuestos α,β -insaturados, alcanzando rendimientos moderados de entre el 50% al 70%. Hay que destacar que esta metodología de reactividad invertida se desarrolló para acortar el número de etapas necesarias para la obtención de la 3-(hidroximetil)ciclohexenona **95**. Sin embargo, al utilizar al paraformaldehído como electrófilo solo se obtuvo un rendimiento del 12%.

11.- Referencias

- (1) Rothschild, B. M.; Martin, L. D.; Lev, G.; Bercovier, H.; Bar-Gal, G. K.; Greenblatt, C.; Donoghue, H.; Spigelman, M.; Brittain, D. *Clinical Infectious Diseases* **2001**, 33, 305.
- (2) Dye, C.; Williams, B. G.; Espinal, M. A.; Raviglione, M. C. *Science* **2002**, 295, 2042.
- (3) Organization, W. H. "Global Tuberculosis Report," 2014.
- (4) W., H. O. "Tuberculosis Fact Sheet," 2002.
- (5) Mitscher, L. A.; Baker, W. *Medicinal Research Reviews* **1998**, 18, 363.
- (6) Keshavjee, S.; Farmer, P. E. *New England Journal of Medicine* **2012**, 367, 931.
- (7) Spigelman, M. K. *Journal of Infectious Diseases* **2007**, 196, S28.
- (8) Tripathi, R. P.; Bisht, S. S.; Ajay, A.; Sharma, A.; Misra, M.; Gupta, M. P. *Current Medicinal Chemistry* **2012**, 19, 488.
- (9) Encarnacion D, R.; Ochoa A, N.; Anthoni, U.; Christophersen, C.; Nielsen, P. H. *Journal of Natural Products* **1994**, 57, 1307.
- (10) Encarnación-Dimayuga, R.; Agúndez-Espinoza, J.; García, A.; Delgado, G.; Molina-Salinas, G. M.; Said-Fernández, S. *Planta Med* **2006**, 72, 757.
- (11) Seebach, D. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1979**, 18, 239.
- (12) Seebach, D.; Corey, E. J. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, 40, 231.
- (13) Corey, E. J. In *Pure and Applied Chemistry* 1967; Vol. 14, p 19.
- (14) Stowell, J. C. *Chemical Reviews* **1984**, 84, 409.
- (15) Werstiuk, N. H. *Tetrahedron* **1983**, 39, 205.
- (16) Hoppe, D. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1984**, 23, 932.
- (17) Meyers, A. I.; Nabeya, A.; Adickes, H. W.; Politzer, I. R. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, 91, 763.
- (18) Meyers, A. I.; Nabeya, A.; Adickes, H. W.; Fitzpatrick, J. M.; Malone, G. R.; Politzer, I. R. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, 91, 764.
- (19) Wittig, G.; Reiff, H. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1968**, 7, 7.
- (20) Corey, E. J.; Erickson, B. W.; Noyori, R. *Journal of the American Chemical Society* **1971**, 93, 1724.
- (21) Oshima, K.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1975**, 48, 1567.
- (22) Reich, H. J.; Clark, M. C.; Willis, W. W. *The Journal of Organic Chemistry* **1982**, 47, 1618.
- (23) Nakai, T.; Shiono, H.; Okawara, M. *Tetrahedron Letters* **1974**, 15, 3625.
- (24) Hirai, K.; Matsuda, H.; Kishida, Y. *Tetrahedron Letters* **1971**, 12, 4359.
- (25) Kondo, K.; Tunemoto, D. *Tetrahedron Letters* **1975**, 16, 1007.
- (26) Kondo, K.; Tunemoto, D. *Tetrahedron Letters* **1975**, 16, 1397.
- (27) Kondo, K.; Saito, E.; Tunemoto, D. *Tetrahedron Letters* **1975**, 16, 2275.
- (28) Fayos, J.; Clardy, J.; Dolby, L. J.; Farnham, T. *The Journal of Organic Chemistry* **1977**, 42, 1349.
- (29) Pohmakotr, M.; Pisutjaroenpong, S. *Tetrahedron Letters* **1985**, 26, 3613.
- (30) Craig, D.; Etheridge, C. J.; Smith, A. M. *Tetrahedron Letters* **1992**, 33, 7445.
- (31) Craig, D.; Etheridge, C. J. *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 7487.
- (32) Bonete, P.; Nájera, C. *Tetrahedron* **1995**, 51, 2763.
- (33) Yoshida, T.; Saito, S. *Chemistry Letters* **1982**, 11, 165.
- (34) Yoshida, T.; Saito, S. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1982**, 55, 3931.
- (35) Färst, A.; Labler, L.; Meier, W. *Helvetica Chimica Acta* **1982**, 65, 1499.
- (36) Masaki, Y.; Nagata, K.; Serizawa, Y.; Kaji, K. *Tetrahedron Letters* **1982**, 23, 5553.

Referencias

- (37) Gypser, A.; Flasche, M.; Scharf, H.-D. *Liebigs Annalen der Chemie* **1994**, 1994, 775.
- (38) Otera, J.; Mandai, T.; Shiba, M.; Saito, T.; Shimohata, K.; Takamori, K.; Kawasaki, Y. *Organometallics* **1983**, 2, 332.
- (39) Nokami, J.; Ono, T.; Kurihara, H.; WaKabayashi, S. *Chemistry Letters* **1982**, 11, 607.
- (40) Inomata, K.; Aoyama, S.-i.; Kotake, H. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1978**, 51, 930.
- (41) Kotake, H.; Inomata, K.; Aoyama, S.-i.; Kinoshita, H. *Chemistry Letters* **1977**, 6, 73.
- (42) Kotake, H.; Inomata, K.; Kinoshita, H.; Aoyama, S.; Sakamoto, Y. *Heterocycles* **1978**, 51, 105.
- (43) Cooper, G. K.; Dolby, L. J. *Tetrahedron Letters* **1976**, 17, 4675.
- (44) Semmelhack, M. F.; Knochel, P.; Singleton, T. *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 5051.
- (45) Cooper, G. K.; Dolby, L. J. *The Journal of Organic Chemistry* **1979**, 44, 3414.
- (46) Iwai, K.; Kosugi, H.; Miyazaki, A.; Uda, H. *Synthetic Communications* **1976**, 6, 357.
- (47) Tanaka, K.; Wakita, H.; Yoda, H.; Kaji, A. *Chemistry Letters* **1984**, 13, 1359.
- (48) De Lombaert, S.; Nemery, I.; Roekens, B.; Carretero, J. C.; Kimmel, T.; Ghosez, L. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 5099.
- (49) Carretero, J. C.; De Lombaert, S.; Ghosez, L. *Tetrahedron Letters* **1987**, 28, 2135.
- (50) Carretero, J. C.; Ghosez, L. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 2059.
- (51) Bonete, P.; Nájera, C. *Tetrahedron Letters* **1992**, 33, 4065.
- (52) Bonete, P.; Najera, C. *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 3202.
- (53) Matthews, W. S.; Bares, J. E.; Bartmess, J. E.; Bordwell, F. G.; Cornforth, F. J.; Drucker, G. E.; Margolin, Z.; McCallum, R. J.; McCollum, G. J.; Vanier, N. R. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, 97, 7006.
- (54) McMurry, J. E.; Melton, J. *The Journal of Organic Chemistry* **1973**, 38, 4367.
- (55) Bakuzis, P.; Bakuzis, M. L. F.; Weingartner, T. F. *Tetrahedron Letters* **1978**, 19, 2371.
- (56) Huang, L.-s.; Sun, G.; Cobessi, D.; Wang, A. C.; Shen, J. T.; Tung, E. Y.; Anderson, V. E.; Berry, E. A. *Journal of Biological Chemistry* **2006**, 281, 5965.
- (57) Patterson, J. W.; McMurry, J. E. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications* **1971**, 488.
- (58) Cristau, H.-J.; Vors, J.-P.; Christol, H. *Synthesis* **1979**, 1979, 538.
- (59) Cristau, H. J.; Chabaud, B.; Niangoran, C. *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48, 1527.
- (60) Cohen, T.; Bennett, D. A.; Mura, A. J. *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, 41, 2506.
- (61) Dolak, T. M.; Bryson, T. A. *Tetrahedron Letters* **1977**, 18, 1961.
- (62) Snieckus, V. *Chemical Reviews* **1990**, 90, 879.
- (63) Cohen, T.; Herman, G.; Falck, J. R.; Mura, A. J. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, 40, 812.
- (64) Evans, D. A.; Hurst, K. M.; Takacs, J. M. *Journal of the American Chemical Society* **1978**, 100, 3467.
- (65) Kozikowski, A. P.; Jung, S. H. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, 51, 3400.
- (66) Kozikowski, A. P.; Jung, S. H. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 3227.
- (67) Lee, P. H.; Cho, M.; Han, I.-S.; Kim, S. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 6975.
- (68) Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, 106, 3368.
- (69) Kim, S.; Lee, P. H. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 5413.
- (70) Kim, S.; Lee, P. H.; Kim, S. S. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **1989**, 10, 218.
- (71) Debal, A.; Cuvigny, T. r. s.; Larcheve`que, M. *Tetrahedron Letters* **1977**, 18, 3187.
- (72) Katritzky, A. R.; Soloduchko, J.; Musgrave, R. P.; Breytenbach, J. C. *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 5491.
- (73) Katritzky, A. R.; Hong, Q.; Yang, Z. *The Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 7947.

Referencias

- (74) Katritzky, A. R.; Yang, Z.; Cundy, D. J. *Aldrichimica Acta* **1994**, 27, 31
- (75) Danishefsky, S. J. *Aldrichimica Acta* **1986**, 19, 59
- (76) Henderson, J. R.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Organic Letters* **2009**, 11, 3178.
- (77) Trost, B. M.; Li, C.-J. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 10819.
- (78) Hollinshead, D. M.; Howell, S. C.; Ley, S. V.; Mahon, M.; Ratcliffe, N. M.; Worthington, P. A. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1983**, 1579.
- (79) Tanis, S. P.; Nakanishi, K. *Journal of the American Chemical Society* **1979**, 101, 4398.
- (80) Toyooka, N.; Nishino, A.; Momose, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 6313.
- (81) Liotta, D.; Barnum, C.; Puleo, R.; Zima, G.; Bayer, C.; Kezar, H. S. *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, 46, 2920.
- (82) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, 97, 5434.
- (83) Chen, L.; Riaz Ahmed, K. B.; Huang, P.; Jin, Z. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52, 3446.
- (84) Kuehne, M. E.; Lambert, B. F. *Organic Syntheses* **1963**, 43, 22
- (85) Campos, J. A.; García-Jiménez, F. *Rev. Soc. Quim. Mex.* **1975**, 19, 93
- (86) Dauben, W. G.; Lorber, M. E.; Fullerton, D. S. *The Journal of Organic Chemistry* **1969**, 34, 3587.
- (87) Stork, G.; Meisels, A.; Davies, J. E. *Journal of the American Chemical Society* **1963**, 85, 3419.
- (88) Rodríguez, A.; Nomen, M.; Spur, B. W.; Godfroid, J.-J. *European Journal of Organic Chemistry* **1999**, 1999, 2655.
- (89) Wolfe, J. F.; Harris, T. M.; Hauser, C. R. *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, 29, 3249.
- (90) Weiler, L. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, 92, 6702.
- (91) Krapcho, A. P.; Weimaster, J. F.; Eldridge, J. M.; Jahngen, E. G. E.; Lovey, A. J.; Stephens, W. P. *The Journal of Organic Chemistry* **1978**, 43, 138.
- (92) Claramunt, R. M.; López, C.; Pérez-Medina, C.; Pinilla, E.; Torres, M. R.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11704.
- (93) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *Journal of the American Chemical Society* **1965**, 87, 1353.
- (94) Heguaburu, V.; Schapiro, V.; Pandolfi, E. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 6921.
- (95) Boukouvalas, J.; Wang, J.-X.; Marion, O.; Ndzi, B. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, 71, 6670.
- (96) Poigny, S.; Nouri, S.; Chiaroni, A.; Guyot, M.; Samadi, M. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66, 7263.
- (97) Duhamel, P.; Hennequin, L.; Poirier, J. M.; Tavel, G.; Vottero, C. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4777.
- (98) Shoji, M.; Imai, H.; Shiina, I.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, 1548.
- (99) Worthy, A. D.; Joe, C. L.; Lightburn, T. E.; Tan, K. L. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132, 14757.
- (100) A. Marshall, J.; M. Yanik, M.; D. Adams, N.; C. Ellis, K.; R. Chobanian, H. *Organic Syntheses* **2005**, 81, 157.
- (101) Beak, P.; Meyers, A. I. *Accounts of Chemical Research* **1986**, 19, 356.
- (102) Beak, P.; Snieckus, V. *Accounts of Chemical Research* **1982**, 15, 306.
- (103) He, Y.; Johansson, M.; Sterner, O. *Synthetic Communications* **2004**, 34, 4153.
- (104) Marco, J. L.; Hueso-Rodríguez, J. A. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 2459.
- (105) Márquez, F.; Llebaria, A.; Delgado, A. *Organic Letters* **2000**, 2, 547.

Referencias

- (106) Smith, A. B.; Friestad, G. K.; Barbosa, J.; Bertounesque, E.; Hull, K. G.; Iwashima, M.; Qiu, Y.; Salvatore, B. A.; Spoons, P. G.; Duan, J. J. W. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 10468.
- (107) Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1978**, *17*, 569.
- (108) Liu, H.; Yan, P.; Li, Y.; Liu, J.; Sun, Q.; Wang, X.; Wang, C. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **2012**, *143*, 1055.
- (109) Taber, D. F.; Berry, J. F. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 8437.
- (110) Pandey, G.; Balakrishnan, M. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 8128.
- (111) Negishi, E.-i.; Tan, Z.; Liou, S.-Y.; Liao, B. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10197.
- (112) Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W.; Wovkulich, P. M.; Uskoković, M. R. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 917.
- (113) Tambar, U. K.; Kano, T.; Zepernick, J. F.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 345.
- (114) Merkushev, E. B.; Simakhina, N. D.; Koveshnikova, G. M. *Synthesis* **1980**, *1980*, 486.
- (115) Shoji, M.; Yamaguchi, J.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 3192.
- (116) Brisbois, R. G.; Wanke, R. A. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: 2001.
- (117) Shoji, M.; Kishida, S.; Takeda, M.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 9155.
- (118) Yao, T.; Zhang, X.; Larock, R. C. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 7679.
- (119) Labsch, S.; Ye, S.; Adler, A.; Neudörfl, J.-M.; Schmalz, H.-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1745.
- (120) Miller, M. W.; Johnson, C. R. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 1582.
- (121) Wang, T.; Shi, S.; Vilhelmsen, M. H.; Zhang, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19*, 12512.
- (122) Cai, C.; Vasella, A. *Helvetica Chimica Acta* **1995**, *78*, 732.
- (123) Moreno-García, P.; Gulcur, M.; Manrique, D. Z.; Pope, T.; Hong, W.; Kaliginedi, V.; Huang, C.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Lambert, C.; Wandlowski, T. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 12228.
- (124) Yang, H.; Zhou, H.; Yin, H.; Xia, C.; Jiang, G. *Synlett* **2014**, *25*, 2149.
- (125) Wang, M.; Xie, Y.; Li, J.; Huang, H. *Synlett* **2014**, *25*, 2781.
- (126) Taniguchi, N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1984.
- (127) Huang, X.; Xu, Q.; Liang, C.-G.; He, Q.-W. *Synthetic Communications* **2002**, *32*, 1243.
- (128) Knight, D. J.; Lin, P.; Whitham, G. H. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1987**, 2707.
- (129) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1987**, 1625.
- (130) Tamaki, M.; Han, G.; Hruby, V. J. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 3593.
- (131) Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, *1994*, 639.
- (132) Yamada, Y. M. A.; Jin, C. K.; Uozumi, Y. *Organic Letters* **2010**, *12*, 4540.
- (133) Taber, D. F.; Bui, G.; Chen, B. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 3423.
- (134) Katsuki, T.; Martin, V. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: 2004.
- (135) Geller, T.; Gerlach, A.; Krüger, C. M.; Militzer, H. C. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 5065.
- (136) Geller, T.; Krüger, C. M.; Militzer, H. C. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 5069.
- (137) Lopez-Pedrosa, J.-M.; Pitts, M. R.; Roberts, S. M.; Saminathan, S.; Whittall, J. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 5073.

Referencias

- (138) Baars, S.; Drauz, K.-H.; Krimmer, H.-P.; Roberts, S. M.; Sander, J.; Skidmore, J.; Zanardi, G. *Organic Process Research & Development* **2003**, *7*, 509.
- (139) a) Geller, T.; Gerlach, A.; Krüger, C. M.; Militzer, H. C. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2006**, *251*, 71; b) Gerlach, A.; Geller, T. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 1247
- (140) Carrea, G.; Colonna, S.; Kelly, D. R.; Lazcano, A.; Ottolina, G.; Roberts, S. M. *Trends in Biotech* **2005**, *23*, 507.
- (141) Kelly, D.; Roberts, S. M. *Chemical Communications* **2004**, 2018.
- (142) Ward, D. E.; Rhee, C. K. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 7165.
- (143) Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A. *Pure and Applied Chemistry* **1998**, *70*, 1129
- (144) Shimizu, T.; Osako, K.; Nakata, T.-i. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 2685.
- (145) de la Torre, M. a. C.; García, I.; Sierra, M. A. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 6351.
- (146) de la Torre, M. C.; García, I.; Sierra, M. A. *Journal of Natural Products* **2002**, *65*, 661.
- (147) Boukouvalas, J.; Wang, J.-X. *Organic Letters* **2008**, *10*, 3397.
- (148) Liu, X.; Cook, J. M. *Organic Letters* **2001**, *3*, 4023.
- (149) Yates, M. H. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 2813.
- (150) Ohkita, M.; Kawai, H.; Tsuji, T. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2002**, 366.
- (151) Magnus, P.; Evans, A.; Lacour, J. *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 2933.
- (152) Magnus, P.; Lacour, J.; Evans, P. A.; Roe, M. B.; Hulme, C. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 3406.
- (153) Magnus, P.; Lacour, J.; Evans, P. A.; Rigollier, P.; Tobler, H. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 12486.
- (154) Bakuzis, P.; Bakuzis, M. L. F. *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46*, 235.
- (155) Cherkauskas, J. P.; Cohen, T. *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57*, 6.
- (156) Ojima, I.; Nihonyanagi, M.; Nagai, Y. *Journal of Organometallic Chemistry* **1973**, *50*, C26.
- (157) Abel, E. W. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1960**, 4406.
- (158) Evans, D. A.; Grimm, K. G.; Truesdale, L. K. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, *97*, 3229.
- (159) Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Grimm, K. G.; Nesbitt, S. L. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99*, 5009.
- (160) Davis, F. A.; Rizvi, S. Q. A.; Ardecky, R.; Gosciniak, D. J.; Friedman, A. J.; Yocklovich, S. G. *The Journal of Organic Chemistry* **1980**, *45*, 1650.
- (161) Evans, D. A.; Truesdale, L. K. *Tetrahedron Letters* **1973**, *14*, 4929.
- (162) Jung, M. E.; Blum, R. B. *Tetrahedron Letters* **1977**, *18*, 3791.
- (163) Stanetty, P.; Koller, H.; Mihovilovic, M. *The Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57*, 6833.
- (164) Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Accounts of Chemical Research* **1974**, *7*, 147.
- (165) Trost, B. M.; Salzmann, T. N. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95*, 6840.
- (166) Paterson, I.; Fleming, I. *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 2179.
- (167) Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 1287.
- (168) Bloch, R.; Abecassis, J.; Hassan, D. *The Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50*, 1544.
- (169) Groutas, W. C.; Jin, Z.; Zhang, H. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: 2001.
- (170) Onaka, M.; Higuchi, K.; Sugita, K.; Izumi, Y. *Chemistry Letters* **1989**, *18*, 1393.
- (171) Utimoto, K.; Obayashi, M.; Shishiyama, Y.; Inoue, M.; Nozaki, H. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 3389.
- (172) Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Carroll, G. L. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1973**, 55.

Referencias

- (173) Higuchi, K.; Onaka, M.; Izumi, Y. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1991**, 1035.
- (174) Xie, J.; Wu, C.; Christopher, B. W.; Quan, J.; Zhu, L. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2010**, 186, 31.
- (175) Xu, D.; Zhu, Z.; Wang, Z. *Journal of Chemical Research* **2013**, 37, 720.
- (176) Martos-Calvente, R.; de la Peña O'Shea, V. A.; Campos-Martin, J. M.; Fierro, J. L. G. *The Journal of Physical Chemistry A* **2003**, 107, 7490.
- (177) Ovaska, T. V.; Wittel, B.; Snieckus, V. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: 2001.
- (178) Bailey, W. F.; Wachter-Jurcsak, N. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: 2001.
- (179) Maercker, A.; Demuth, W. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1973**, 12, 75.
- (180) Köhler, F. H.; Hertkorn, N.; Blümel, J. *Chemische Berichte* **1987**, 120, 2081.
- (181) Langer, A. W. In *Polyamine-Chelated Alkali Metal Compounds*; AMERICAN CHEMICAL SOCIETY **1974**, 130, 1.
- (182) Langer, A. W. *Polyamine-Chelated Alkali Metal Compounds*; AMERICAN CHEMICAL SOCIETY **1974**, 130.
- (183) Hill, R. K.; Giberson, D. L.; Pandalwar, S. L.; Newton, M. G. *Synthetic Communications* **1996**, 26, 991.
- (184) Makabe, H.; Kong, L. K.; Hirota, M. *Organic Letters* **2003**, 5, 27.

Anexos

Synthetic Methods

Synthesis of Functionalized Ring C of Escobarines

Harim Lechuga-Eduardo,^[a,b] Moises Romero-Ortega,^[a] and Horacio F. Olivo*^[b]

Abstract: A synthetic strategy was developed for the preparation of α -ethynyl- α,β -epoxy- β -formyl- and α -ethynyl- α,β -epoxy- β -(hydroxymethyl)cyclohexanone from cyclohexenone as a model study in a proposed synthesis of escobarines. This highly functionalized ring is found in the anti-TB cassane-type diterpenes escobarines A and B. Introduction of the β -hydroxymethyl

group was carried out by reversing the chemical reactivity of the enone using the anion of a sulfonyl group and electrophilic attack of paraformaldehyde. Further functionalization of the β -(hydroxymethyl)cyclohexenone delivered the desired compounds.

Introduction

The cassane diterpenes escobarines A (**1**) and B (**2**) are found in the roots of *Calliandra californica*, a plant used in herbal medicine and endemic of Mexico.^[1] Escobarines A and B showed significant inhibitory-growth activity against *M. tuberculosis*. Escobarine A, in particular showed activity eight times better than rifampin against an all five first-line multi-drug resistant *M. tuberculosis* strain. Currently, there are five very effective first-line drugs to treat tuberculosis, but multi-drug resistant strains are rapidly emerging when the long treatment is not carefully followed. For this reason, a search for drugs to combat multi drug-resistant strains of MTB is highly needed.^[2] *C. californica* is known locally as "tabardillo" and decoctions of the flowers, roots, and leaves are used by the locals to treat different ailments, including kidney aches, cystitis, urethritis, prostate inflammation, fever, tooth ache, and cramps.

Other cassane diterpenes have been reported to possess biological activities,^[3] such as antispasmodial by the sicutiniranes A and B isolated from the seeds of *Bowdichia nitida*,^[4] and anti-TB by a couple of furanoditerpenoids isolated from the roots of *Caesalpinia pulcherrima*.^[5]

Structurally, ring A of escobarines possesses a *gem*-dimethyl typical of other cassanes, and ring B bears a hydroxyl group on C7. Interestingly, ring C bears most of the functionality, an α,β -epoxy ketone with an α -acetylene and a β -formyl group for escobarine A or a β -hydroxymethyl group for escobarine B. We propose a semi-synthesis of these diterpenes because of the significant activity shown by escobarine A against a multi-drug resistant strain of MTB. Syntheses of escobarines is necessary

because it will allow access to the natural product and valuable analogues not readily available from the natural product for studying structure-activity-relationships. We envisioned a synthesis of escobarines where a key intermediate (**A**) possesses a cyclohexenone for building ring C, Figure 1. We envision that cyclohexenone **A** can be accessed from sclareolide (**B**), an abundant and commercially available sesquiterpene lactone possessing a decaline as found in escobarines. Herein, we report our initial investigation of a chemical strategy to install all the functionality found in ring C of escobarines into cyclohexenone as a model study.

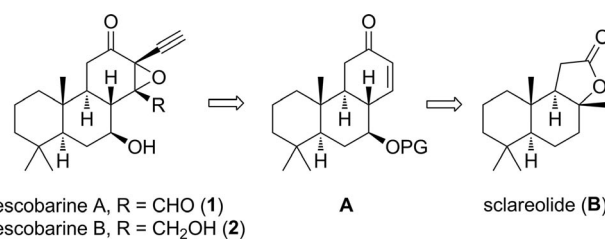


Figure 1. Structures of (+)-escobarines A and B and proposed retrosynthesis.

Results and Discussion

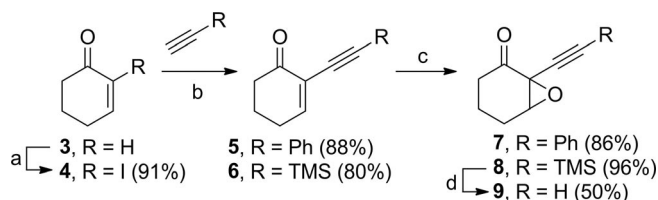
Initially, we decided to investigate the preparation of the α -acetylene- α,β -epoxycyclohexanone (**9**) starting from cyclohexenone. α -Iodination of cyclohexenone gave the α -iodo enone **4** in very good yield.^[6] Palladium cross coupling of α -iodo enone **4** with phenylacetylene and ethynyltrimethylsilane gave the cross-coupling products in good yields.^[7] Maintaining the reaction temperature at 0 °C was crucial to obtain high yields in the Sonogashira coupling. Epoxidation of the electron-deficient enynones **5** and **6** gave the corresponding products employing hydrogen peroxide and sodium hydroxide in the presence of a small amount of tetrabutylammonium bromide.^[8] Removal of the trimethylsilyl group on compound **8** with tetrabutylammonium fluoride gave the acetylene-epoxycyclohexanone **9** in modest yield. Thus, installation of the epoxy-

[a] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México C.P. 50180, México

[b] Medicinal and Natural Products Chemistry, The University of Iowa, Iowa City, IA 52242, USA
E-mail: Horacio-Olivo@uiowa.edu
<http://myweb.uiowa.edu/holivo>

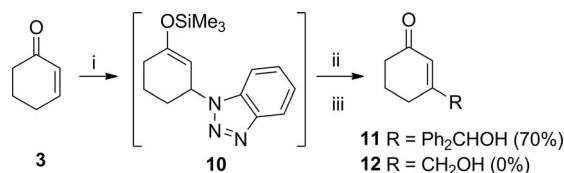
Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201501312>.

acetylene group in compound **9** took four steps from cyclohexenone (Scheme 1).



Scheme 1. Construction of the α -acetylene- α,β -epoxycyclohexanone. Reagents and conditions: (a) I_2 , DMAP cat., K_2CO_3 , THF/ H_2O , 24 h, room temp.; (b) phenylacetylene or ethynyltrimethylsilane, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (4 mol-%), CuI (10 mol-%), DIPA, THF, 0 °C, 1.5 h; (c) H_2O_2 , NaOH cat., TBAB cat., CH_2Cl_2 , 0 °C, 5 h; (d) TBAF, THF, 0 °C, 15 min.

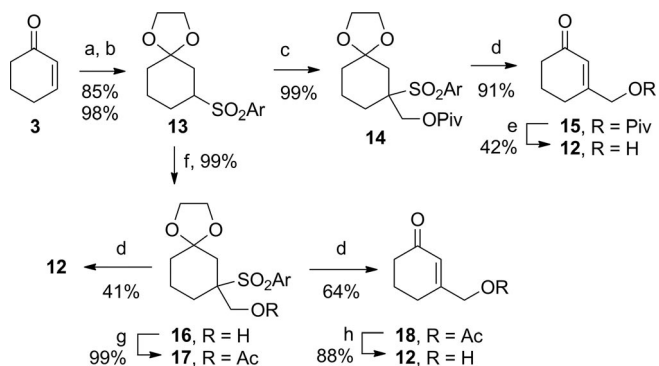
Next, we attempted to prepare β -(hydroxymethyl)cyclohexenone (**12**) starting from cyclohexenone, Scheme 2. A very attractive one-pot procedure to introduce a 3-substituent into cyclohexenone was reported by Katritzky et al.^[9] Addition of trimethylsilylbenzotriazole to cyclohexenone yields an unstable 1,4 adduct **10** which is then treated with LDA and an electrophile to give the substituted compound and upon treatment with aqueous acid leads to concomitant hydrolysis of the silyl group and elimination of the benzotriazole. This reaction worked well when benzophenone was the electrophile, but no product **12** was observed when paraformaldehyde was used after several attempts.



Scheme 2. One-pot procedure for insertion of an electrophile into 3-position of cyclohexenone. Reagents and conditions: i) trimethylsilylbenzotriazole; ii) LDA, benzophenone or paraformaldehyde, THF, -78 °C; iii) satd. NH_4Cl solution.

Introduction of the required hydroxymethyl group on the β -carbon of cyclohexenone could also be accomplished by the umpolung effect^[10] where the C-3 becomes nucleophilic in the presence of an arylsulfone, after protection of the ketone (Scheme 3).^[11] Michael addition of sodium *p*-toluenesulfinate and protection of the ketone gave the sulfone **13**. Treatment of sulfone **13** with *n*-butyllithium and alkylation of the α -sulfonyl anion formed with chloromethylpivalate gave compound **14**. Concomitant ketal deprotection and elimination of the sulfonyl group gave cyclohexenone **15**. Transesterification of the pivalate **15** occurred in low yield after different attempts to deliver the desired hydroxymethyl derivative **12**. A more direct approach was investigated to introduce the hydroxymethyl group into the cyclohexenone. Sulfonyl derivative **13** was treated with *n*-butyllithium and paraformaldehyde to give alcohol **16** in quantitative yield. However, acid treatment of ketal **16** gave hydroxymethyl alcohol **12** in low yield. A partial solution was found by acetylating alcohol **16**, and then carrying out the concomitant deprotection-elimination to give acetylated alcohol **18**. Lipase-mediated hydrolysis of the acetylated deriva-

tive **18** gave the desired (hydroxymethyl)cyclohexenone **12** in good yield.



Scheme 3. Cyclohexenone umpolung effect. Reagents and conditions: (a) *p*TsNa, EtOH, AcOH, room temp., 24 h; (b) ethylene glycol, toluene, *p*TsOH, reflux, 2 h; (c) (i) *n*BuLi, THF, 0 °C, (ii) PivOCH₂Cl, 4 h; (d) HF aq. (48 %), MeCN, r.t., 48 h; (e) K_2CO_3 , MeOH, r.t., 5 h; (f) (i) *n*BuLi, THF, 0 °C to r.t.; (ii) paraformaldehyde, 2 h; (g) Ac_2O , DMAP, Et_3N , THF, r.t., 2 h; (h) Novozyme-435, CH_2Cl_2 , EtOH, r.t., 48 h.

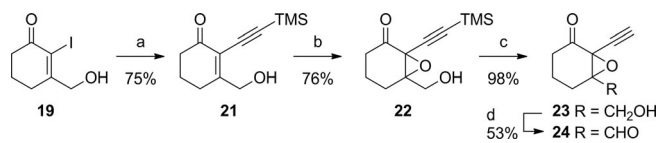
Having access to the (hydroxymethyl)cyclohexenone **12**, we investigated its α -iodination, Table 1. Iodination of this type of compounds has proved difficult.^[12] Typical iodination conditions of (hydroxymethyl)cyclohexenone gave the product in trace amount (entry 1) or none at all (entries 2).^[13] The desired vinyl iodide **19** was obtained in modest yield when trifluoroacetyl hypoiodite was employed [equimolar mixture of phenyl-iodine(III) bis(trifluoroacetate) and iodine].^[14] Pivalate derivative **15** was iodinated in excellent yield utilizing trifluoroacetyl hypoiodite (entry 4).

Table 1. Iodination of (hydroxymethyl)cyclohexenones.

Entry	Enone	Reagents	Solvent	Time	Iodide	Yield
1	12	K_2CO_3 , DMAP, I_2	THF/ H_2O	20 h	19	6 %
2	12	I_2	CCl_4 /pyr	24 h	19	–
3	12	I_2 , $Ph(OCOCF_3)_2$, BHT, pyridine	CH_2Cl_2	20 h	19	54 %
4	15	I_2 , $Ph(OCOCF_3)_2$, BHT, pyridine	CH_2Cl_2	20 h	20	90 %

Completion of the synthesis of the functionalized ring C of escobarines C is shown in Scheme 4. Palladium cross-coupling of α -iodoenone **19** with ethynyltrimethylsilane gave the enynone **21** in good yield.^[11] A longer reaction time and higher temperatures were crucial to obtain high yields in the Sonogashira coupling. Epoxidation of the enynone **21** with H_2O_2 , NaOH occurred smoothly, followed by fluoride cleavage of the silyl group. Epoxy(hydroxymethyl)ynone **23** bears all the functionality found in ring C of escobarine B. Chromium oxidation of the hindered primary alcohol **23** gave the formyl derivative **24** in

modest yield, which possesses all the functionality as found in escobarine A.



Scheme 4. Pathway to installing acetylene and oxidations. Reagents and conditions: (a) ethynyl trimethylsilane, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, DIPA, THF, 0 °C to room temp., 13 h; (b) H₂O₂, NaOH cat., TBAB cat., CH₂Cl₂, 2 h; (c) TBAF, THF 0 °C, 15 min; (d) PCC, CH₂Cl₂.

Conclusions

In summary, the functionalized ring C of escobarines A and B were prepared starting from cyclohexenone. Installation of the β-hydroxymethyl group on cyclohexenone was accomplished by the umpolung effect. β-(Hydroxymethyl)cyclohexenone was iodinated with trifluoroacetyl hypoiodite and further functionalized into ring C of escobarine B in four more steps and finally, oxidation of the hydroxymethyl group gave ring C of escobarine A. Synthesis of these natural products from sclareolide will be reported in due course.

Experimental Section

3-(Hydroxymethyl)-2-iodocyclohex-2-en-1-one (19): To a solution of iodine (2.01 g, 7.93 mmol) and pyridine (1.4 mL, 1.375 g, 17.38 mmol) in dry CH₂Cl₂ (9.0 mL), was added PhI(OCOCF₃)₂ (3.41 g, 7.93 mmol) and BHT (35 mg) at room temperature and stirred for 20 min under Ar atmosphere. To the reaction mixture was added cyclohexenone **12** (1.0 g, 7.93 mmol) and stirred in the dark for 24 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organic phase was then washed with saturated aqueous Na₂S₂O₃ and brine. Each aqueous phase was extracted two more times with EtOAc. Combined organic layers were dried then over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum, protecting from light to avoid decomposition. The crude product was purified by flash column chromatography (3.0 × 8.0 cm silica gel; hexanes/ethyl acetate, 85:15 as eluent) to yield 2-iodo-enone **19** as a yellowish solid: 1.075 g, 54 %. TLC R_f (hexanes/EtOAc, 6:4): 0.43; m.p. 79–81 °C (decomposition). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.49 (s, 2 H), 2.78–2.58 (m, 4 H), 2.11 (s, 1 H), 2.09–1.99 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 192.0, 167.4, 104.0, 71.5, 37.0, 29.9, 22.1 ppm.

3-(Hydroxymethyl)-2-[(trimethylsilyl)ethynyl]cyclohex-2-en-1-one (21): A mixture of 2-iodocyclohexenone **19** (300.0 mg, 1.19 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (42.0 mg, 0.06 mmol), and CuI (23.0 mg, 0.12 mmol) were suspended in THF (3.1 mL), and cooled down to 0 °C under Ar atmosphere and in the dark. Ethynyltrimethylsilane (0.34 mL, 236.0 mg, 2.40 mmol) and diisopropylamine (0.4 mL, 288.0 mg, 2.85 mmol) were added after ten minutes, and the resulting yellow to dark brown solution was stirred for 13 h from 0 °C to room temperature. The reaction mixture was partitioned between CH₂Cl₂ and a solution 0.5 M of HCl. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (three times). Combined organic layer was washed with brine and dried with MgSO₄. Filtration and concentration gave the crude reaction mixture. The crude was filtered through a short pad of silica. The crude product was purified by flash column chroma-

tography (3.5 × 8.5 cm silica gel; hexanes/ethyl acetate, 7:3 to 65:35 as eluent) to yield enyne **21** as a yellow solid: 197.0 mg, 76 %. TLC R_f (hexanes/EtOAc, 3:2): 0.36; m.p. 84–85 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.56 (s, 2 H), 2.74 (s, 1 H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.42 (t, J = 7.3, 6.2 Hz, 2 H), 1.97 (quint, J = 6.1 Hz, 2 H), 0.20 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 195.8, 169.1, 119.9, 104.3, 96.7, 64.4, 37.4, 27.0, 21.5, –0.2 ppm.

6-(Hydroxymethyl)-1-[(trimethylsilyl)ethynyl]-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (22): A solution of the corresponding cyclohexenone **21** (42.0 mg, 0.19 mmol), and tetrabutylammonium bromide (20.0 mg, 0.06 mmol) in DCM was cooled down to 0 °C before H₂O₂ (48 mg, 0.70 mmol, 50 % in water) and NaOH (20.0 μL, 1.6 mg, 0.04 mmol, aq. 2 N) were added. The resulting solution was stirred for 5 h at 0 °C. The solution was treated with CH₂Cl₂ and washed with saturated Na₂S₂O₃ solution, HCl (aqueous 0.5 N) and brine. Combined organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography (2.0 × 10.0 cm silica gel; hexanes/ethyl acetate, 7:3 as eluent) to yield epoxide **22** as a colorless oil: 34 mg, 76 %. TLC R_f (hexanes/EtOAc, 3:2): 0.48. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.91 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.59 (dt, J = 17.3, 4.9 Hz, 1 H), 2.35 (dt, J = 15.0, 4.9 Hz, 1 H), 2.21–2.02 (m, 3 H), 1.87 (dtd, J = 13.8, 10.2, 5.1 Hz, 1 H), 1.70 (dtd, J = 13.5, 10.9, 5.2 Hz, 1 H), 0.19 (s, 9 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 200.1, 95.9, 95.6, 70.7, 65.4, 58.5, 36.0, 23.8, 17.3, –0.4 ppm.

1-Ethynyl-6-(hydroxymethyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one (23): A solution of silane **22** (32.0 mg, 0.13 mmol) in THF (1 mL) was cooled down to 0 °C and stirred for 10 min before tetrabutylammonium fluoride (1.0 M, 0.15 mL, 39.2 mg, 0.15 mmol) was added dropwise over 5 min. Reaction was allowed to be stirred from 10 min at 0 °C. Then, reaction was quenched with brine and extracted three times with CH₂Cl₂. Combined organic layer was dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography (2.0 × 7.0 cm silica gel; hexanes/ethyl acetate, 3:2 as eluent) to yield alkyne **23** as a colorless liquid: 21.6 mg, 98 %. TLC R_f (hexanes/EtOAc, 3:2): 0.28. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.95 (s, 2 H), 2.68 (s, 1 H), 2.67–2.57 (m, 1 H), 2.39 (dt, J = 15.1, 5.0 Hz, 1 H), 2.30–2.08 (m, 3 H), 1.91 (ddq, J = 20.5, 10.2, 5.1 Hz, 1 H), 1.76 (ddq, J = 13.7, 11.0, 5.6 Hz, 1 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 200.3 (CO), 77.7 (CH), 74.9 (C), 70.6 (C), 65.2 (CH₂), 58.3 (C), 35.8 (CH₂), 23.7 (CH₂), 17.2 (CH₂) ppm. HRMS (ESI⁺): calcd. for C₉H₁₁O₃⁺ [M + H]⁺ 167.0708, found 167.0711.

6-Ethynyl-5-oxo-7-oxabicyclo[4.1.0]heptane-1-carbaldehyde (24): A suspension of pyridinium chlorochromate (42 mg, 0.19 mmol), ammonium chloride (21 mg, 0.27 mmol), and molecular sieves 4 Å (53 mg) in CH₂Cl₂ (2.9 mL) was cooled to 0 °C. To this orange reaction mixture was added a solution of the allylic alcohol **23** (18 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ over a period of 10 min. The cooling bath was removed after ten minutes and the reaction mixture warmed up to room temperature. An equivalent of PCC (24 mg, 0.11 mg) was added after 5 h. Reaction was stirred overnight. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and filtered through a small plug of celite and solvent evaporated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography (2.0 × 12.0 cm silica gel; hexanes/ethyl acetate, 65:35 as eluent) to yield aldehyde **24** as a yellowish oil: 9 mg, 53 %. TLC R_f (hexanes/EtOAc, 3:2): 0.45. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.36 (s, 1 H), 2.75 (s, 1 H), 2.68 (dt, J = 17.7, 5.6 Hz, 1 H), 2.43 (ddd, J = 15.4, 9.4, 5.8 Hz, 1 H), 2.31–2.15 (m, 2 H), 1.99–1.75 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 197.3 (CO), 195.8 (CO), 79.5 (CH), 72.9 (C), 69.6 (C), 56.4 (C), 35.7 (CH₂), 20.0 (CH₂), 17.3 (CH₂) ppm. HRMS (ESI⁺): calcd. for C₉H₈O₃⁺ [M + H]⁺ 165.0552, found 165.0547.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Experimental procedures and spectroscopic data for compounds **4–24**, and copies of ^1H and ^{13}C NMR spectra.

Acknowledgments

The authors thank Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) for an international exchange fellowship to H. L. E.

Keywords: Synthetic methods · Umpolung · Iodination · Sonogashira coupling · Epoxidation

- [1] R. Encarnacion-Dimayuga, J. Agundez-Espinoza, A. Garcia, G. Delgado, G. M. Molina-Salinas, S. Said-Fernandez, *Planta Med.* **2006**, *72*, 757–761.
- [2] a) E. Sansinenea, A. Ortiz, *Curr. Org. Chem.* **2014**, *11*, 545–591; b) R. Sarojini-Santhosh, B. Suriyanarayanan, *Planta Med.* **2014**, *80*, 9–21; c) B. Rawat, D. S. Rawat, *Med. Res. Rev.* **2013**, *33*, 693–764; d) R. P. Tripathi, S. S. Bisht, A. Ajay, A. Sharma, M. Misra, M. P. Gupta, *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 488–517.
- [3] R. Maurya, M. Ravi, S. Singh, P. P. Yadav, *Fitoterapia* **2012**, *83*, 272–280.
- [4] Y. Matsuno, J. Deguchi, T. Hosoya, Y. Hirasawa, C. Hirobe, M. Shiro, H. Morita, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 976–979.
- [5] N. Promsawan, P. Kittakoop, S. Boonphong, P. Nongkunsarn, *Planta Med.* **2003**, *69*, 776–777.
- [6] a) D. F. Taber, J. F. Berry, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8437–8441; b) H. Liu, P. Yan, Y. Li, J. Liu, Q. Sun, X. Wang, C. Wang, *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 1055–1059; c) G. Pandey, M. Balakrishnan, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8128–8131.
- [7] a) S. Labsch, S. Ye, A. Adler, J.-M. Neudörfel, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1745–1751; b) T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164–11165; c) T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7679–7685; d) M. W. Miller, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1582–1583.
- [8] T. Wang, S. Shi, M. H. Vilhelmsen, T. Zhang, M. Rudolph, F. Rominger, S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12512–12516.
- [9] A. R. Katritsky, J. Soloduchko, R. P. Musgrave, J. C. Breytenbach, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5491–5494.
- [10] D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 239–336; *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259.
- [11] V. Heguaburu, V. Schapiro, E. Pandolfi, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6921–6923.
- [12] U. K. Tambar, T. Kano, J. F. Zepernick, B. M. Stoltz, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 345–350.
- [13] C. R. Johnson, J. P. Adams, M. P. Braun, C. B. W. Senanayake, P. M. Wovkulich, M. R. Uskoković, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 917–918.
- [14] a) E. B. Merkushev, N. D. Simakhina, G. M. Koveshnikova, *Synthesis* **1980**, 486–487; b) R. Benhida, P. Blanchard, J.-L. Fourrey, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6849–6852; c) M. Shoji, J. Yamaguchi, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3192–3194; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3324; d) M. Shoji, H. Imai, I. Shiina, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1548–1556.

Received: October 13, 2015

Published Online: November 23, 2015



Synthesis of 3-substituted 2-cyclohexenones through umpoled functionalization



Harim Lechuga-Eduardo, Eduardo Zarza-Acuña, Moisés Romero-Ortega*

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón/Paseo Tollocan, Toluca Estado de México, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 May 2017

Revised 22 June 2017

Accepted 1 July 2017

Available online 4 July 2017

Keywords:

Umpolung

Metallation reaction

Electrophiles

Silyl enol ether

ABSTRACT

A new protocol to obtain 3-substituted 2-cyclohexenones, was developed by reversing the chemical reactivity of 2-cyclohexenone. One-pot synthesis of 3-substituted 2-cyclohexenones can be achieved by treatment of 3-phenylthiosilyl enol ether with a mixture of *t*-BuLi/HMPA that allows hydrogen-selective exchange in presence of reactive electrophiles such as aldehydes, ketones and alkyl halides. This affords the corresponding product in moderate overall yield, after silyl enol ether cleavage and concomitant thiophenol elimination initiated with TBAF.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

The development of new methods for the efficient construction of organic molecules continues to be essential for accessing natural products and their structural analogues. In this context, the concept of *umpolung* or polarity inversion is associated with a temporal masking of a functional group to reverse its polarity and perform secondary reactions that would otherwise not be possible.^{1–3} Since retrosynthetic analysis was pioneered by E. J. Corey and co-workers in the early 1970s,⁴ the umpolung approaches attracted more attention because it enables the usage of a wider variety of starting materials for building complex natural products. From the perspective of natural product synthesis, little is known about 2-cyclohexenone, a cheap and widely available compound with great synthetic potential. 2-cyclohexenone has been used to synthesize highly valuable molecules, such as antimalarial-drug (+)-artemisinin, via normal reactivity.⁵ An example of an umpolung strategy was described in a protocol for insertion of side chains at the 3-position of the 2-cyclohexenone allowed the formation of epoxyquinol analogues.⁶ For this reason, 3-substituted 2-cyclohexenones **4** are highlighted as recurrent building blocks for many purposes. They can be accessed through the umpolung reactivity of 2-cyclohexenone by means of its synthetic equivalents such as 1,3-bis(phenylthio)cyclohex-1-ene,⁷ 3-cyanocyclohexanone,⁸ 1-dioxolanyl-3-tosylcyclohexane,⁹ or (3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)cyclohex-2-en-1-yl)triphenylphosphonium triflate.^{10–12} These methods

required multi-step transformations and overall yields are moderate.

An interesting and practical methodology to achieve the 3-electrophilic substitution of 2-cyclohexenone was reported by Katritzky's group in 1995.¹³ It consisted in the reaction between 2-cyclohexenone and trimethylsilylbenzotriazole to generate a 1,4-adduct similar to compound **2b**. Treatment of this non-isolated-intermediate with LDA promoted the formation of an allylic anion which was then trapped by an electrophile. Subsequent addition of aqueous acid obtained the corresponding 3-substituted 2-cyclohexenones **4** (yields 50–75%).

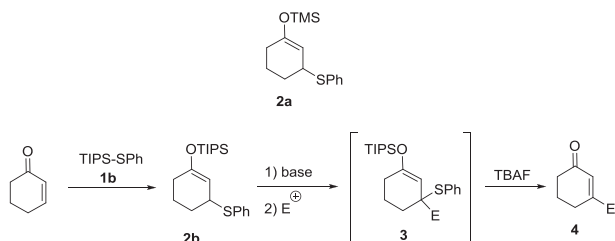
On the other hand, Evans demonstrated in 1977 that (phenylthio)trimethylsilane **1a**^{14,15} can be used as a protecting group of aldehydes and α,β -unsaturated carbonyls due to the high affinity between silicon and oxygen atoms. Interestingly, the 1,4-adduct **2a** that arises from the reaction between **1a** and 2-cyclohexenone is also air-labile. Therefore, we thought that a more stable analogue such as (phenylthio)triisopropylsilane **1b** might afford an analogue of **2a** which also would undergo a 3-electrophilic substitution after its treatment with a base. Finally, TBAF would trigger a one-pot transformation of corresponding intermediates **3** into 3-substituted 2-cyclohexenones **4** as described in *Scheme 1*.

Results and discussion

The (phenylthio)silanes **1** were prepared using Davis' protocol.¹⁶ It involves a condensation between thiophenol and corresponding trialkylsilyl chloride in presence of Et₃N. While triisopropyl **1b** and *t*-butyldimethyl **1c** derivatives were isolated

* Corresponding author.

E-mail address: mromero@uamex.mx (M. Romero-Ortega).



Scheme 1. General procedure to synthesize 3-substituted 2-cyclohexen-1-ones.

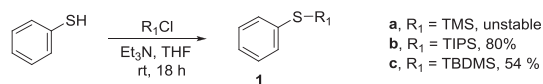
in yields of 80% and 54% respectively, the (phenylthio)trimethylsilane **1a** was unstable during the heating process for vacuum distillation (Scheme 2).^{16b}

With compounds **1b** and **1c** at hand, we proceeded to find the best reaction conditions for generating 1,4-adducts **2** (Table 1). In the first experiment, a neat equimolar mixture of 2-cyclohexenone and (phenylthio)triisopropylsilane **1b** did not afford any product **2b** after stirring for 2 h even in the presence of potassium cyanide-18-crown-6 complex¹⁷ (0.3% mol) as initiator (Entry 1). These conditions were reported by Evans to produce **2a** using (phenylthio)trimethylsilane **1a**.^{14,15} However, an increase in the reaction time to 18 h resulted in the desired compound **2b**, but with a poor yield of 21% (Entry 2). Moreover, when the amount of the anionic initiator was increased by 5 times with a reaction time of 2 h, the yield was slightly improved to 28% (Entry 3). Interestingly, carrying out the reaction in THF, while applying 0.9% mol of the complex for 18 h, dramatically increased the yield provided **2b** to 60% (entry 4); a higher quantity of the complex, longer stirring time, or even heating, had a worse yield of the 1,4-adduct **2b**. On the other hand, the treatment of 2-cyclohexenone and (phenylthio)*t*-butyldimethylsilane **1c** under similar conditions (THF, 0.9 mol of the complex, 18 h), provided a moderate yield of compound **2c** (37%, entry 5).

Because of the 1,4-adduct **2b** was obtained with the highest yield, we decided to take it as the synthetic equivalent of 2-cyclohexenone in order to develop our umpolung procedure. A typical experiment consisted in the reaction of a base and **2b** at low temperatures, where the allylic anion could be trapped by an electrophile. Initial screening that employed Ph₂CO, allyl bromide,

or PhCHO as electrophiles, demonstrated that bases such as LDA or *n*-BuLi were not sufficiently reactive to carry out the α -lithiation of sulfide-derivative **2b**. In all these experiments only the starting material **2b** was recovered. We believe that the reason for which the acid-base reaction did not happen was due to the short half-life time that *n*-BuLi exhibits in THF at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.^{18,19} Likewise, the proton abstraction by the base on the sulfide **2b** was not accomplished when Et₂O was used instead of THF. Nor was it achieved by employing a much stronger base such as *t*-BuLi at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. It is known that the presence of TMEDA or HMPA as additives has an important effect on the generation and stabilization of the respective carbanion.²⁰ Consequently, when experiments were carried out at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ in the presence of TMEDA using benzaldehyde as an electrophile, it was evident that the β -lithiation reaction took place in the thiophenyl ring instead of the α -lithiation reaction of the sulfide-side of **2b** because the alcohol **8** was isolated (Fig 1). It is worth noting that at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ the directed *o*-metalation of **2b** did not occur in THF. The finding that TMEDA readily promotes the β -lithiation increased expectations for positive outcomes by using HMPA. Gratifyingly, when the reaction was carried out in THF/HMPA (2.5 equiv) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the expected anion of sulfide **2b** was consumed by PhCHO, resulting in intermediate **3a**. The crude product **3a** went through a slow one-pot process of deprotection/ β -elimination when TBAF was added, and ultimately led to the isolation of 2-cyclohexenone **4a** with a yield of 71% (table 2, entry 1). This umpolung strategy was expanded when derivatives **4b–h** were synthesized using *m*-anisaldehyde, piperonal, acetophenone, chloromethyl pivalate, benzyl bromide, 2-cyclohexenone and paraformaldehyde as electrophiles (Table 2). Hence, the procedure could be applied to ketones (Entry 4), alkyl halides (Entries 5–6) and even α,β -unsaturated compounds such as 2-cyclohexenone (Entry 7). Here it is worth mentioning that this methodology comprises two continuous reactions in a single step, therefore yields are acceptable.

Aldehydes showed unusual behavior and exhibited a poor performance (Entries 2 and 3) especially paraformaldehyde (entry 8). We believe that low yields are due to an isomerization/oxidation process that happened, especially for 2-cyclohexenones **4a** and **4h** in a slightly acidic or basic media. For example, when 2-cyclo-



Scheme 2. Synthesis of (phenylthio)trialkylsilanes **1**.

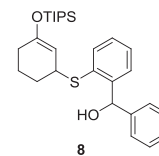
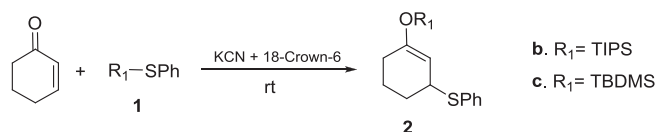


Fig. 1. *o*-Metalation of thiophenyl ring.

Table 1

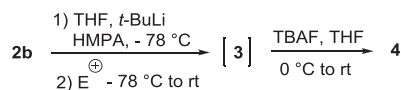
Screening of the 2-cyclohexenone activation process.


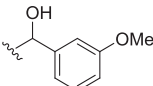
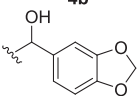







Entry	SM	Complex (%)	Solvent	Time (h)	Product	Yield (%)
1	1b	0.3	neat	2	2b	0
2	1b	0.3	neat	18	2b	21
3	1b	1.5	neat	2	2b	28
4	1b	0.9	THF	18	2b	60
5	1c	0.9	THF	18	2c	37

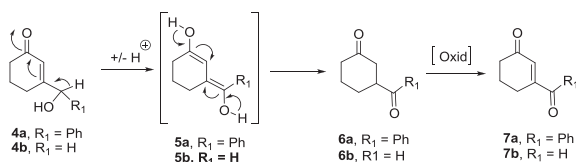
Table 2

Preparation of 3-substituted 2-cyclohexenones **4** by an umpolung electrophilic-substitution procedure.^a



Entry	E ⁺	4 (E=)	Yield (%)
1	Benzaldehyde	4 (E=) 	71
2	<i>m</i> -Anisaldehyde	4a  4b	38
3	Piperonal	4c  4c	27
4	Acetophenone	4d  4d	58
5	Chloromethyl pivalate	4e  4e	60
6	Benzyl bromide	4f  4f	50
7	Cyclohexenone	4g  4g	55
8	Paraformaldehyde	4h  4h	12

^a Reactions were performed by using (phenylthio)silane **2b** (1.0 equiv), HMPA (2.25 equiv), *t*-BuLi (2.25 equiv), 1.5–2.0 equiv of E⁺, and TBAF (1.2 equiv).

**Scheme 3.** Isomerization/oxidation of 2-cyclohexenones **4a** and **4b**.

hexenones **4a** or **4h** remained dissolved in CDCl₃ for a long time, the formation of compounds **7a** and **7h** was observed (Scheme 3). Apparently, delocalization of the electron density in the α,β-unsaturated system would allow tautomerization to bis-enol intermediate **5**. Then, the keto-enol equilibrium would stimulate the obtaining of 1,4-dicarbonyl compound **6**, which might be oxidized to the 2-cyclohexenones **7** by air. This mechanism of reaction was proposed because it was possible to isolate and characterize the 2-cyclohexanone **6a** and the 2-cyclohexenone **7a** after the reaction of 2-cyclohexenone **4a** with TFA (1.0 equiv) in DCM at room temperature for 24 h. Additionally, the oxidation of 3-(hydroxymethyl)-2-cyclohexenone **4h** to the 3-carbaldehyde derivative **7h** was also promoted by a base such as K₂CO₃. The observation of this behavior turned out to be relevant since it has not been previously described in the literature.

In summary, we have developed a novel and direct methodology for the preparation of 3-substituted 2-cyclohexenones **4**

employing an umpolung strategy. The versatility and potential this methodology possess is revealed by the use of a variety of electrophilic species, notably the cheap and widely available 2-cyclohexenone, to generate in one-pot process 3-substituted 2-cyclohexenones **4** which could serve as useful building blocks to synthesize highly valuable molecules. Further investigation in this area is being carried out in our laboratory.

Acknowledgments

The Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología is gratefully acknowledged for providing a doctoral fellowship to Harim Lechuga (CONACyT 360339). The authors wish to thank M. Sc. Maria de las Nieves Zavala Segovia (CCIQS UNAM-UAEM) for obtaining NMR spectra, M. Sc. Lizbeth Triana Cruz for obtaining mass spectra and to Prof. Joseph M. Muchowski (UNAM) for helpful discussions and interests in our work.

A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.07.007>.

References

- Seebach D, Corey EJ. *J Org Chem*. 1975;40:231.
- Gröbel B-T, Seebach D. *Synthesis*. 1977;357.
- Seebach D. *Angew Chem Int Ed*. 1979;18:239.
- Corey EJ. *Pure Appl Chem*. 1967;14:19.
- Zhu C, Cook SP. *J Am Chem Soc*. 2012;134:13577.
- Heguaburu V, Schapiro V, Pandolfi E. *Tetrahedron Lett*. 2010;51:6921.
- Cohen T, Bennett DA, Mura AJ. *J Org Chem*. 1976;41:2506.
- Debal A, Cuvigny TRS, Larchevêque M. *Tetrahedron Lett*. 1977;18:3187.
- Huang P-Q, Zhou W-S. *Synth Commun*. 1991;21:2369.
- Kozikowski AP, Jung SH. *J Org Chem*. 1986;51:3400.
- Kim S, Lee PH. *Tetrahedron Lett*. 1988;29:5413.
- Kim S, Lee PH, Kim SS. *Bull Kor Chem Soc*. 1989;10:218.
- Katritzky AR, Soloduchko J, Musgrave RP, Breytenbach JC. *Tetrahedron Lett*. 1995;36:5491.
- Evans DA, Grimm KG, Truesdale LK. *J Am Chem Soc*. 1975;97:3229.
- Evans DA, Truesdale LK, Grimm KG, Nesbitt SL. *J Am Chem Soc*. 1977;99:5009.
- (a) Davis FA, Rizvi SQA, Ardecky R, Gosciniaik DJ, Friedman AJ, Yocklovich SG. *J Org Chem*. 1980;45:1650
(b) *Synthesis of phenyl(trialkylsilyl)sulfides 1b and 1c*. To a solution of thiophenol (1.0 equiv) and the corresponding trialkylsilyl chloride (1.1 equiv) in anhydrous THF [1.95 M], under nitrogen atmosphere, triethylamine (1.2 equiv) dissolved in anhydrous THF [2.37 M] was added dropwise. After stirring for 18 h at room temperature, the reaction mixture was filtered through celite, the filter was washed with 10 mL of THF, and the filtrate was washed with 10 mL of an aqueous solution of KOH (10%) in order to eliminate the excess of thiophenol. The organic layers were dried over Na₂SO₄ and evaporated *in vacuo*. The crude reaction was then distilled under reduced pressure affording the corresponding phenyl(trialkylsilyl)sulfide **1**. **Compound 1b**: The general procedure was applied using 1.0 mL of thiophenol (1.073 g, 9.74 mmol), 2.3 mL of TIPSCl (2.072 g, 10.75 mmol) in 5 mL of anhydrous THF. This reaction afforded 2.07 g (80%) of **2b** as a colorless oil. TLC-R_f (Hexanes 100%) 0.62; bp 109 °C (9.0 mmHg); NMR-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (dd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.24–7.18 (m, 3H), 1.25 (ddd, *J* = 15.6, 13.0, 7.1 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 18H); NMR-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 135.4, 131.5, 128.5, 126.6, 18.4, 13.1. Mass spectrum *m/z* [M⁺] 266, 223(100%). **Compound 1c**:¹⁶ The general procedure was applied using 1.0 mL of thiophenol (1.073 g, 9.74 mmol), 1.62 g of TBDMSCl (10.75 mmol) in 5 mL of anhydrous THF. This reaction afforded 1.173 g (54%) of **1c** as a colorless oil. TLC-R_f (Hexanes 100%) 0.55; bp 90 °C (9.0 mmHg); NMR-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 7.08–7.01 (m, 3H), 0.80 (s, 9H), –0.00 (s, 6H); NMR-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 135.6, 131.5, 128.6, 126.8, 26.4, 19.0, –3.3. *Synthesis of 3-phenylthio-1-(trialkylsilyloxy)cyclohex-1-ene 2*: The KCN/18-crown-6 complex was added to a well-stirred solution of 2-cyclohexenone (1.0 equiv) and the respective phenyl(trialkylsilyl)sulfide (1.0 equiv) in freshly distilled dry THF [1.6 M]. Stirring under nitrogen atmosphere at room temperature was continued for 18 h and the yellow solution was concentrated *in vacuo* and the products were obtained as oils and used in their crude form. **Compound 2b**: The general procedure was applied using 376 mg of 2-cyclohexenone (3.91 mmol), 1.04 g of **1b** and 12 mg of KCN/18-crown-6 complex (0.04 mmol) in anhydrous THF (2.5 mL). The reaction crude was purified by column chromatography (4.0 × 10.0 cm, silica gel; Hexanes 100%), affording 847 mg (60%) of **2b** as a yellow pallid oil. TLC-R_f

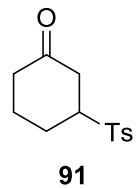
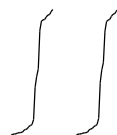
(Hexanes, 100%) 0.26; NMR-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.14–1.94 (m, 3H), 1.72 (ddtq, *J* = 27.8, 22.2, 11.6, 5.8, 5.2 Hz, 3H), 1.17–0.98 (m, 21H); NMR-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 154.4, 136.4, 131.3, 128.7, 126.4, 103.7, 44.9, 29.8, 28.1, 19.2, 18.0, 12.6. MS (EI, 70 eV) *m/z* [M⁺] 361, 255 (100%). *t*-butyldimethyl((3-(phenylthio)cyclohex-1-en-1-yl)oxy)silane (**2c**). The general procedure was applied using 100 mg of cyclohexenone (1.04 mmol), 233 mg of **1c** and 5.0 mg of KCN/18-crown-6 complex (0.02 mmol) in 0.8 mL of anhydrous THF. The product was purified by column chromatography (3.0 × 9.0 cm, silica gel; Hexanes 100%), affording 123 mg (37%) of **2c** as a colorless oil. TLC-R_f (Hexanes, 100%) 0.23; NMR-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 16.0, 6.9 Hz, 3H), 4.85 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.71–1.43 (m, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); NMR-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 154.2, 136.3, 131.3, 128.8, 126.5, 104.4, 44.8, 29.8, 28.2, 25.6, 19.1, 18.0, –4.4, –4.5. **Synthesis of 2-cyclohexen-1-one-3-subsituted 4**. A solution of 1.0 equiv of **2b** and HMPA (2.0–2.5 equiv) in anhydrous THF [0.092 M] was cooled at –78 °C (N₂ atmosphere). *t*-BuLi (1.5 M, 2.0–2.5 equiv) was added dropwise over 5 min period. Stirring at –78 °C was continued for 30 min, and then the respective electrophile (1.5–2.0 equiv) was added and then the reaction mixture was stirred for 30 min at –78 °C. The reaction temperature was allowed to rise to room temperature for 2 h and the reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution. The product was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuum. The crude reaction was dissolved in anhydrous THF [0.069 M] and was cooled at 0 °C. TBAF (1.0 M, 1.25 equiv) was added and the reaction temperature was allowed to rise the room temperature and stirred for 18 h. At the end of this period of time, the reaction was quenched by adding brine and the product was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* and the product was purified by column chromatography on silica gel. **Compound 4a**:¹³ The general procedure was applied using 105 mg of **2b** (0.28 mmol), 0.10 mL of HMPA (103 mg, 0.58 mmol), *t*-BuLi (0.45 mL, 1.5 M, 0.60 mmol) and 65 μL of benzaldehyde (63 mg, 0.59 mmol) in 3.5 mL of anhydrous THF. For the deprotection 0.36 mL of TBAF (1.0 M, 95 mg, 0.36 mmol) were used in 4 mL anhydrous THF. The reaction crude was purified by column chromatography (2.0 × 8.0 cm, silica gel; 55:45 Hexanes/EtOAc) affording 41 mg (71%) of **4a** as a yellow oil. TLC-R_f (Hexanes/EtOAc 3:2) 0.23; NMR-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.30 (m, 5H), 6.35 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.38 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.15 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.93 (dq, *J* = 12.2, 7.0, 6.3 Hz, 2H); NMR-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 200.0, 165.0, 140.4, 128.9, 128.6, 126.8, 124.0, 76.7, 37.8, 25.9, 22.6. Mass spectrum *m/z* [M⁺] 246, 93(84%). **Compound 4b**: The general procedure was applied using 100 mg of **2b** (0.28 mmol), 0.12 mL of HMPA (124 mg, 0.69 mmol), *t*-BuLi (0.45 mL, 1.5 M, 0.60 mmol) and 70 μL of *m*-anisaldehyde (75 mg, 0.55 mmol) in 3.0 mL of anhydrous THF. For the deprotection 0.33 mL of TBAF (1.0 M, 86 mg, 0.33 mmol) were used in 4 mL anhydrous THF. The product was purified by column chromatography (2.0 × 10.0 cm, silica gel; 55:45 Hexanes/EtOAc) affording 24 mg (38%) of **4b** as a yellow pallid oil. TLC-R_f (Hexanes/EtOAc 55:45) 0.30; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 6.87–6.78 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.34–2.28 (m, 2H), 2.13–2.07 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200.09, 165.00, 159.99, 142.07, 129.90, 124.05, 119.07, 113.92, 55.29, 37.79, 25.82, 22.60. Mass spectrum *m/z* [M⁺] 232, 232 (100%). **Compound 4c**: The general procedure was applied using 100 mg of **2b** (0.28 mmol), 0.12 mL of HMPA (124 mg, 0.69 mmol), *t*-BuLi (0.45 mL, 1.5 M, 0.60 mmol) and 83 mg of piperonal (dissolved in 1 mL of THF, 0.55 mmol) in 3.0 mL of anhydrous THF. For the deprotection 0.33 mL of TBAF (1.0 M, 86 mg, 0.33 mmol) were used in 4 mL anhydrous THF. The reaction crude was purified by column chromatography (2.0 × 8.0 cm, silica gel; 55:45 Hexanes/EtOAc) affording 18 mg (27%) of **4c** as a yellow pallid oil. TLC-R_f (Hexanes/EtOAc 55:45) 0.30; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.82 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 6.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 2.44–2.35 (m, 3H), 2.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.00–1.88 (m, 2H), 1.34 (s, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200.06, 165.19, 148.13, 147.79, 134.42, 123.80, 120.60, 108.35, 107.06, 101.25, 37.79, 25.99, 22.60. Mass spectrum *m/z* [M⁺] 246. **Compound 4d**: The general procedure was applied using 100 mg of **2b** (0.28 mmol), 0.12 mL of HMPA (124 mg, 0.69 mmol), *t*-BuLi (0.45 mL, 1.5 M, 0.675 mmol) and 70 μL of acetophenone (72 mg, 0.60 mmol) in 3.0 mL of anhydrous THF. For the deprotection 0.33 mL of TBAF (1.0 M, 86 mg, 0.33 mmol) were used in 4 mL anhydrous THF. The reaction crude was purified by column chromatography (2.0 × 10.0 cm, silica gel; 65:35 Hexanes/EtOAc) affording 35 mg (58%) of **4d** as a yellow oil. TLC-R_f (Hexanes/EtOAc 67:33) 0.28; NMR-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.28 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 2.37 (t, *J* = 6.6, 6.2 Hz, 2H), 2.22–2.11 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 1.87 (p, *J* = 6.1, 5.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H); NMR-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 200.5, 168.6, 144.2, 128.6, 127.7, 125.3, 123.6, 76.4, 37.6, 27.5, 25.9, 23.0. Mass spectrum *m/z* [M⁺] 217, 173 (100%). **Compound 4e**:²¹ The general procedure was applied using 100 mg of **2b** (0.28 mmol), 0.12 mL of HMPA (124 mg, 0.69 mmol), 0.45 mL of *t*-BuLi (0.45 mL, 1.5 M, 0.675 mmol) and 90 μL of chloromethyl pivalate (94 mg, 0.62 mmol) in 3.0 mL of anhydrous THF. For the deprotection 0.33 mL of TBAF (1.0 M, 86 mg, 0.33 mmol) were used in 4 mL anhydrous THF. The reaction crude was purified by column chromatography (2.0 × 10.0 cm, silica gel; 4:1 Hexanes/EtOAc) affording 35 mg (60%) of **4e** as a yellow pallid oil. TLC-R_f (Hexanes/EtOAc 4:1) 0.28; NMR-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.02 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.43 (t, *J* = 6.0, 5.5 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 6.5, 5.5 Hz, 2H), 2.05 (q, *J* = 10.5, 5.1 Hz, 2H), 1.25 (s, 9H); NMR-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 199.0, 177.7, 158.7, 124.3, 64.8, 38.9, 37.6, 27.2, 26.3, 22.3. **Compound 4f**:²² The general procedure was applied using 100 mg of **2b** (0.28 mmol), 0.12 mL of HMPA (124 mg, 0.69 mmol), *t*-BuLi (0.45 mL, 1.5 M, 0.675 mmol) and 66 μL of benzyl bromide (96 mg, 0.55 mmol) in 3.0 mL of anhydrous THF. For the deprotection 0.33 mL of TBAF (1.0 M, 86 mg, 0.33 mmol) were used in 4 mL anhydrous THF. The reaction crude was purified by column chromatography (2.0 × 10.0 cm, silica gel; 3:2 Hexanes/EtOAc) affording 23.1 mg (45%) of **4f** as a yellow pallid oil. TLC-R_f (Hexanes/EtOAc 3:2) 0.29; NMR-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.31 (m, 5H), 6.35 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.38 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.16 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.94 (p, *J* = 12.6, 6.1 Hz, 2H); NMR-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 200.1, 165.2, 140.4, 128.8, 128.5, 126.8, 124.0, 76.7, 37.8, 25.9, 22.6. **Compound 4g**: The general procedure was applied using 100 mg of **2b** (0.28 mmol), 0.12 mL of HMPA (124 mg, 0.69 mmol), *t*-BuLi (0.45 mL, 1.5 M, 0.675 mmol) and 50 μL of 2-cyclohexen-1-one (50 mg, 0.52 mmol) in 3.0 mL of anhydrous THF. For the deprotection 0.33 mL of TBAF (1.0 M, 86 mg, 0.33 mmol) were used in 4 mL anhydrous THF. The reaction crude was purified by column chromatography (2.0 × 8.0 cm, silica gel; 55:45 Hexanes/EtOAc) affording 29 mg (55%) of **4g** as a white solid. TLC-R_f (Hexanes/EtOAc 1:1) 0.36; m.p.: 46–48 °C; NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.58–2.37 (m, 5H), 2.36–2.28 (m, 4H), 2.16 (ddt, *J* = 13.0, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 2.02 (dt, *J* = 12.6, 6.1 Hz, 3H), 1.75–1.63 (m, 2H); NMR-¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 209.55, 199.70, 166.30, 124.81, 45.87, 45.47, 41.07, 37.48, 29.40, 28.18, 25.13, 22.77. Mass spectrum *m/z* [M⁺] 192, 95 (100%). **3-(hydroxymethyl)-cyclohex-2-en-1-one (4h)**:²¹ The general procedure was applied using 100 mg of 147b (0.28 mmol), 0.12 mL of HMPA (124 mg, 0.69 mmol), *t*-BuLi (0.45 mL, 1.5 M, 0.675 mmol) and 35 mg of paraformaldehyde (1.2 mmol) in 3.0 mL of anhydrous THF. For the deprotection 0.33 mL of TBAF (1.0 M, 86 mg, 0.33 mmol) were used in 4 mL anhydrous THF. The reaction crude was purified by column chromatography (2.0 × 8.0 cm, silica gel; 3:7 Hexanes/EtOAc) affording 4 mg (12%) of **4h** as a yellow pallid oil. TLC-R_f (Hexanes/EtOAc 3:7) 0.27; NMR-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6.15 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.42 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.04 (p, *J* = 14.9, 6.9, 6.2 Hz, 2H); NMR-¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 199.2, 166.9, 123.3, 65.0, 37.8, 26.1, 22.5.

17. Evans DA, Truesdale LK. *Tetrahedron Lett.* 1973;14:4929.
18. Jung ME, Blum RB. *Tetrahedron Lett.* 1977;18:3791.
19. Stanetty P, Koller H, Mihovilovic M. *J Org Chem.* 1992;57:6833.
20. Dolak TM, Bryson TA. *Tetrahedron Lett.* 1977;18:1961.
21. Lechuga-Eduardo H, Romero-Ortega M, Olivo HF. *Eur J Org Chem.* 2016;51.
22. Kozikowski AP, Jung SH. *J Org Chem.* 1986;51:3402.

HL-1-105-A/1

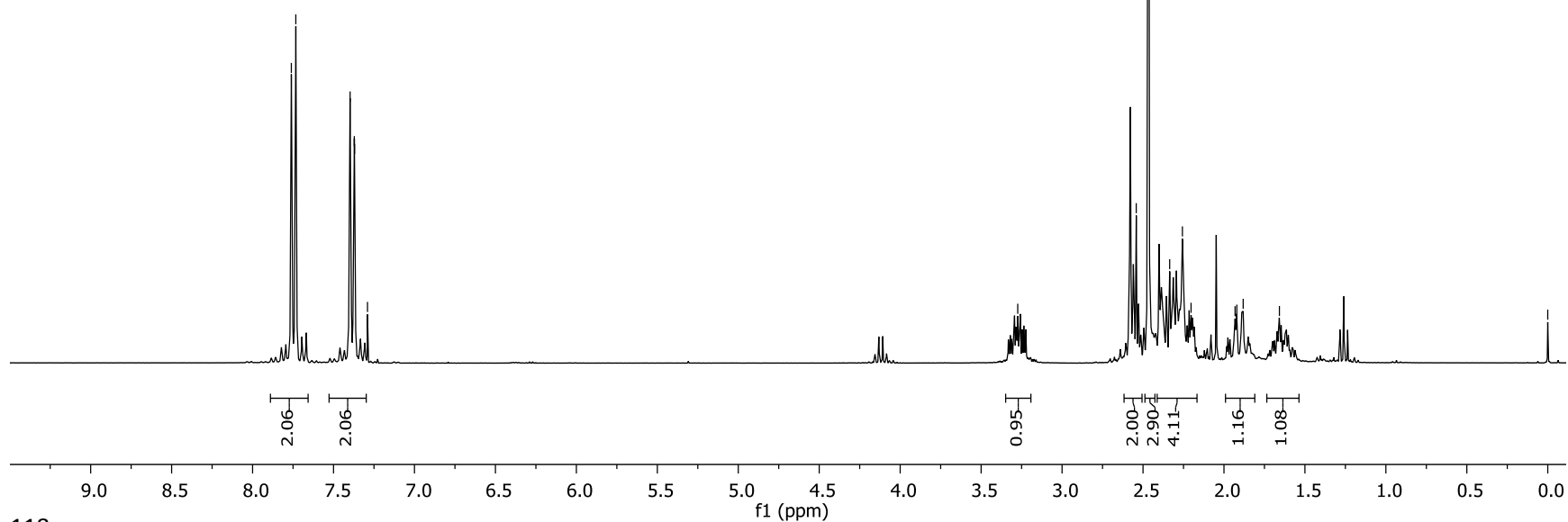
7.76
7.73
7.40
7.37
7.37
7.29



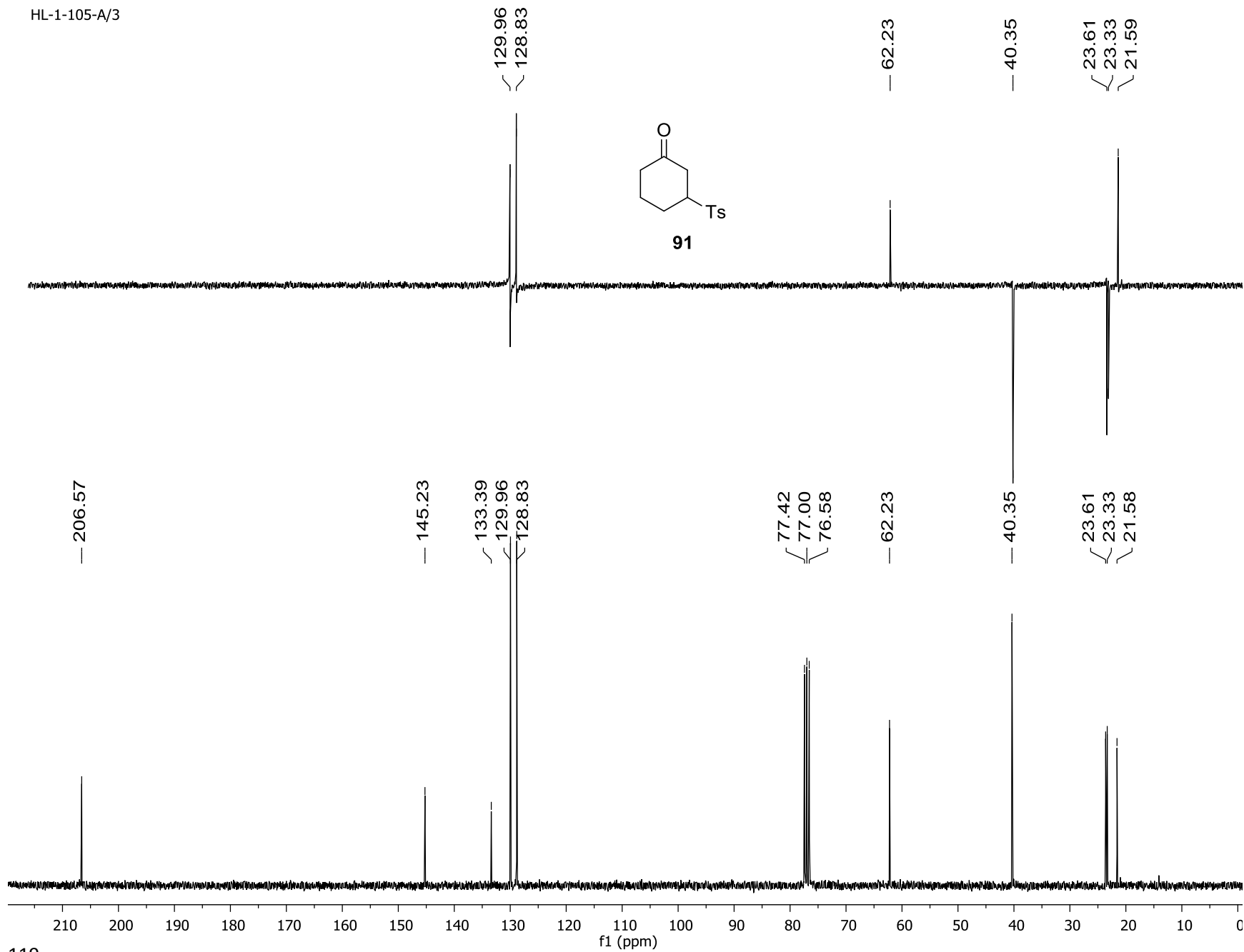
3.27
2.58
2.54
2.47
2.34
2.26
2.20
1.93
1.92
1.88
1.66



0.00



HL-1-105-A/3



HL-1-105Benzene/1

7.64
7.62

7.16

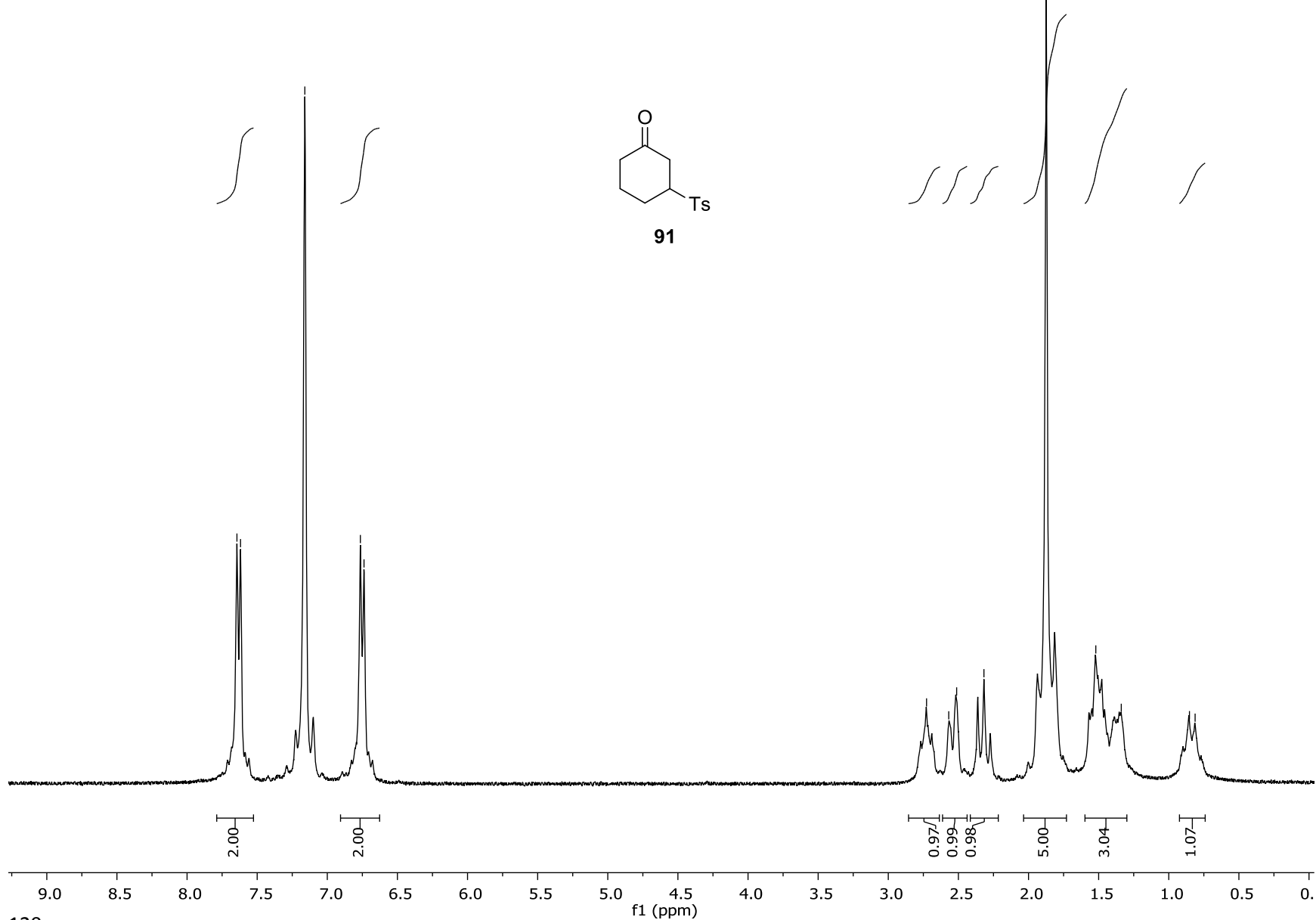
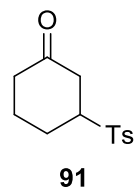
6.76
6.74

2.73
2.57
2.51
2.32

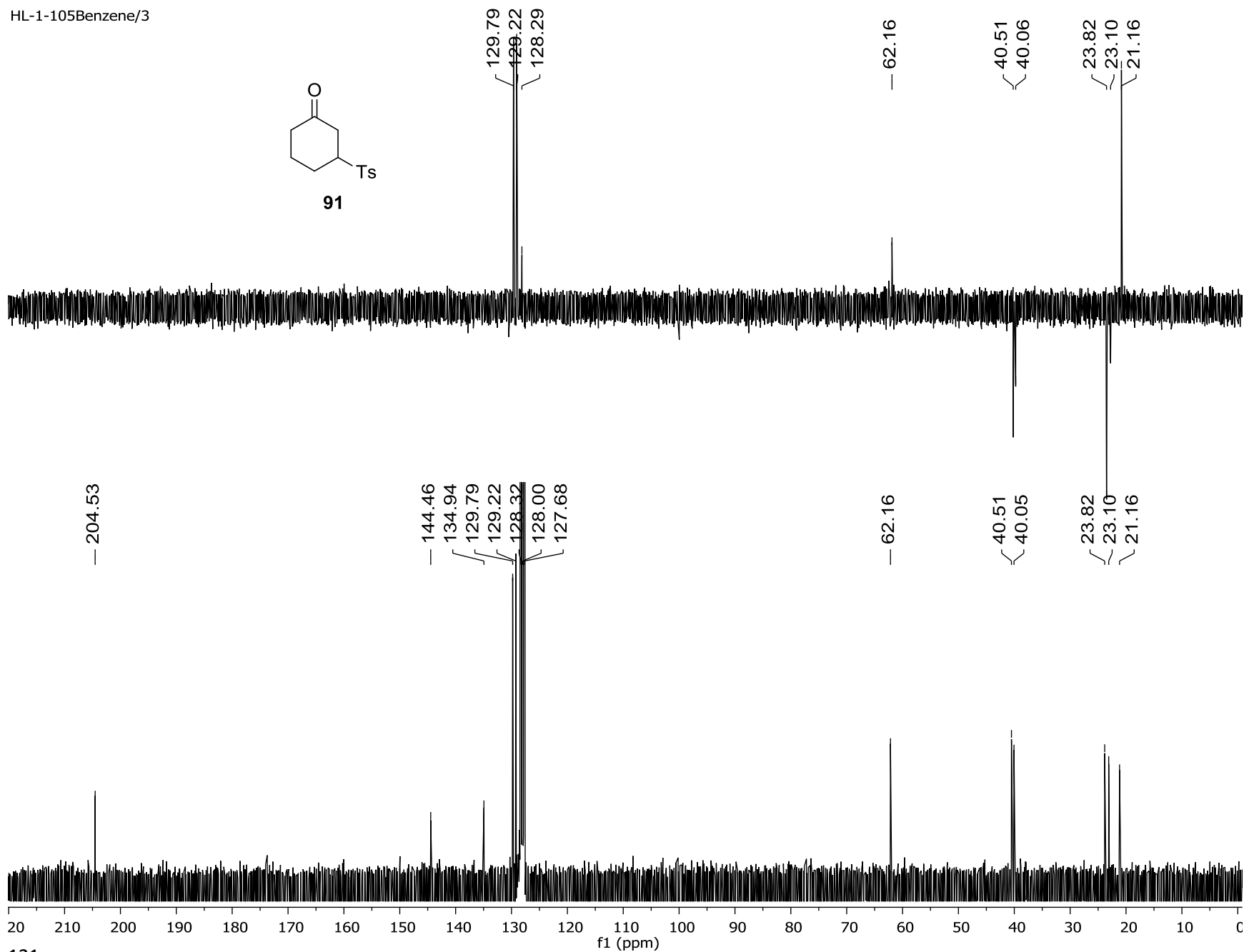
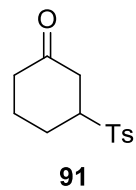
1.87

1.52
1.34

0.85
0.81



HL-1-105Benzene/3



HL-1-106/1

7.75
7.73
7.37
7.35
7.28

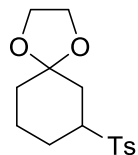
3.96
3.93
3.91

3.24
3.19
3.15

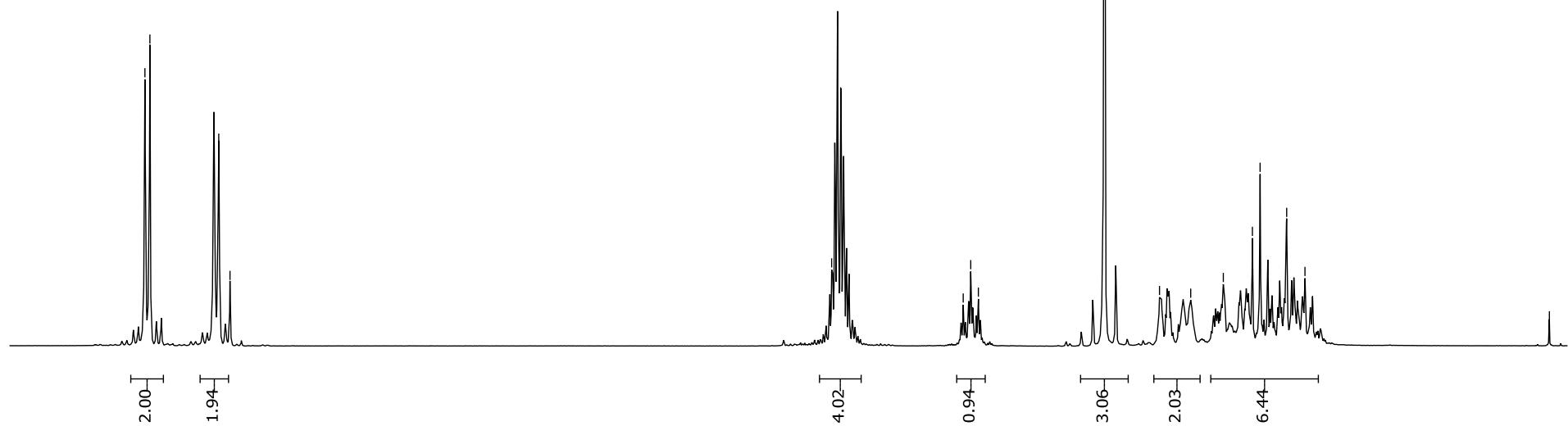
2.46

2.15
1.98
1.80
1.64
1.60
1.45
1.35

0.00

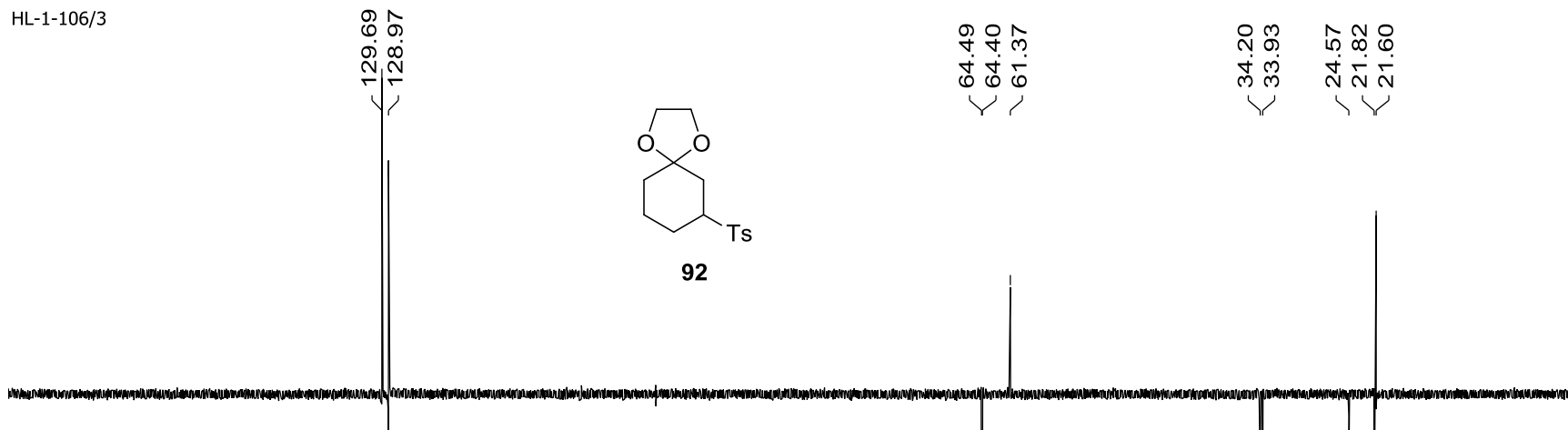


92

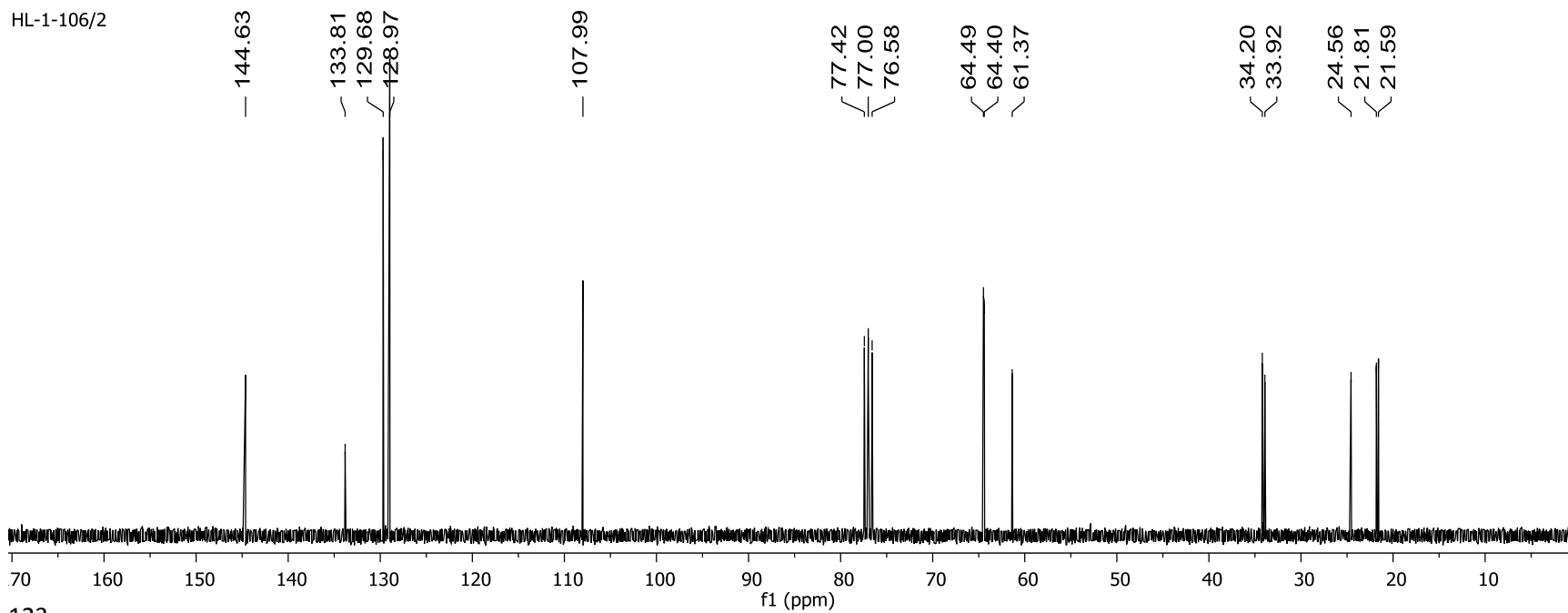


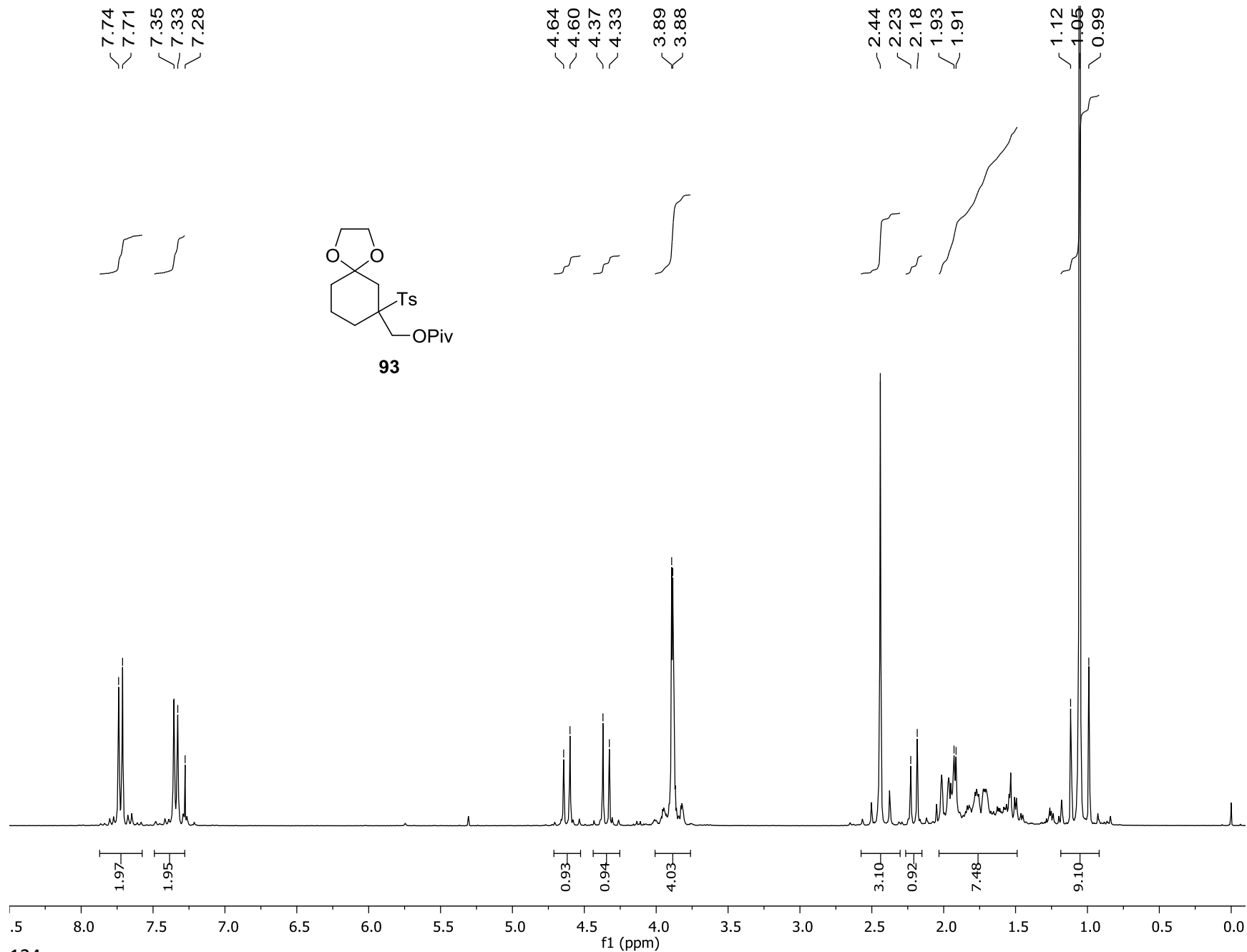
8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0

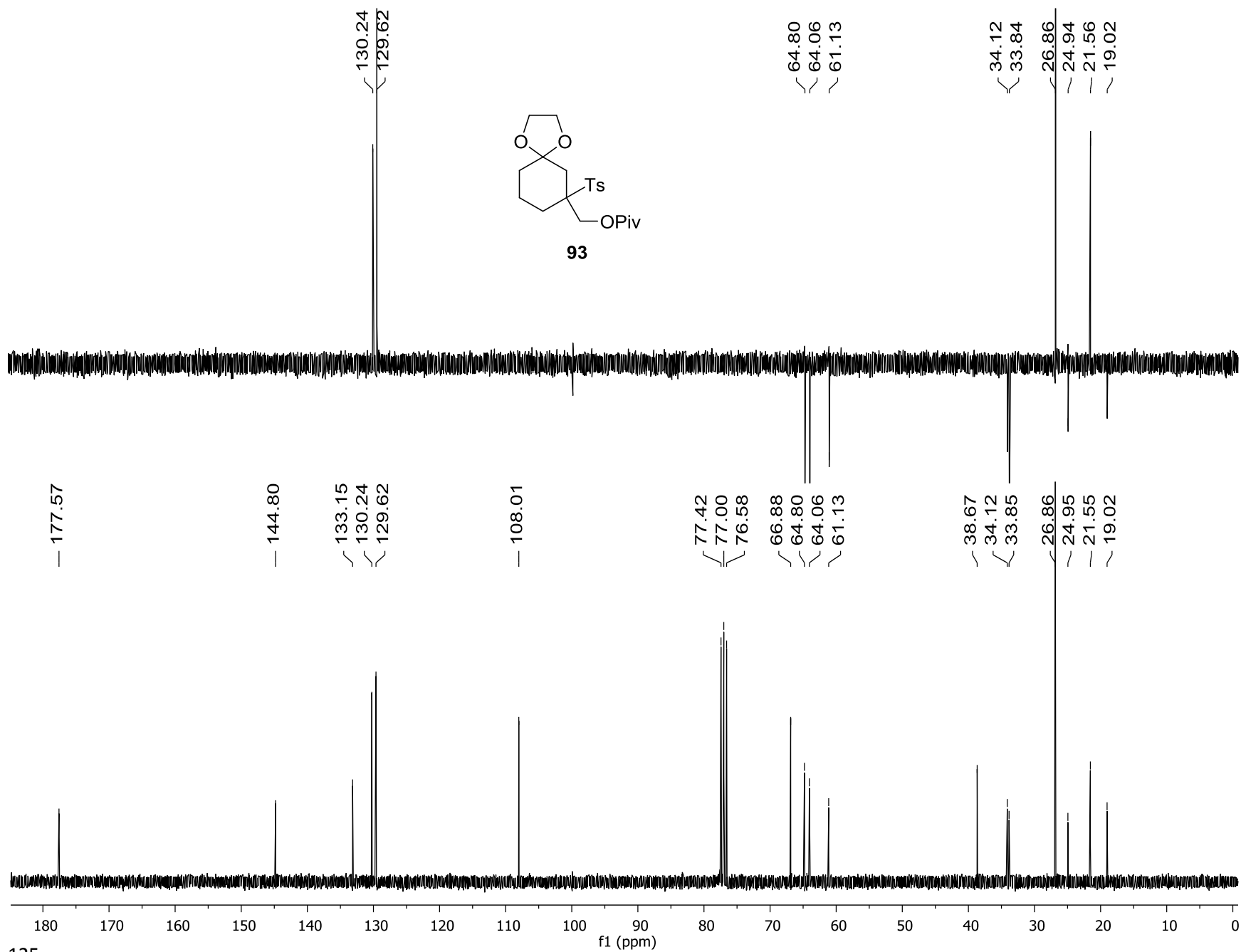
HL-1-106/3



HL-1-106/2







HL-1-111A/1

— 7.29

— 6.02

— 4.68

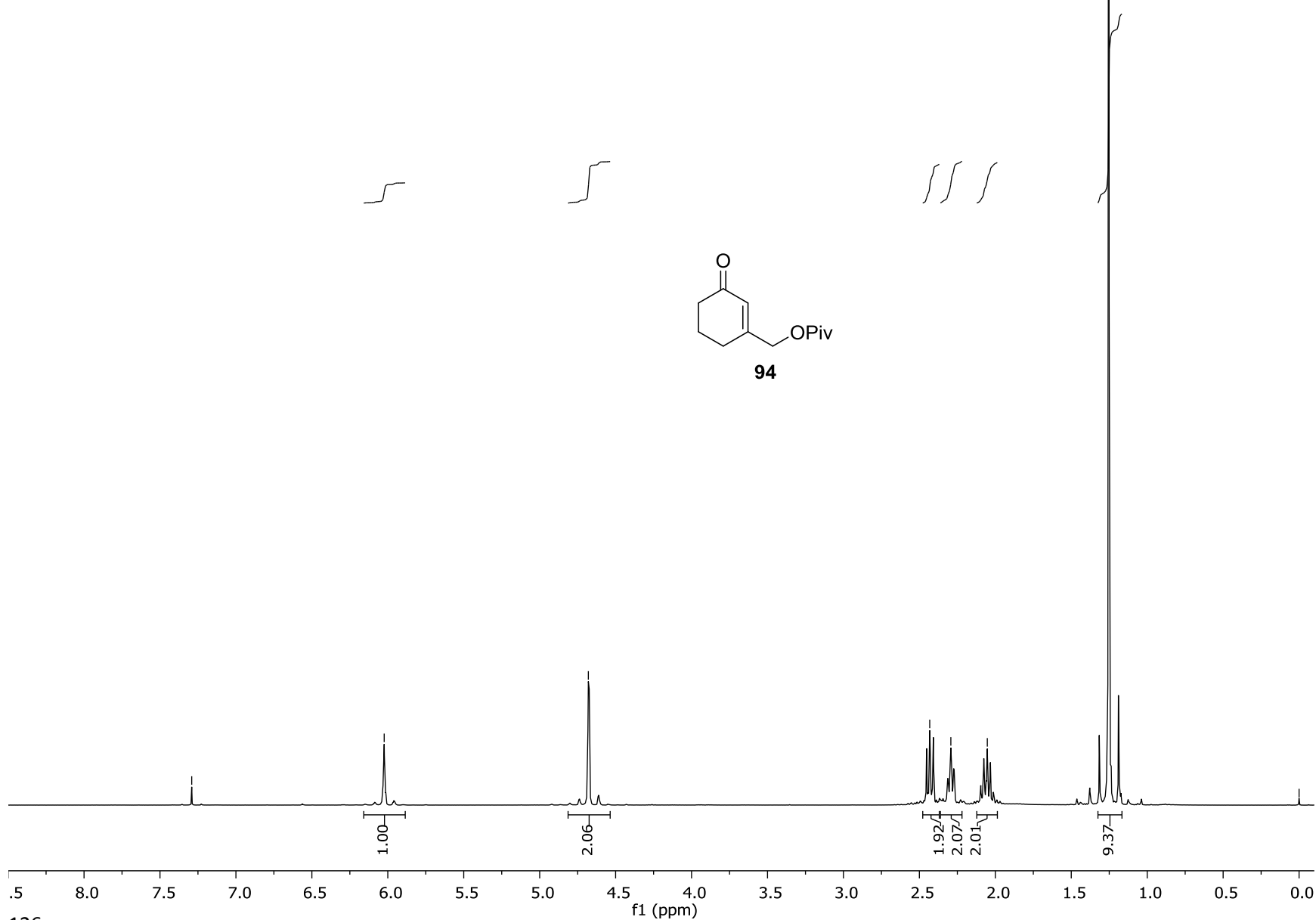
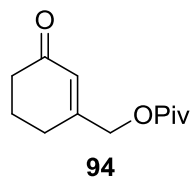
~ 2.43

~ 2.29

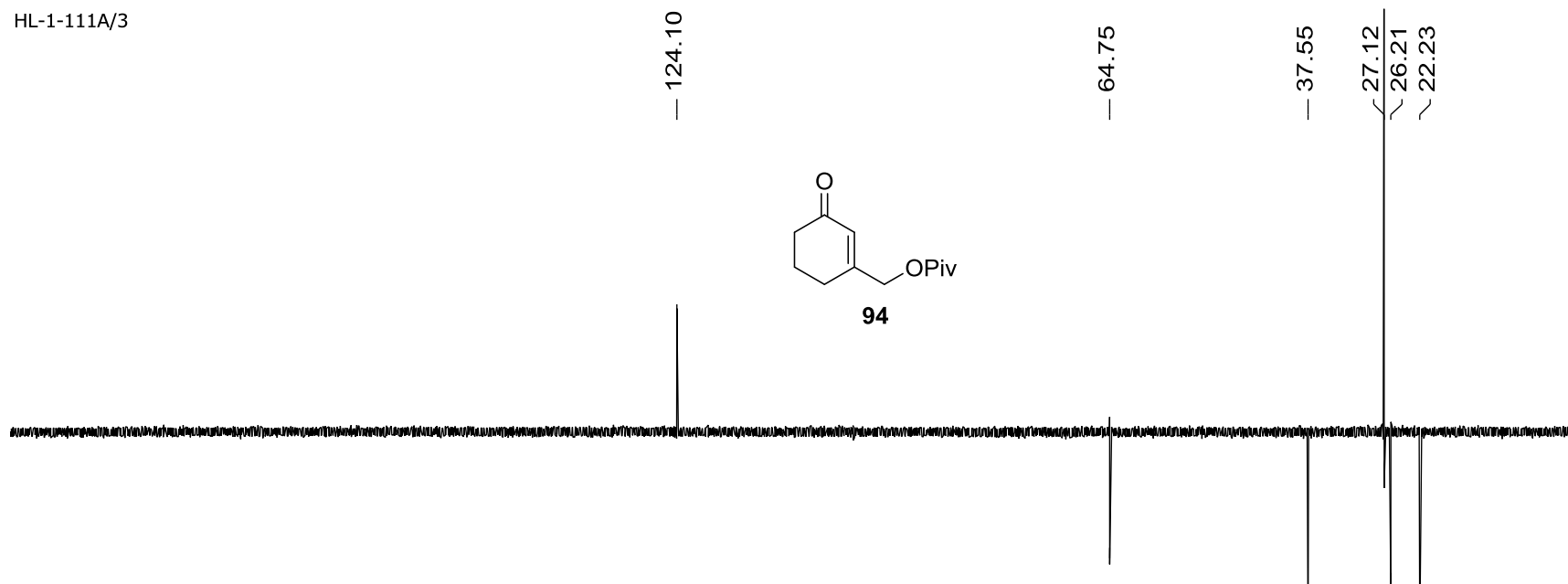
~ 2.05

— 1.25

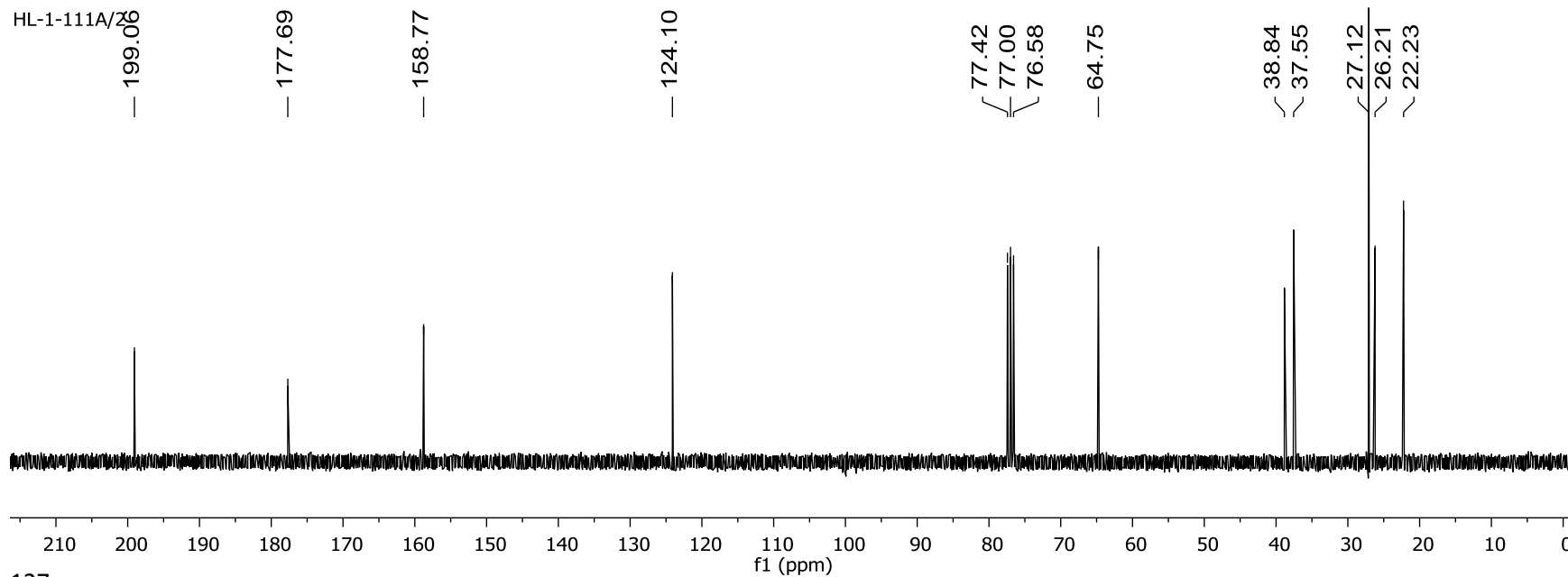
— 0.00



HL-1-111A/3



HL-1-111A/26



HL-1-129B/1

— 7.26

— 6.10

— 4.21

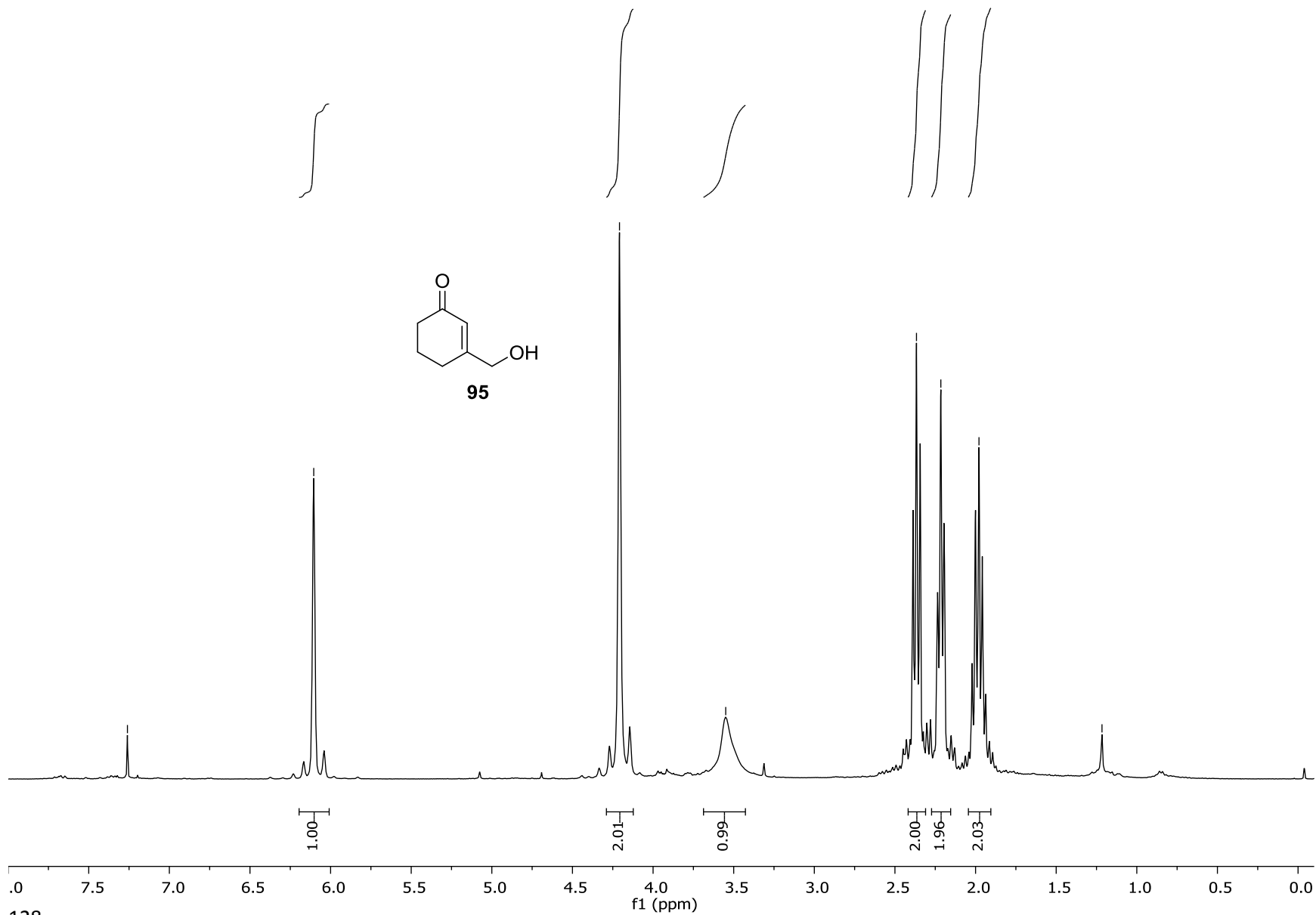
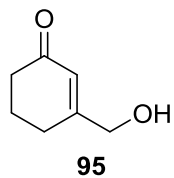
— 3.55

— 2.37

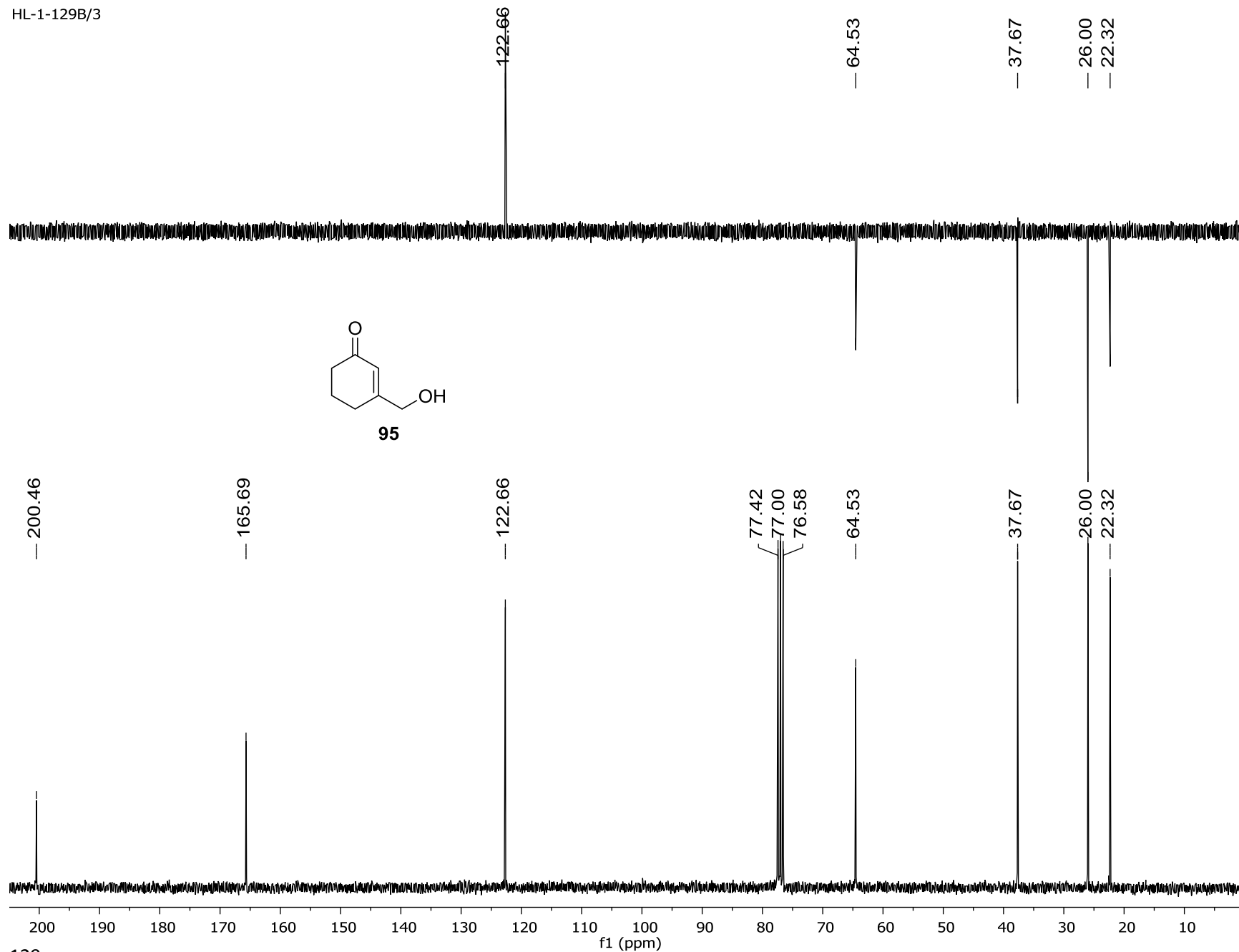
— 2.22

— 1.98

— 1.22



HL-1-129B/3



HL-1-137A-2/1

— 7.27

— 4.49

{ 2.68
2.67

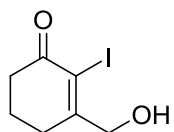
{ 2.11
2.09
2.07
2.04

— 1.65

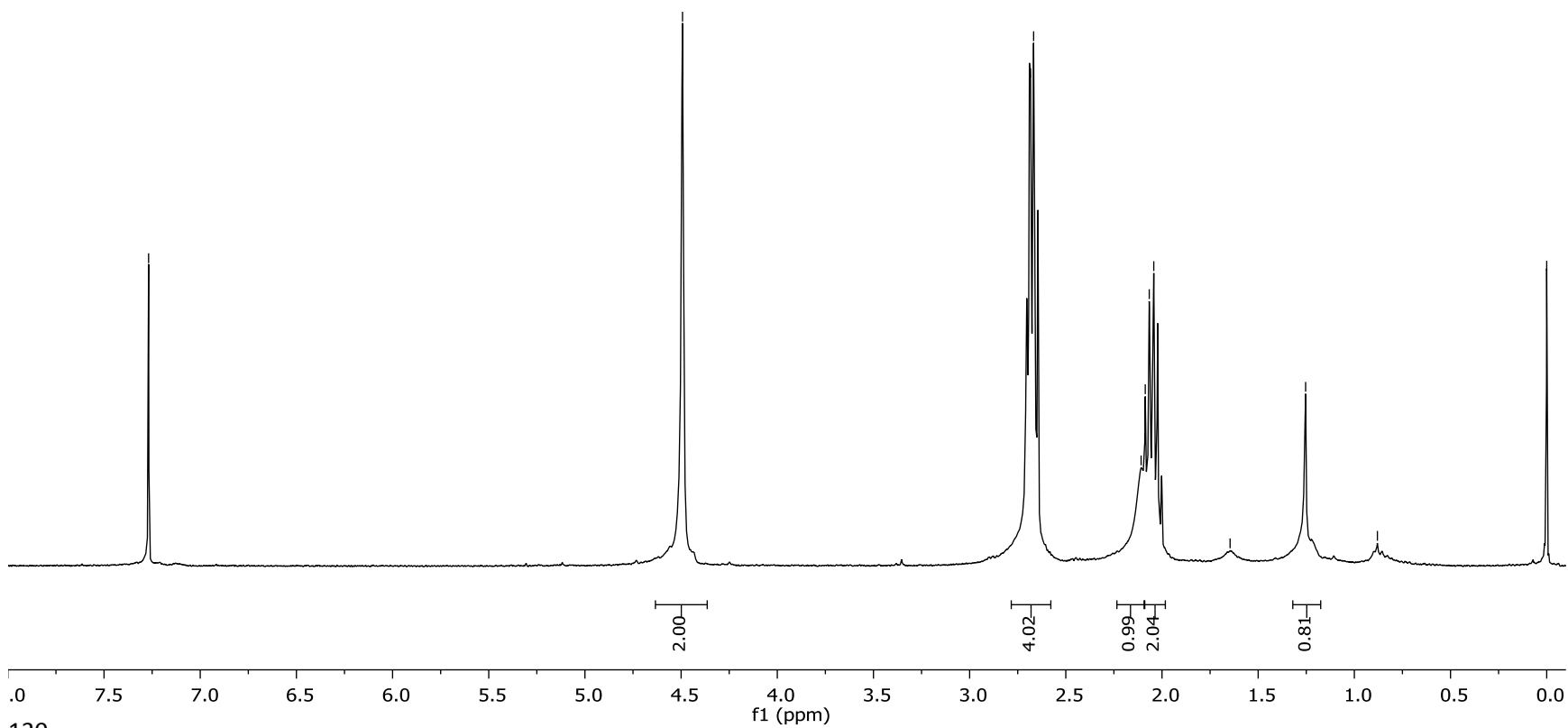
— 1.25

— 0.88

— 0.00

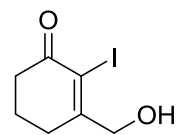


96a



HL-1-137A/3

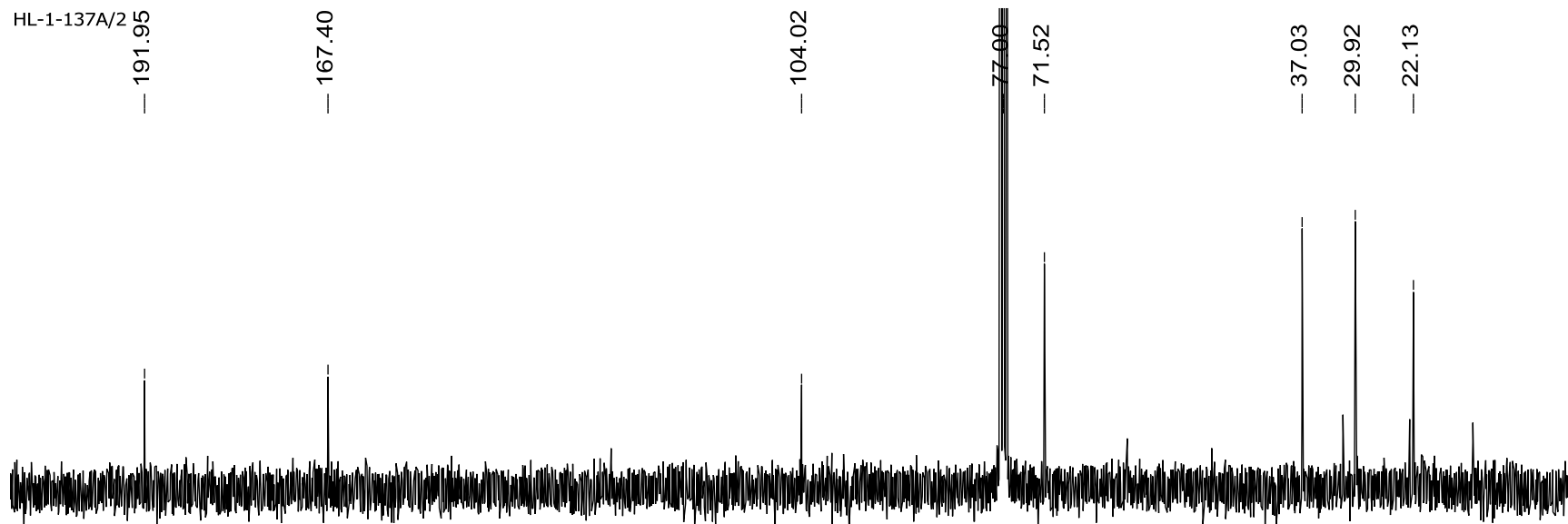
— 37.01
— 29.90
— 22.13



96a

HL-1-137A/2

— 191.95
— 167.40
— 104.02
— 77.00
— 71.52
— 37.03
— 29.92
— 22.13



HL-1-169A/1

— 7.29

— 4.90

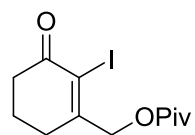
— 2.67

— 2.49

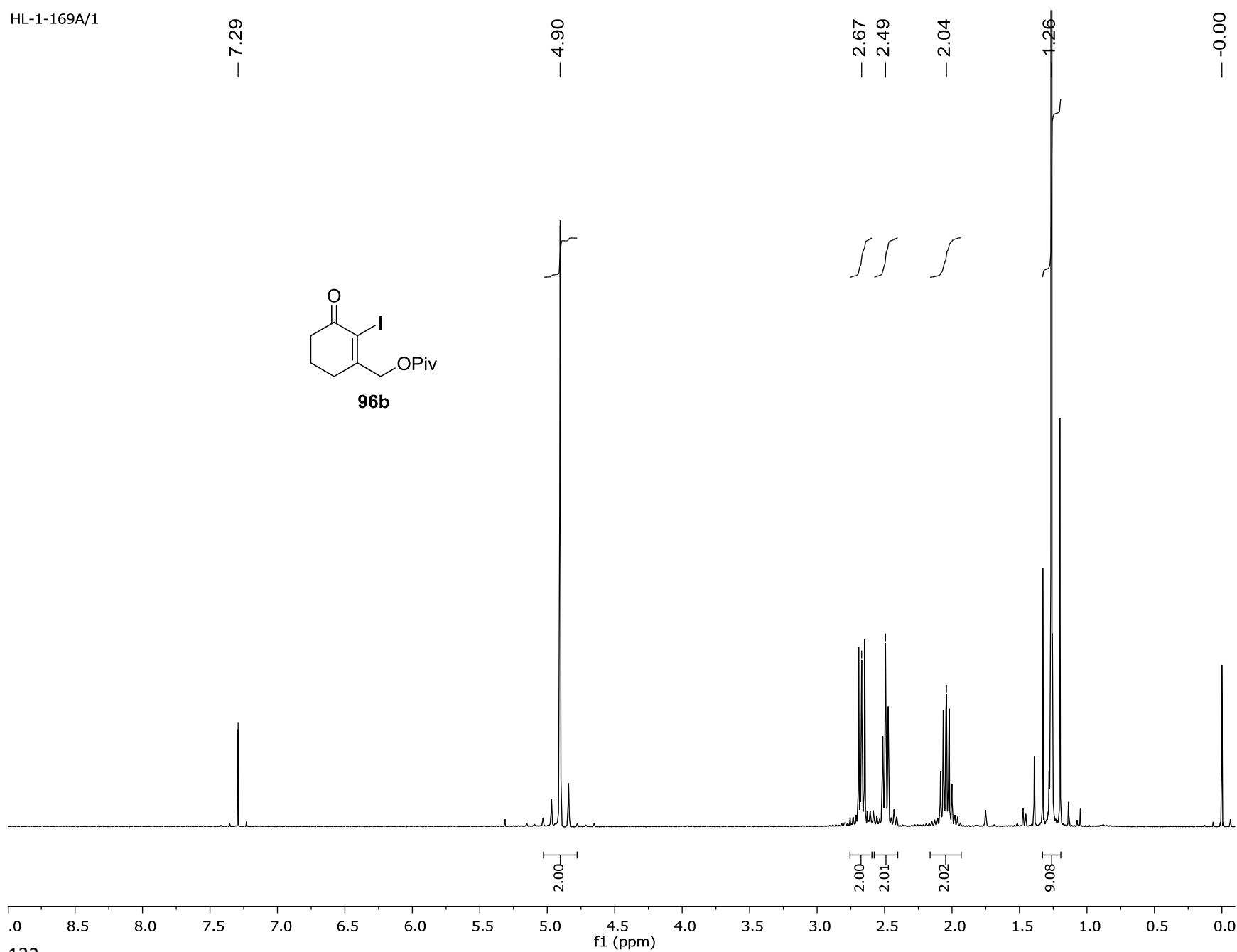
— 2.04

1.26

— -0.00



96b



HL-1-199A/2

— 191.31

— 177.65

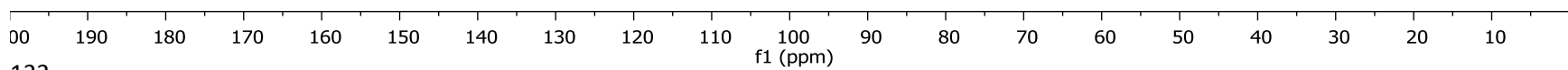
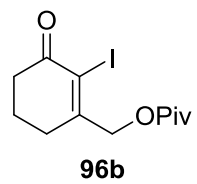
— 162.88

— 105.26

{ 77.42
{ 77.00
{ 76.58
{ 71.90

{ 38.87
{ 36.68

— 29.47
{ 27.12
— 22.03



HL-1-204E/1

— 7.26

— 4.56

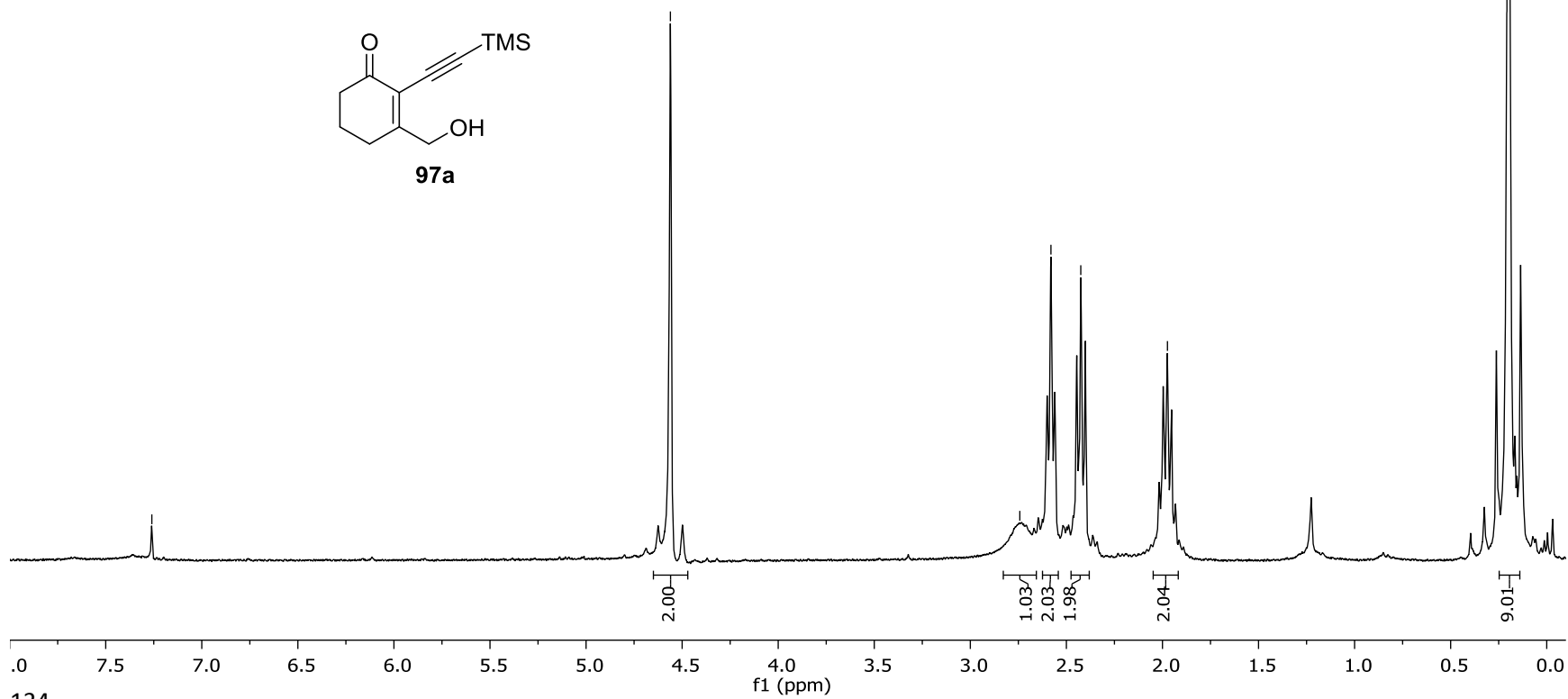
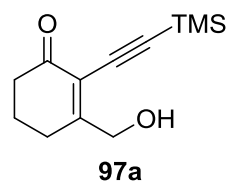
— 2.74

— 2.58

— 2.43

— 1.97

— 0.20



HL-1-2014E/2

195.76

169.06

119.91

104.26

96.66

77.43

77.00

76.58

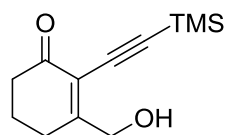
64.40

37.38

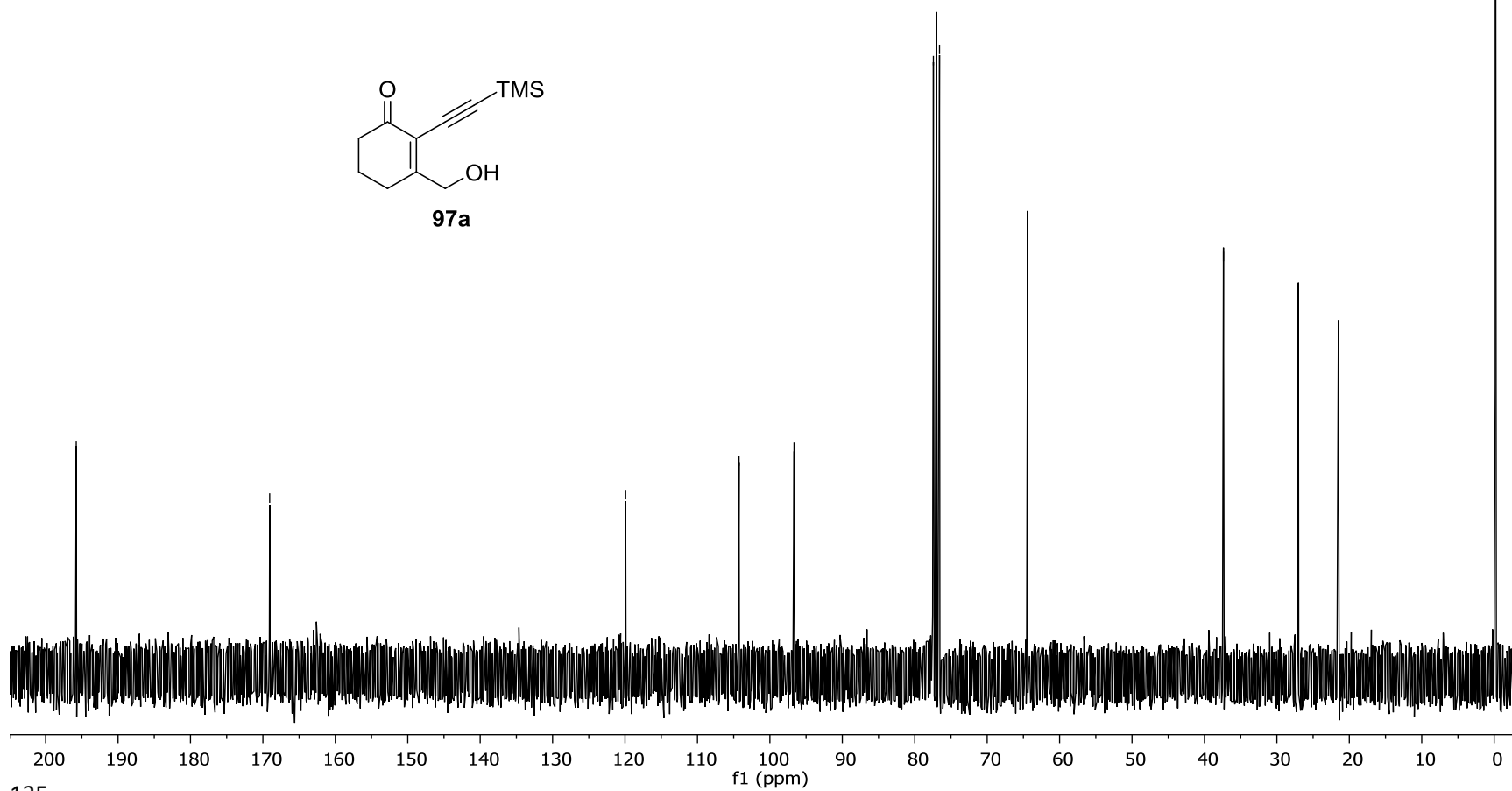
27.03

21.51

0.16



97a



HL-1-205B/1

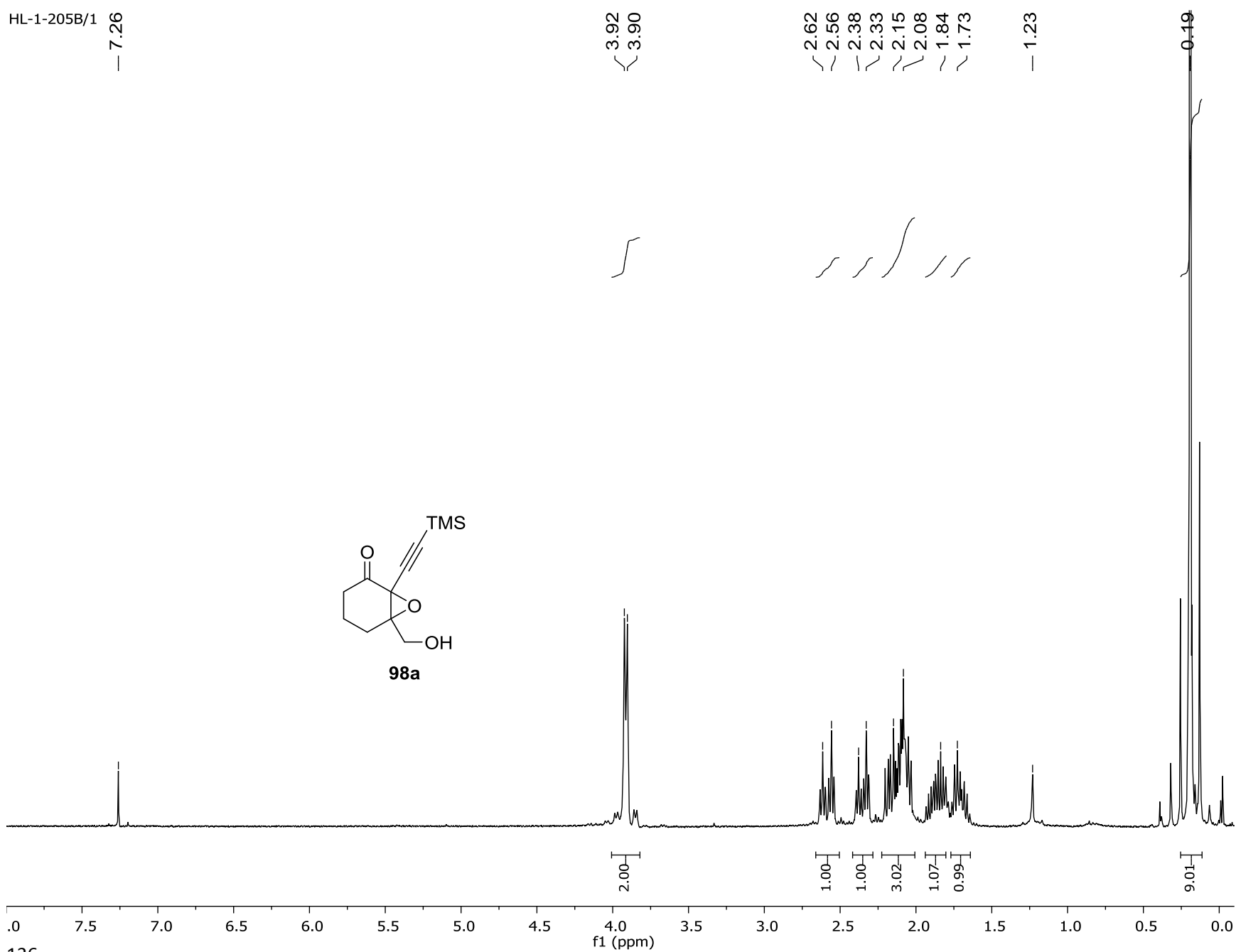
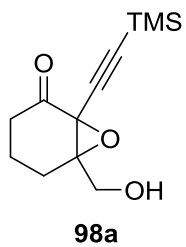
— 7.26

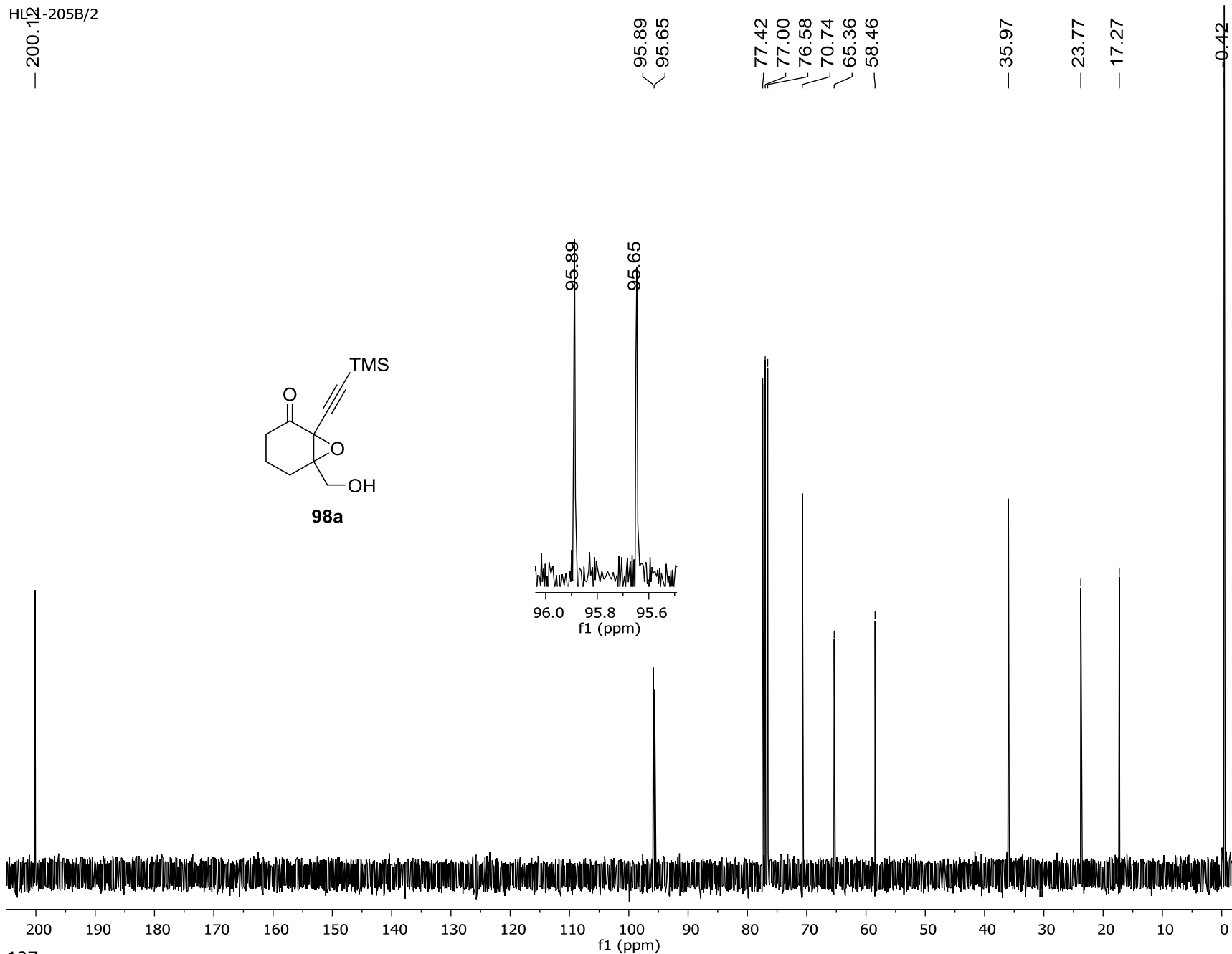
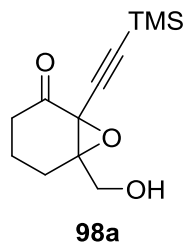
{ 3.92
3.90

{ 2.62
2.56
2.38
2.33
2.15
2.08
1.84
1.73

— 1.23

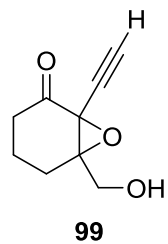
0.19





HL-1-209A/1

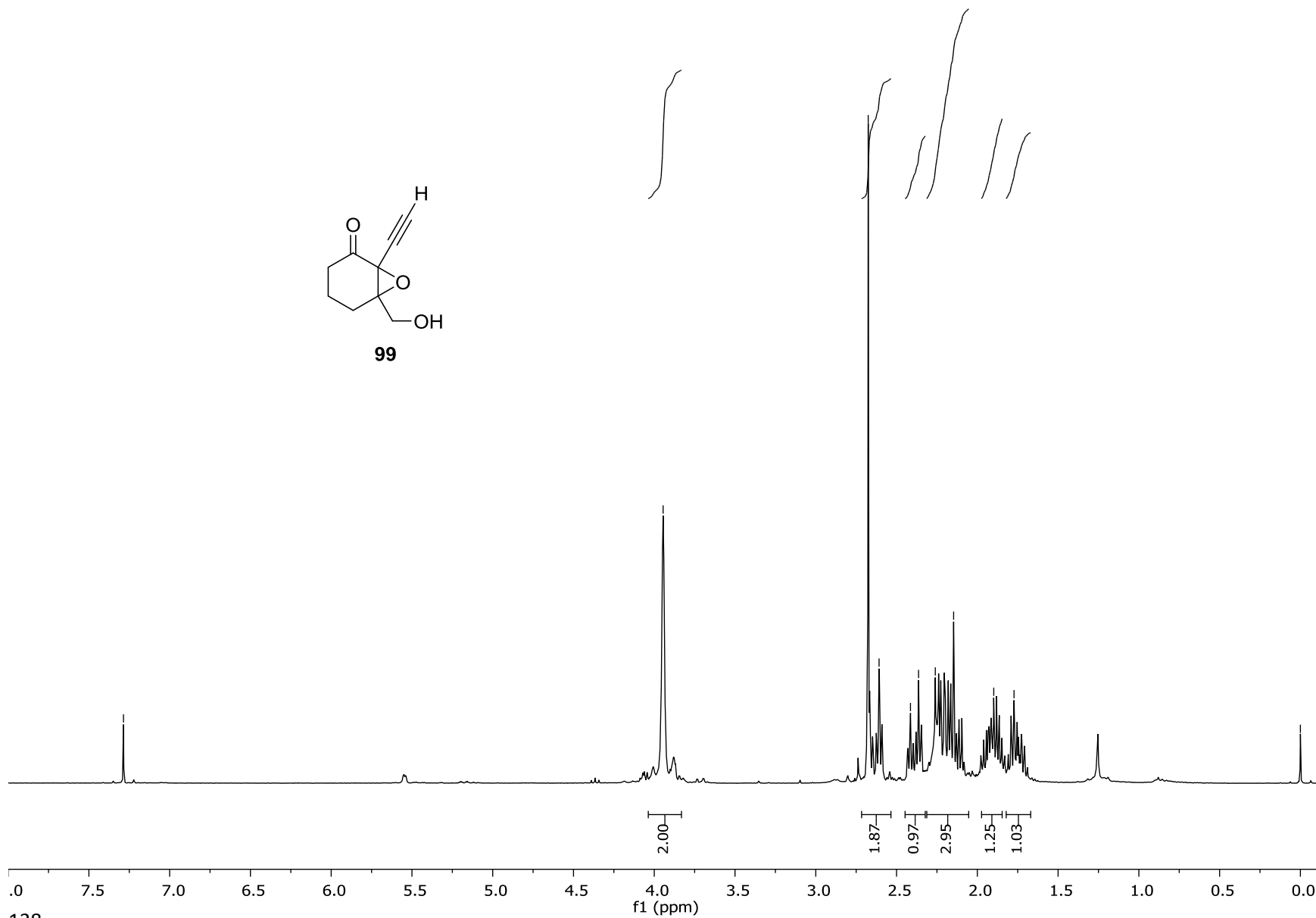
— 7.29



— 3.95

~ 2.68
~ 2.61
~ 2.41
~ 2.36
~ 2.26
~ 2.15
~ 1.90
~ 1.77

— -0.00



HL91-209A/2

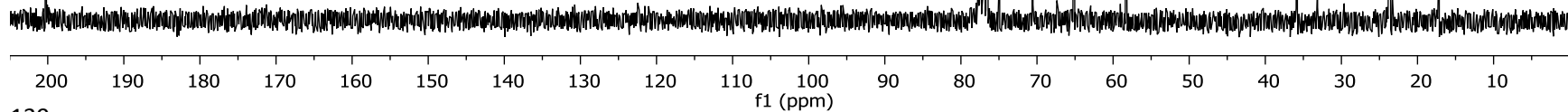
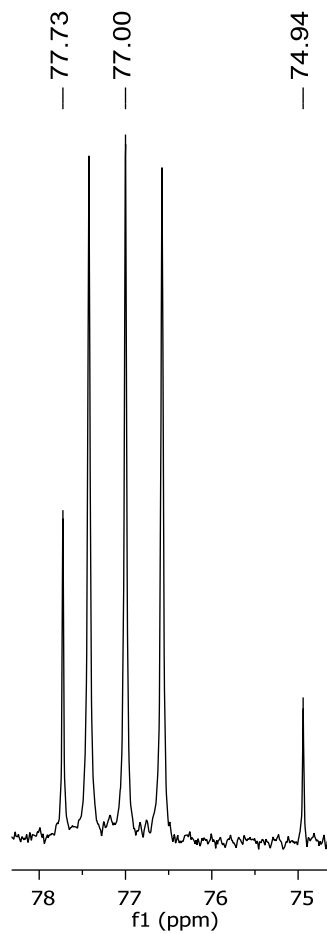
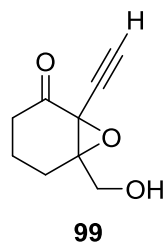
— 200.29

77.73
77.00
74.94
70.56
65.15
58.31

— 35.82

— 23.67

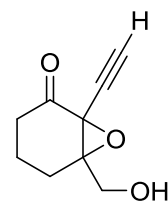
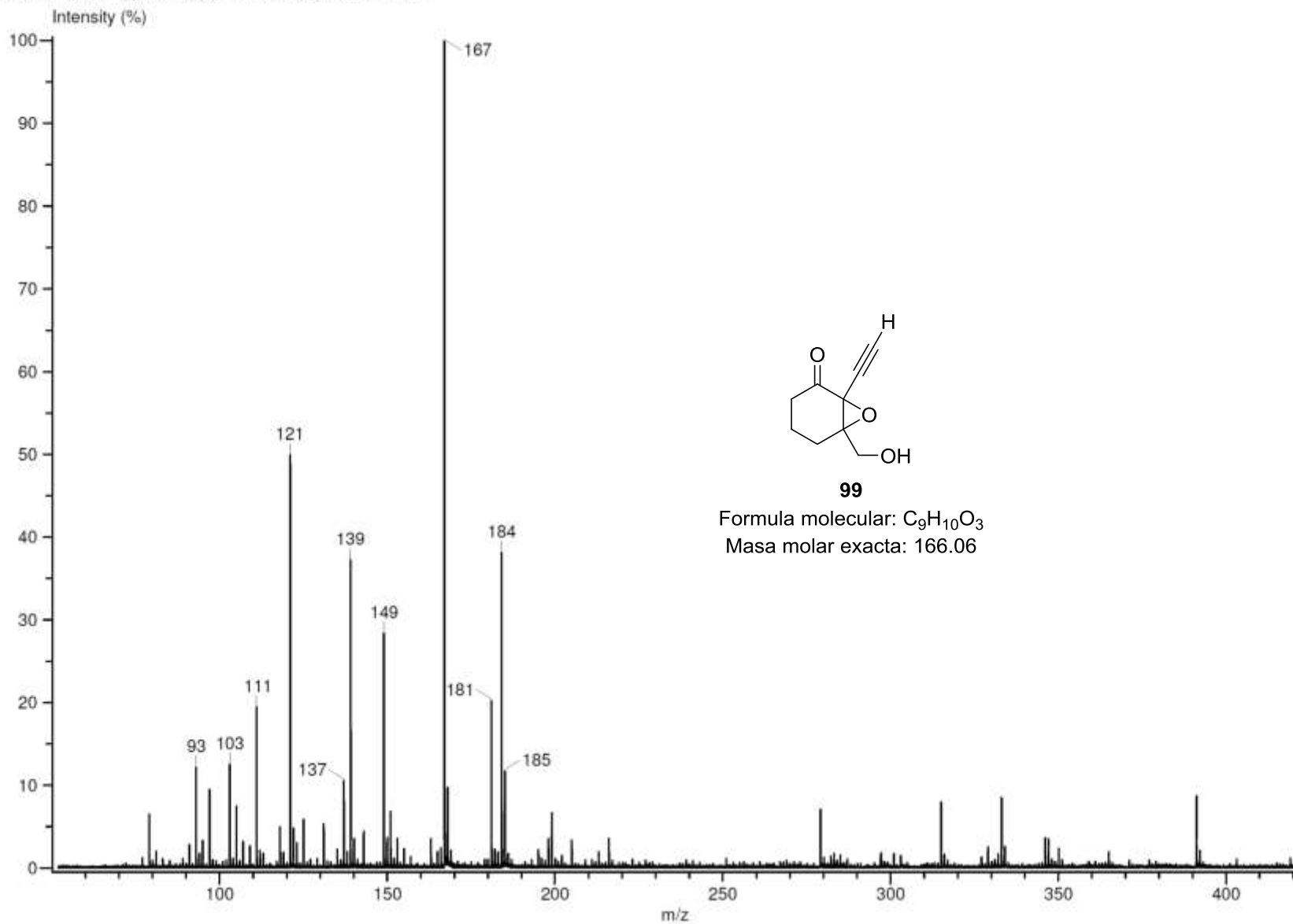
— 17.19



Experiment Title: -
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.14..0.16)
Dr Miranda Luis Operador: Carmen Garcia/ Javier Perez

Acq. Data Name: 2596 HL-1-210C
MS Tune Method Name: DART+

Experiment Date/Time: 8/31/2015 1:26:24 PM



99

Formula molecular: C₉H₁₀O₃

Masa molar exacta: 166.06

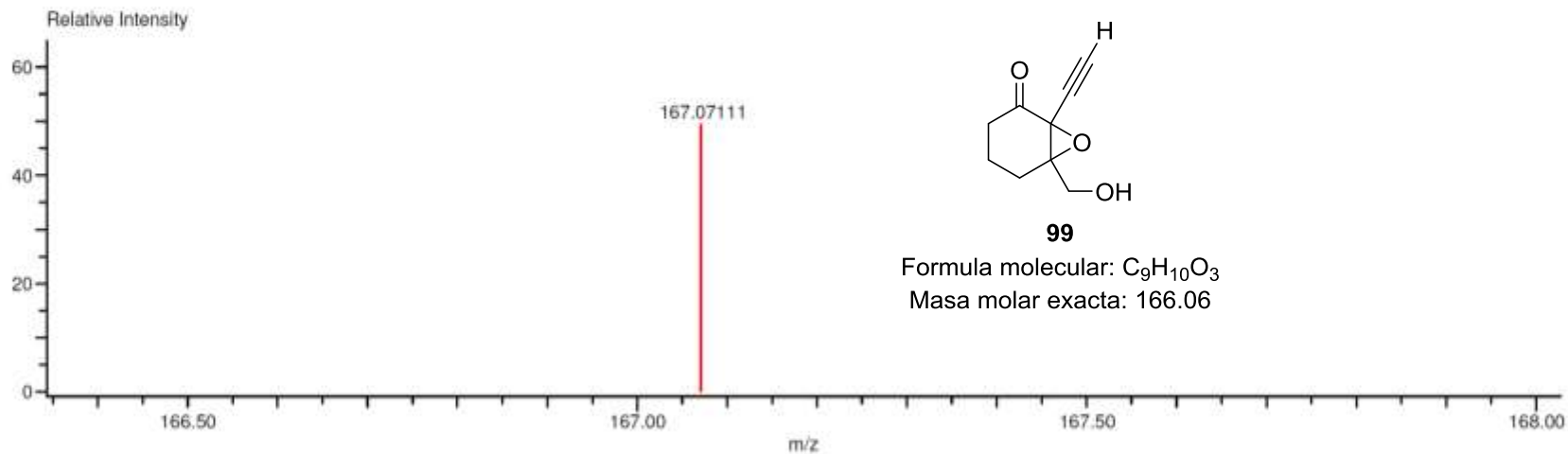
Data:2805 HL-1-210C
 Sample Name:Dr Miranda Luis Operator: Carmen Garcia/Javier perez
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 1.3...

Acquired:9/14/2015 10:25:24 AM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:Cal_Peg_600
 Created:9/14/2015 4:03:16 PM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1
 Element:¹²C:0 .. 56, ¹H:0 .. 120, ¹⁶O:0 .. 12

Tolerance:10.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturation Number
167.07111	9410.94	167.07082	0.29	¹² C ₉ ¹ H ₁₁ ¹⁶ O ₃	4.5

HL-1-210091

9.381

7.27

2.75

2.71

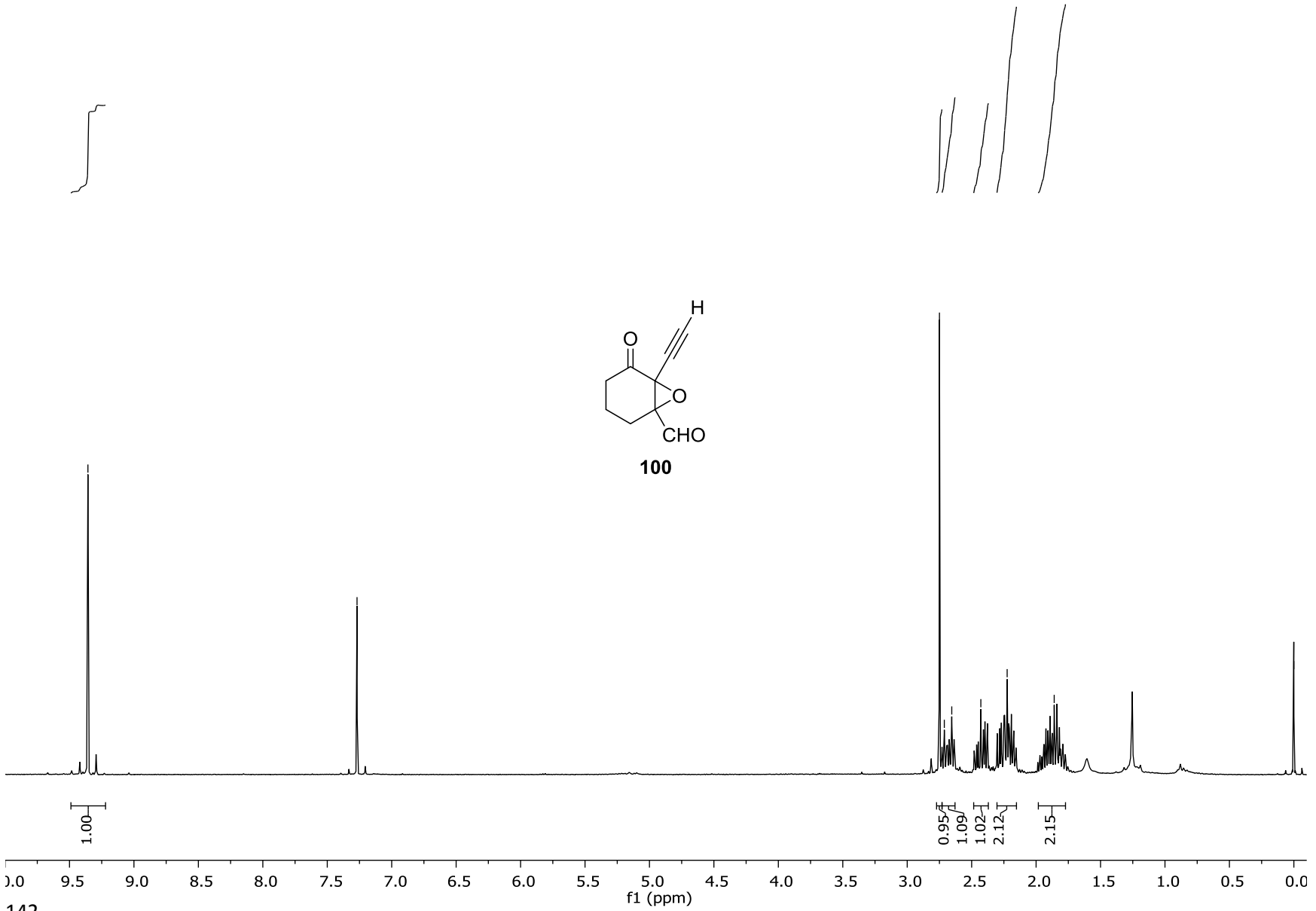
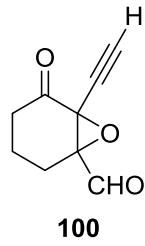
2.65

2.43

2.22

1.86

0.00



HL-19A/2

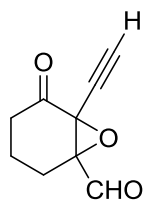
197.34
195.79

79.51
77.42
77.00
76.58
72.90
69.65

56.39

35.71

20.02
17.26



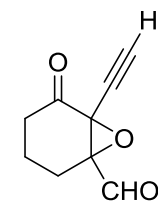
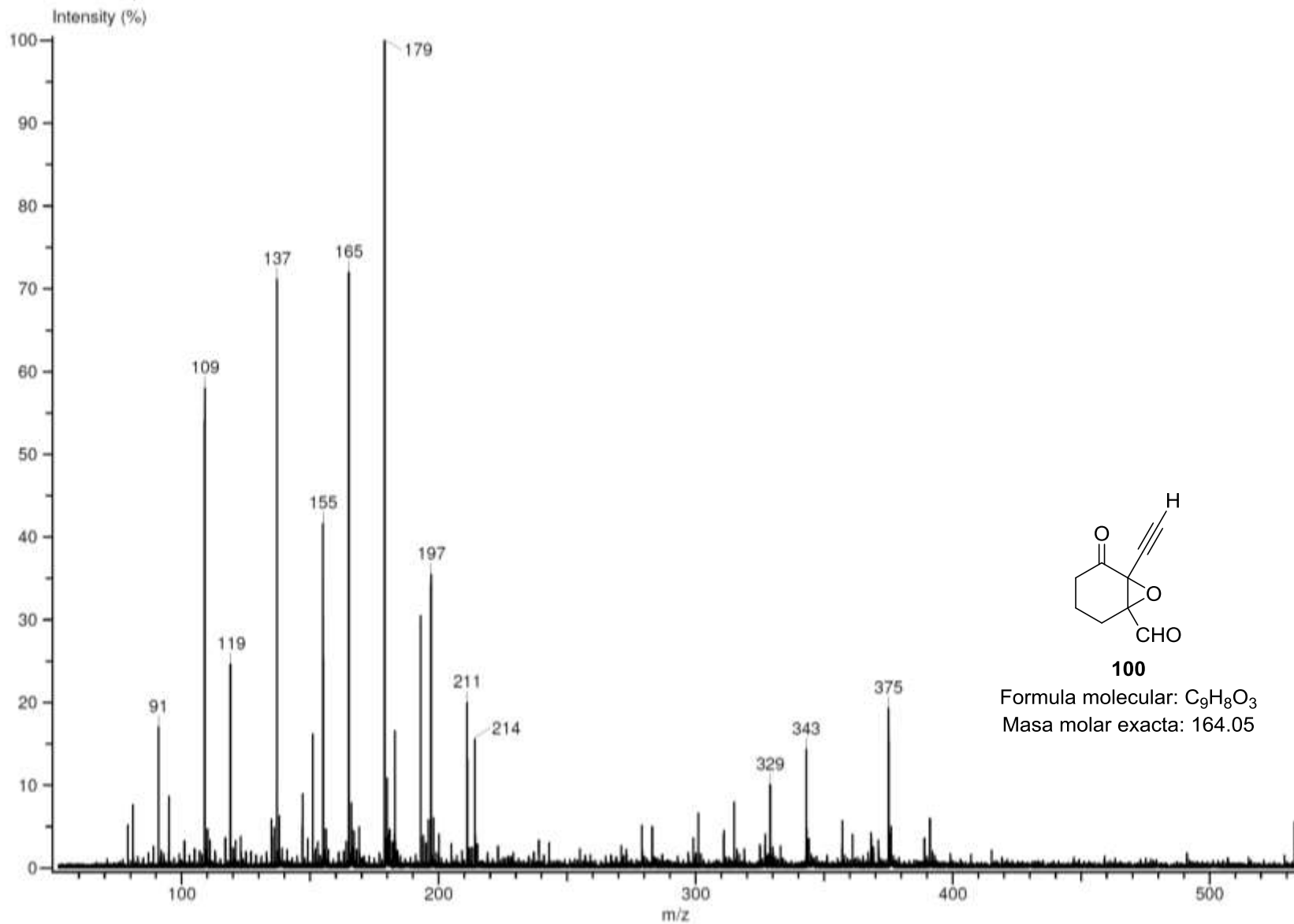
100



Experiment Title: -
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:1.22..1.23)
Dr Miranda Luis Operator: Carmen Garcia/ Javier Perez

Acq. Data Name: 2593 HL-1-210A
MS Tune Method Name: DART+

Experiment Date/Time: 8/31/2015 1:19:27 PM



100

Formula molecular: C₉H₈O₃
Masa molar exacta: 164.05

HL-1-122A/1

7.75
7.72
7.39
7.36
7.28

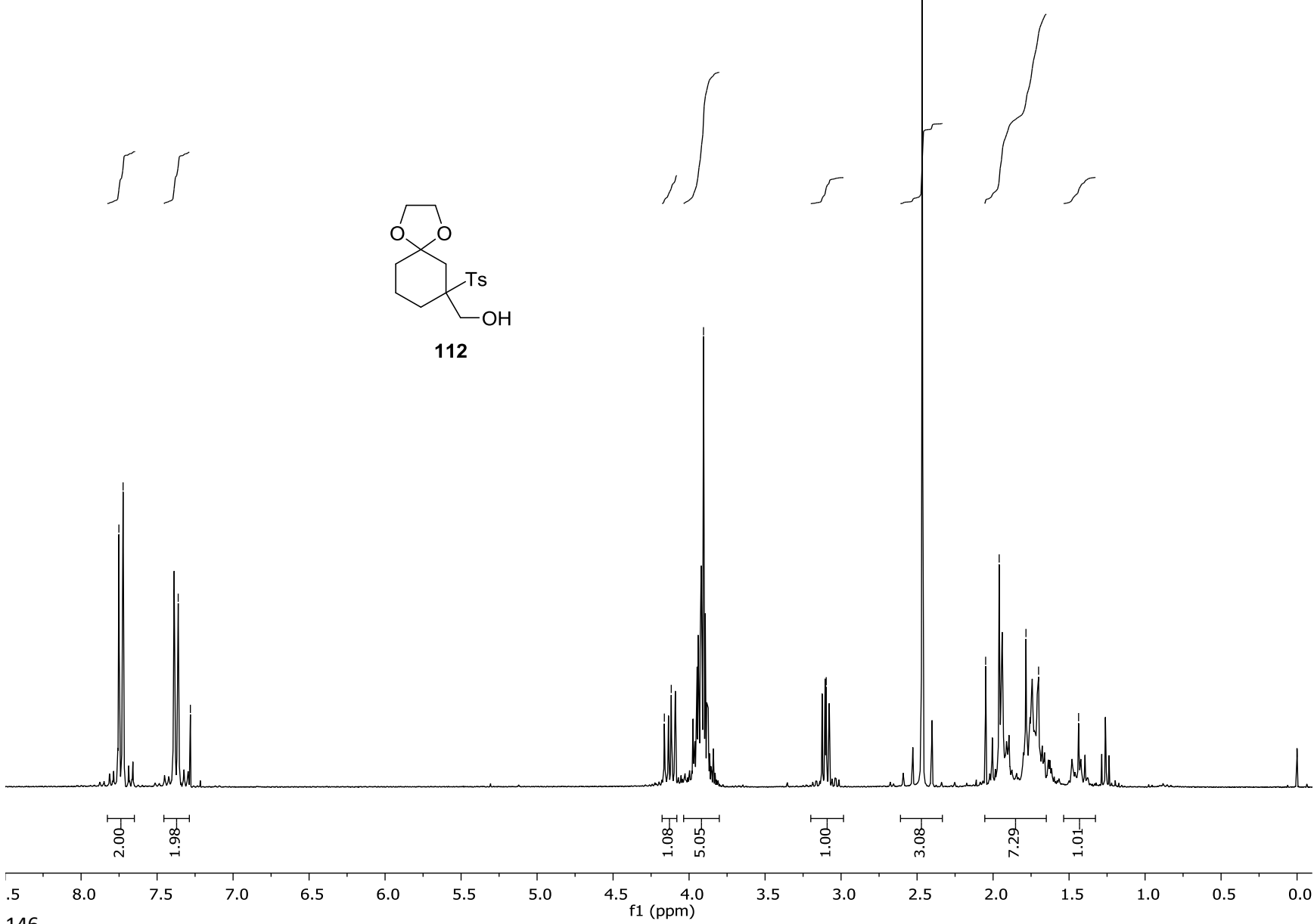
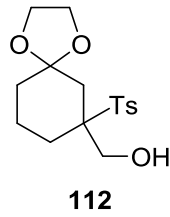
4.16
4.12
3.90

3.10

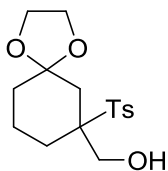
2.47

2.05
1.96
1.78
1.70
1.44

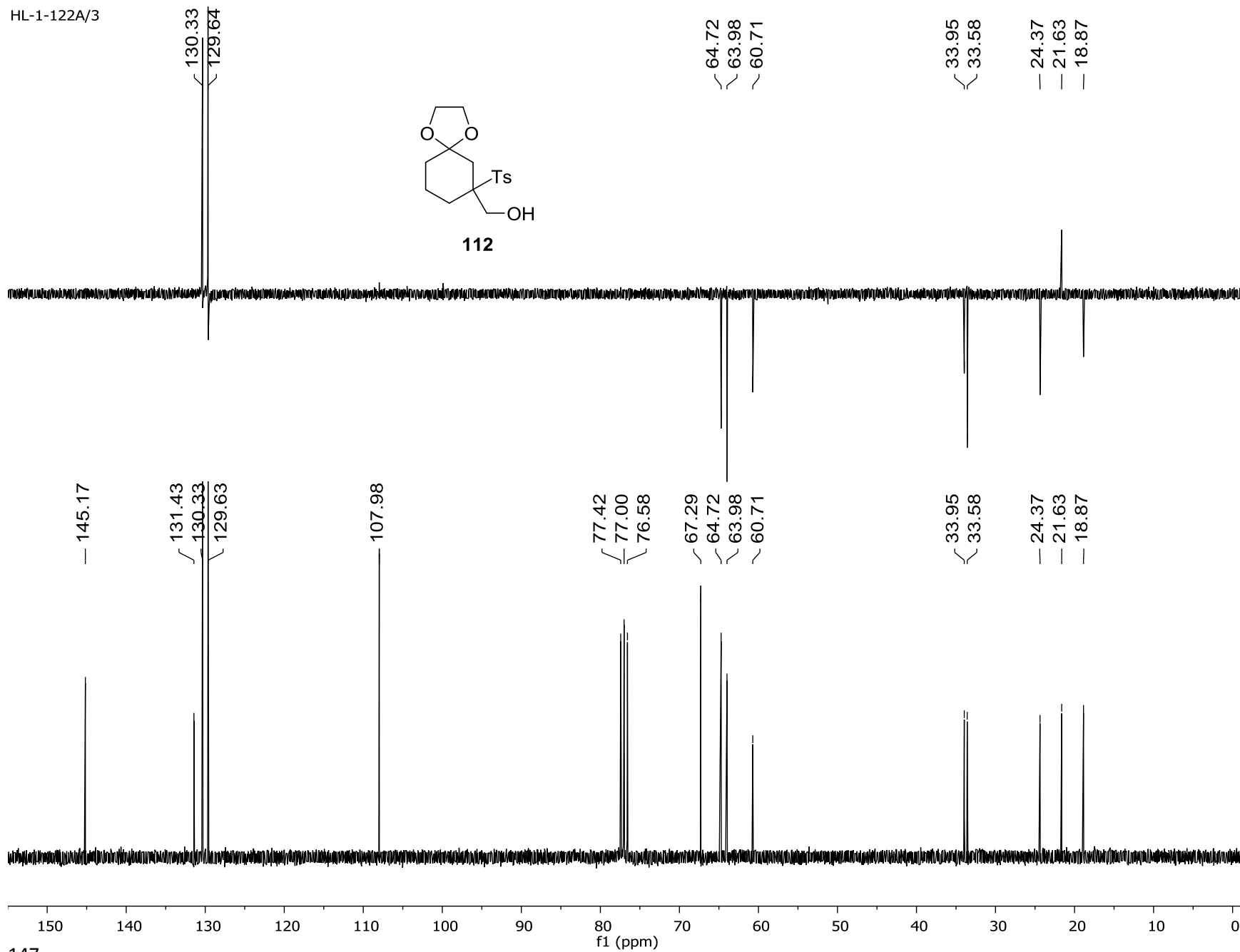
-0.00



HL-1-122A/3



112



HL-1-126B-2/1

7.75
7.72
7.45
7.45
7.31
7.28

4.90
4.86

4.20
4.04
3.95

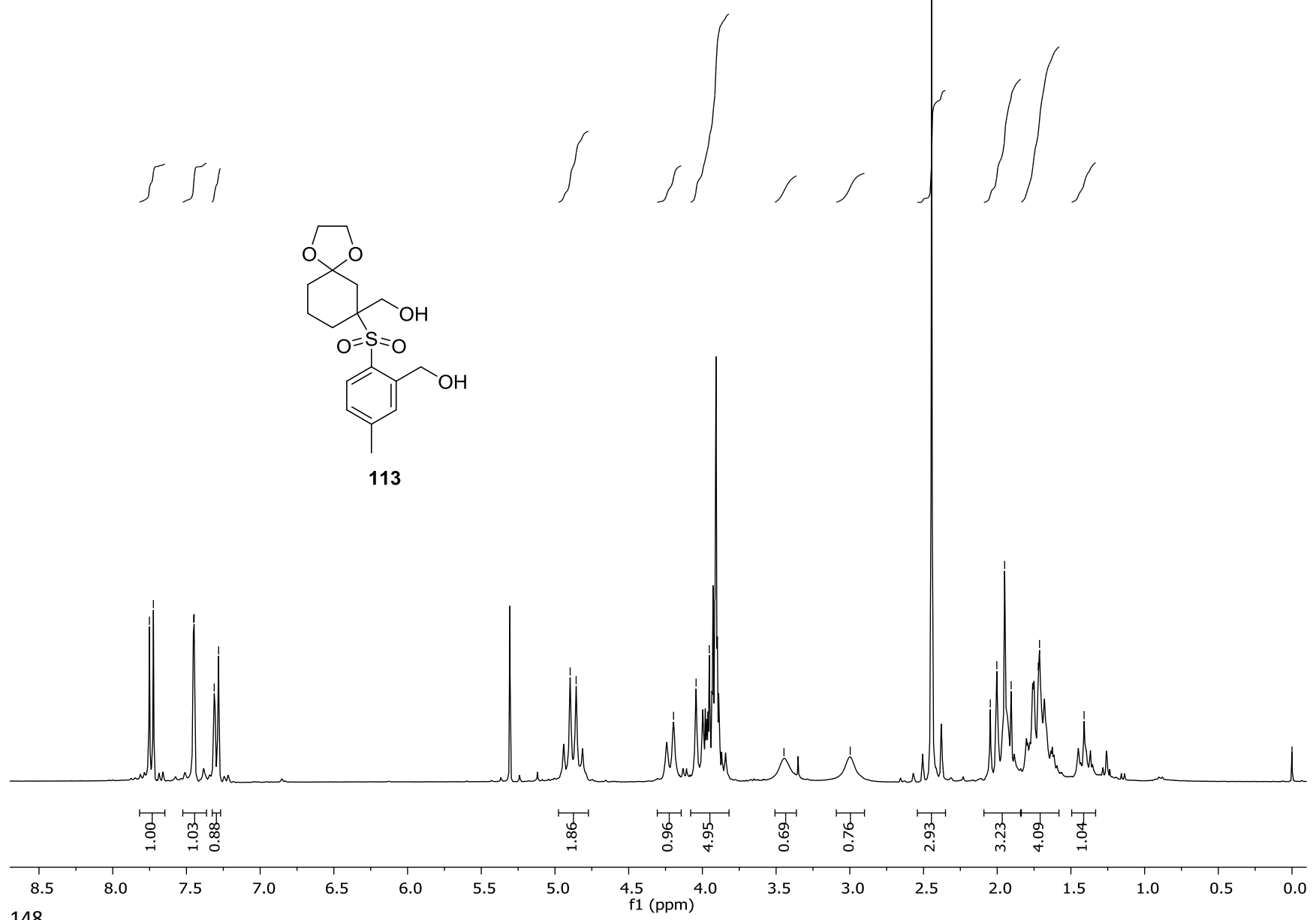
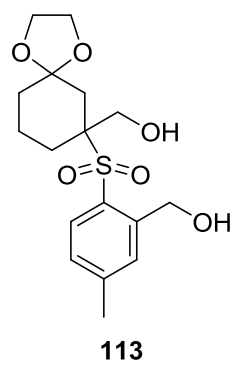
3.45

3.00

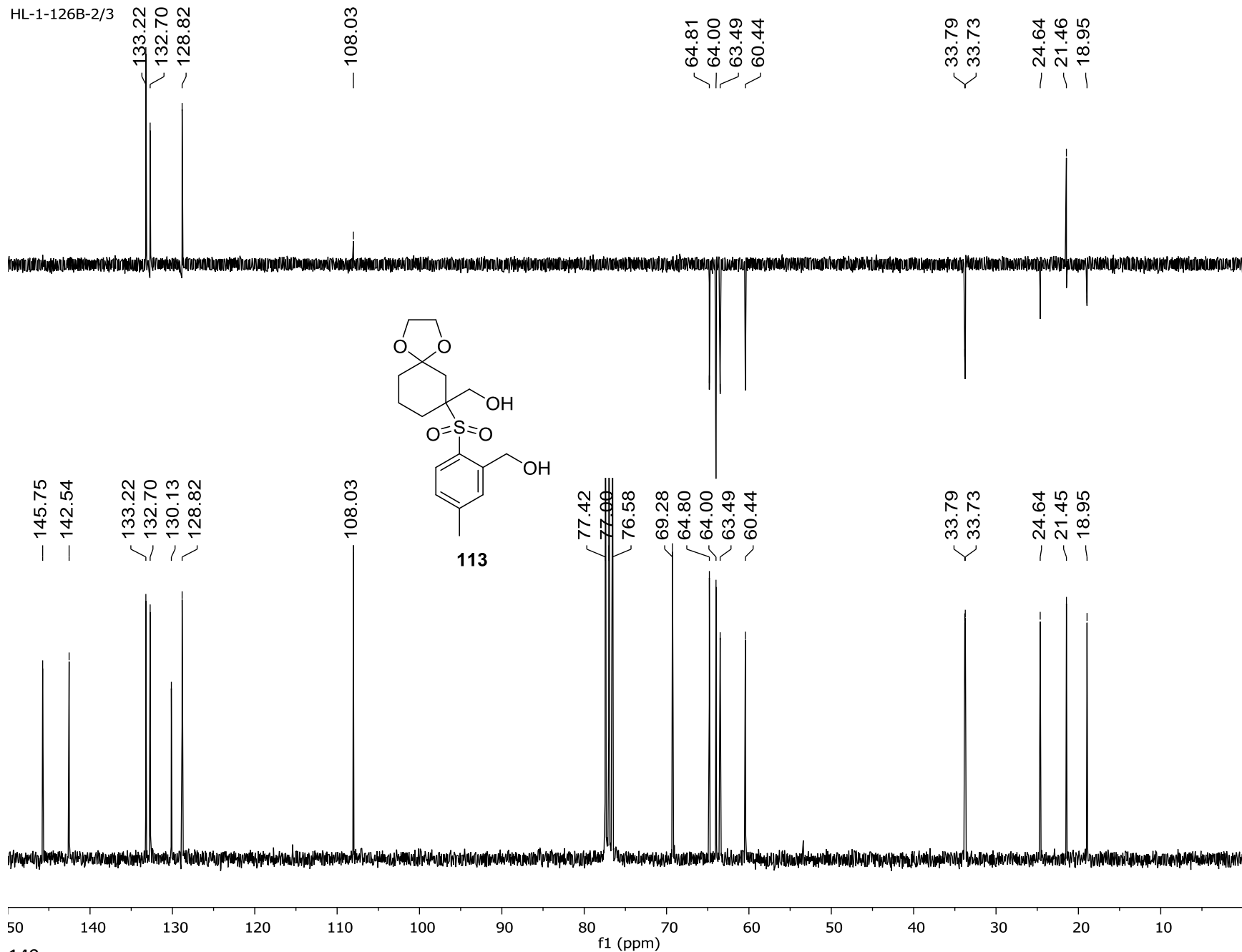
2.44

2.05
2.00
1.95
1.91
1.72
1.71
1.41

-0.00



HL-1-126B-2/3



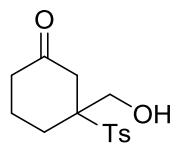
HL-1-140A/1

7.75
7.72
7.42
7.39
7.28

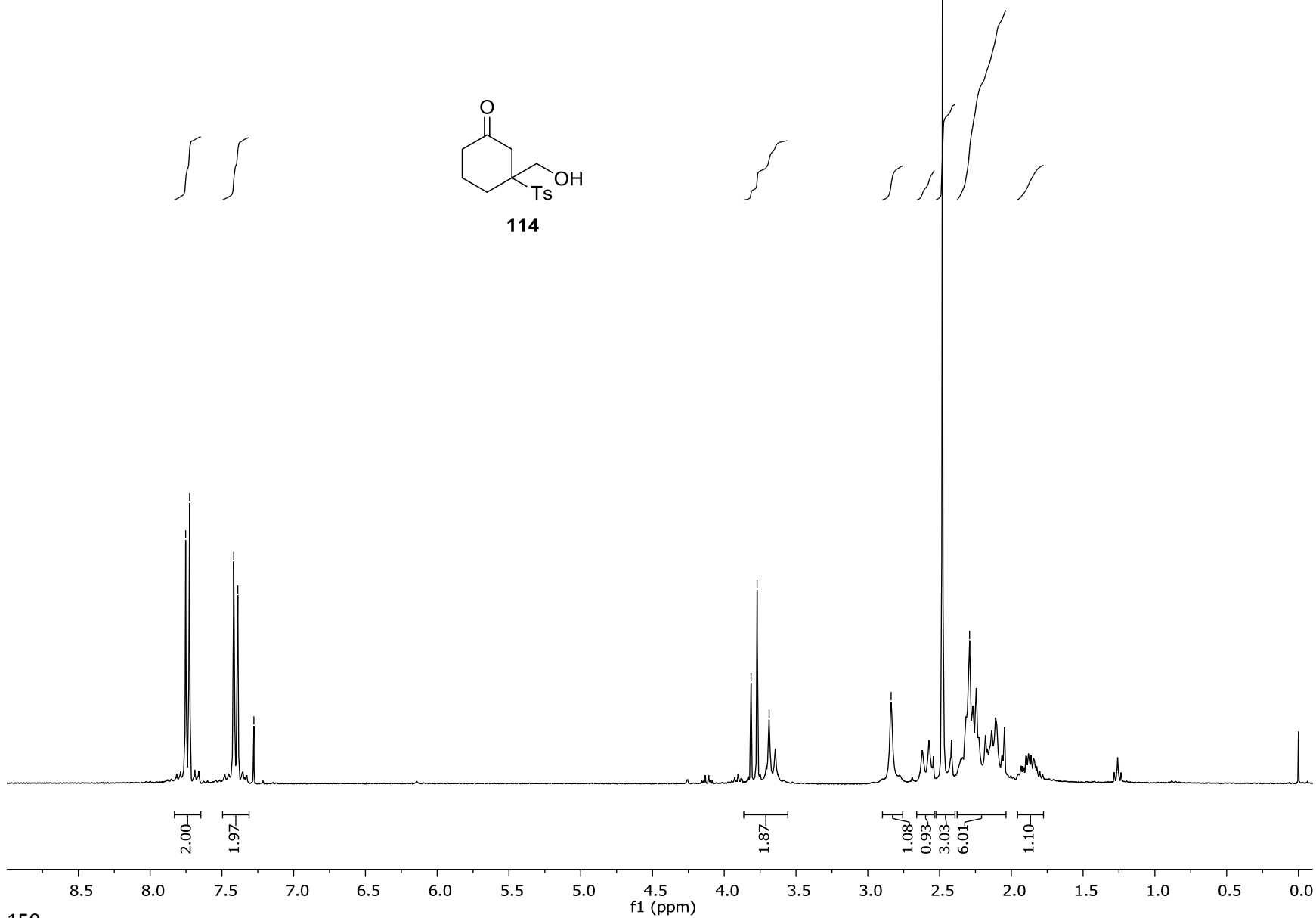
3.81
3.77
3.69

2.84
2.48
2.29

0.00



114



HL-1-140A

— 145.84

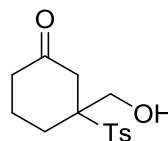
{ 131.00
130.10
129.96

{ 77.42
77.00
76.58

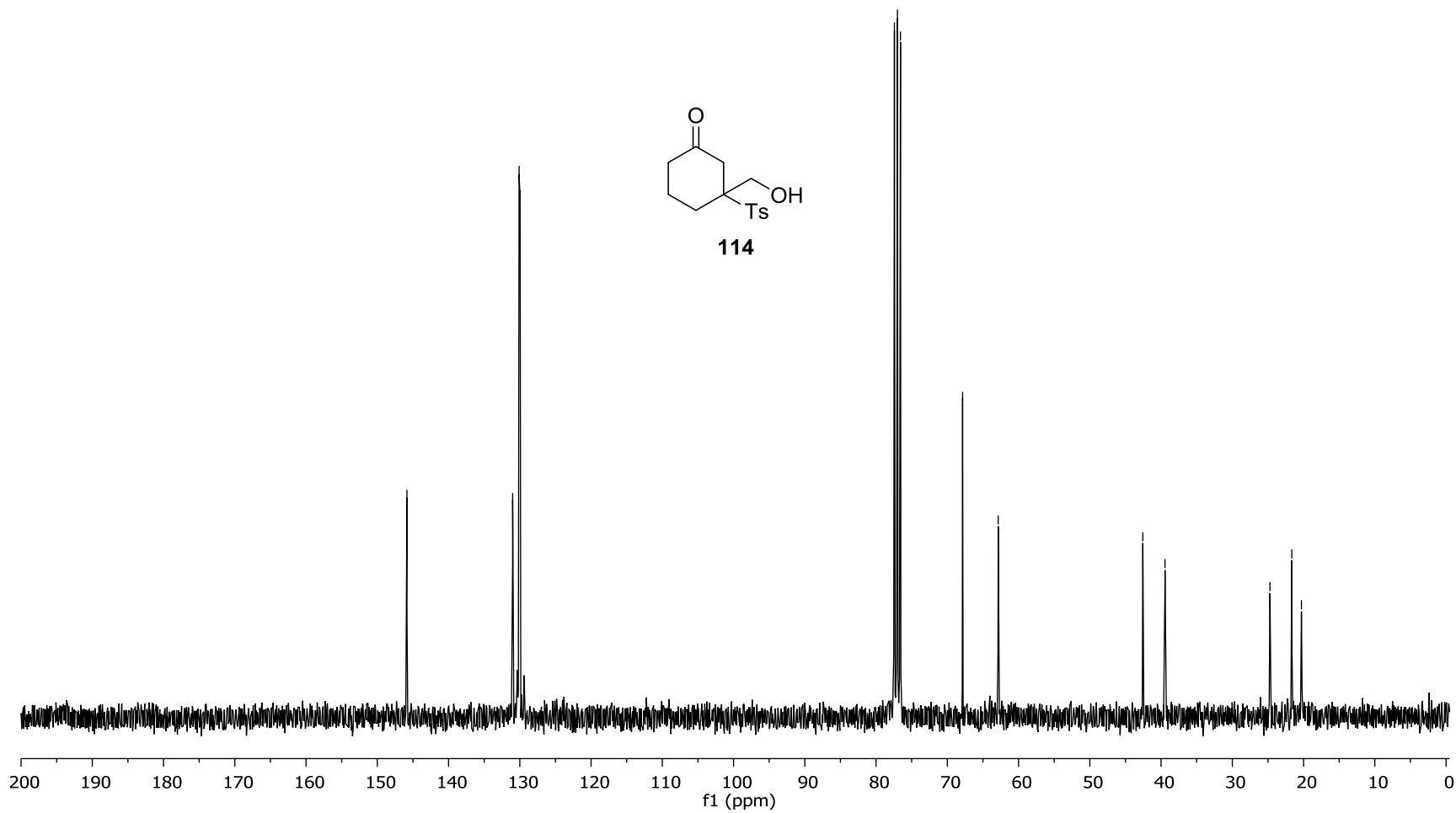
— 67.86
— 62.85

— 42.56
— 39.45

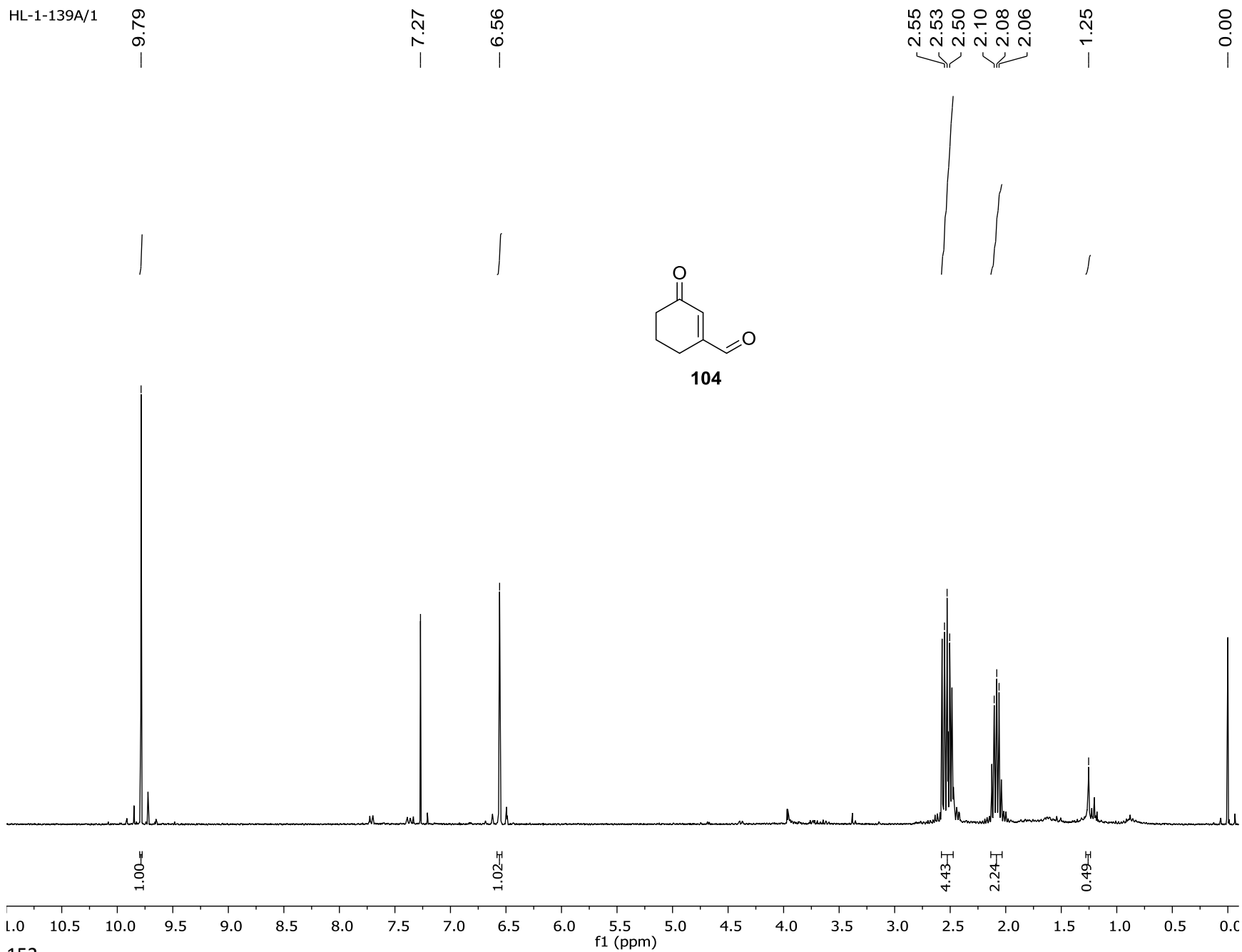
{ 24.72
21.66
20.30



114



HL-1-139A/1



HL-1-109A

— 200.43
— 194.41

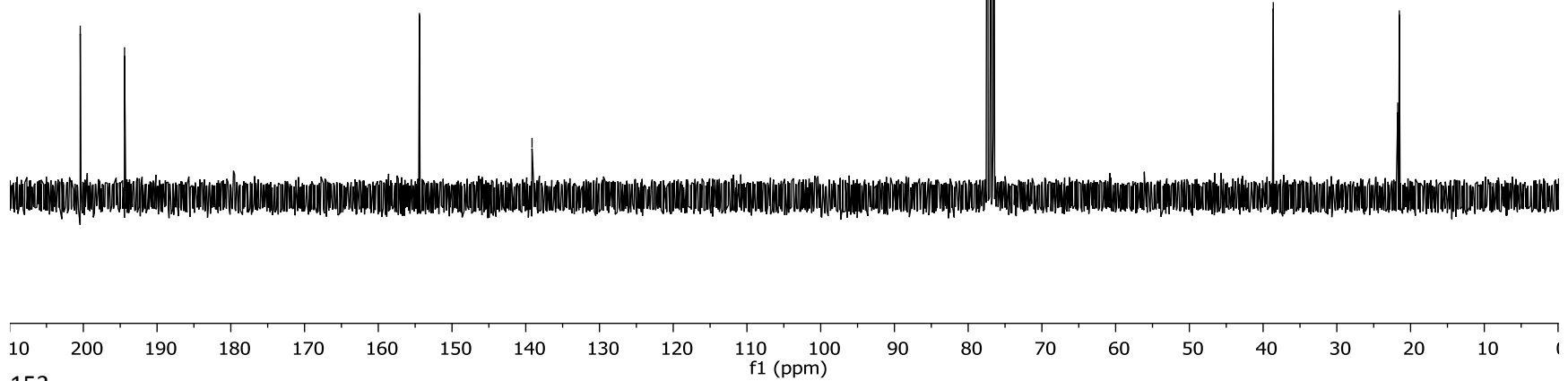
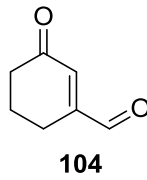
— 154.42

— 139.15

77.42
77.00
76.58

— 38.62

21.74
21.52



HL-1-172B/1

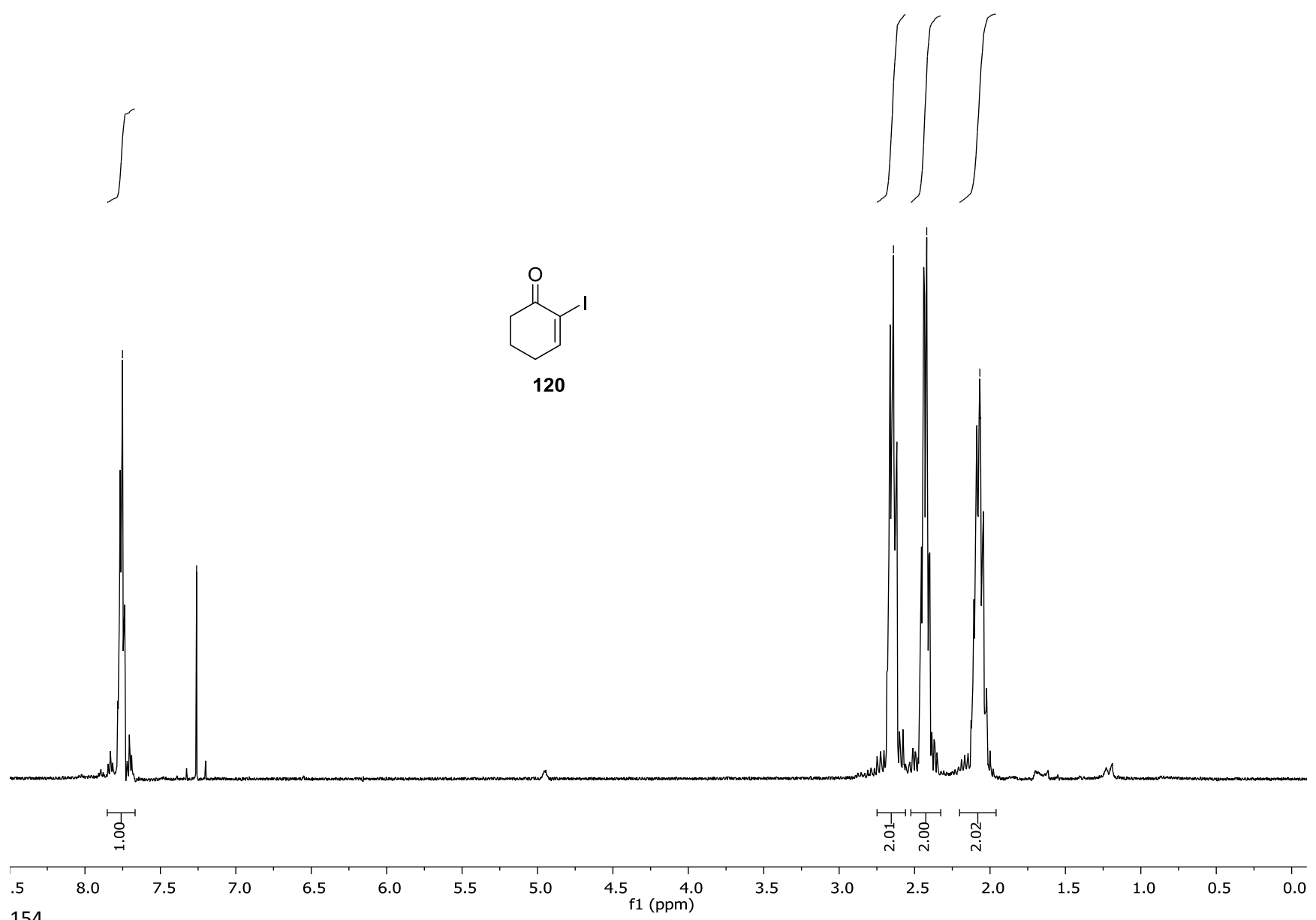
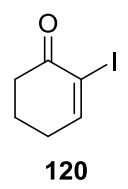
— 7.75

— 7.26

— 2.64

— 2.42

— 2.07



HL-1-172B/2

— 192.16

— 159.47

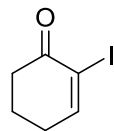
— 103.80

— 77.00

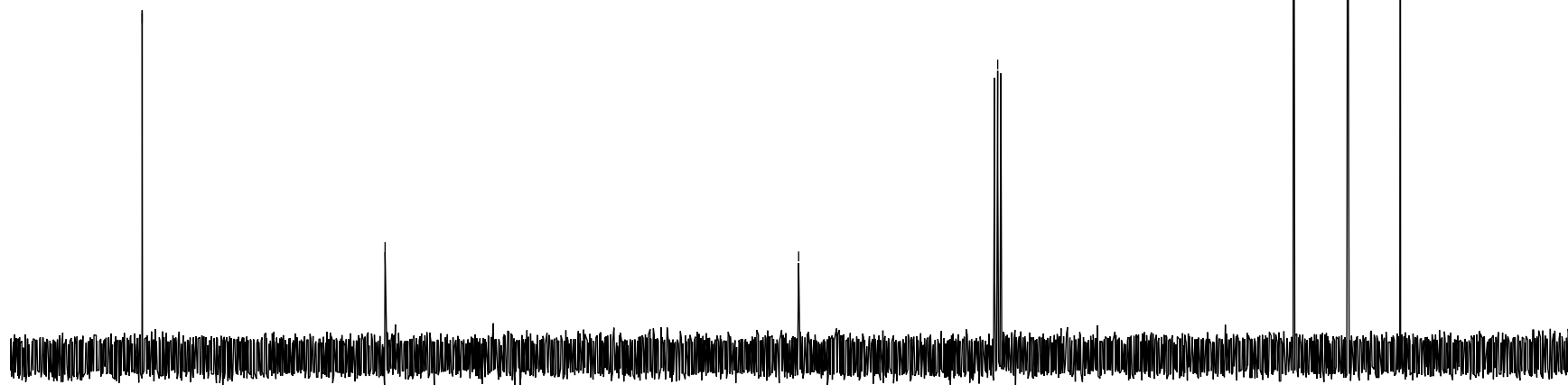
— 37.20

— 29.89

— 22.79



120



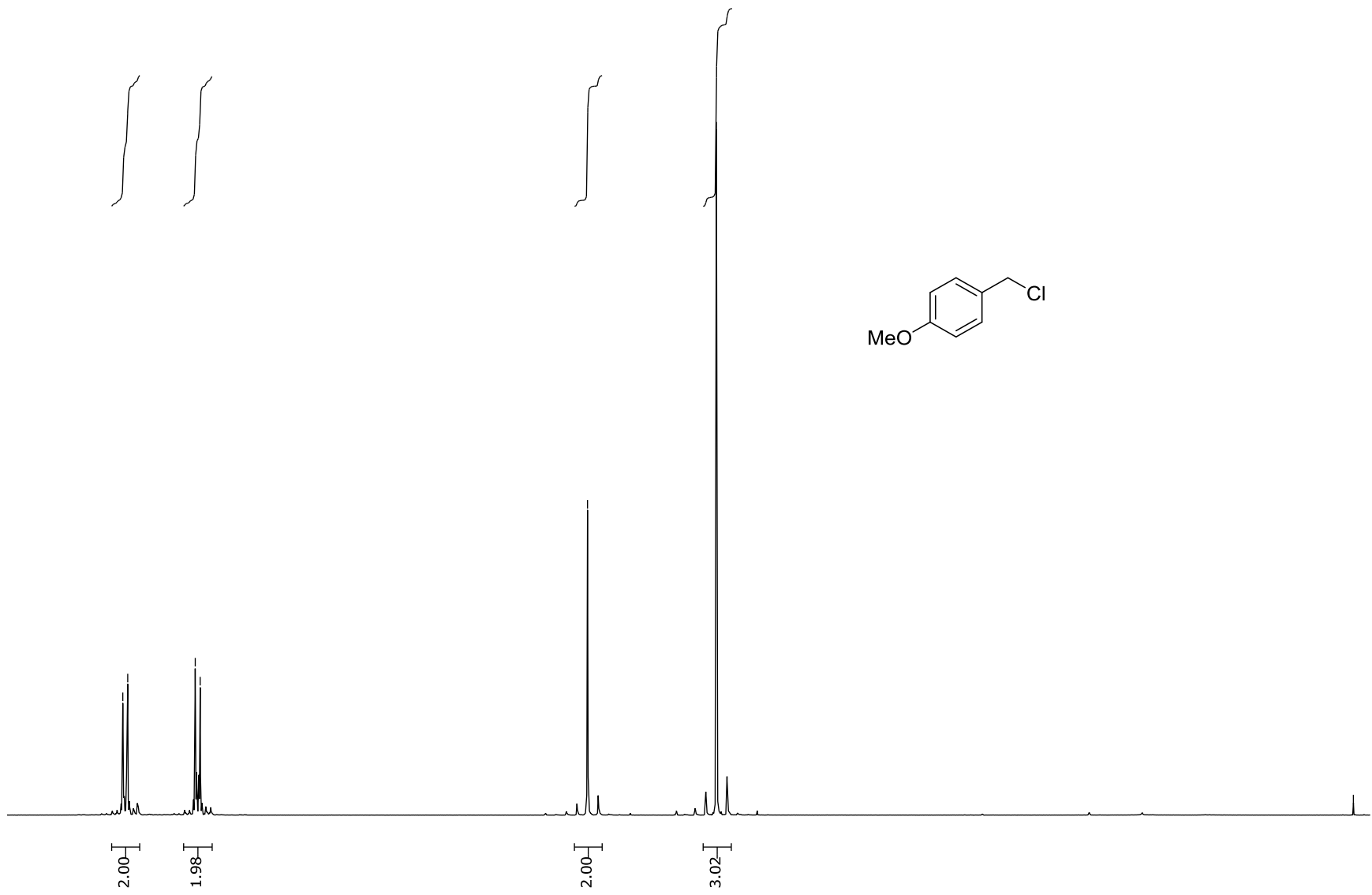
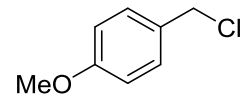
HL-1-152/1

7.31
7.28
6.88
6.85

4.55

3.78

-0.00



.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0

HL-1-152/2

— 159.58

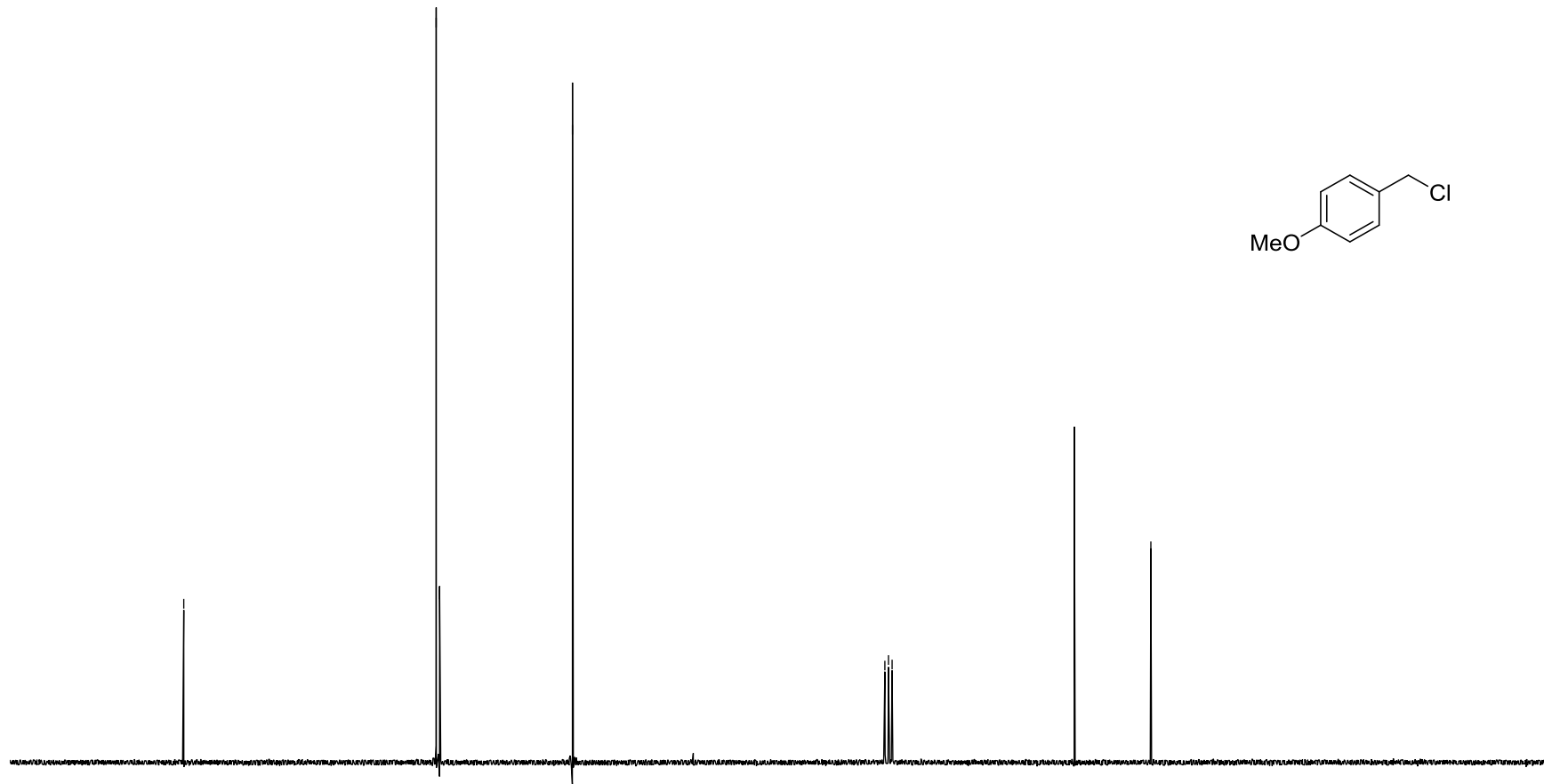
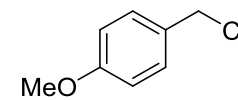
130.00
129.60

— 114.04

77.42
77.00
76.58

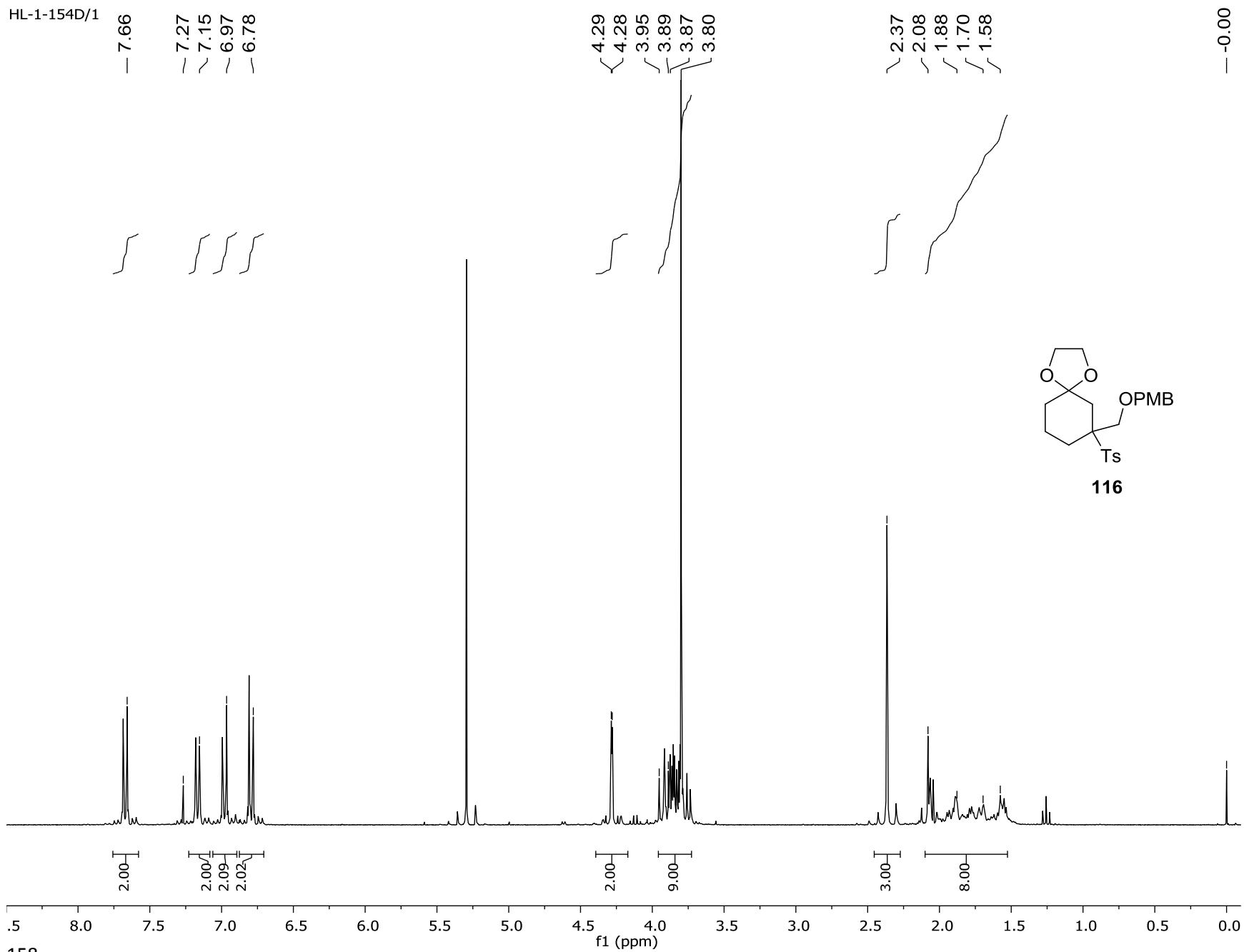
— 55.23

— 46.25

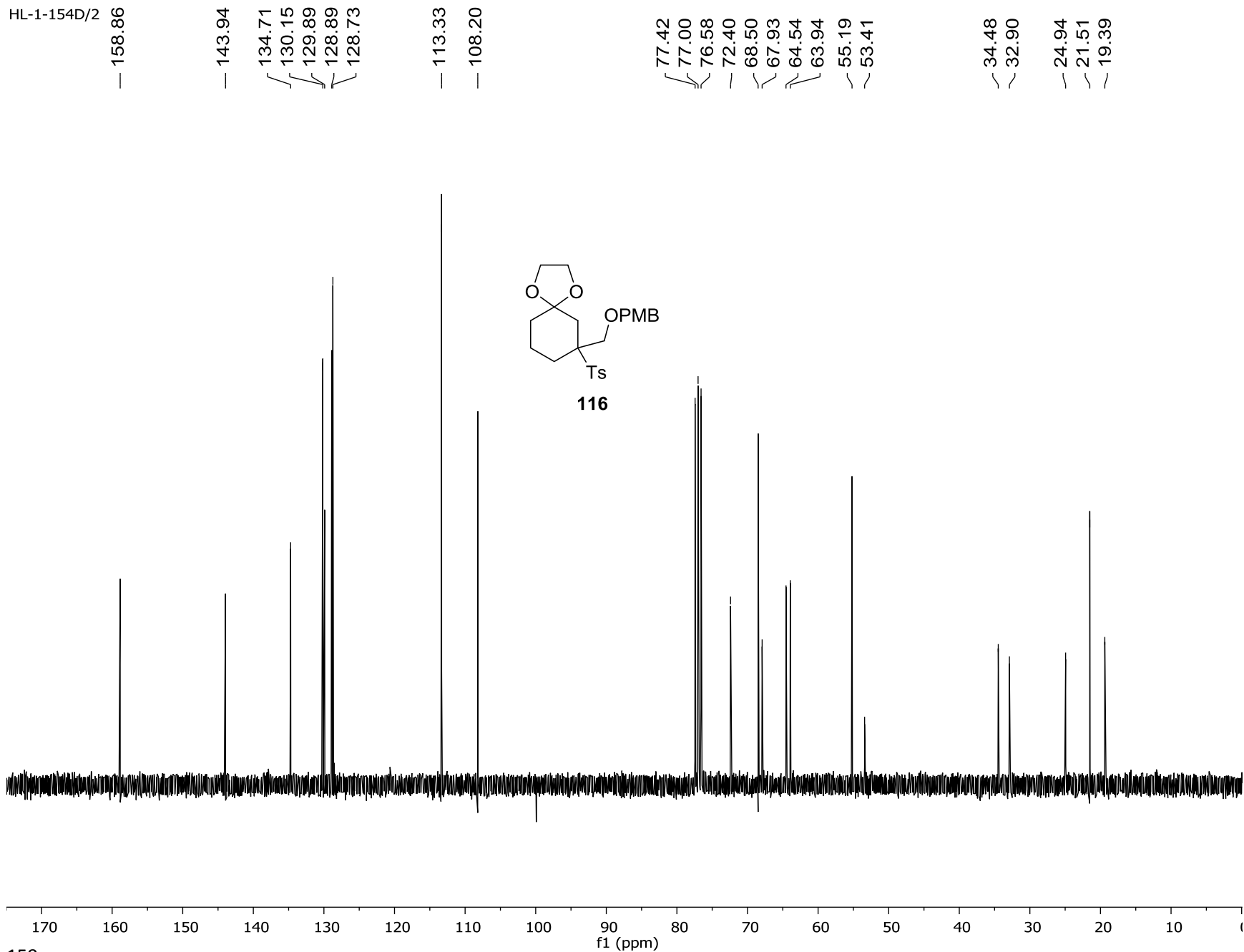


80 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

HL-1-154D/1



HL-1-154D/2



HL-1-162/1

7.73
7.71
7.36
7.33
7.32

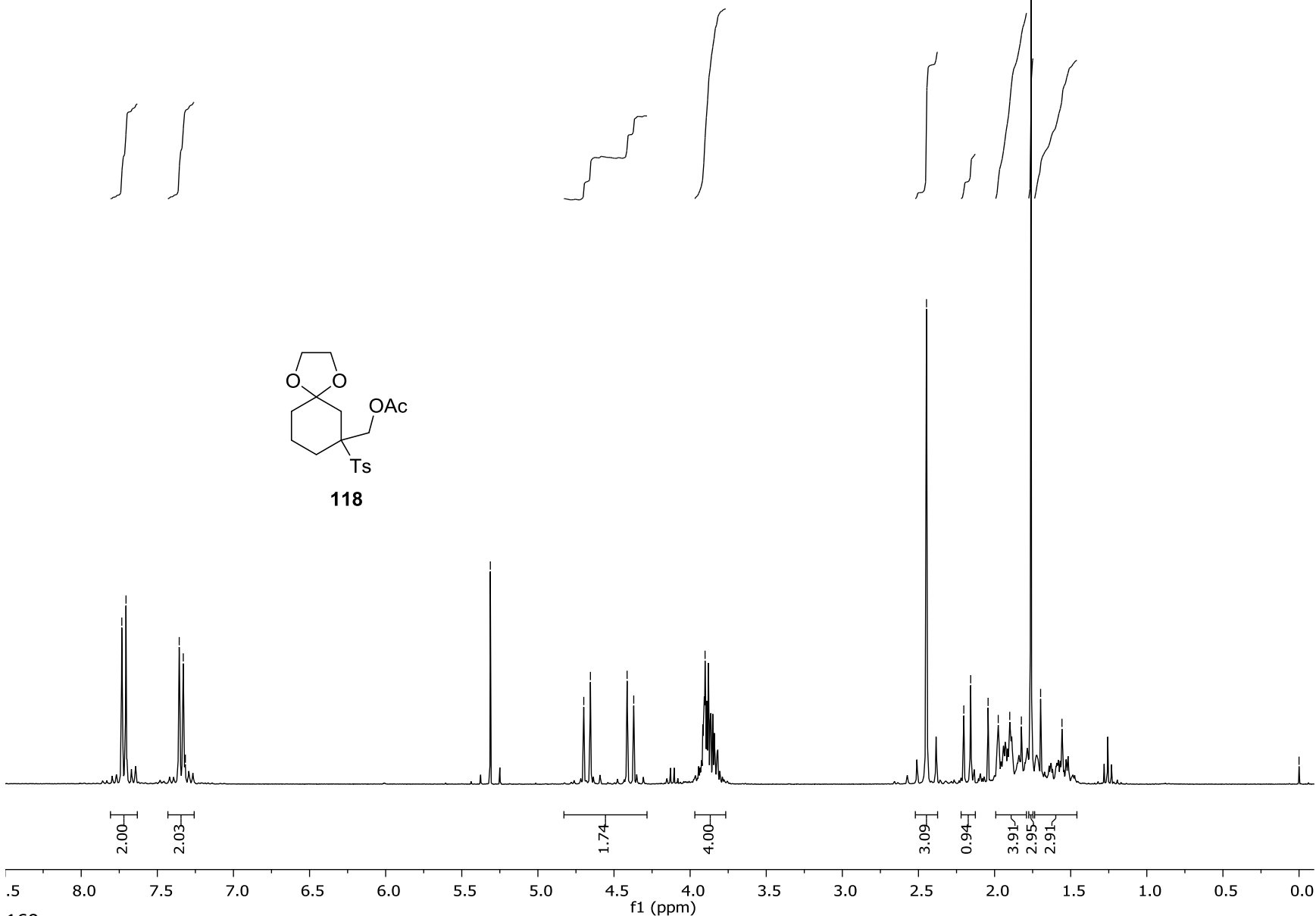
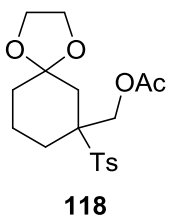
5.31

4.70
4.65
4.41
4.37

3.90

2.45
2.20
2.16
2.04
1.98
1.90
1.82
1.76
1.70
1.56

0.00



HL-1-162/2

— 169.736

— 144.579

✓ 133.661

✓ 130.090

✓ 129.214

— 107.775

✓ 77.424

✓ 77.000

✓ 76.575

✓ 66.689

✓ 64.584

✓ 63.935

✓ 61.392

✓ 34.129

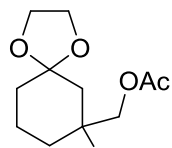
✓ 33.368

✓ 24.735

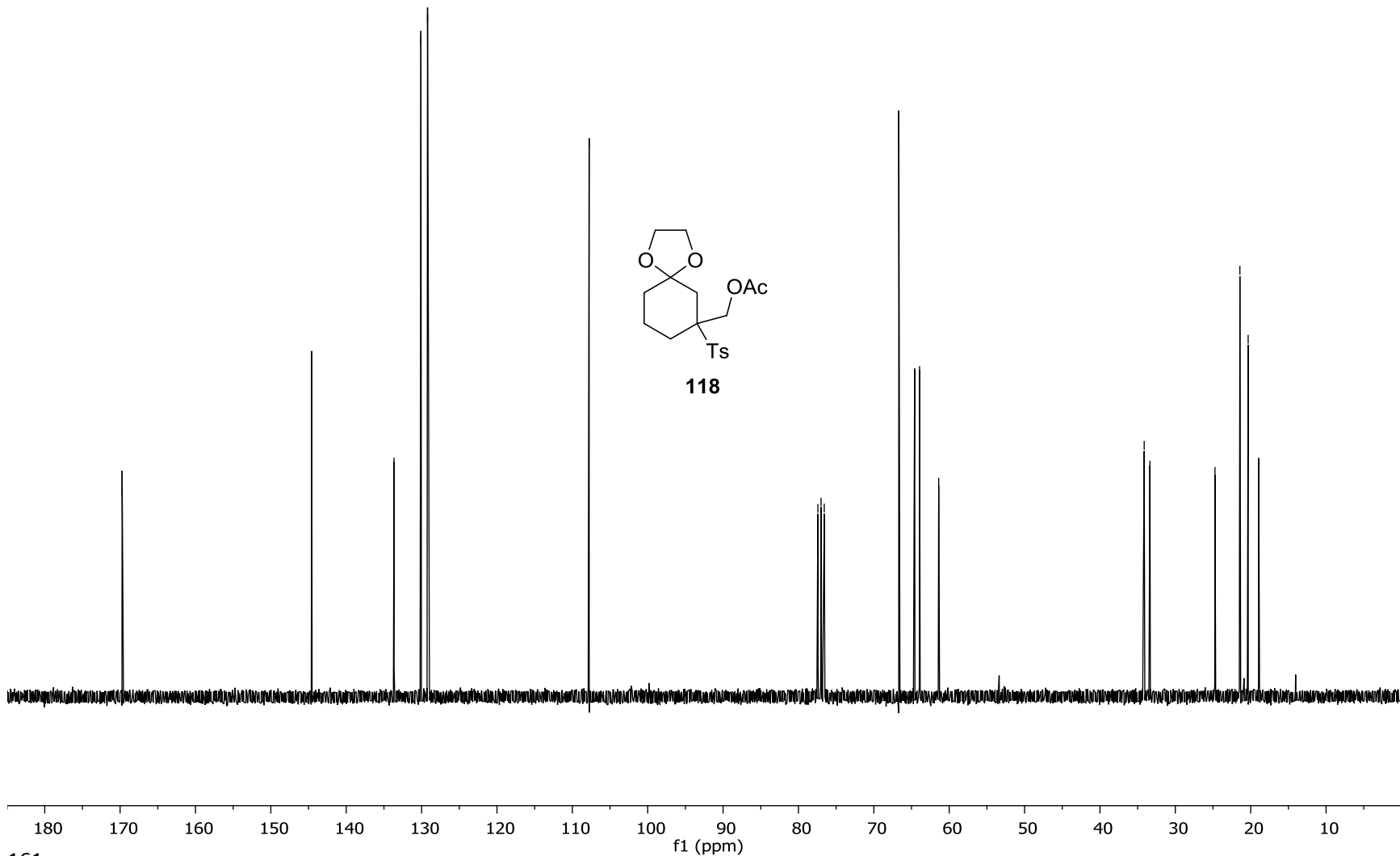
✓ 21.435

✓ 20.336

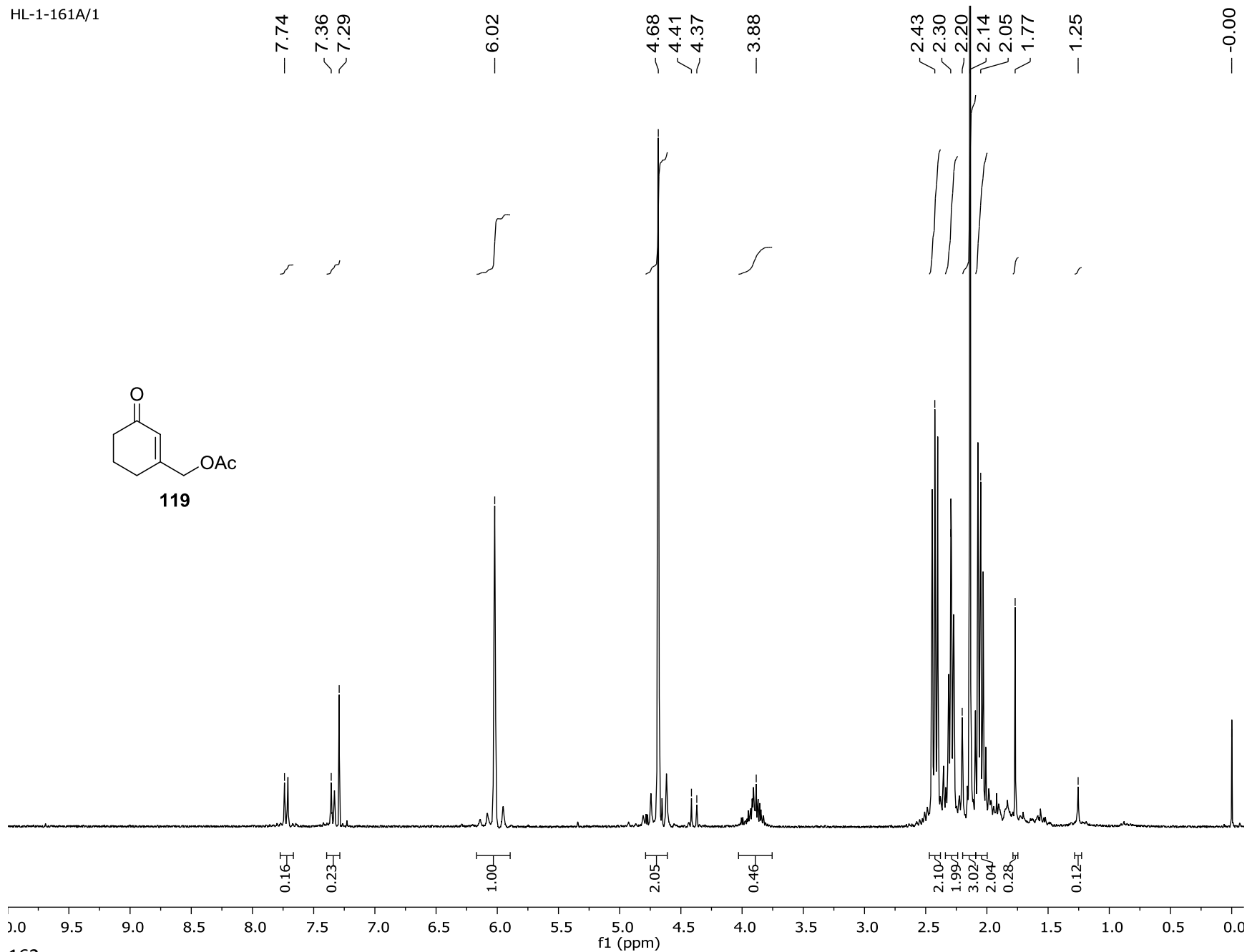
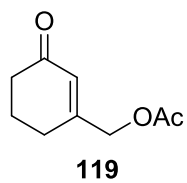
✓ 18.938



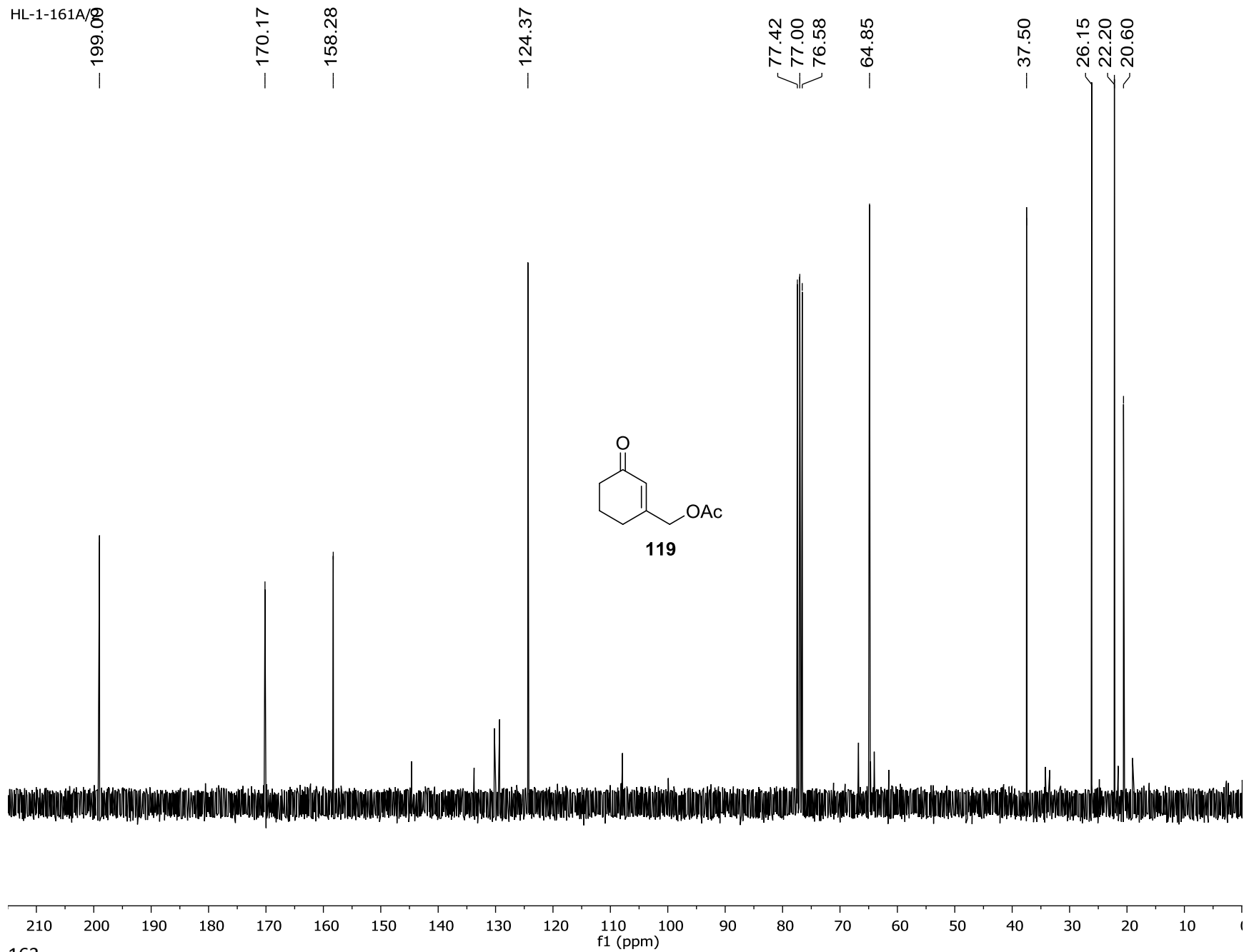
118



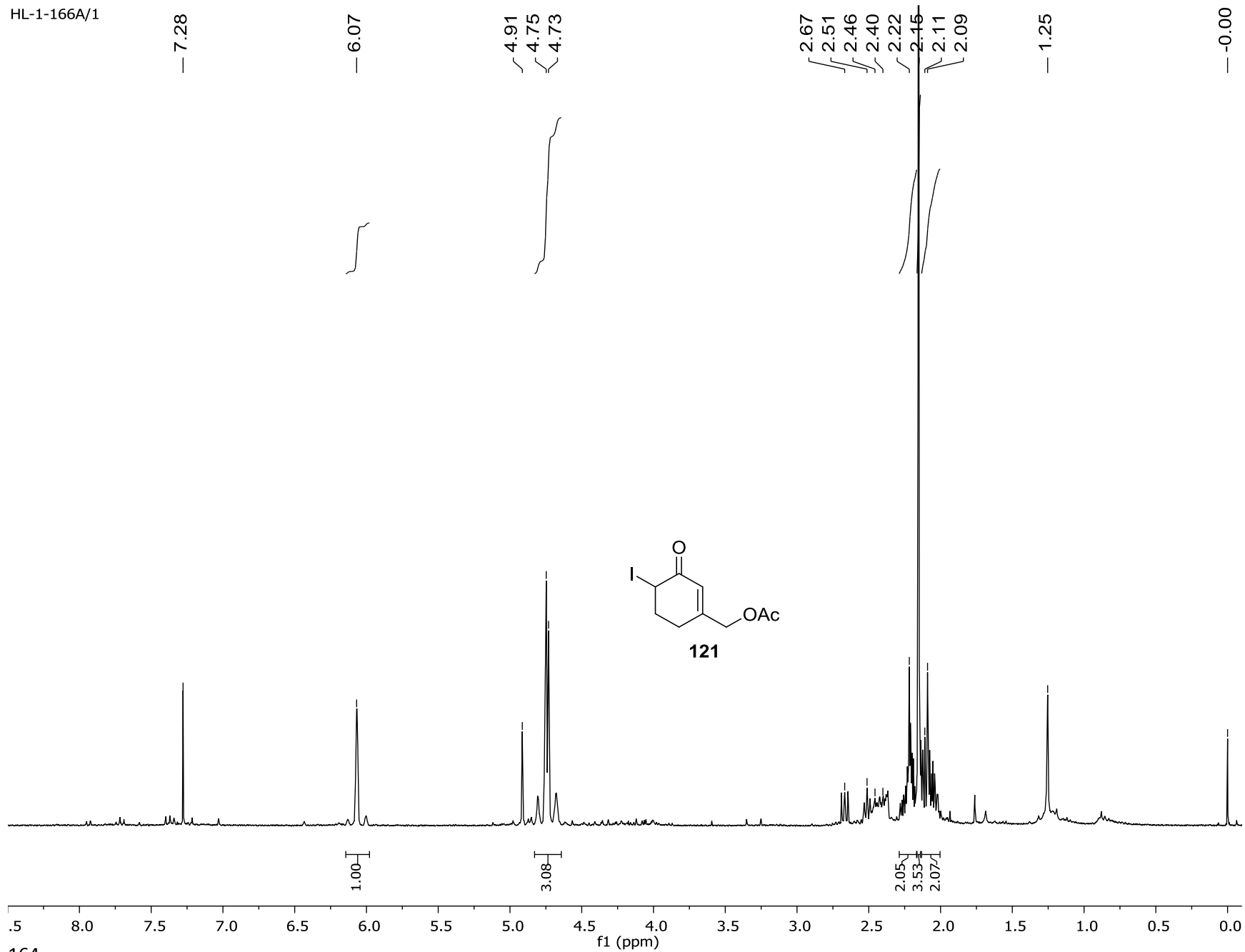
HL-1-161A/1



HL-1-161A/0



HL-1-166A/1



HL-1-166A/2

— 192.41

— 170.09

— 157.71

— 121.37

77.42

77.00

76.58

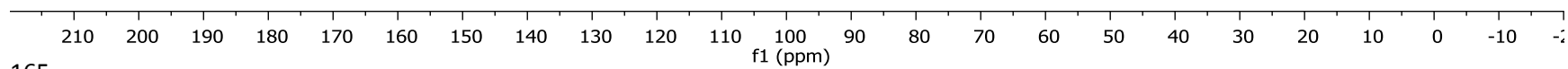
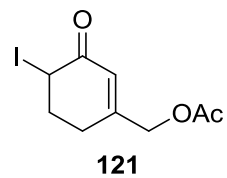
— 64.62

~ 32.22

~ 28.04

~ 25.08

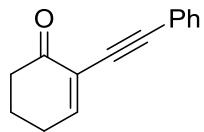
~ 20.62



HL-1-173C/1

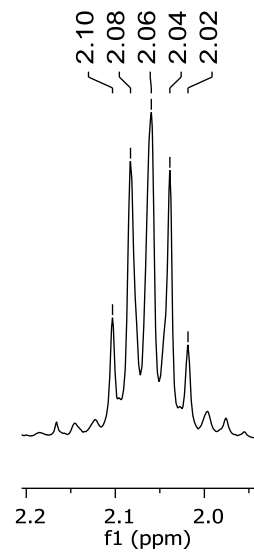
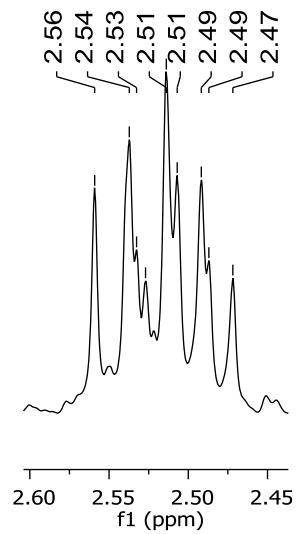
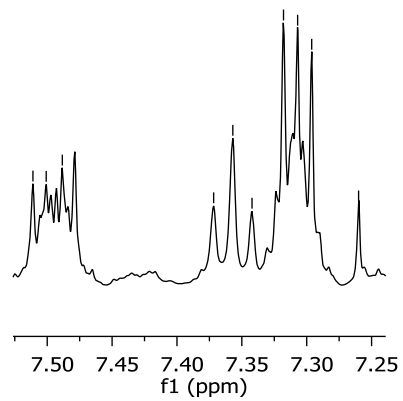
7.49
7.36
7.31
7.26

2.56
2.54
2.51
2.47
2.10
2.06
2.02



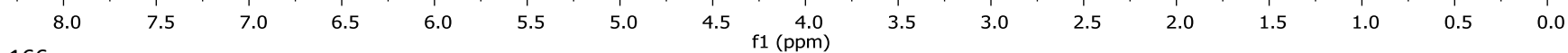
124a

7.51
7.50
7.49
7.37
7.36
7.34
7.32
7.31
7.30
7.26

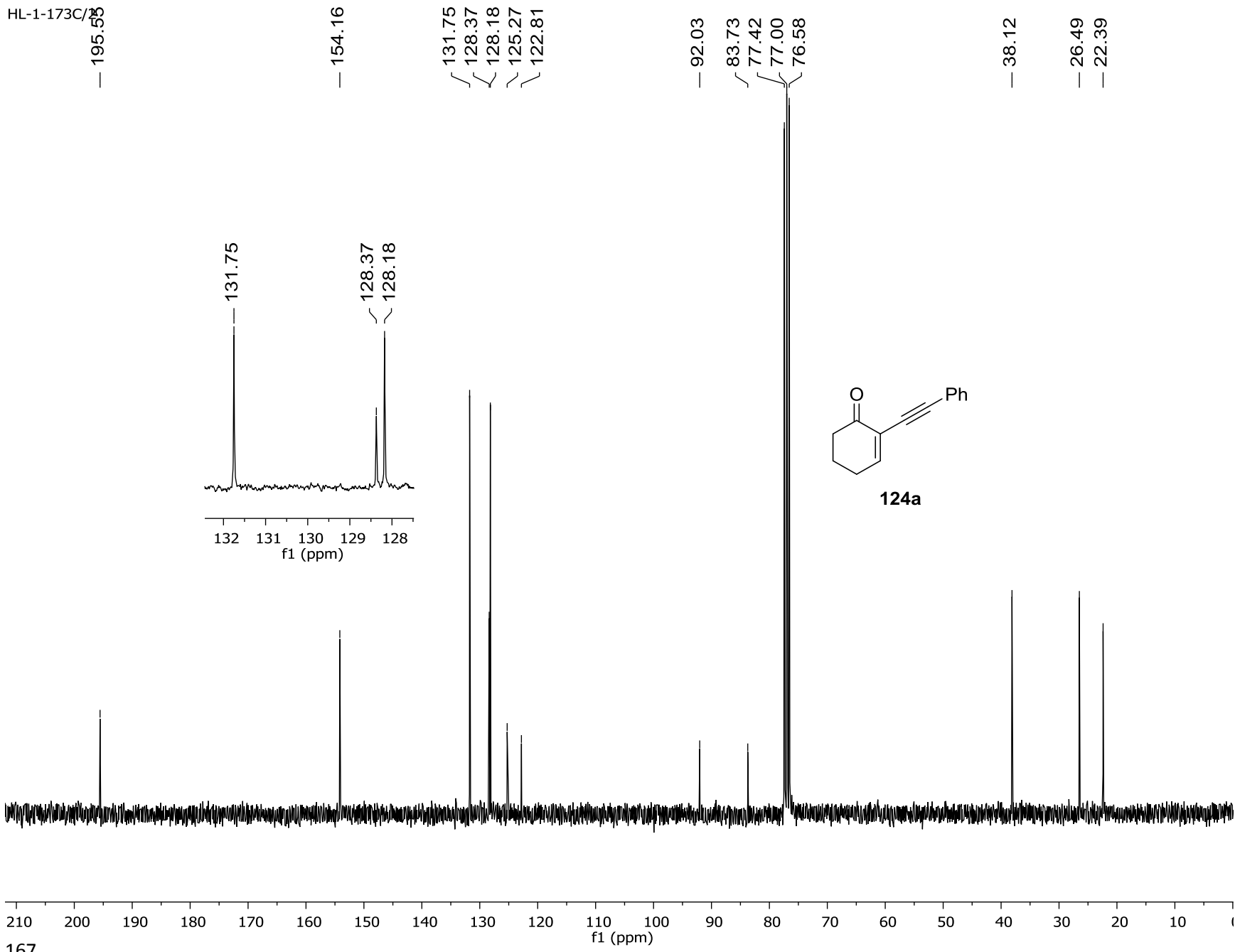


2.03
1.05
3.03

3.99
2.00



HL-1-173C/2



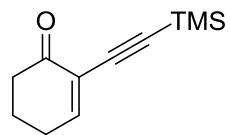
HL-1-181C/1

7.32
7.26

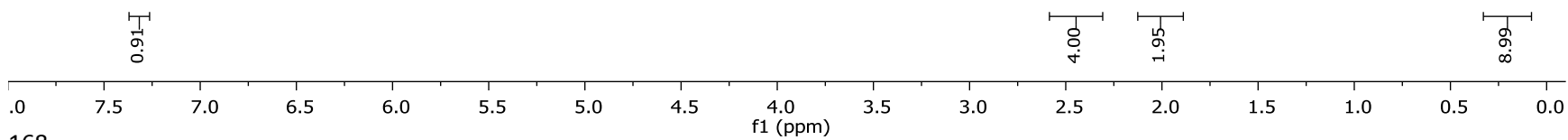
2.44

2.00

0.20



124b



HL-1-14
C/2

195.34

155.33

125.24

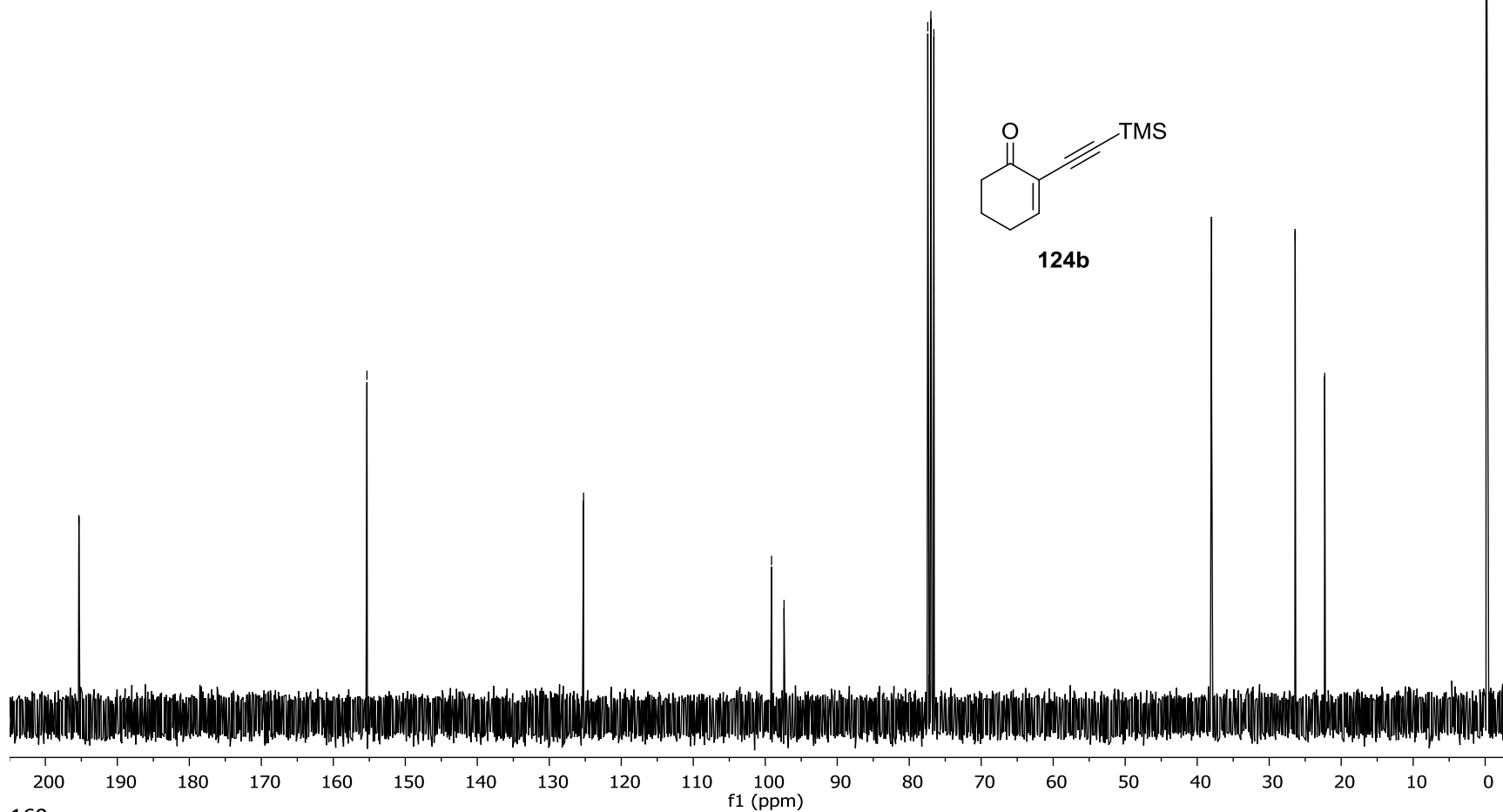
99.13
97.39

77.42
77.00
76.58

38.00

26.39
22.29

0.13

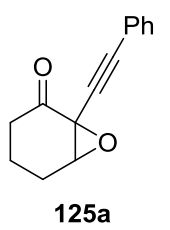


HL-1-175A/1

7.50
7.50
7.47
7.34
7.33
7.32
7.32
7.26

3.88

2.65
2.59
2.31
2.27
2.22
2.16
2.12
2.04
1.73



2.65
2.59
2.31
2.27
2.16
2.05
1.91
1.89
1.73
1.68

2.8 2.6 2.4 2.2 2.0 1.8 1.6
f1 (ppm)

2.00
2.98

0.96

0.99
0.92
3.06
1.09

.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0
f1 (ppm)

HL-1-15A/2

— 200.43

— 132.05
— 128.95
— 128.18
— 121.49

— 86.46
— 82.24
— 77.42
— 77.00
— 76.58

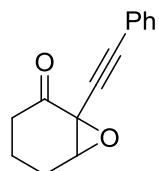
— 64.58

— 54.19

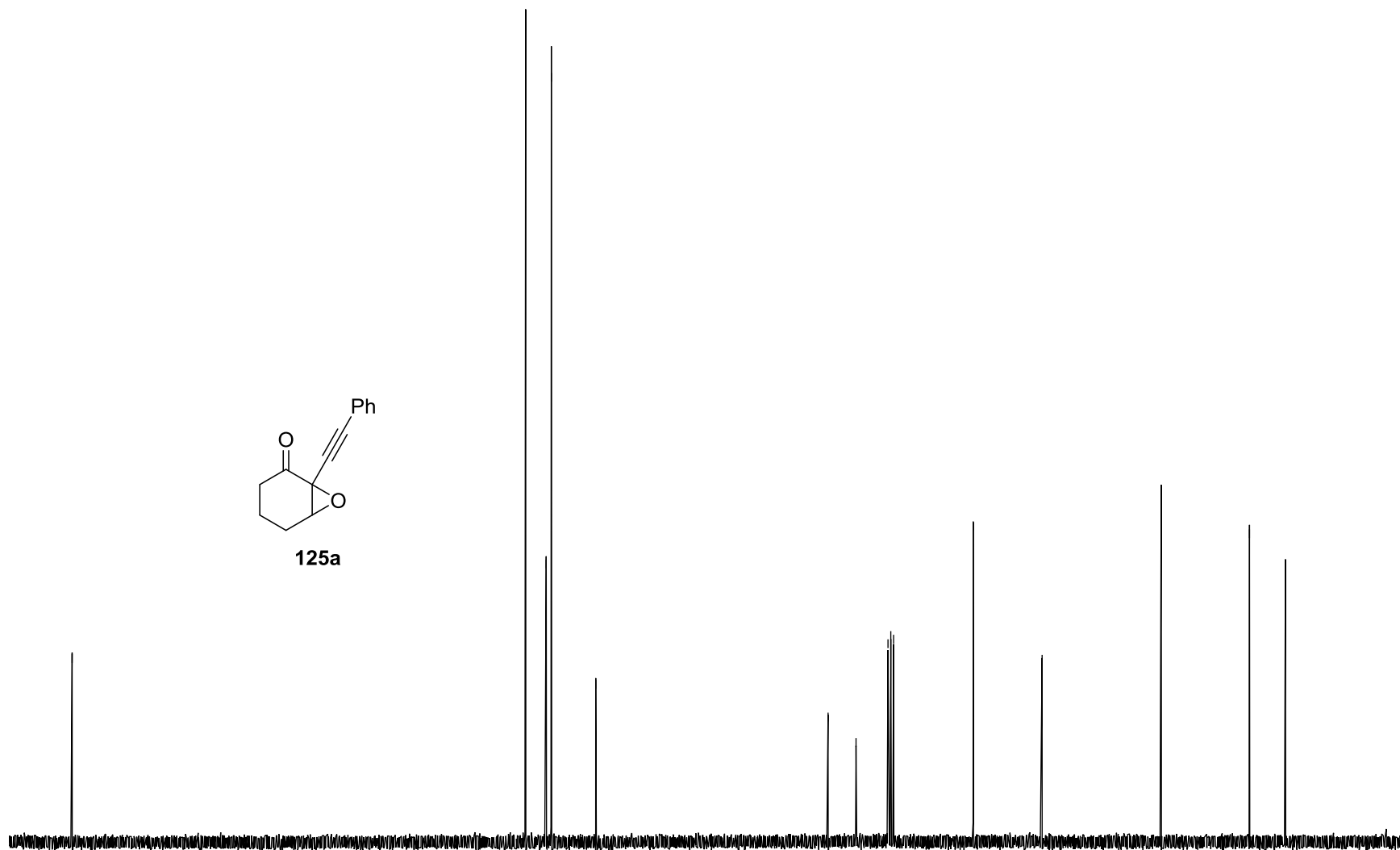
— 36.23

— 22.92

— 17.50



125a



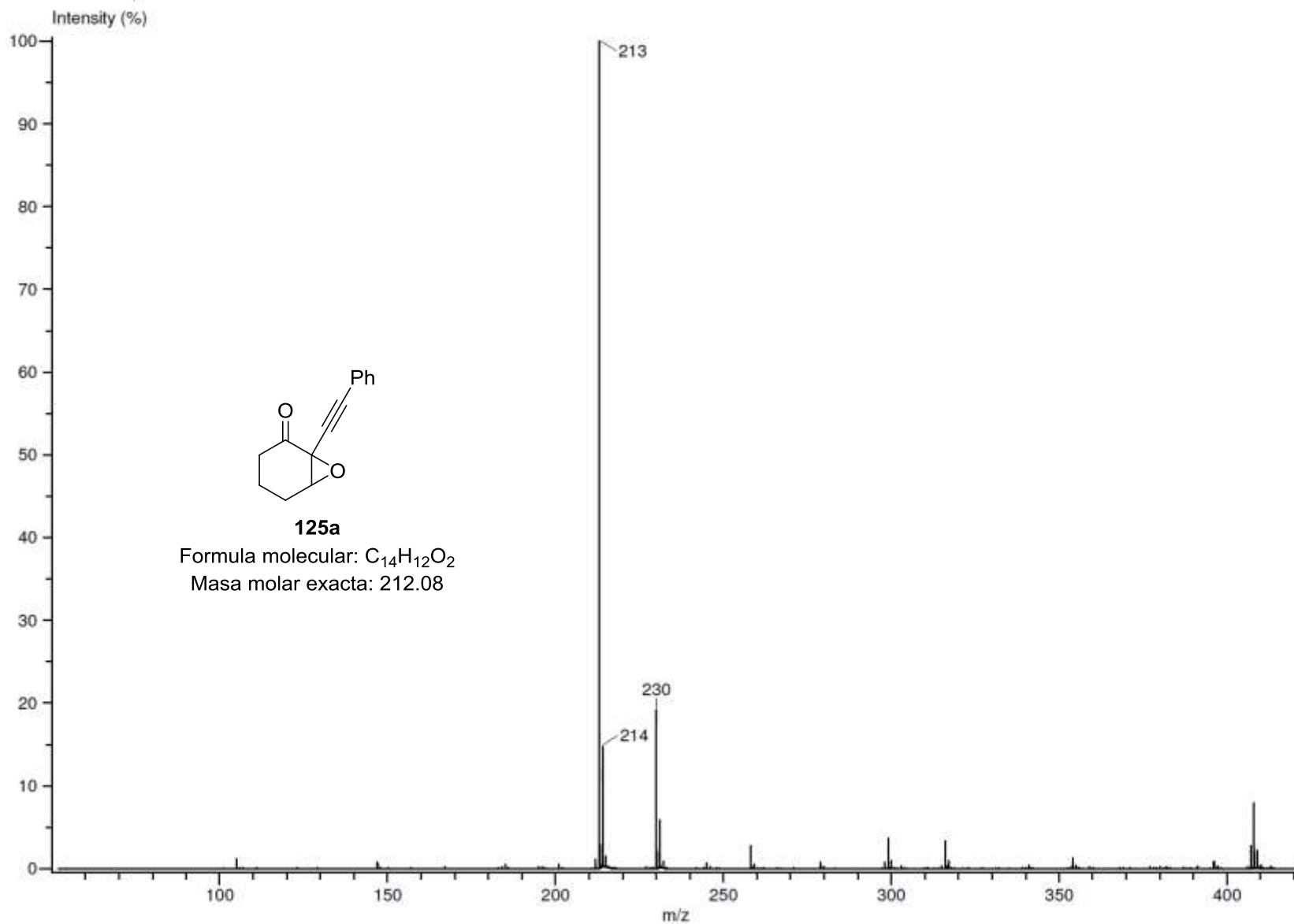
10 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

f1 (ppm)

Experiment Title: -
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.17..0.20)
Dr Miranda Luis Operador: Carmen Garcia/ Javier Perez

Acq. Data Name: 2597 HL-1-175A
MS Tune Method Name: DART+

Experiment Date/Time: 8/31/2015 1:27:52 PM



Data:2597 HL-1-175A

Sample Name:Dr Miranda Luis Operador: Carmen Garcia/ Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0.1...

Acquired:8/31/2015 1:27:52 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_Peg_600

Created:9/14/2015 9:49:48 AM

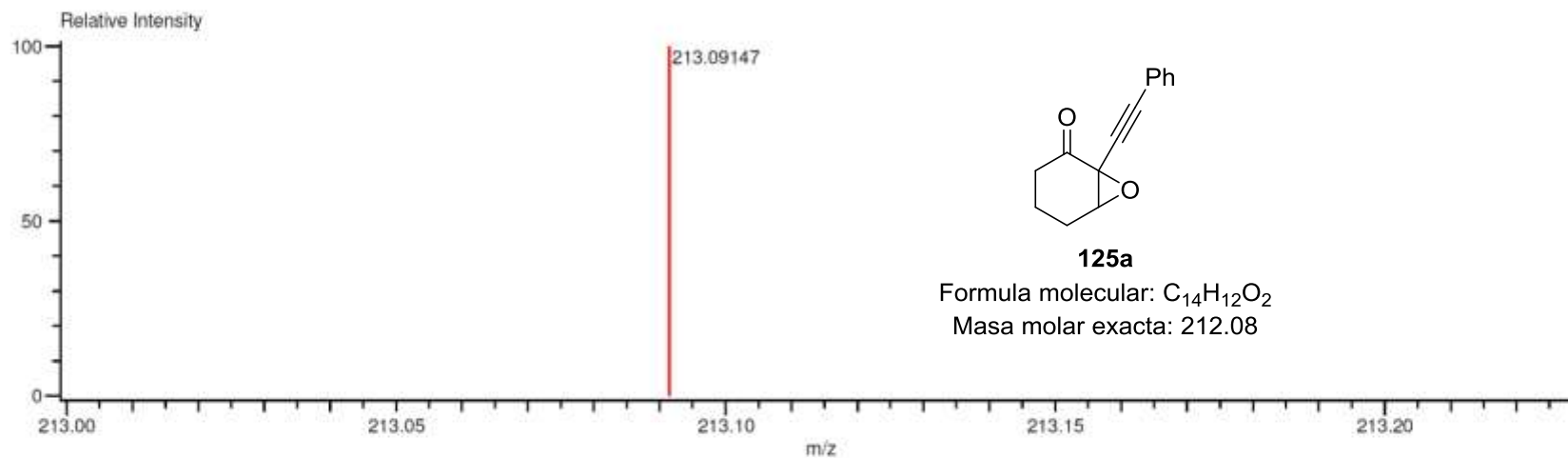
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:10.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 10.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:0 .. 56, ¹H:0 .. 120, ¹⁶O:0 .. 5



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
213.09147	514130.00	213.09155	-0.08	-0.38	¹² C ₁₄ ¹ H ₁₃ ¹⁶ O ₂	8.5

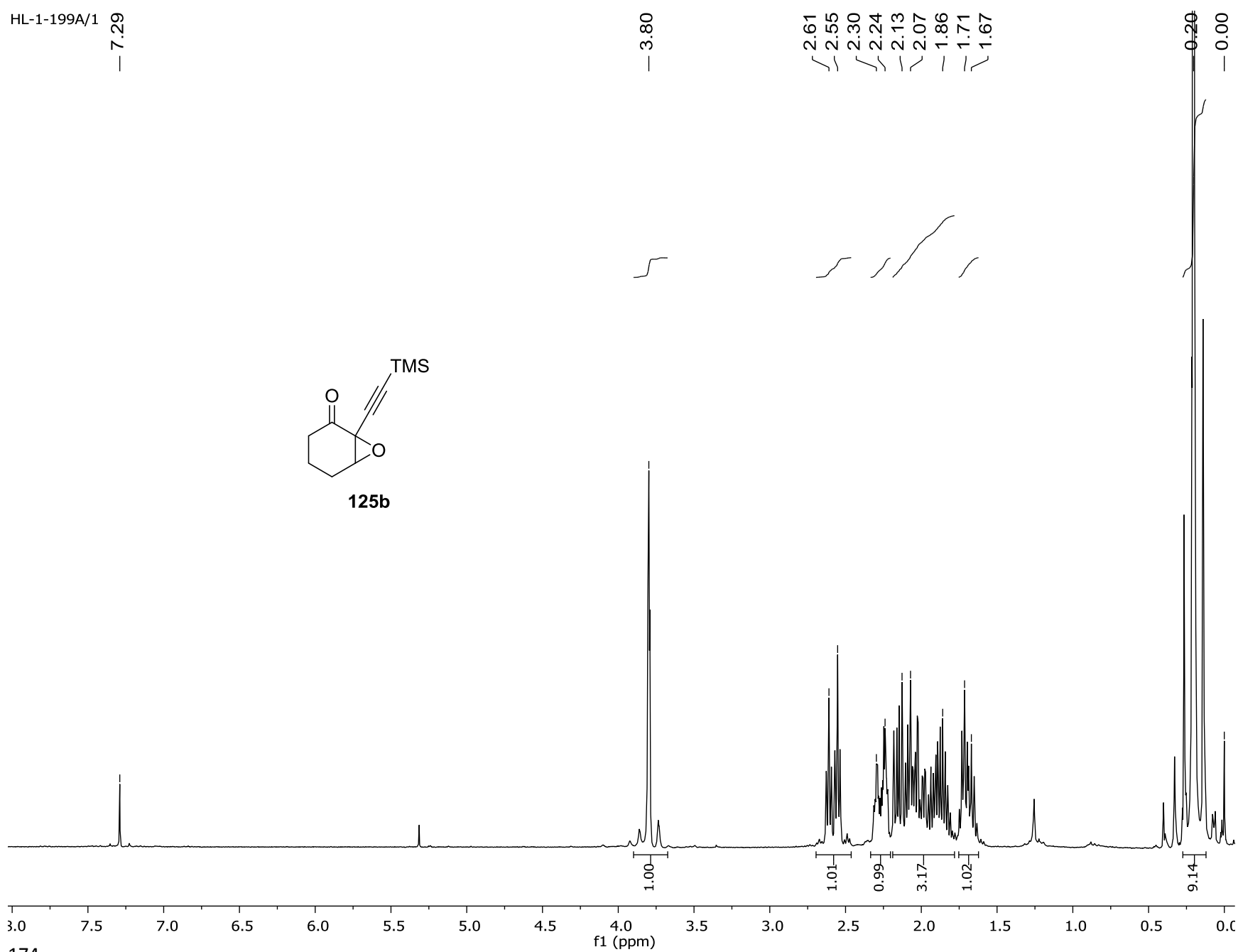
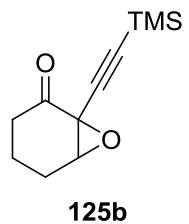
HL-1-199A/1

— 7.29

— 3.80

2.61
2.55
2.30
2.24
2.13
2.07
1.86
1.71
1.67

0.20
— 0.00



HL-1-19A/2

— 200.19

— 97.85

— 92.67

{ 77.42

{ 77.00

{ 76.58

— 64.47

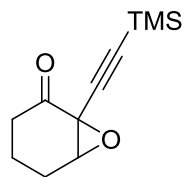
— 53.65

— 36.17

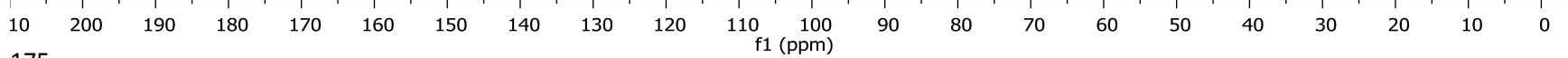
— 22.83

— 17.45

— 0.39



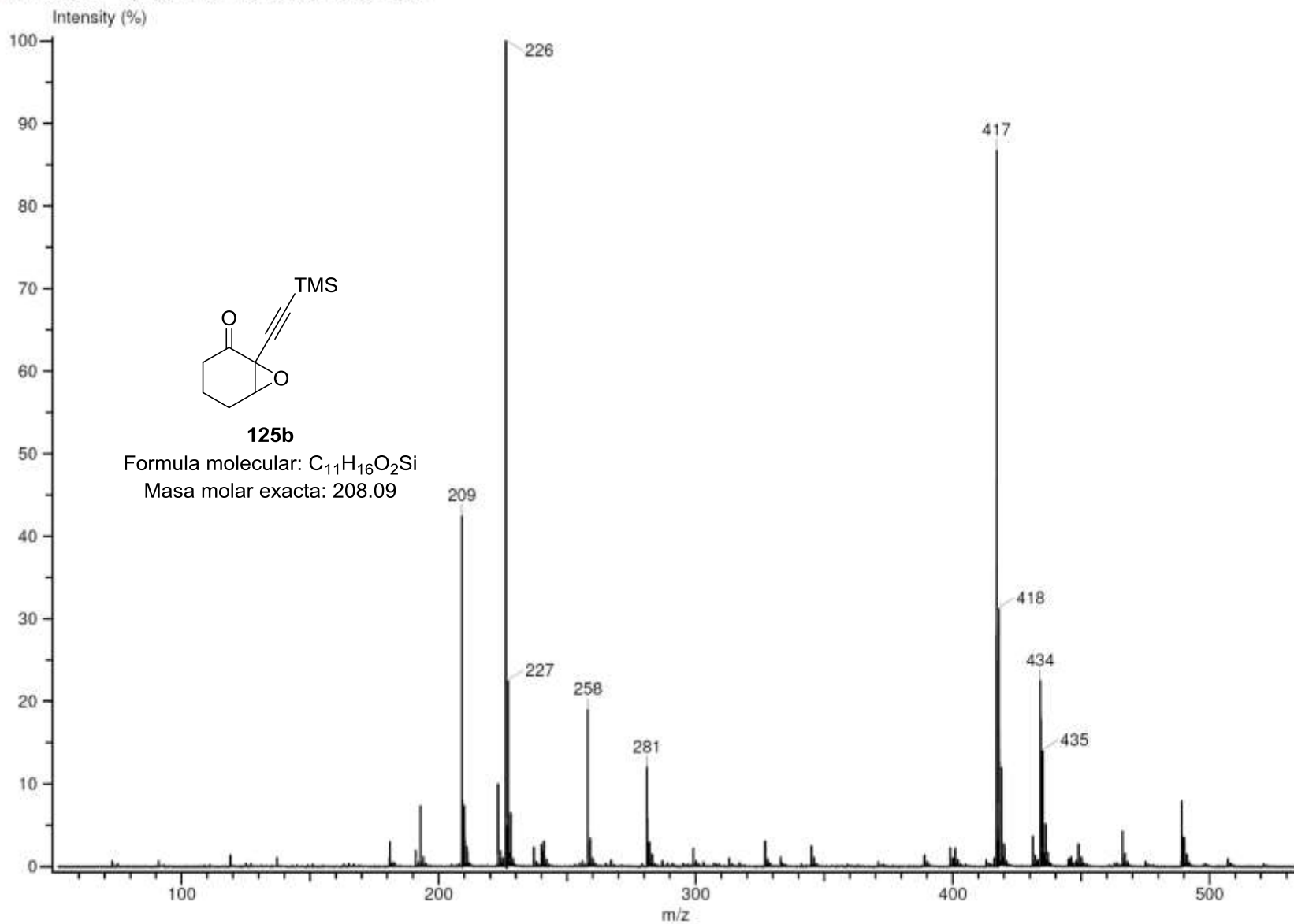
125b



Experiment Title: -
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.38, 0.40)
Dr Miranda Luis Operador: Carmen Garcia/ Javier Perez

Acq. Data Name: 2594 HL-1-206A
MS Tune Method Name: DART+

Experiment Date/Time: 8/31/2015 1:24:22 PM



Data:2594 HL-1-206A

Sample Name:Dr Miranda Luis Operador: Carmen Garcia/ Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0.3...

Acquired:8/31/2015 1:24:22 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_Peg_600

Created:9/14/2015 9:26:43 AM

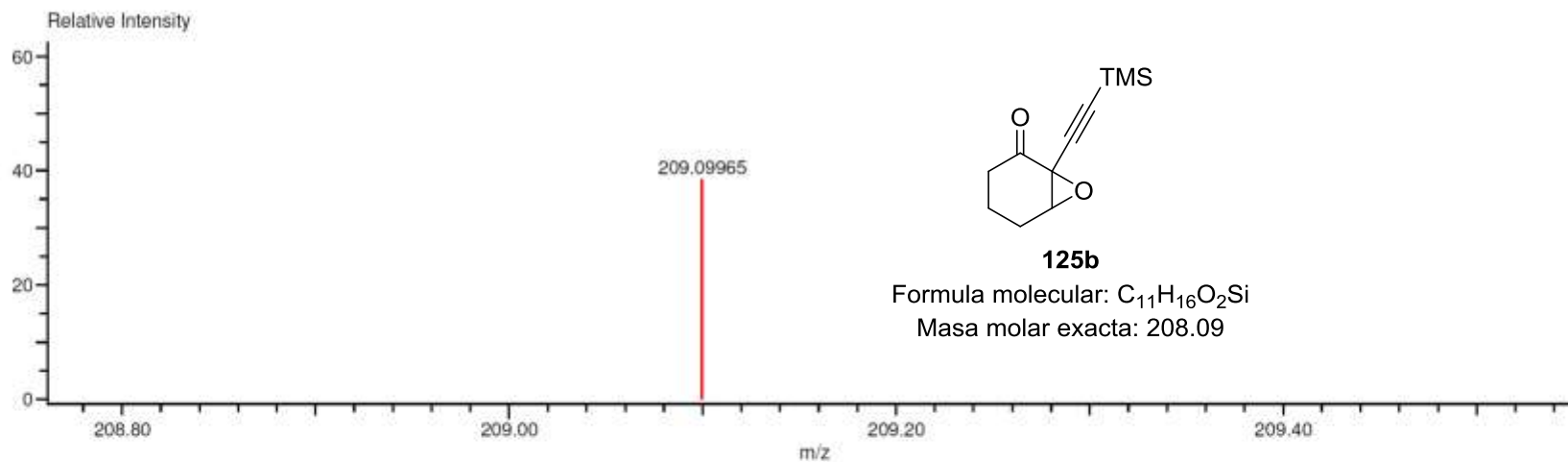
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:10.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 7.0 (Fraction:Both)

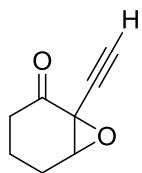
Element:¹²C:0 .. 56, ¹H:0 .. 120, ¹⁶O:0 .. 5, ²⁸Si:0 .. 2



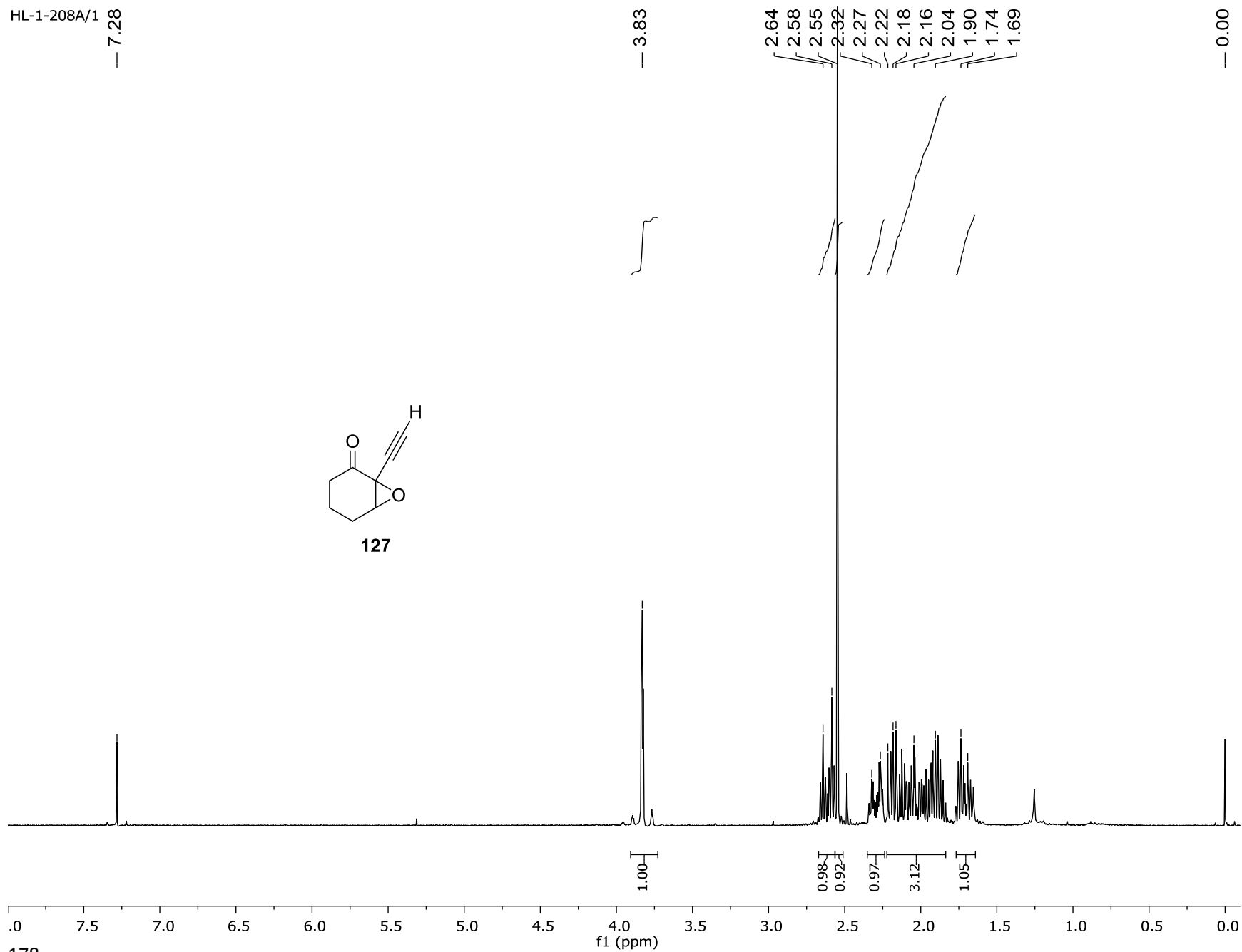
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
209.09965	580771.50	209.09978	-0.13	-0.61	¹² C ₁₁ ¹ H ₁₇ ¹⁶ O ₂ ²⁸ Si ₁	4.5

HL-1-208A/1

— 7.28



127



HL-1-2018A/2

— 200.39

77.00
76.86
75.13

— 64.05

— 53.48

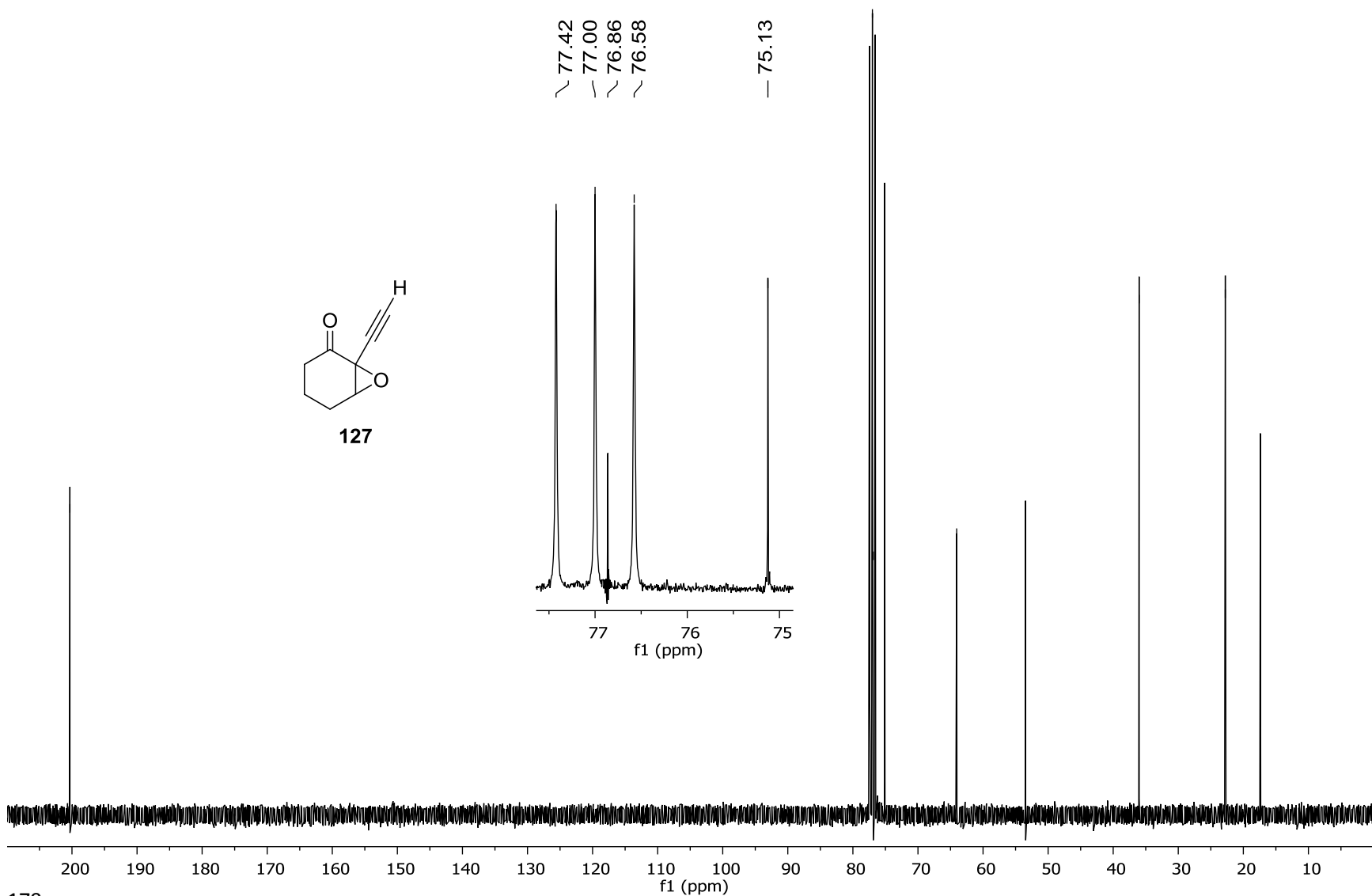
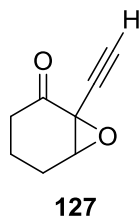
— 36.02

— 22.77

— 17.39

77.42
77.00
76.86
76.58

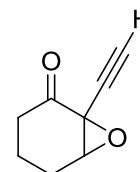
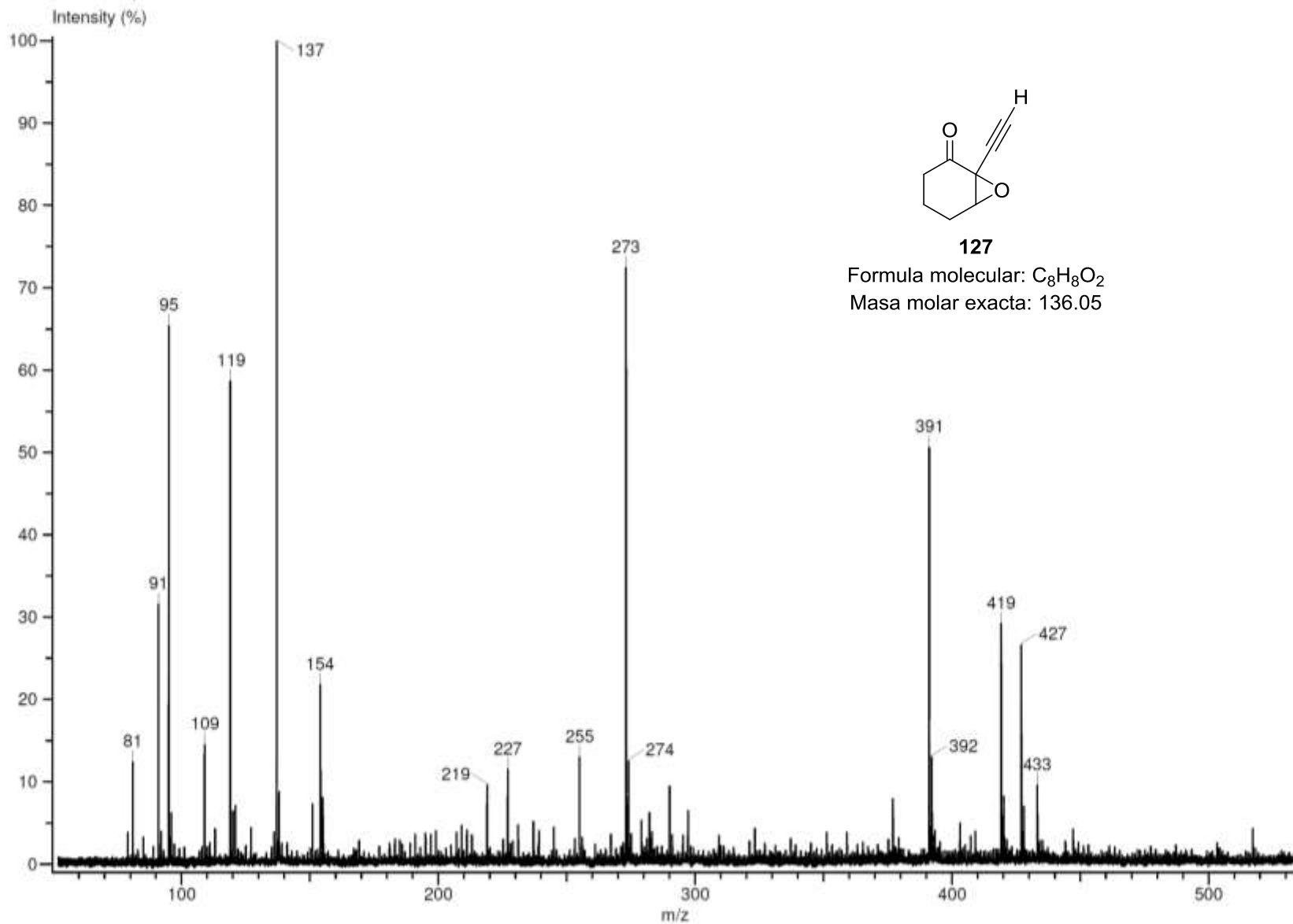
— 75.13



Experiment Title: -
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.47..0.49)
Dr Miranda Luis Operador: Carmen Garcia/ Javier Perez

Acq. Data Name: 2595 HL-1-207A
MS Tune Method Name: DART+

Experiment Date/Time: 8/31/2015 1:22:09 PM



127

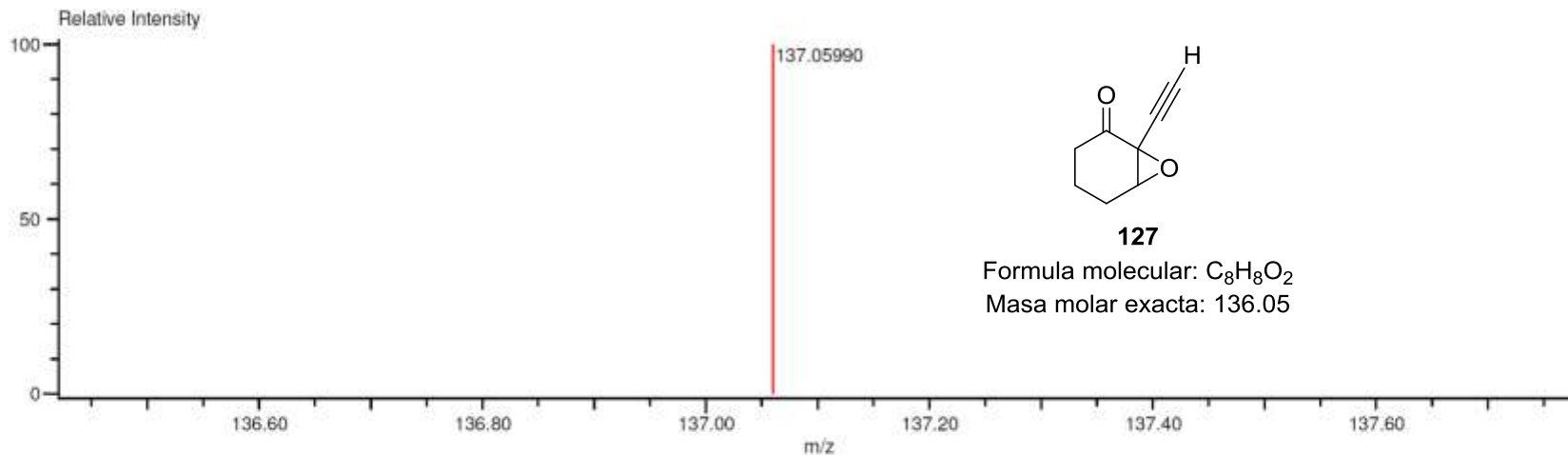
Formula molecular: C₈H₈O₂

Masa molar exacta: 136.05

Data:2595 HL-1-207A
 Sample Name:Dr Miranda Luis Operador: Carmen Garcia/ Javier Perez
 Description:
 Ionization Mode:ESI+
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0.4...

Acquired:8/31/2015 1:22:09 PM
 Operator:AccuTOF
 Mass Calibration data:Cal_Peg_600
 Created:9/14/2015 9:34:46 AM
 Created by:AccuTOF

Charge number:1 Tolerance:10.00(ppm), 5.00 .. 15.00(mmu) Unsaturation Number:0.0 .. 7.0 (Fraction:Both)
 Element:¹²C:0 .. 56, ¹H:0 .. 120, ¹⁶O:0 .. 5, ²⁸Si:0 .. 2



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
137.05990	43083.50	137.06025	-0.36	-2.61	¹² C ₈ ¹ H ₈ ¹⁶ O ₂	4.5

HL-1-182C/1

7.68
7.65
7.33
7.29
7.26

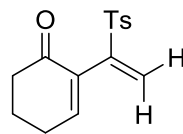
6.65

5.86

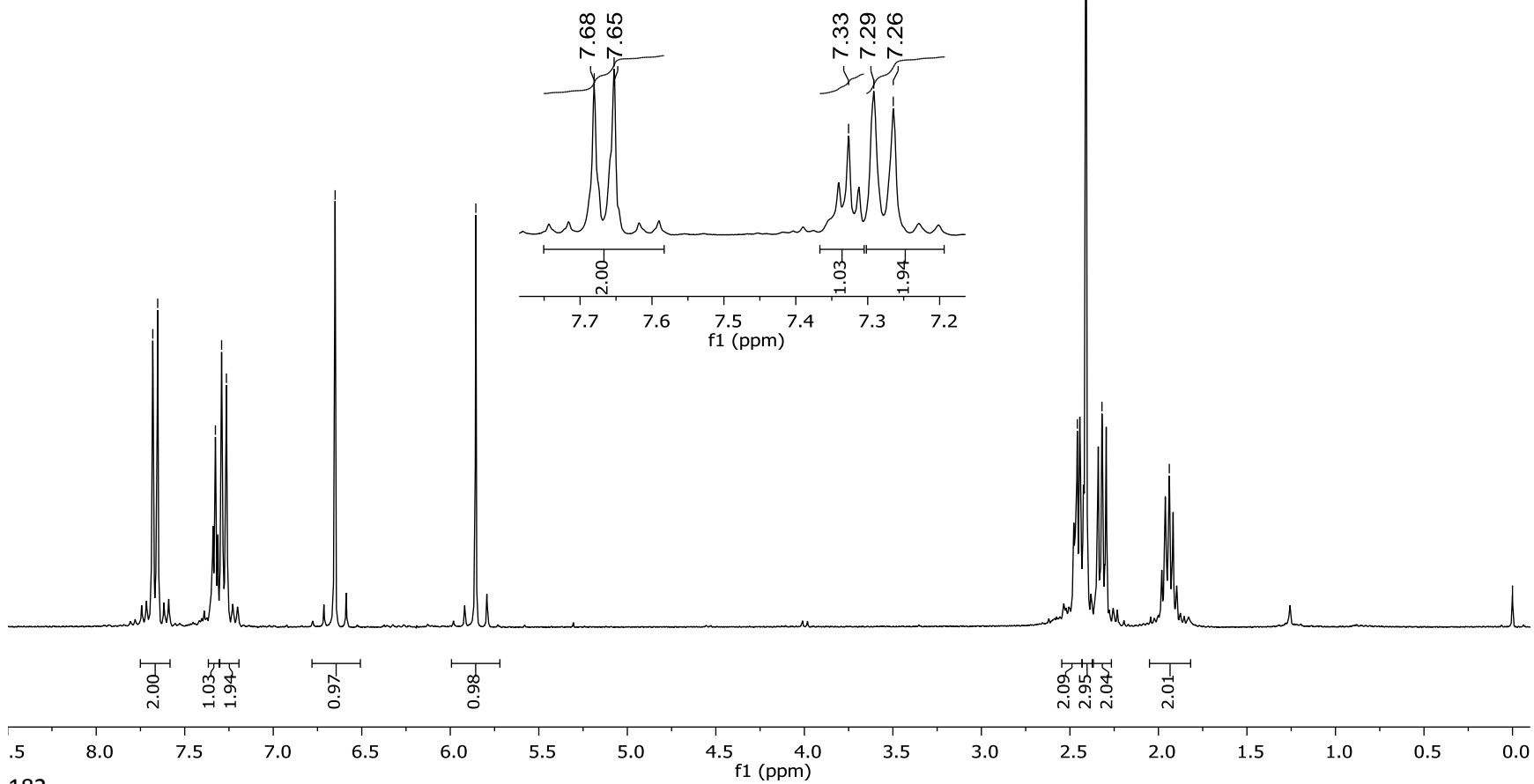
2.46
2.41
2.32

1.94

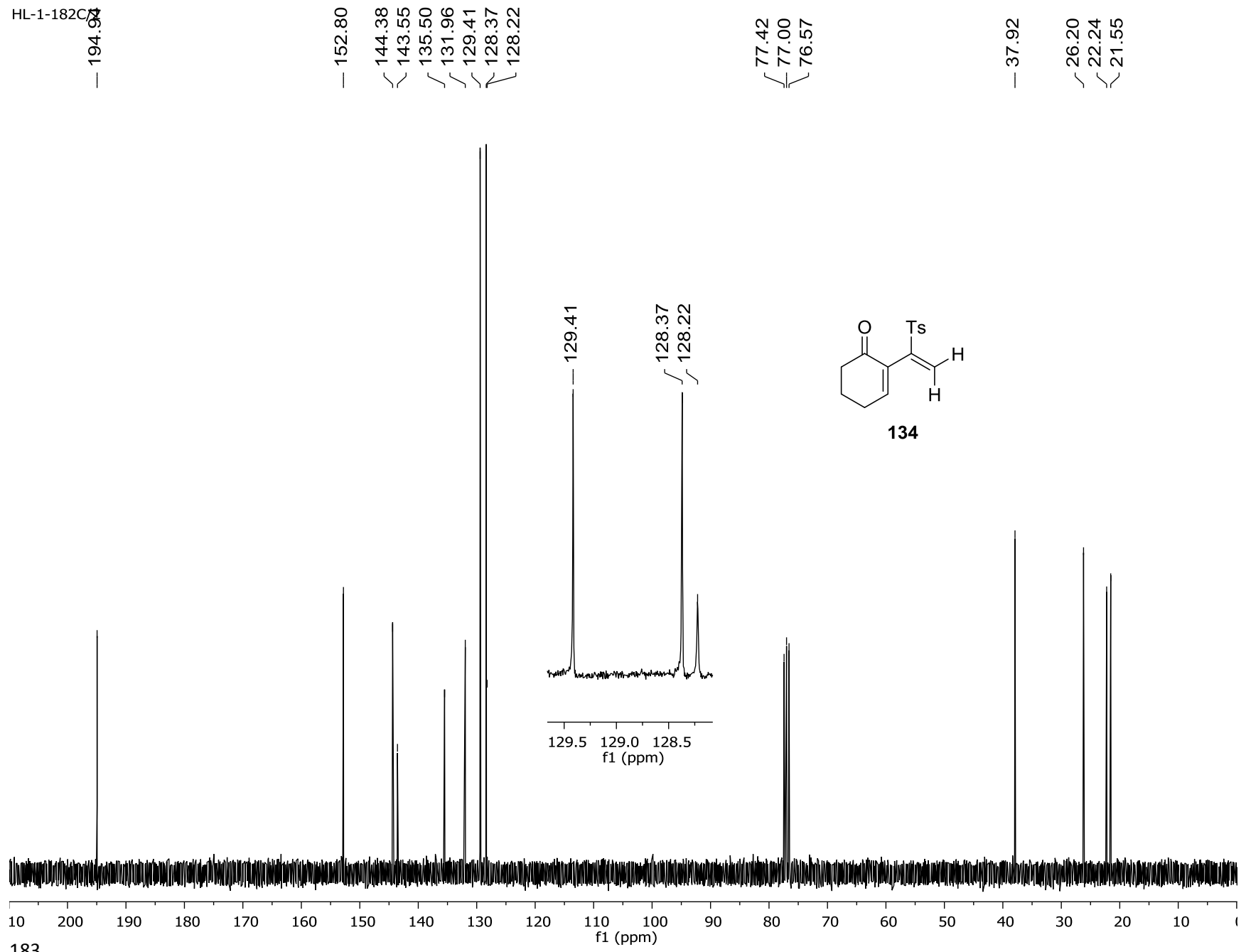
0.00



134



HL-1-182C



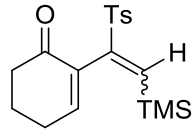
HL-1-182B/1

7.66
7.63
7.32
7.28
7.25
7.05

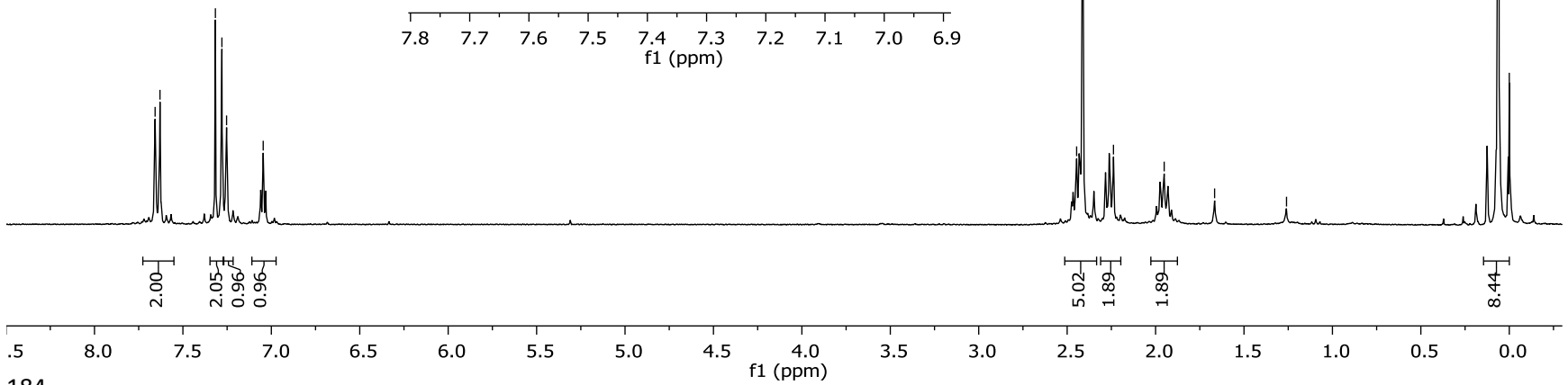
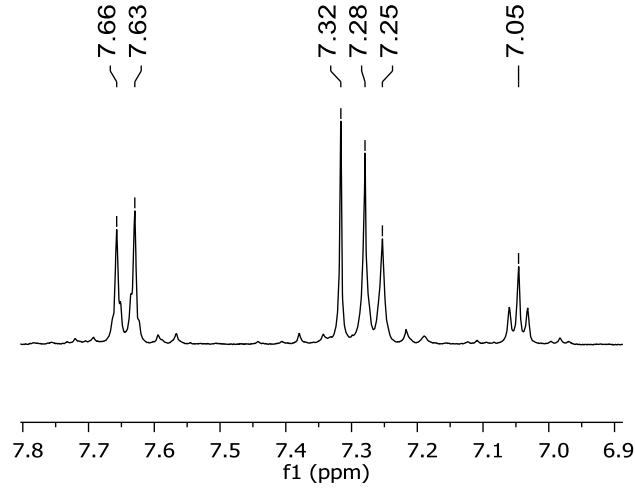
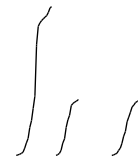
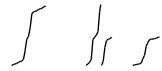
2.45
2.41
2.24
1.95
1.67

1.26

0.06
0.00



135



HL-1-182B

195.02

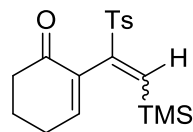
152.96
148.41
144.18
142.59
135.34
133.61
129.31
128.90

77.42
77.00
76.58

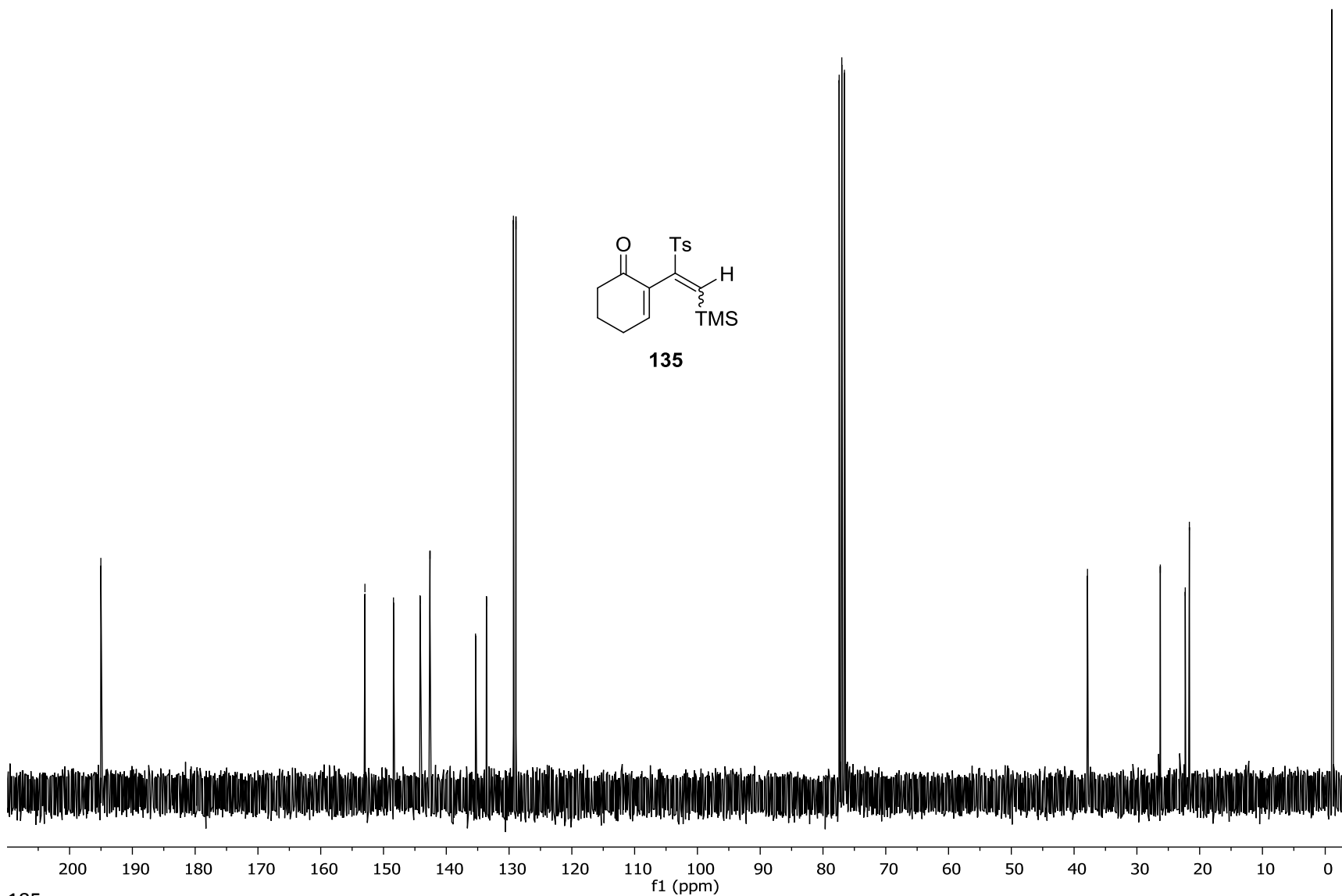
37.87

26.27
22.30
21.64

-1.05



135



HL-1-214/1

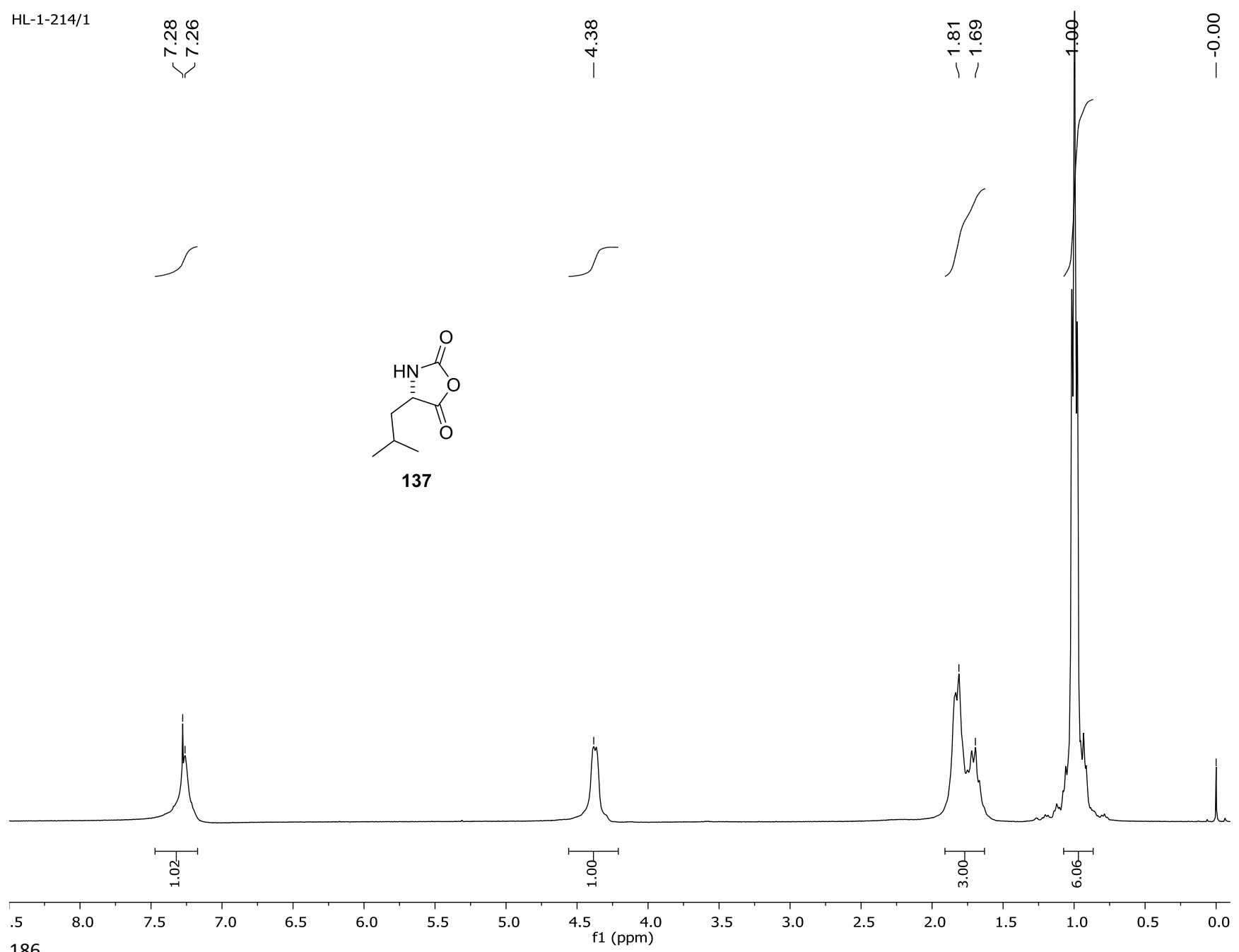
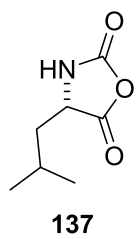
7.28
7.26

4.38

1.81
1.69

1.00

-0.00



HL-1-216

— 170.02

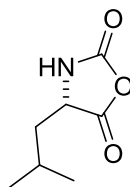
— 153.22

{ 77.42
77.00
76.58

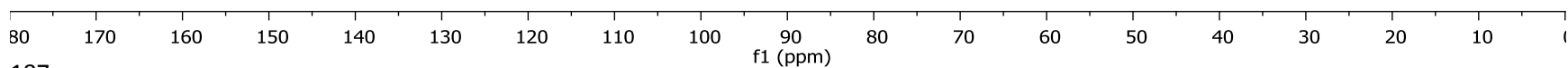
— 56.19

— 40.71

{ 24.93
22.68
21.43



137



HL-1-217A/1

7.56
7.54
7.44
7.43
7.27

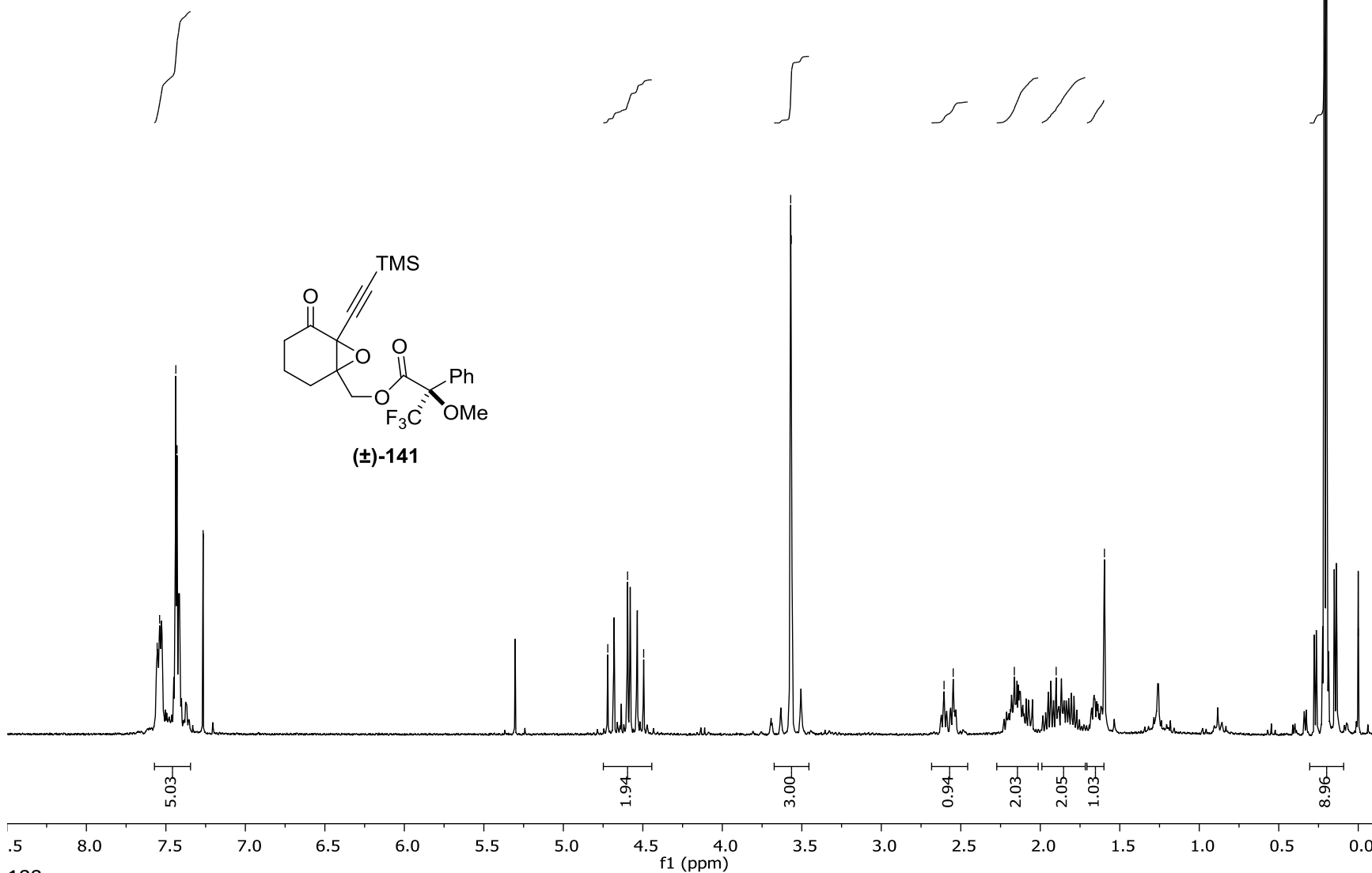
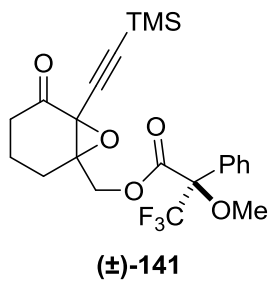
4.72
4.60
4.49

3.57
3.57

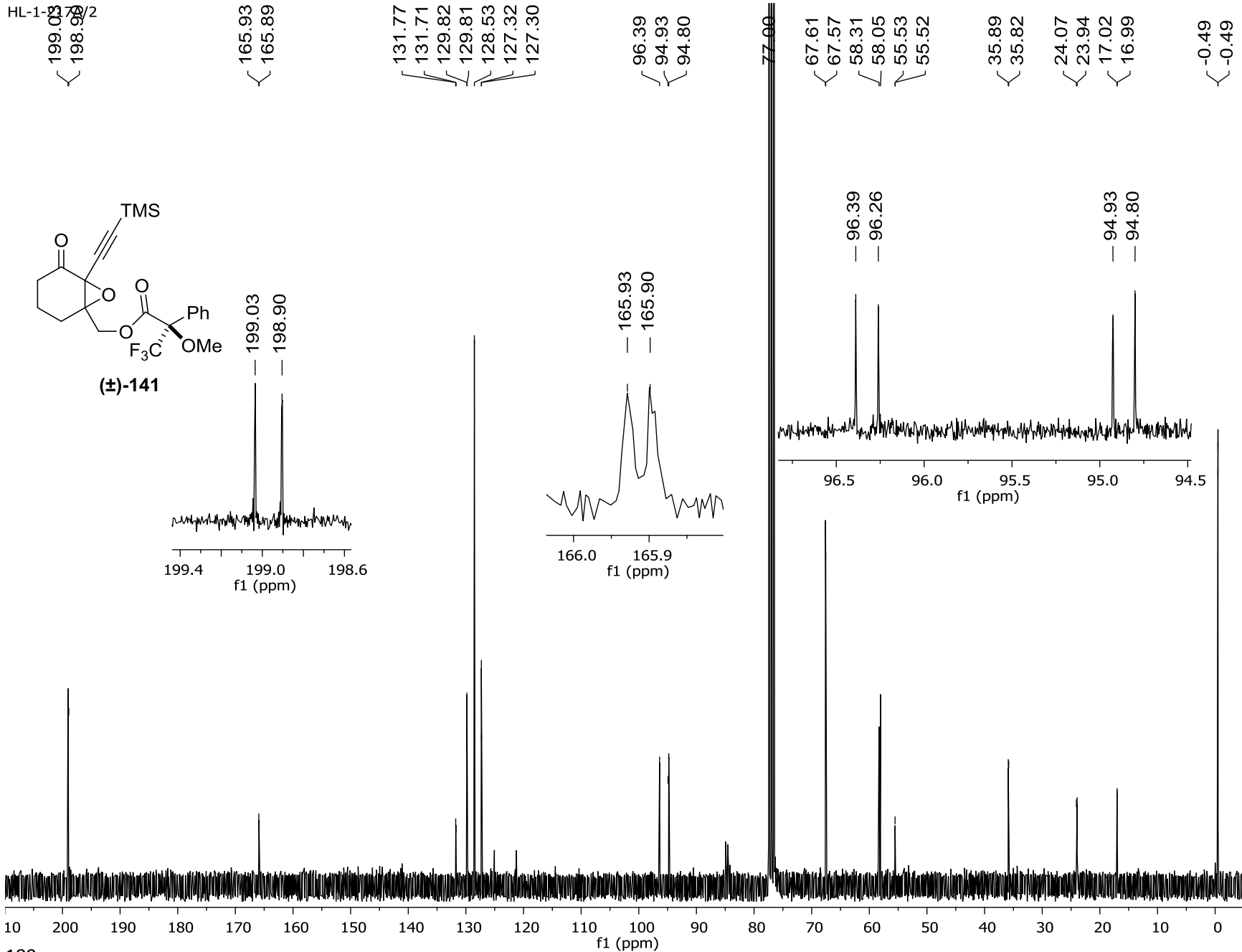
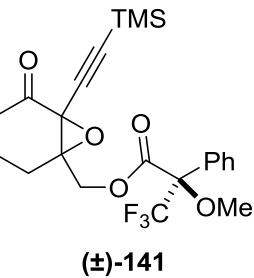
2.61
2.55

2.16
1.90
1.60

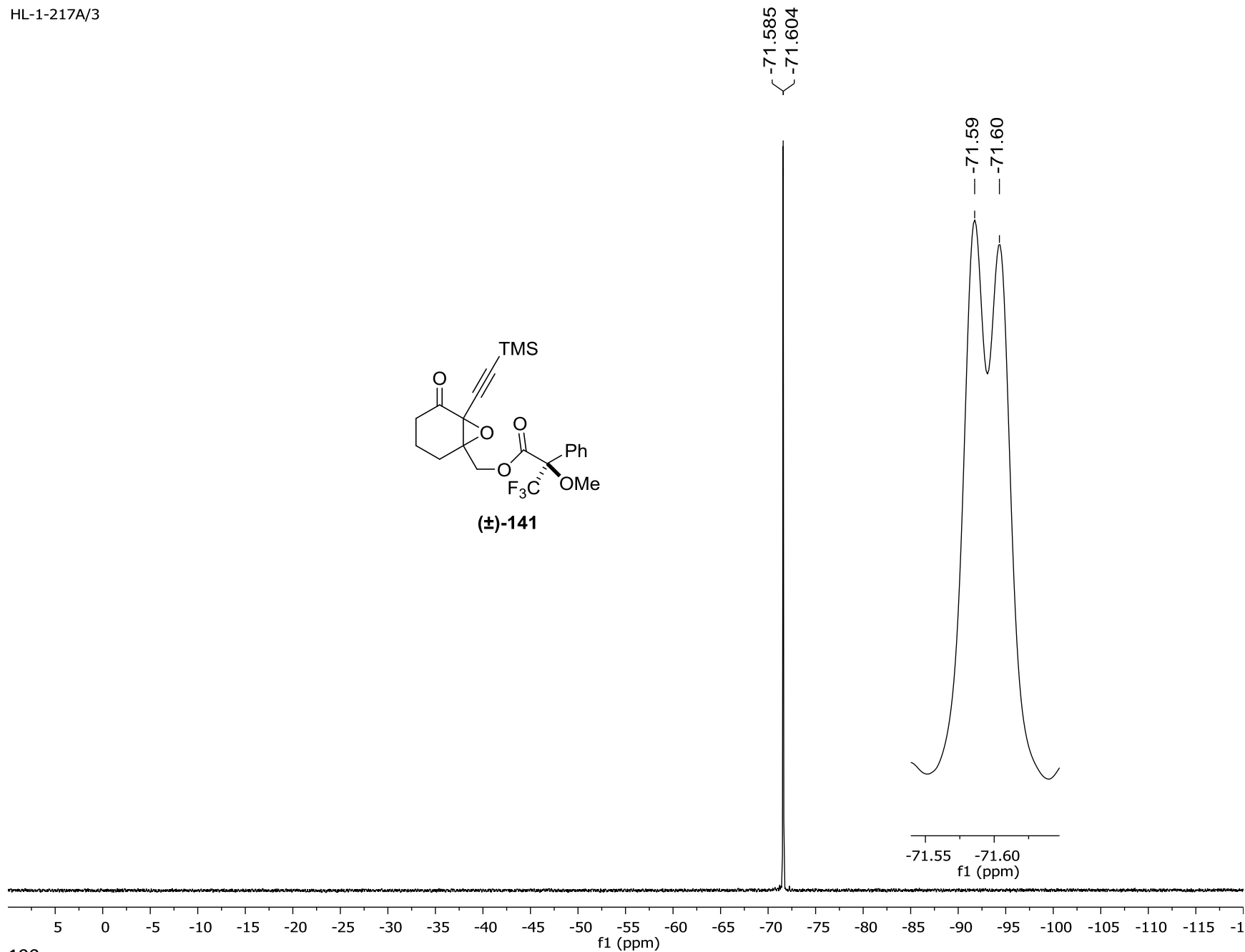
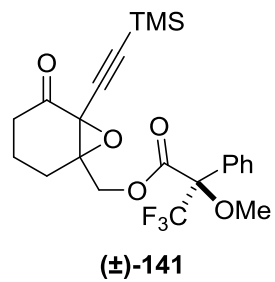
0.21
0.20
0.00



HL-1-17/2



HL-1-217A/3



HL-223C/1

-7.29

-4.74

-4.34

2.60

2.58

2.47

2.42

2.15

-1.51

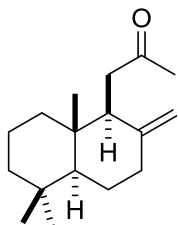
-1.23

0.89

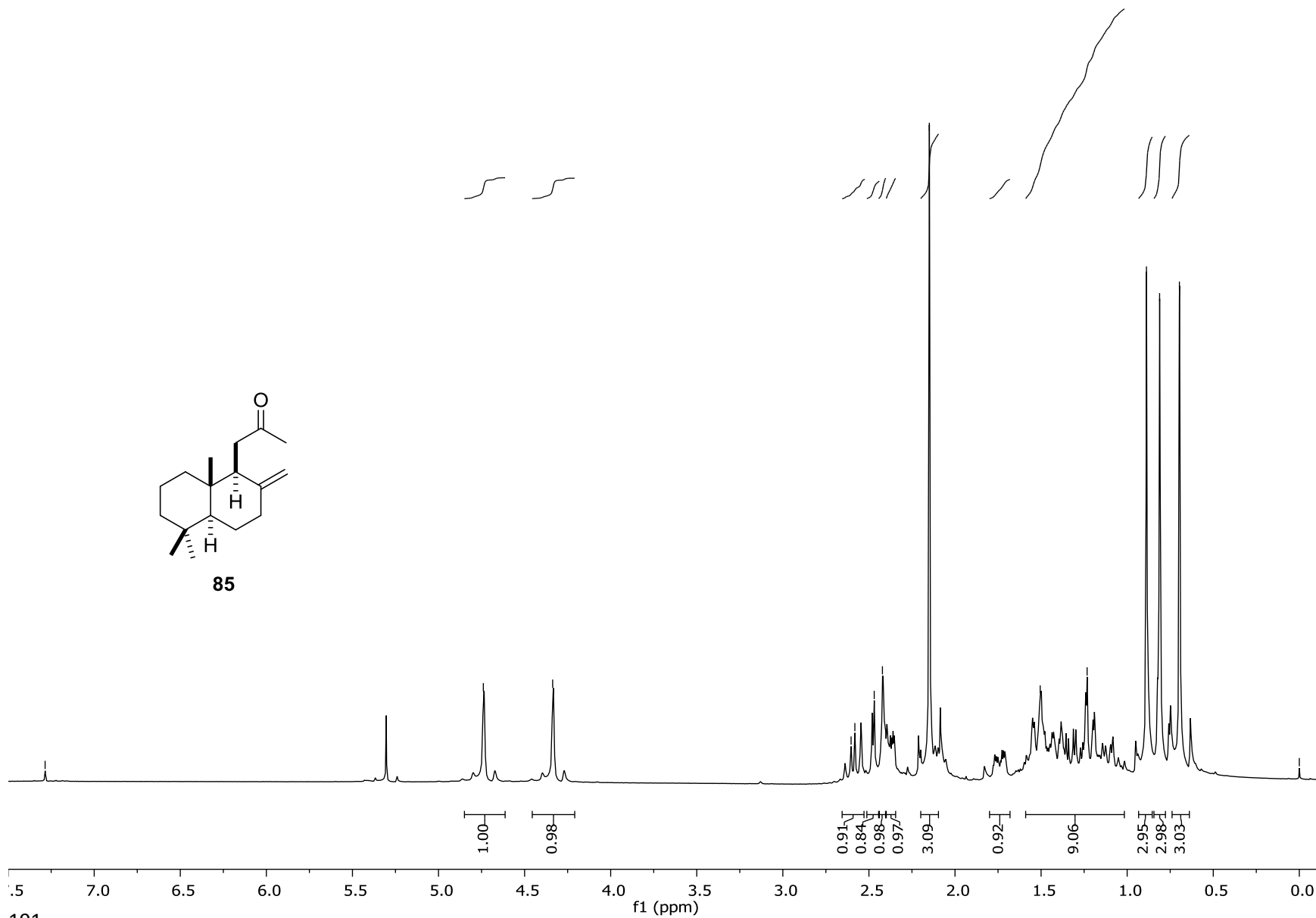
0.81

0.70

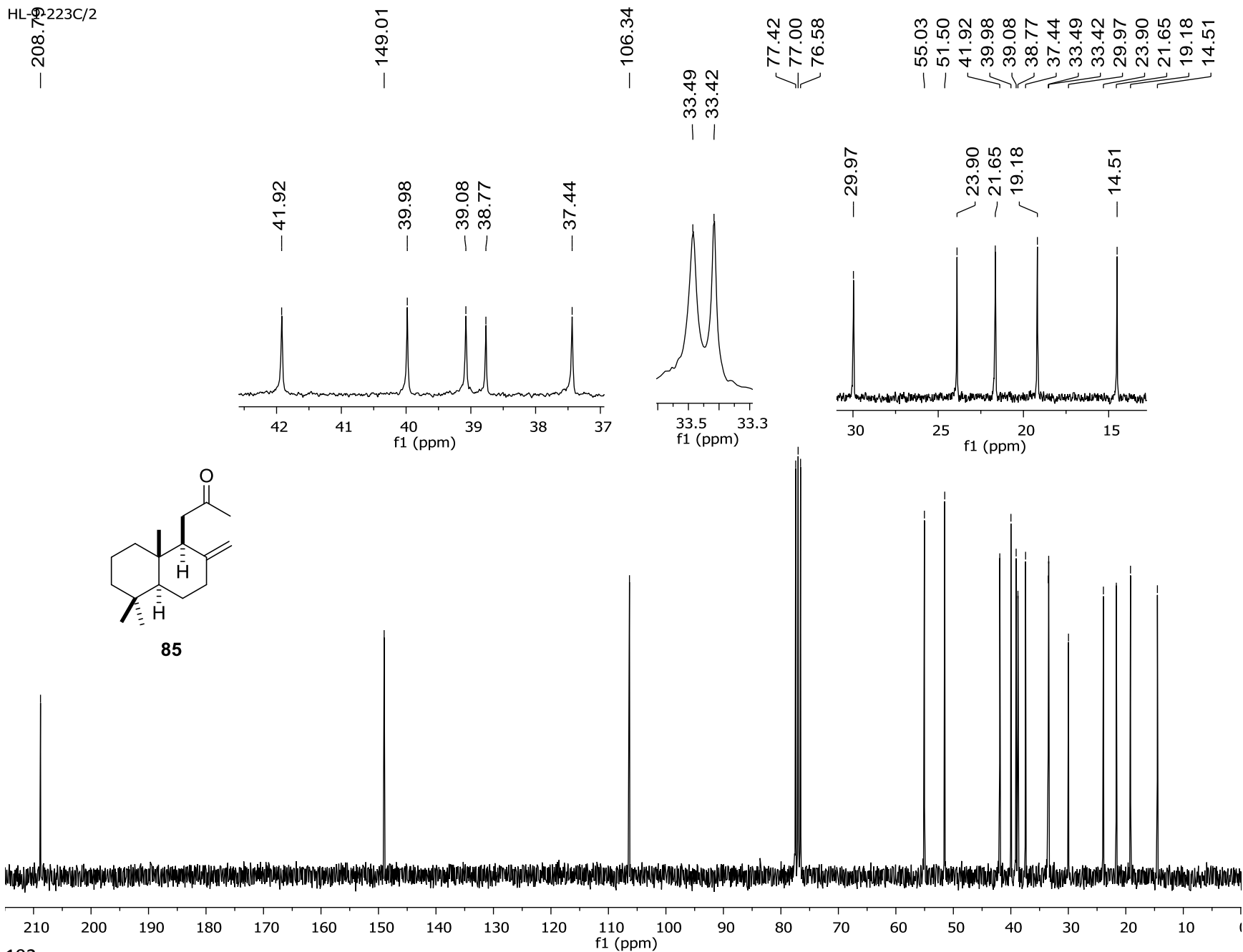
-0.00



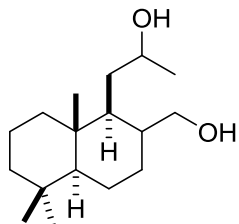
85



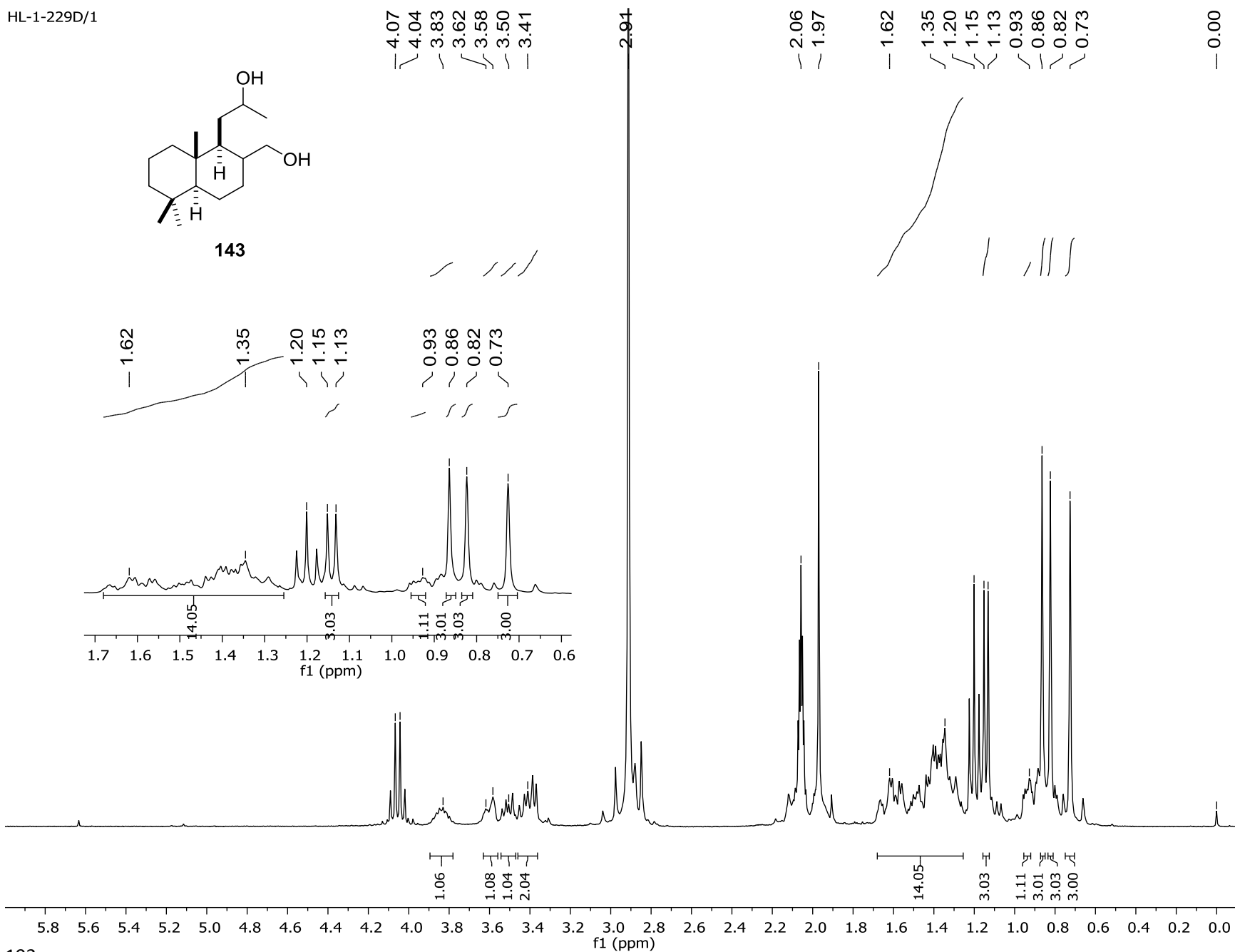
HL-9-223C/2



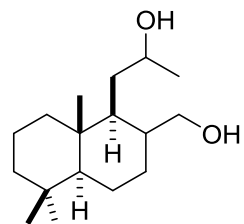
HL-1-229D/1



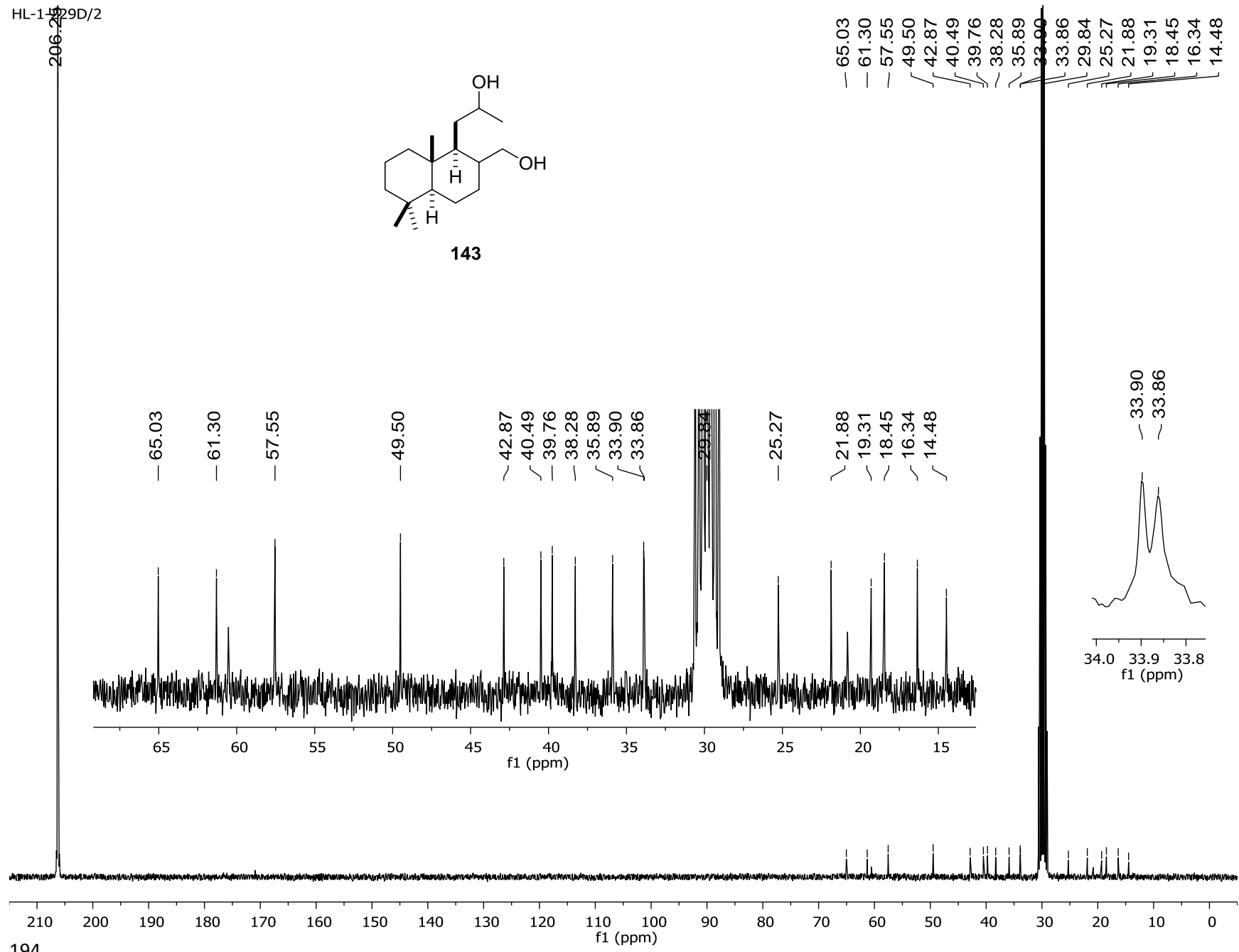
143



HL-1429D/2



143



CW-1-2/1

— 7.32

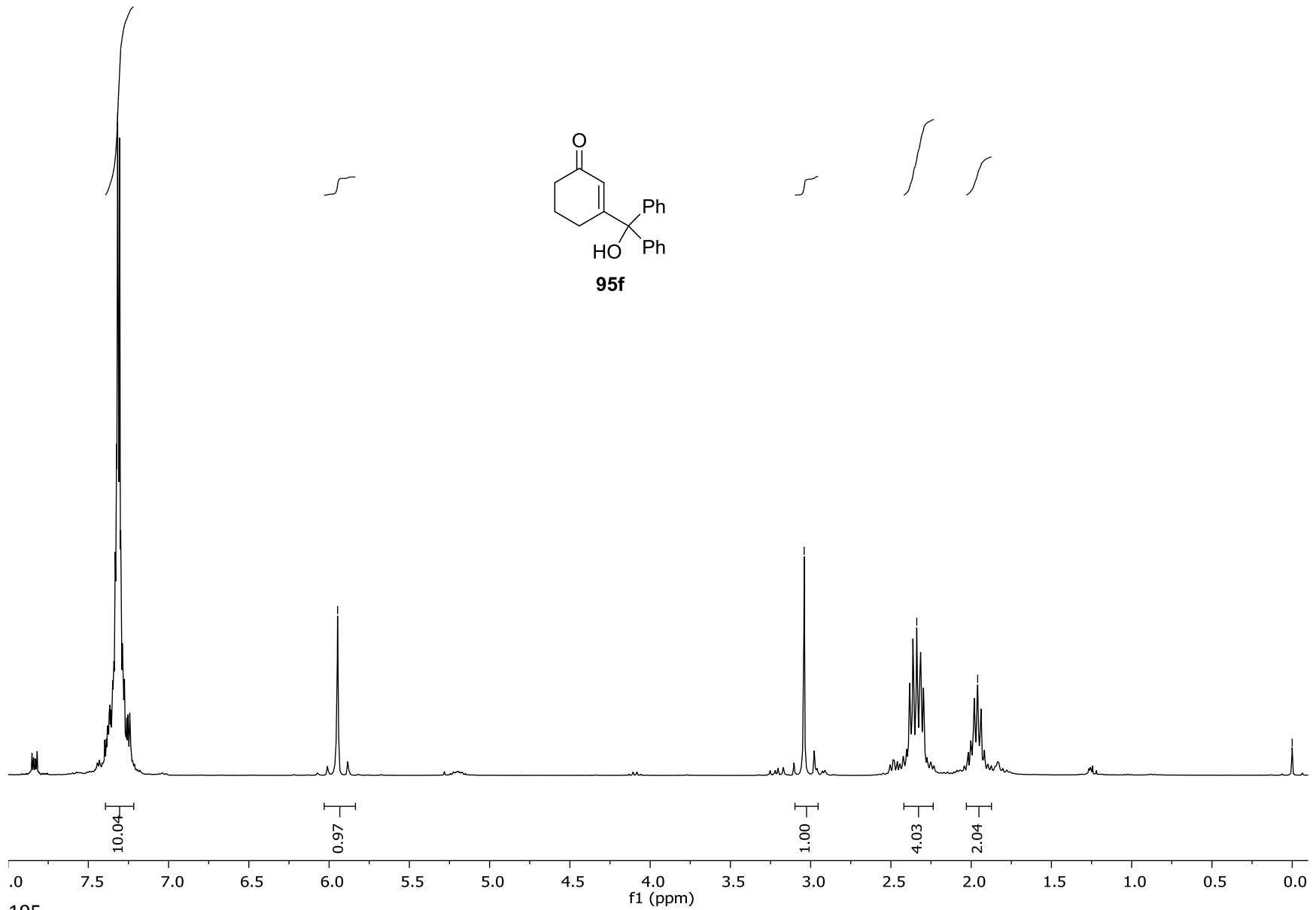
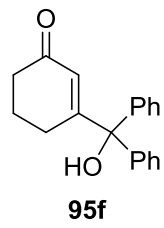
— 5.95

— 3.04

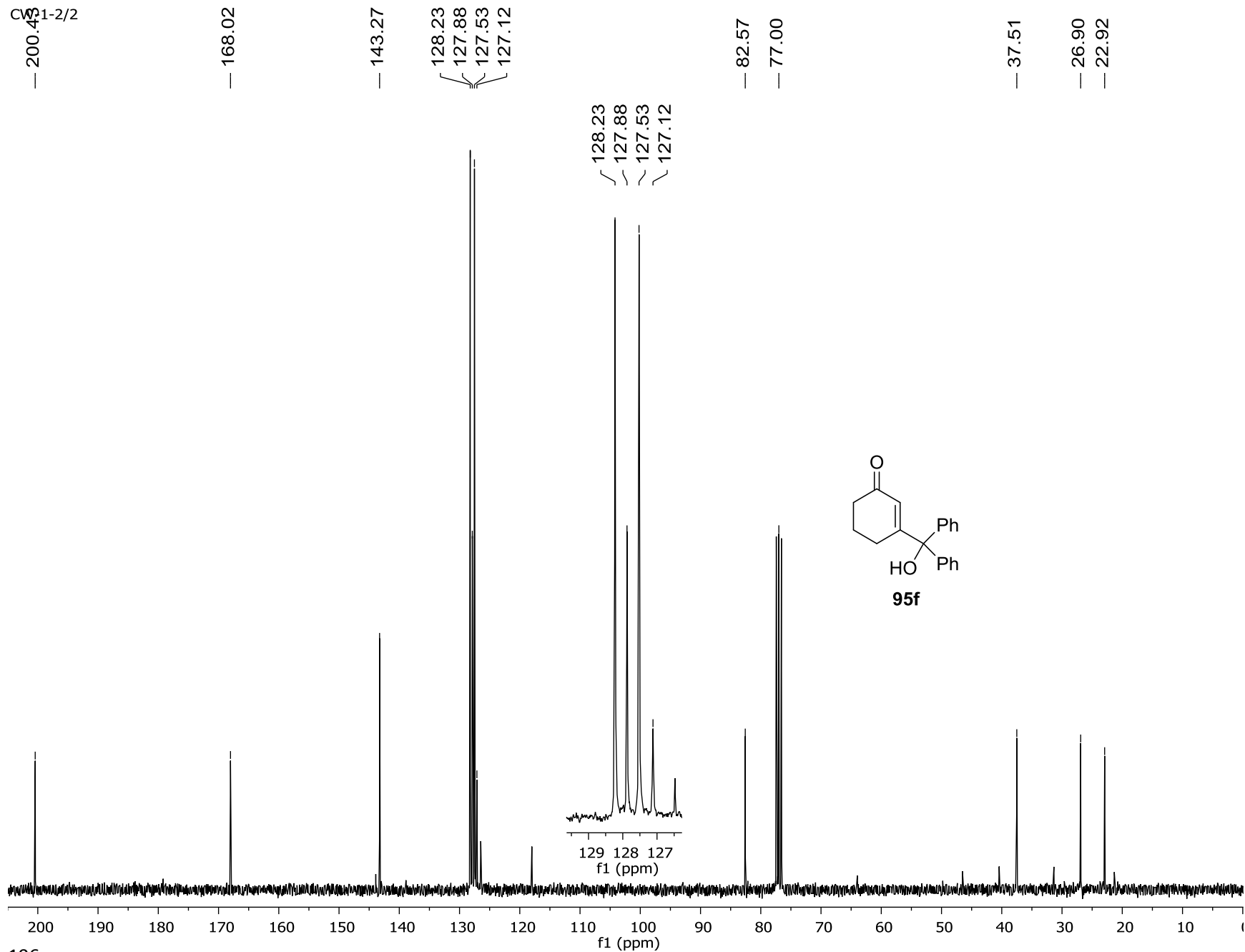
— 2.34

— 1.96

— 0.00

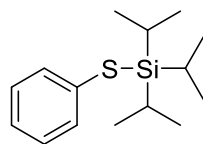


CS1-2/2

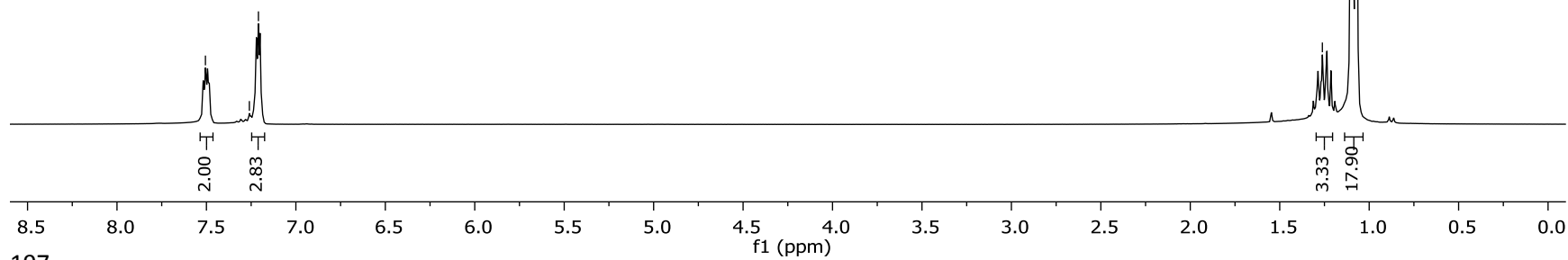


HL-2-92B/1H
7.51
7.26
7.21

1.26
1.10
1.07



154b

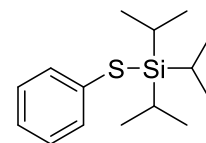


HL-2-92B/13C

— 135.42
— 131.51
— 128.54
— 126.64

— 77.00

— 18.42
— 13.07



154b



70 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10

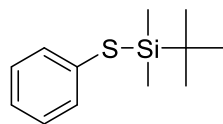
f1 (ppm)

HL-2-102A/1H

7.26
7.05

0.80

-0.00

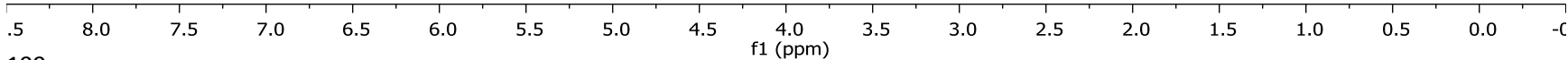


154c

1.96
3.00

9.01

6.00



HL-2-102A/13C

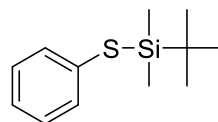
~ 135.58
/ 131.46
/ 128.62
~ 126.75

— 77.00

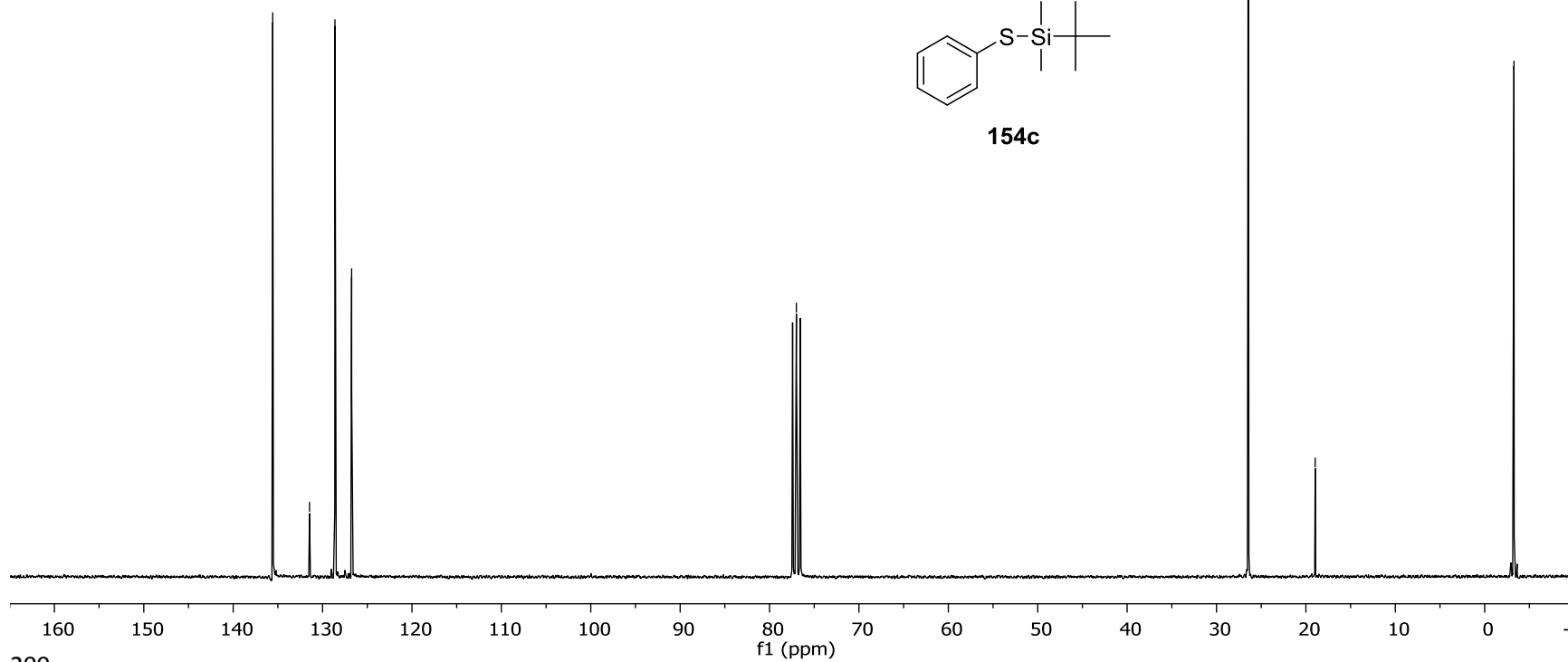
— 26.43

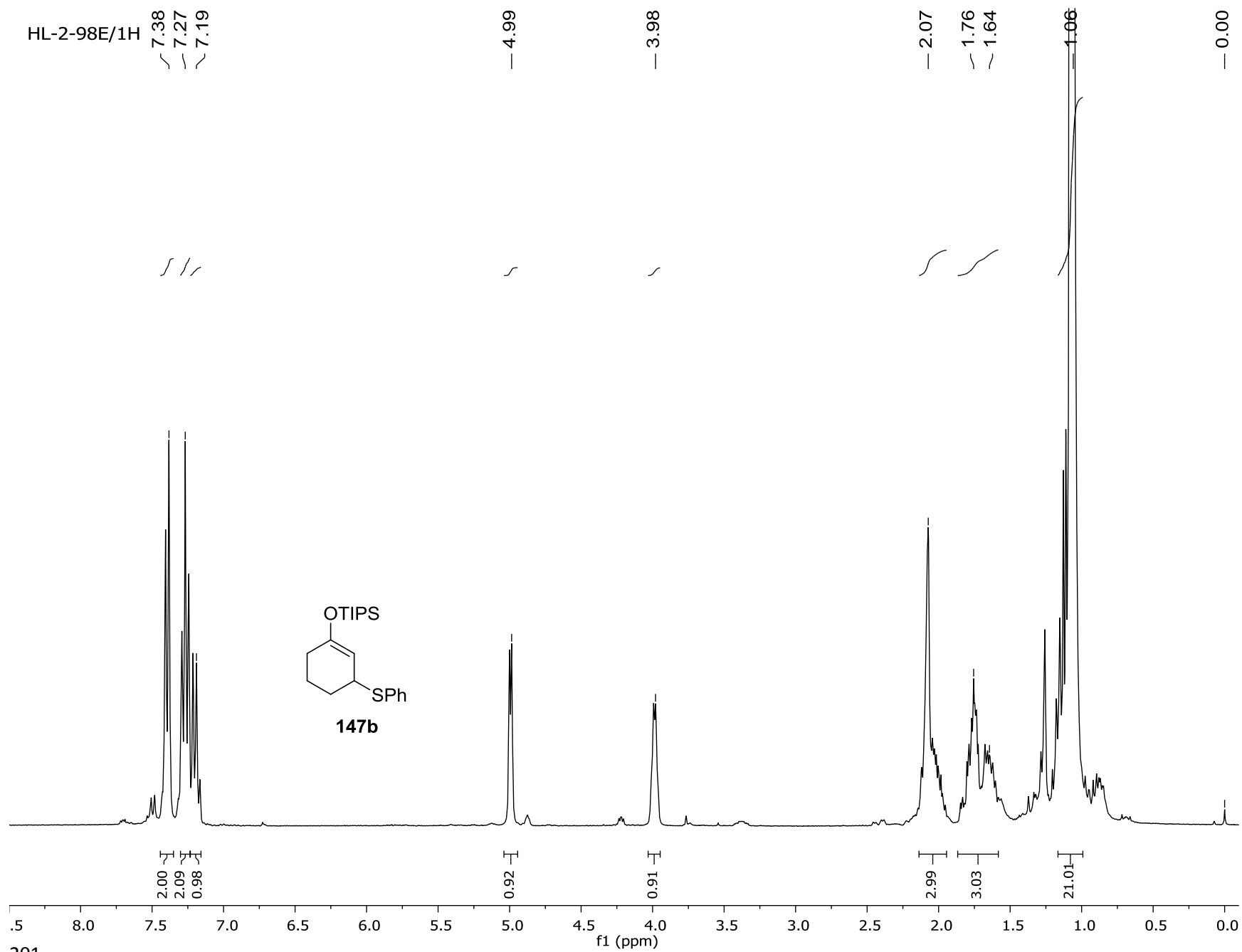
— 18.96

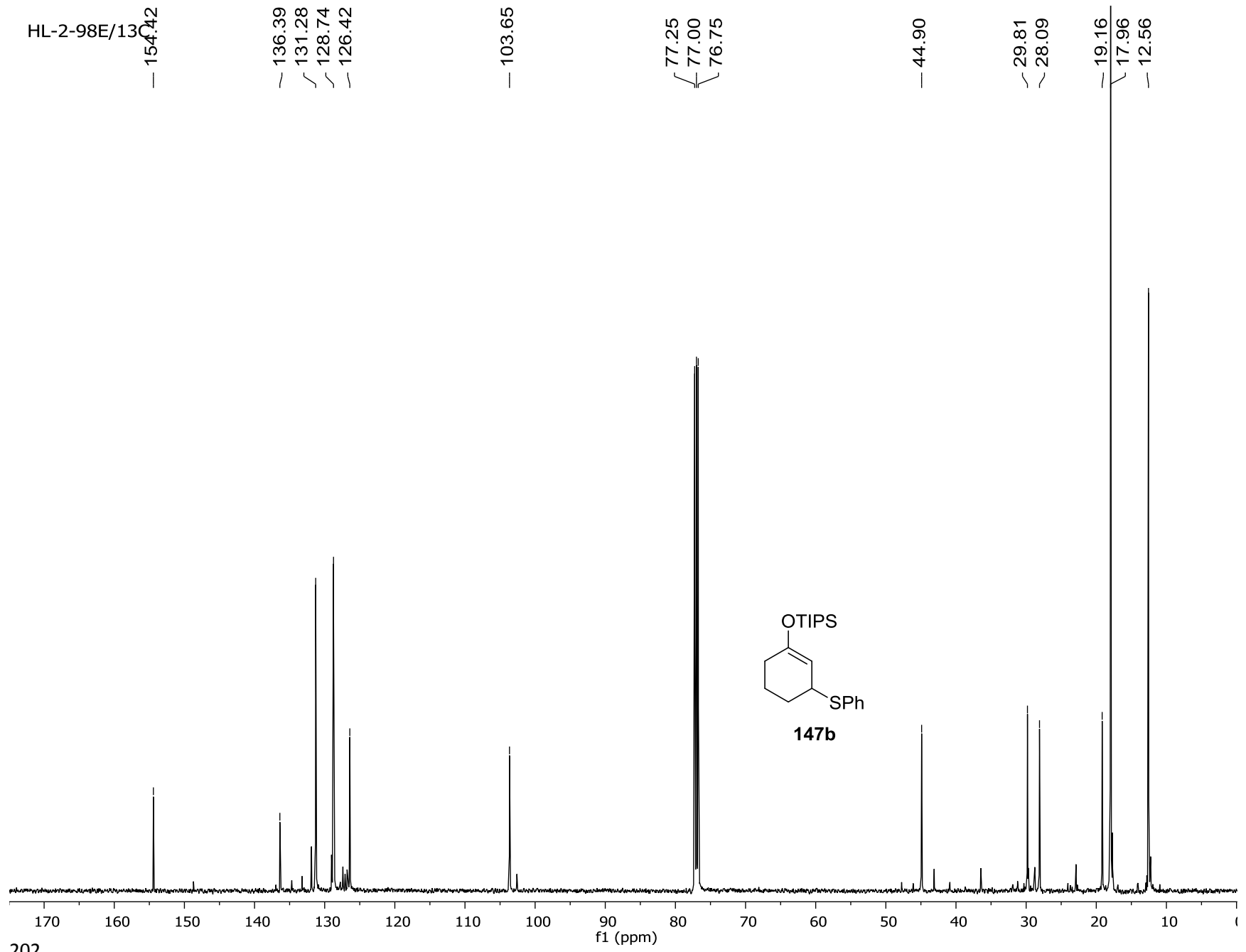
— -3.28



154c







HL-2-105C/1H

7.25
7.14
7.11

4.85

3.83

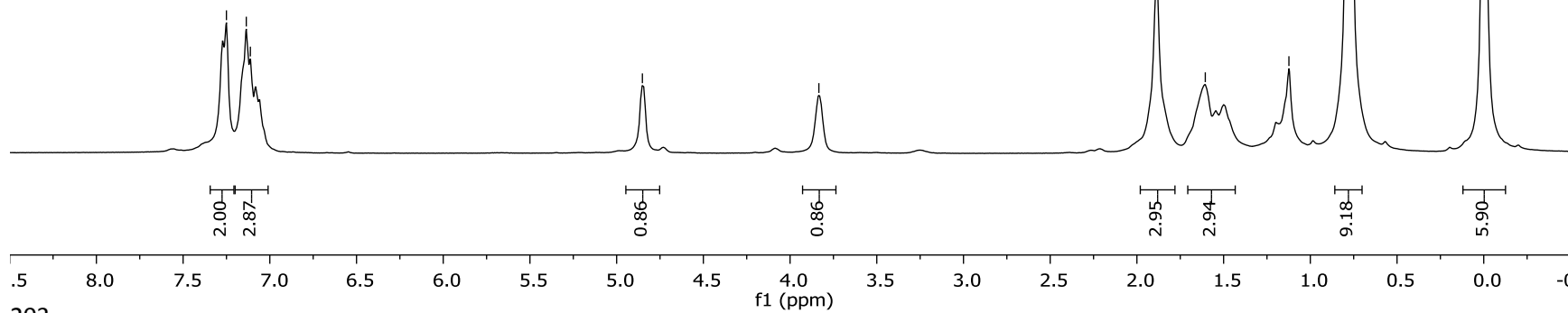
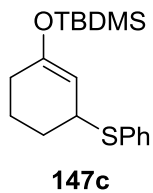
1.89

1.61

1.12

0.78

0.00



HL-2-105C/13C

— 154.24

— 136.30

— 131.31

— 128.76

— 126.47

— 104.44

— 77.25

— 77.00

— 76.75

— 44.77

— 29.78

— 28.15

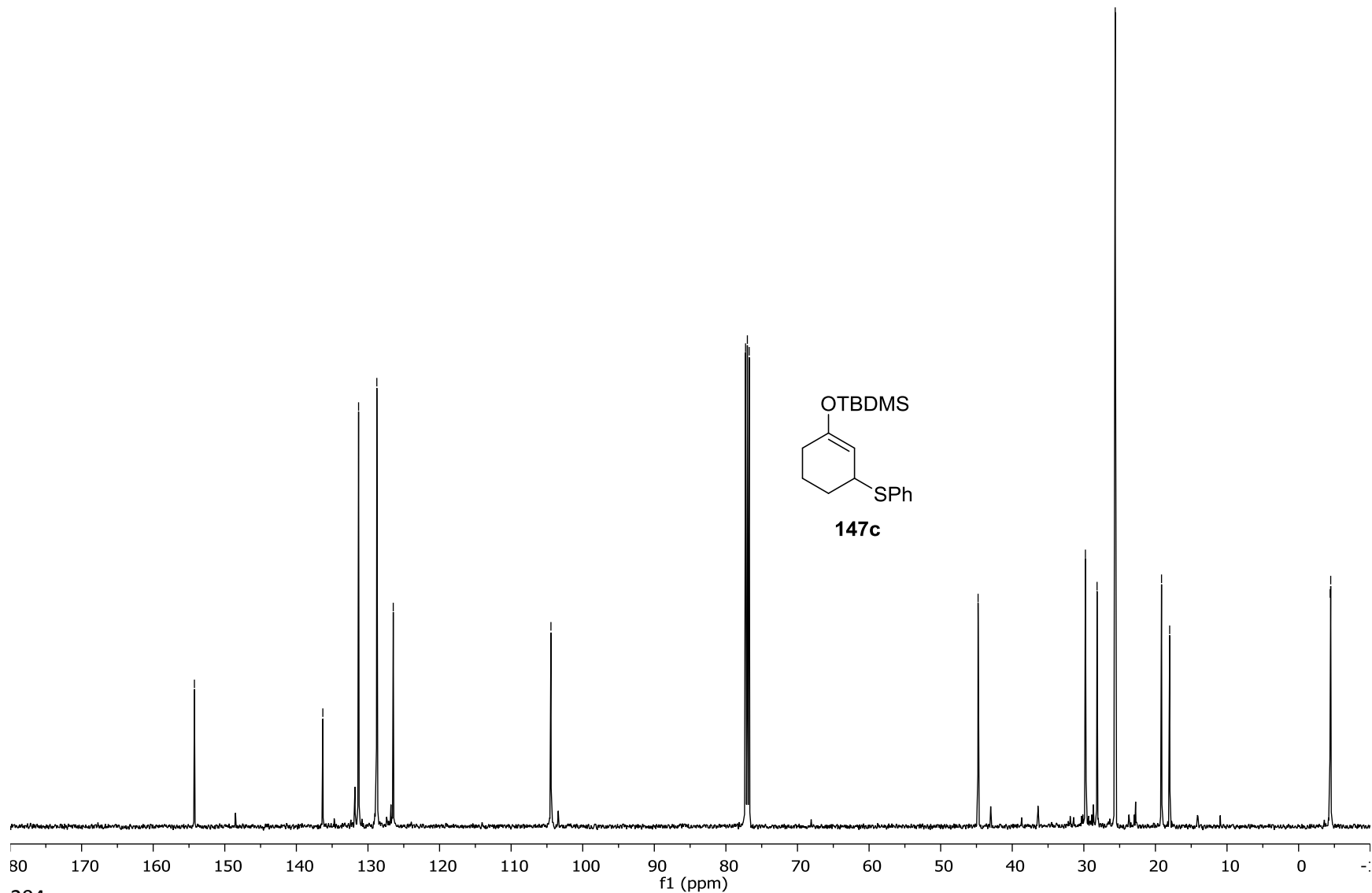
— 25.62

— 19.15

— 18.01

— 4.41

— 4.48



HL-2-95C/1H

7.41
7.29

3.43

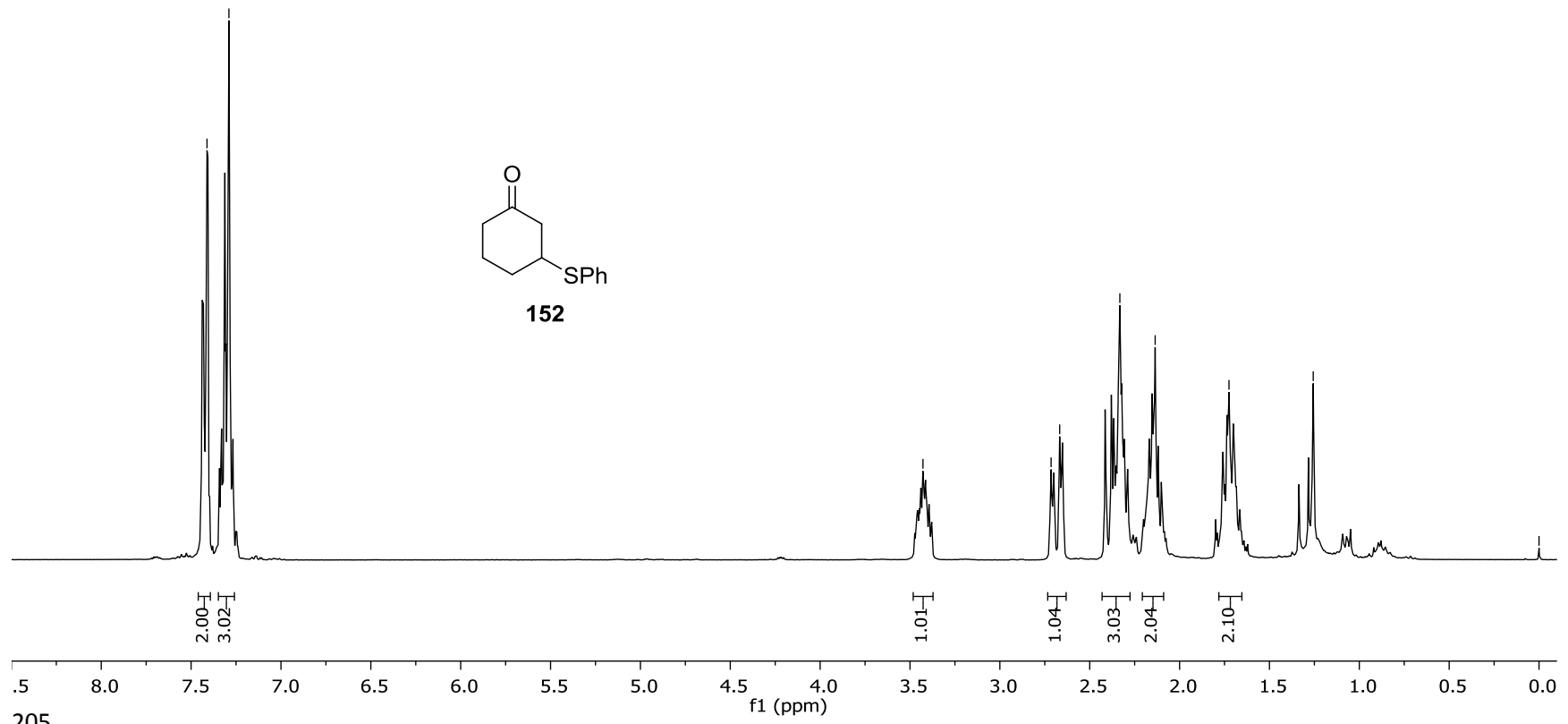
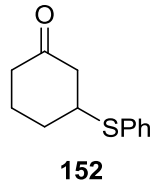
2.71
2.67

2.33
2.14

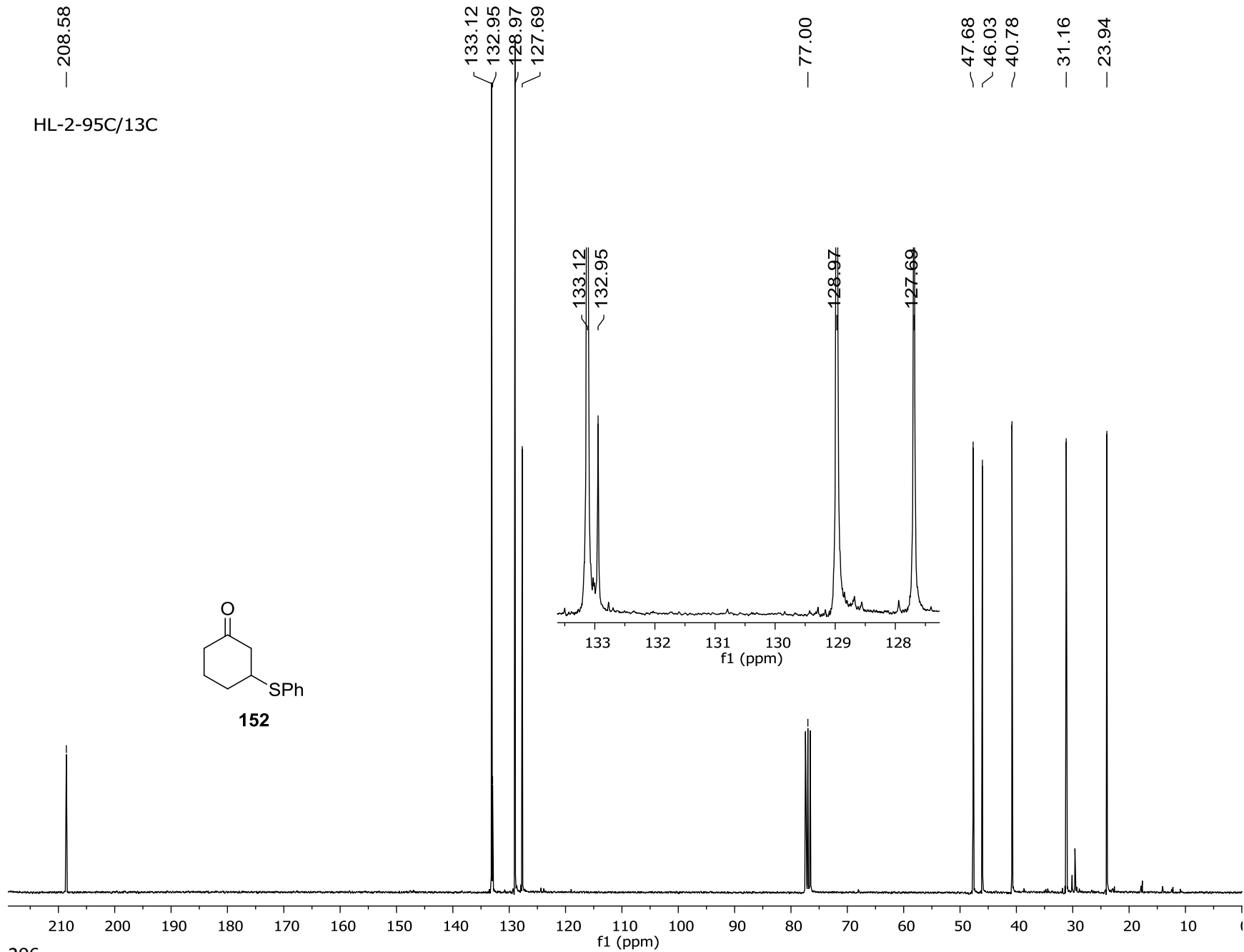
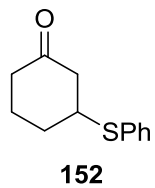
1.73

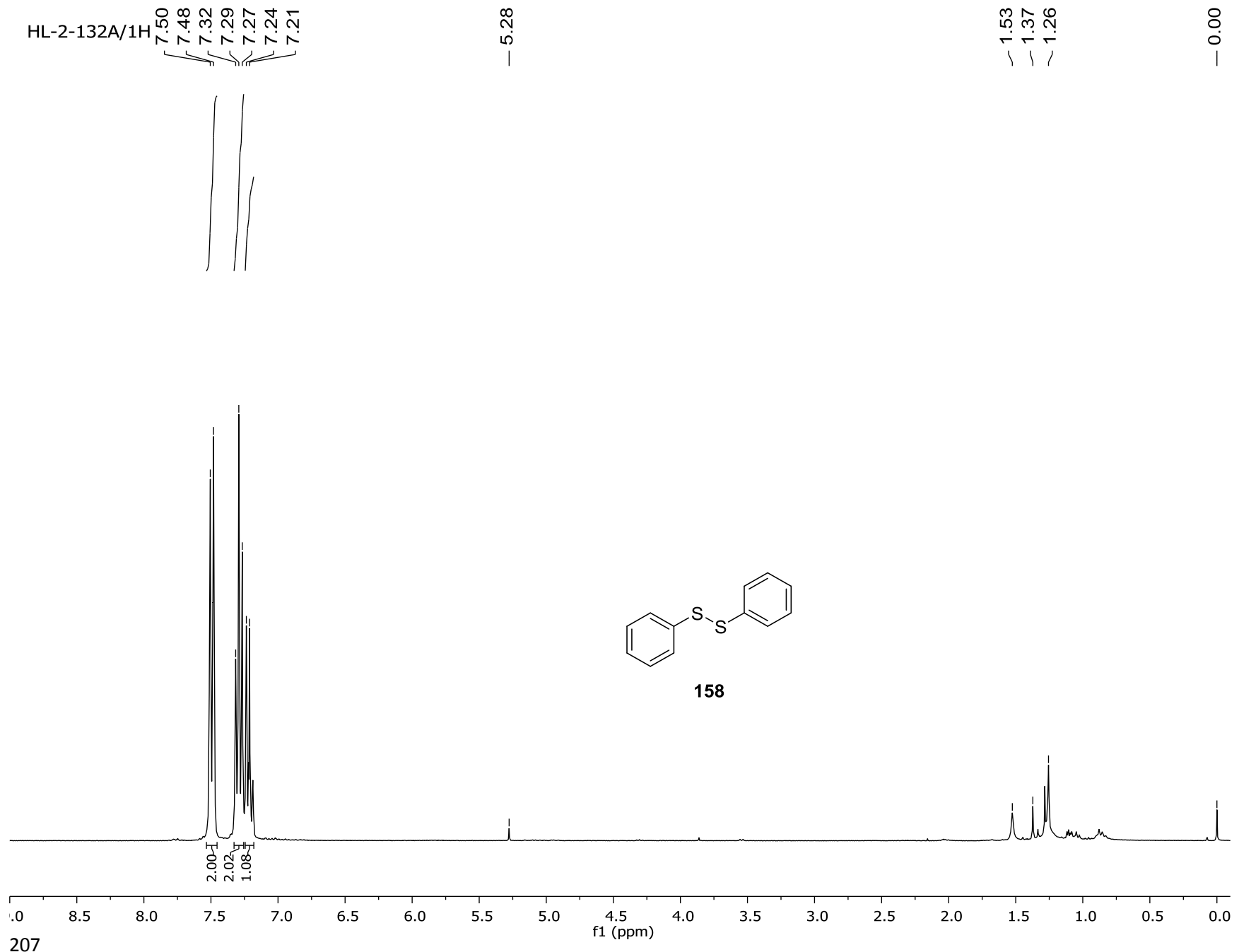
1.26

-0.00



— 208.58
HL-2-95C/13C





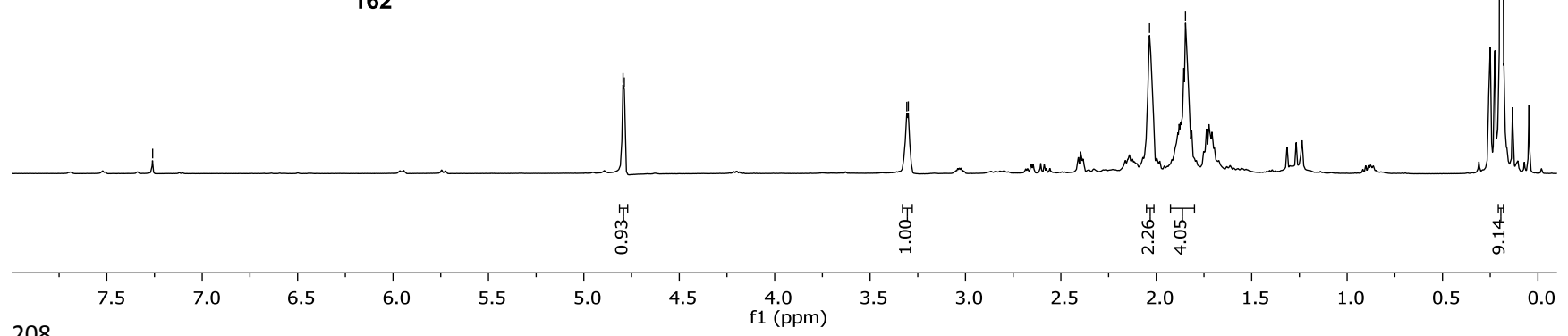
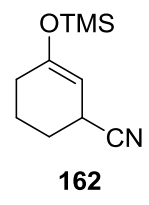
— 7.26
IZG-01-015/1H

4.79
4.79

3.31
3.30

— 2.04
— 1.85

0.19



IZG-01-015/13C

— 154.58

— 121.89

— 98.29

77.00

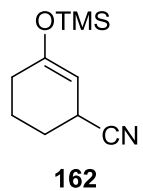
~ 29.17

~ 26.23

~ 26.01

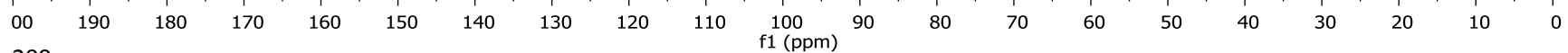
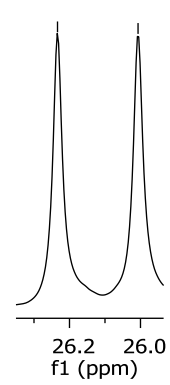
~ 20.44

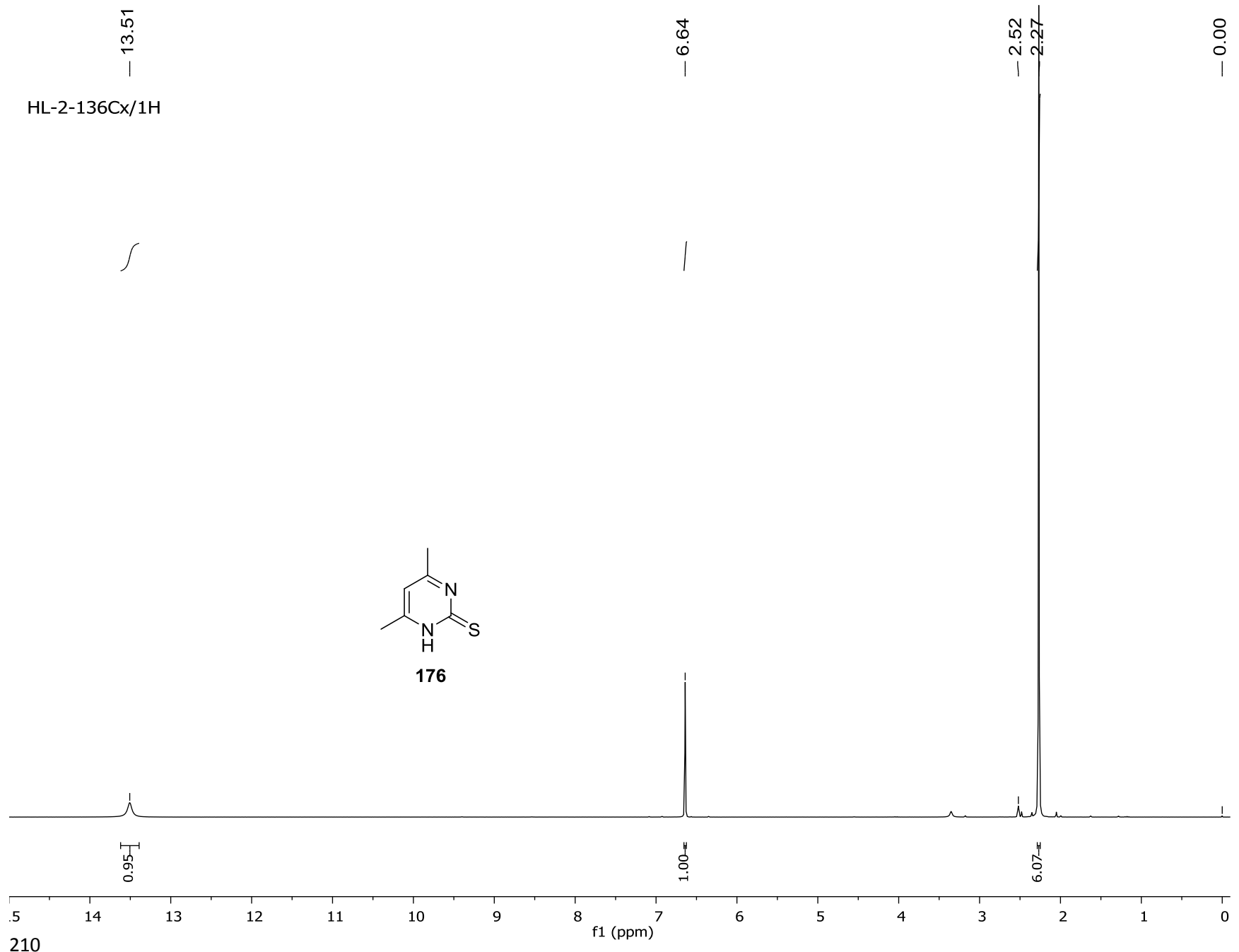
0.19



— 26.23

— 26.01





HL-2-136Cx/¹³C

— 181.20

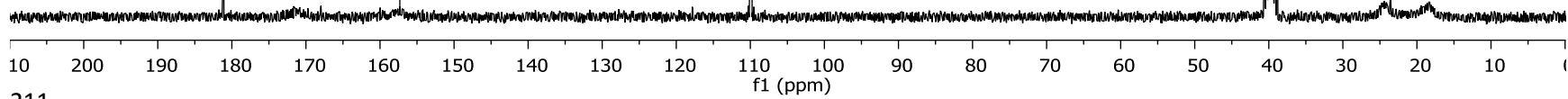
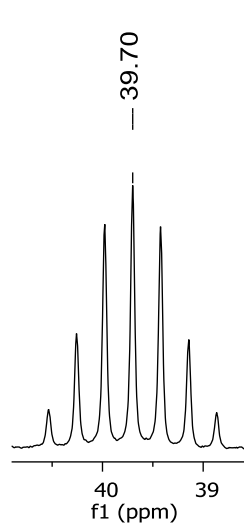
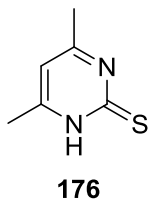
— 157.32

— 109.93

— 39.70

— 24.40

— 18.28



HL-2-130EF/1H

7.48
7.37
7.26

6.40

4.94

3.78

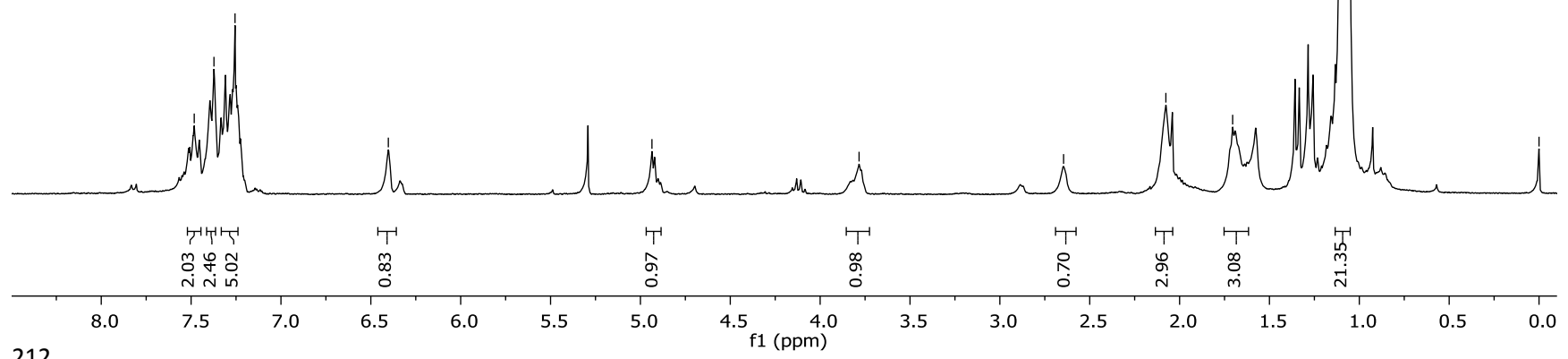
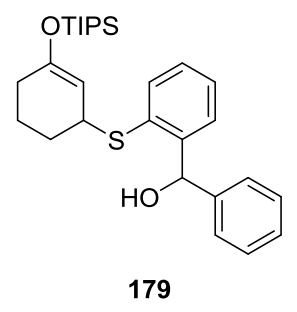
2.65

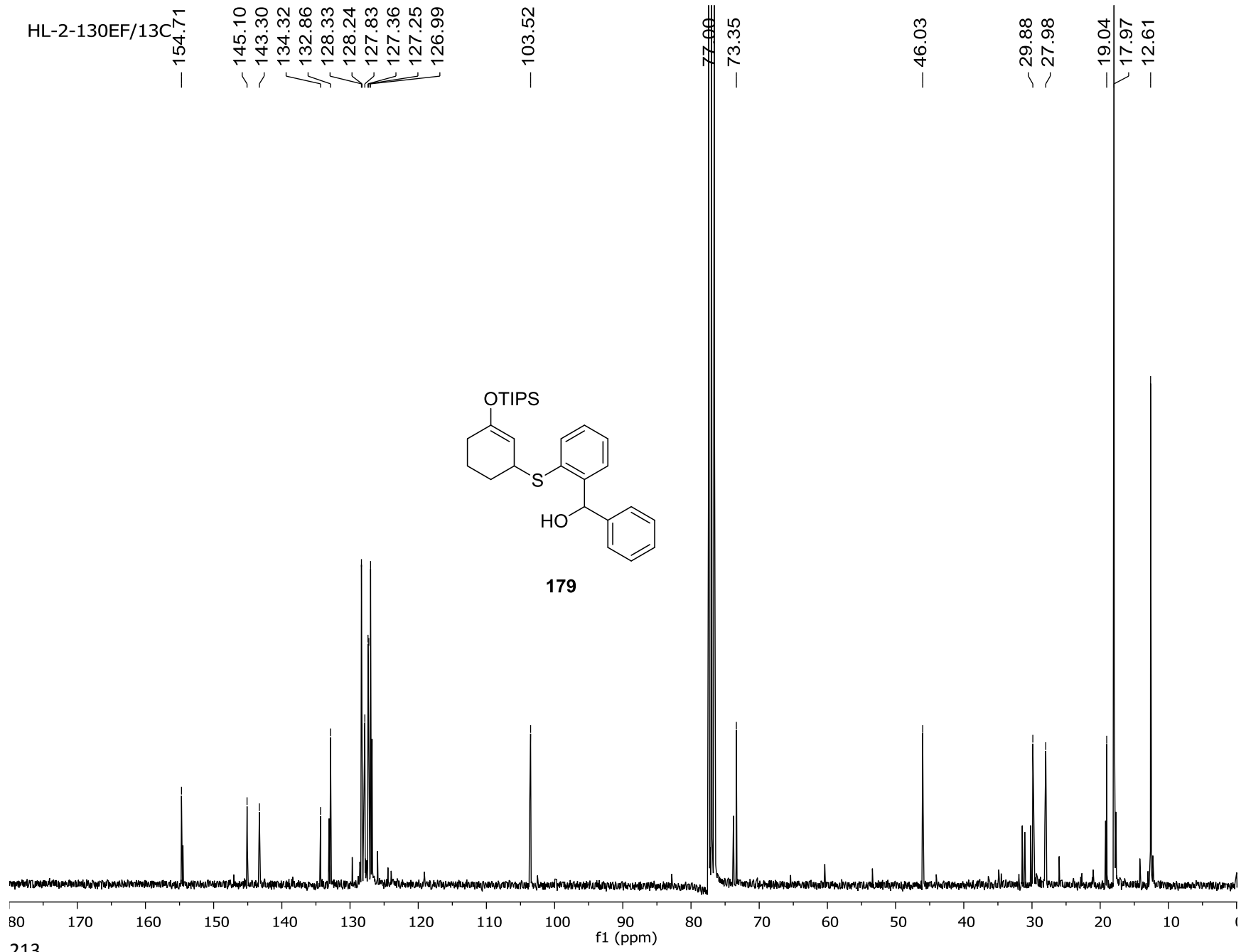
2.08

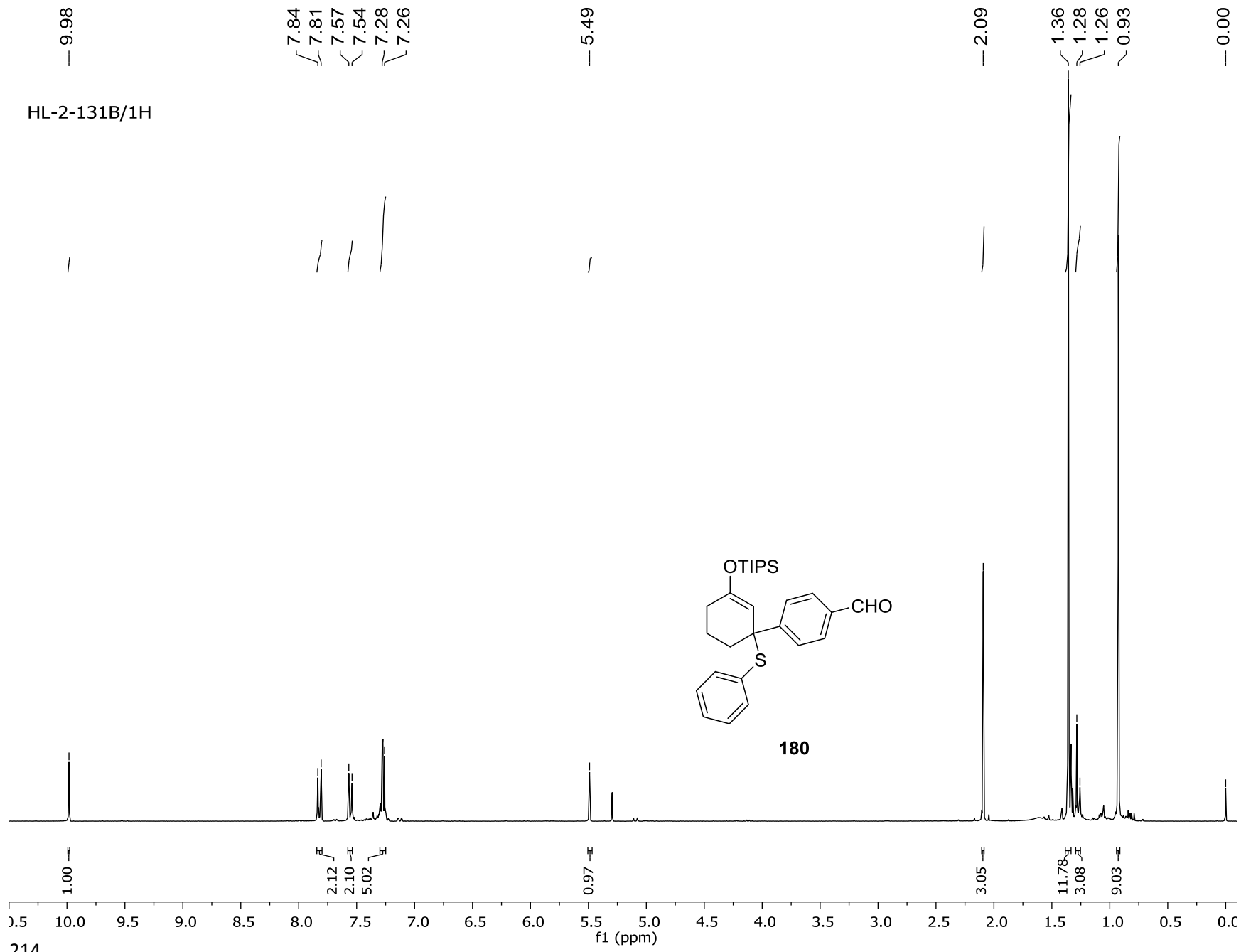
1.70

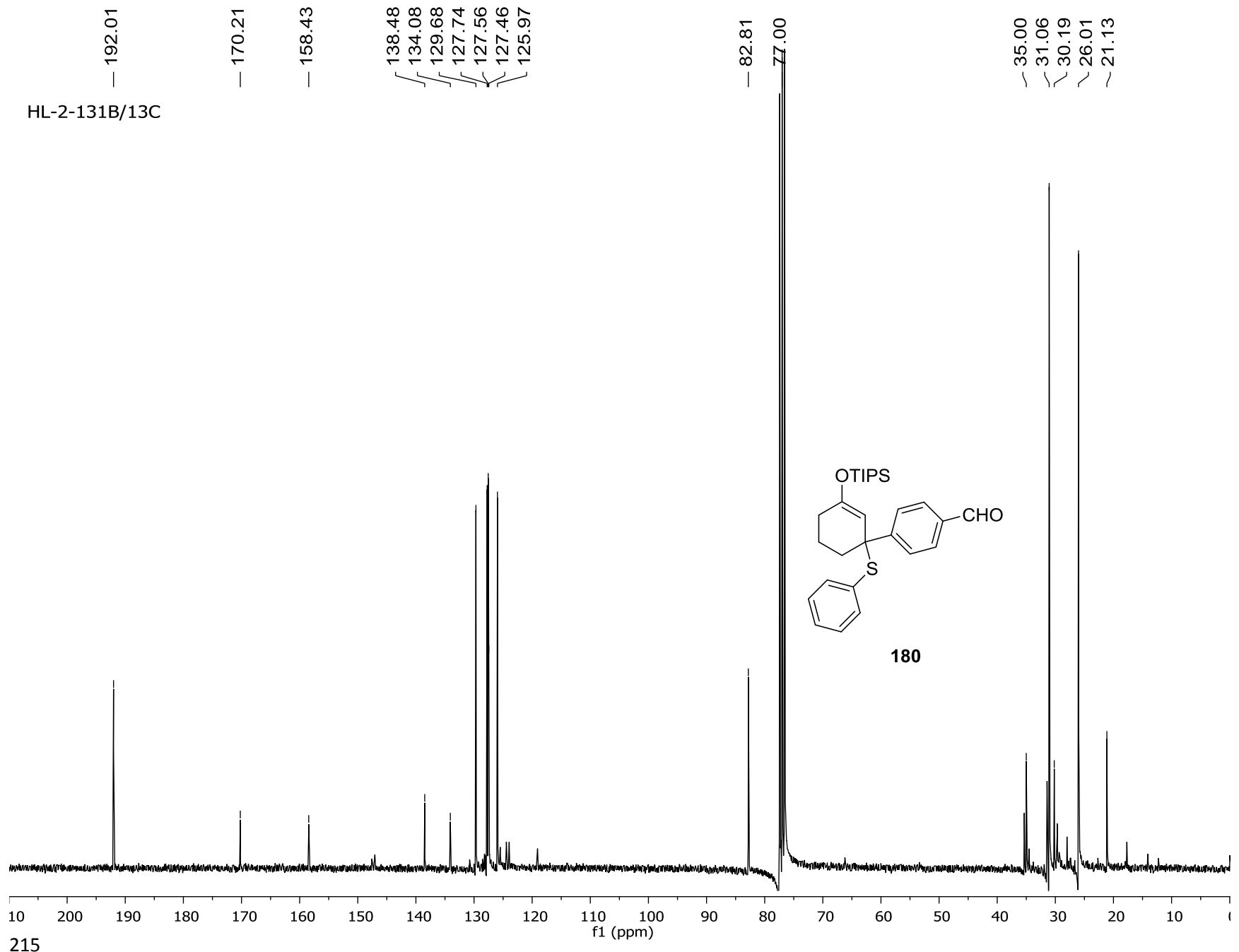
1.08

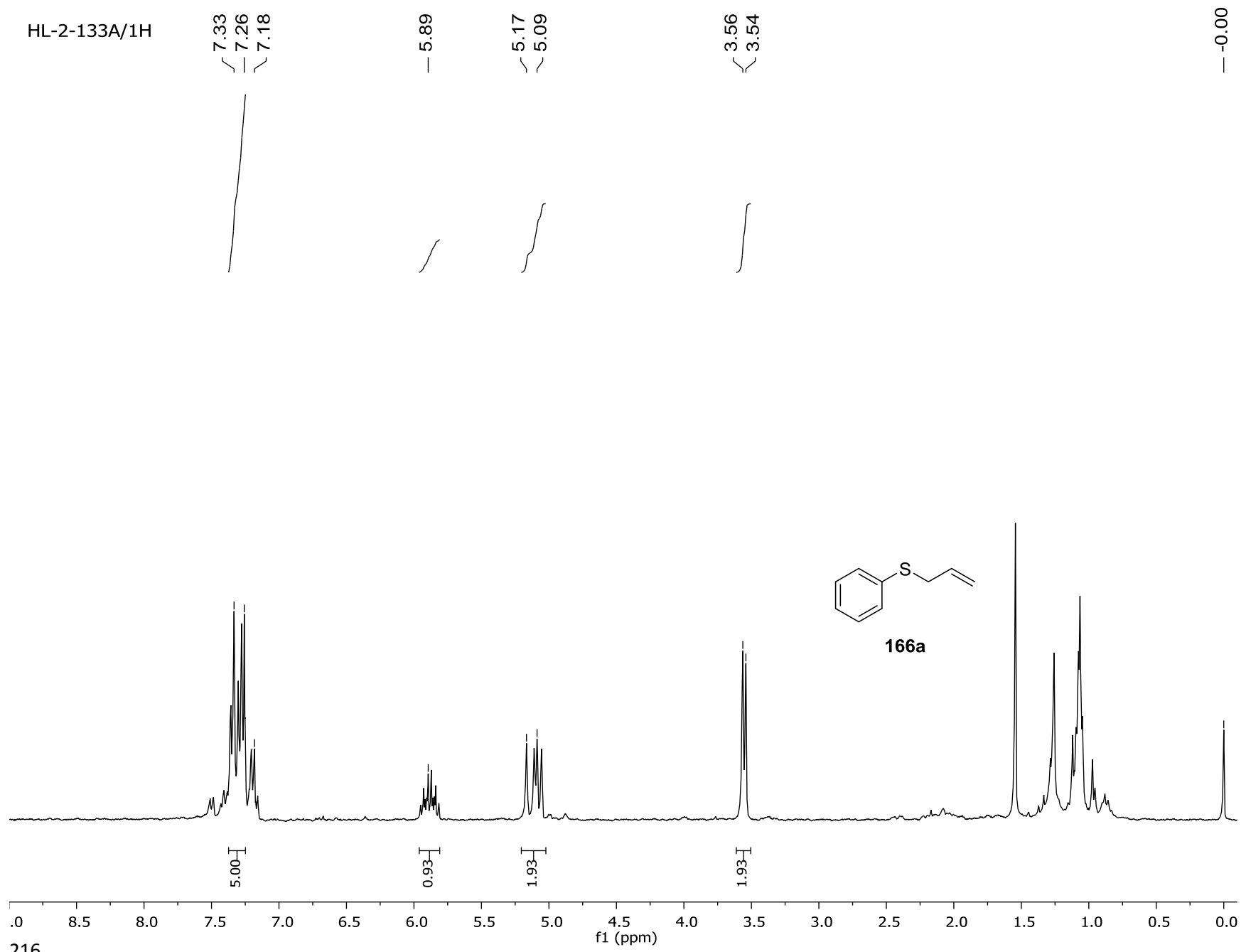
-0.00









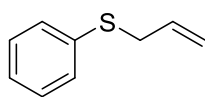


HL-2-133A/13C

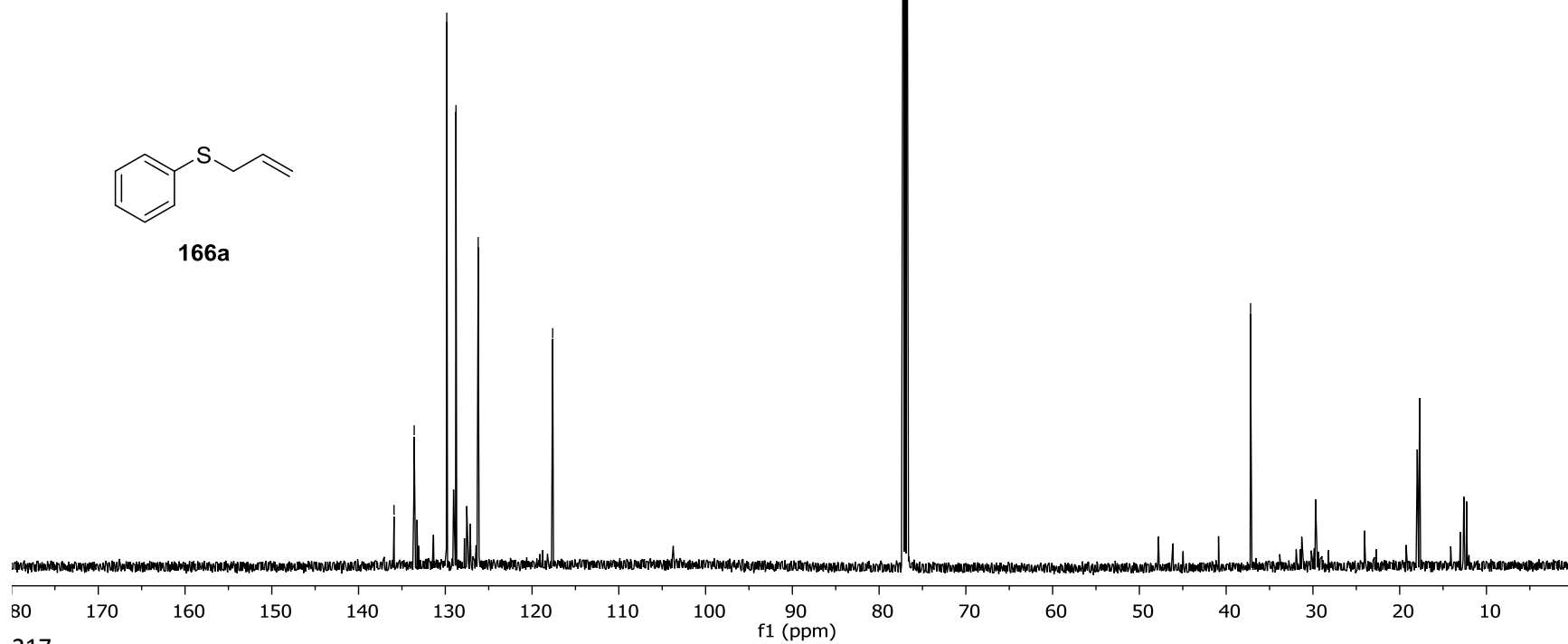
135.91
133.58
129.83
128.77
126.21
— 117.63

77.00

— 37.19



166a



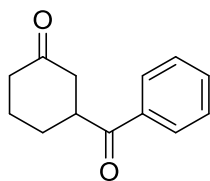
HL-2-147-3B/1H

7.96
7.60
7.49
7.26

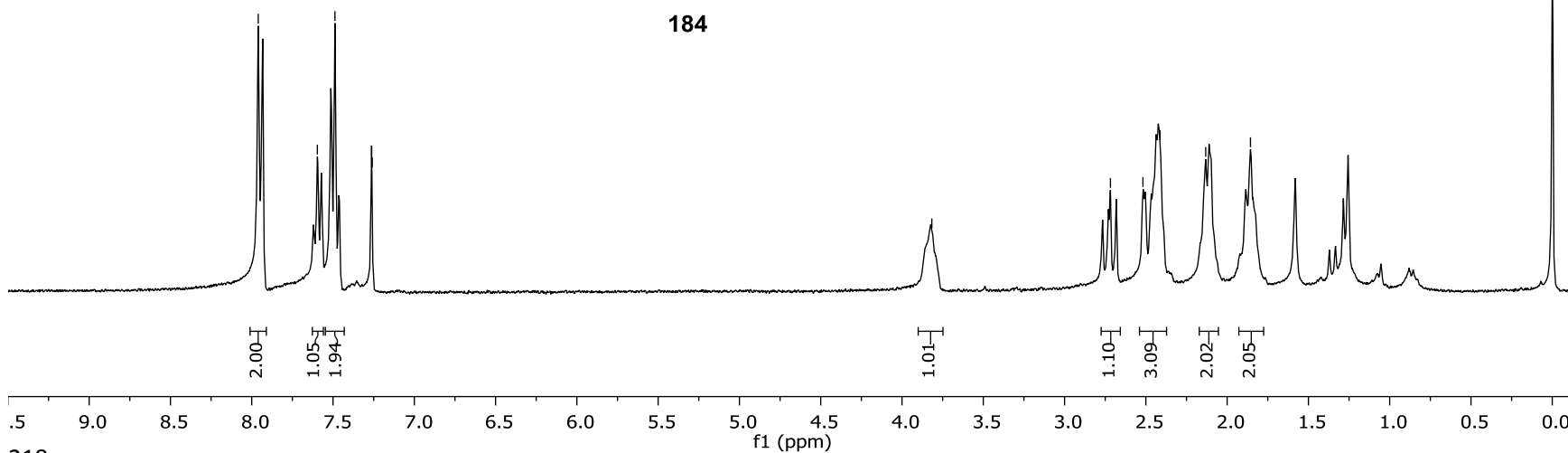
3.82

2.72
2.52
2.41
2.13
1.86

0.00



184



— 210.19

— 200.37

HL-2-147-3B/13C

∩ 135.35

— 133.47

∩ 128.86

∩ 128.37

— 77.00

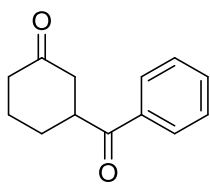
∩ 45.19

— 43.17

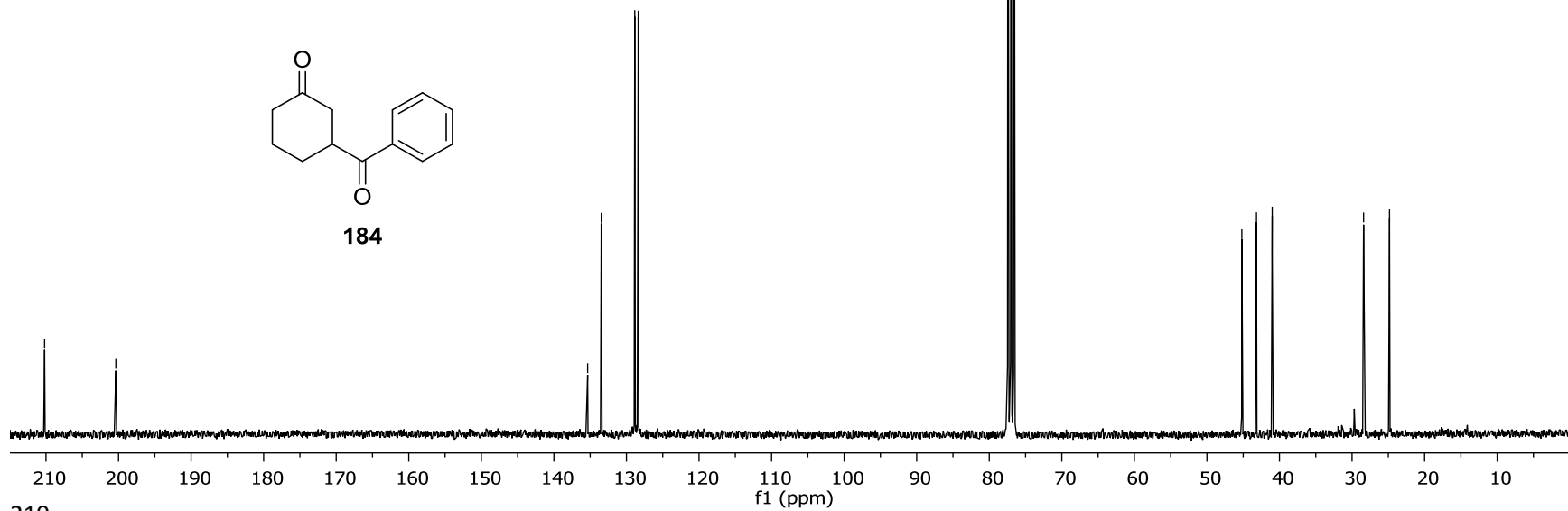
∩ 41.00

— 28.41

— 24.84



184



219

HL-2-147-3A/1H

7.78
7.61
7.48
7.26

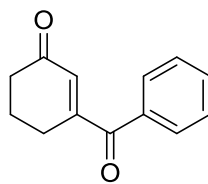
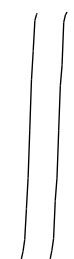
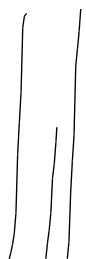
6.27

3.49

2.71
2.55

2.17

0.00



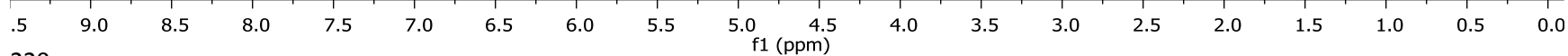
185

2.00
1.07
2.03

0.83

2.00
2.01

2.04



200.05
197.03

155.86

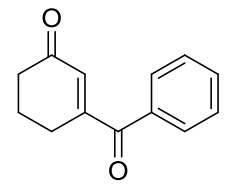
135.56
133.46
132.45
129.59
128.65

77.00

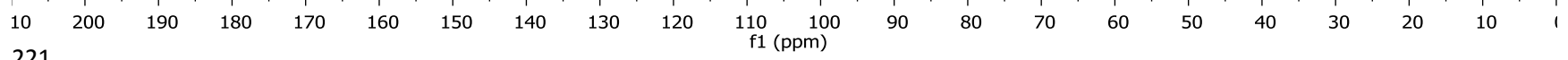
37.89

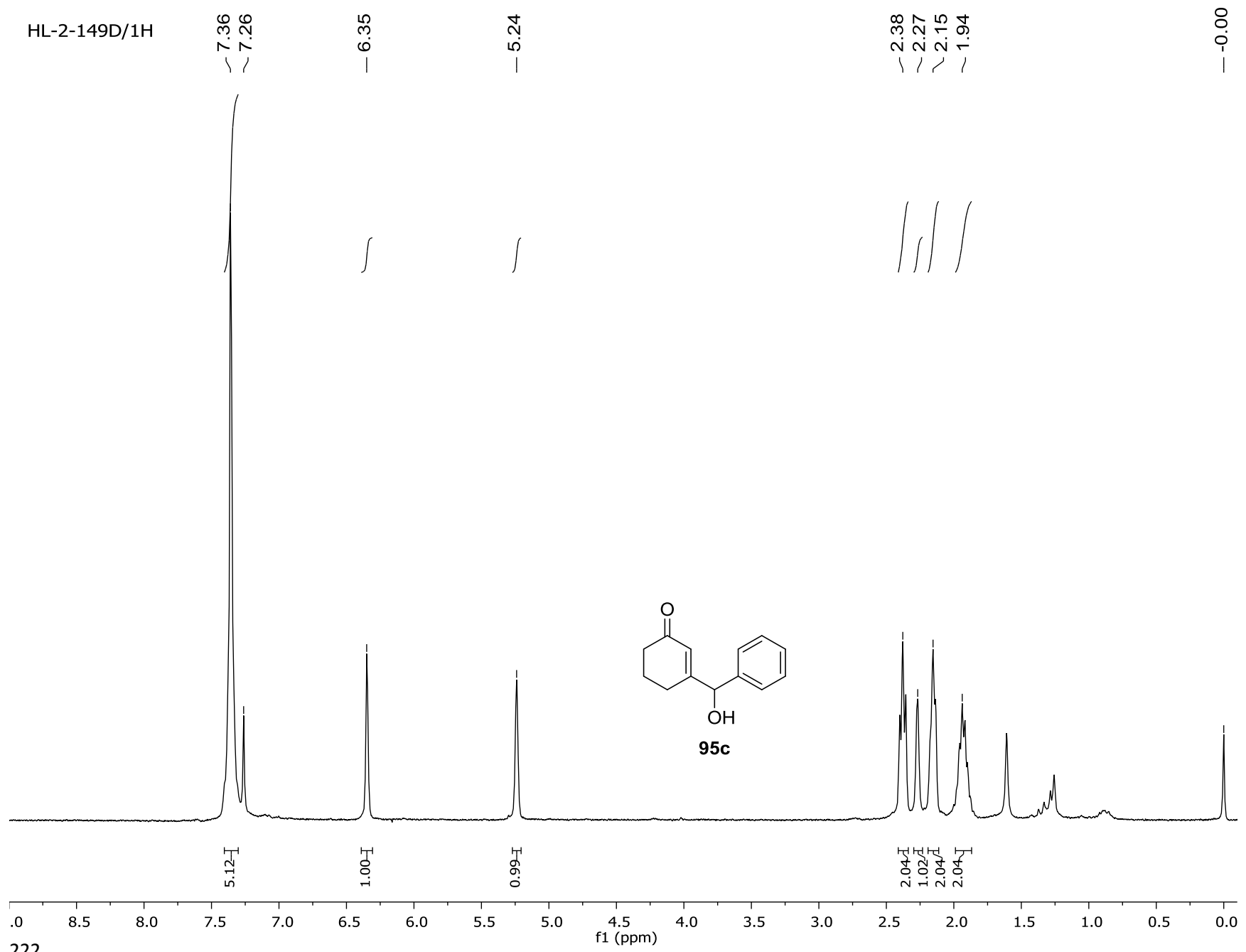
25.62
22.33

HL-2-147-3A/13C



185





— 200.02

— 165.04

— 140.45

~ 128.87

~ 126.78

~ 124.01

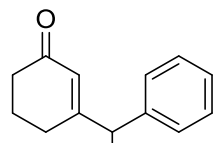
— 77.00

— 37.81

~ 25.88

~ 22.60

HL-2-149D/13C



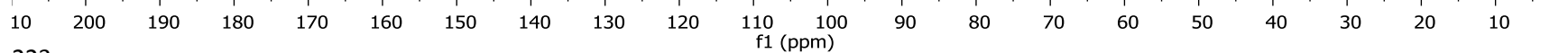
95c

~ 128.87
~ 128.56
— 126.78

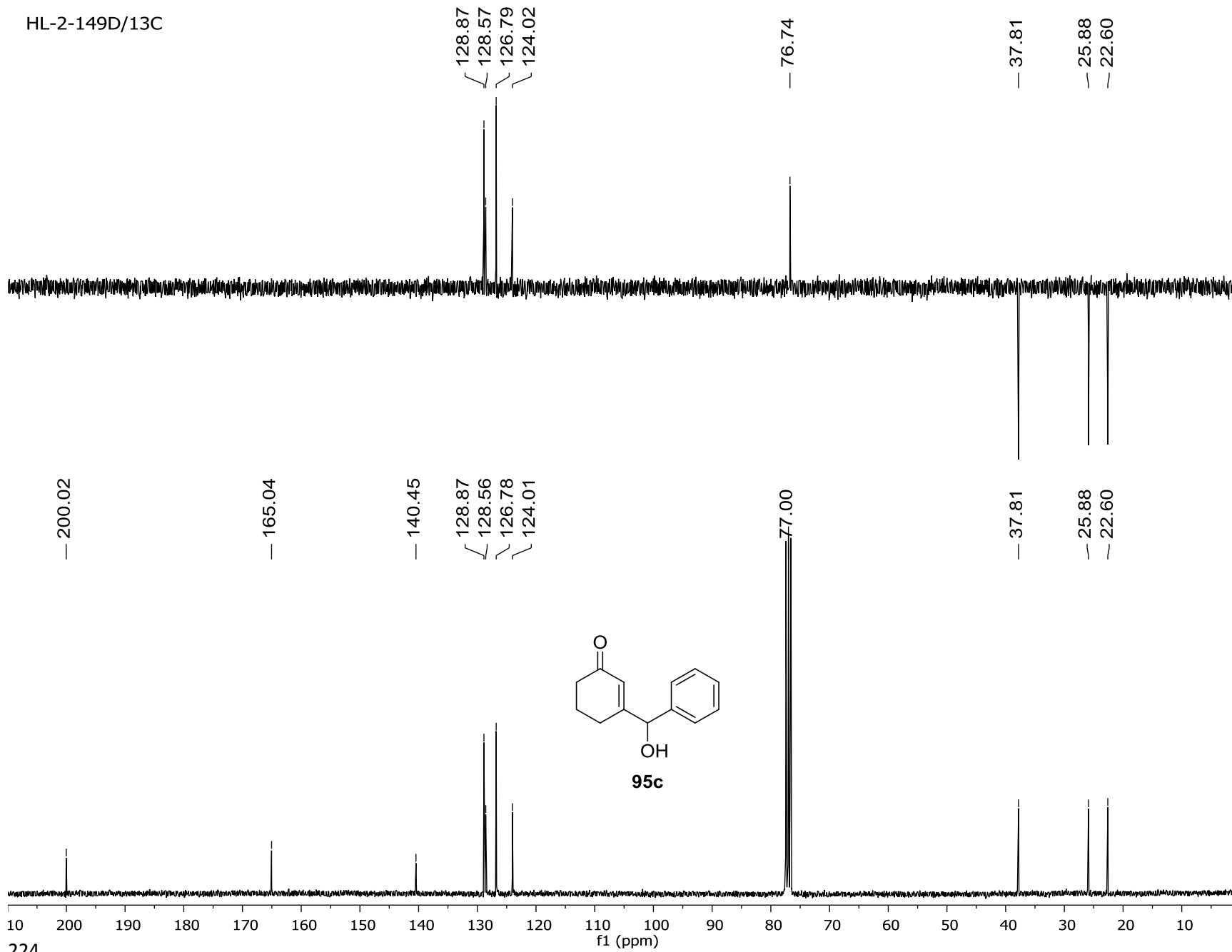
~ 77.00
~ 76.74

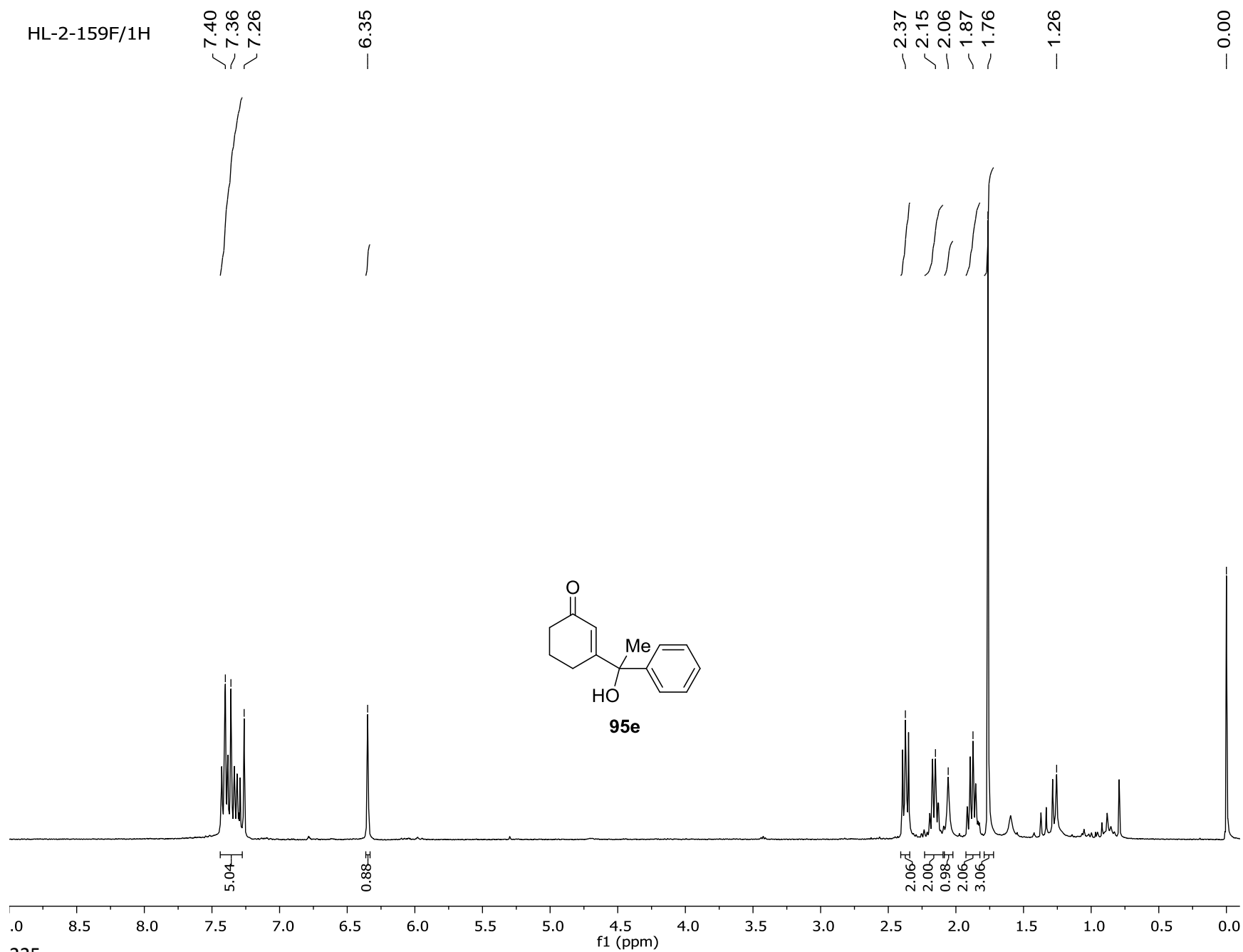
129 128 127
f1 (ppm)

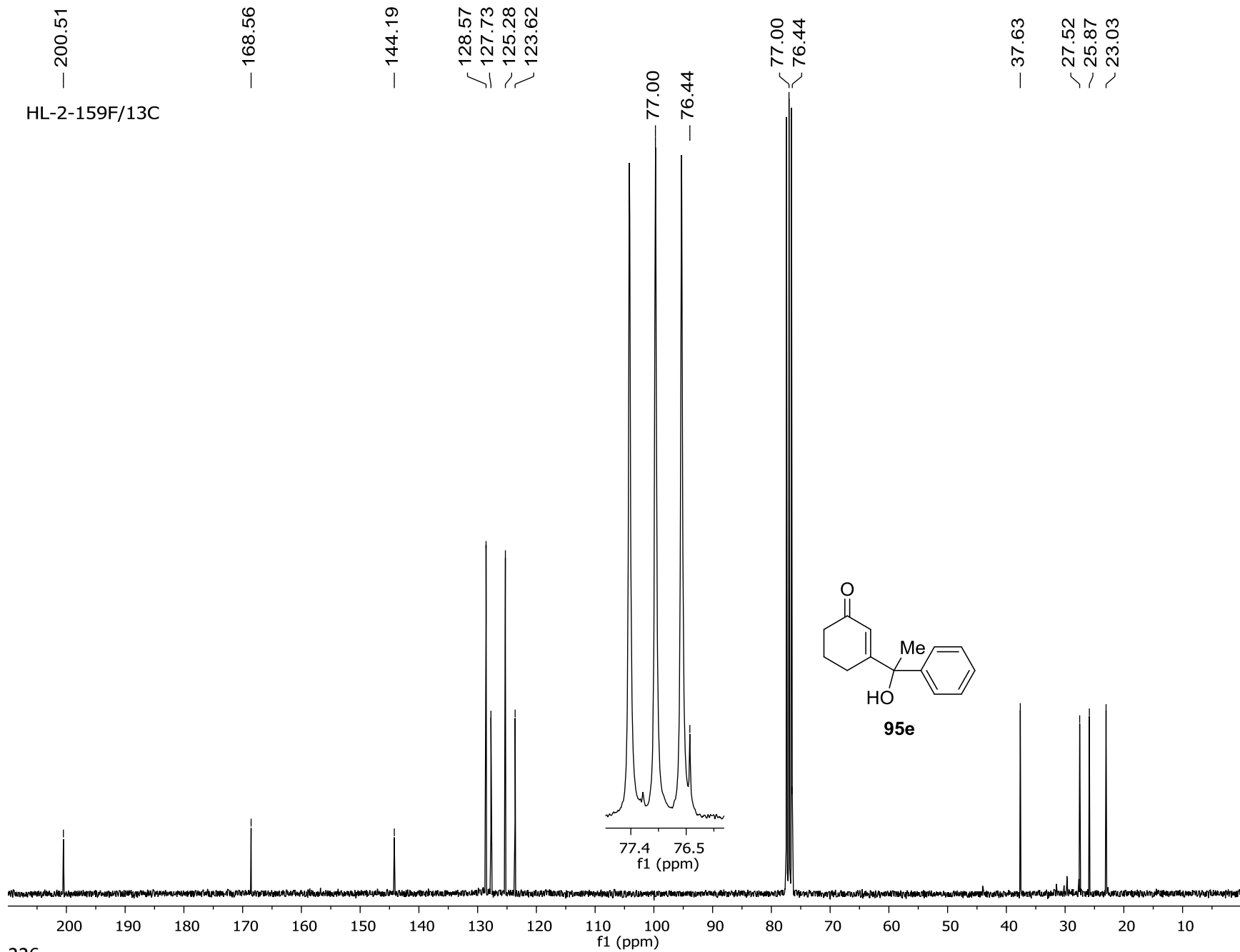
77.7 77.0
f1 (ppm)

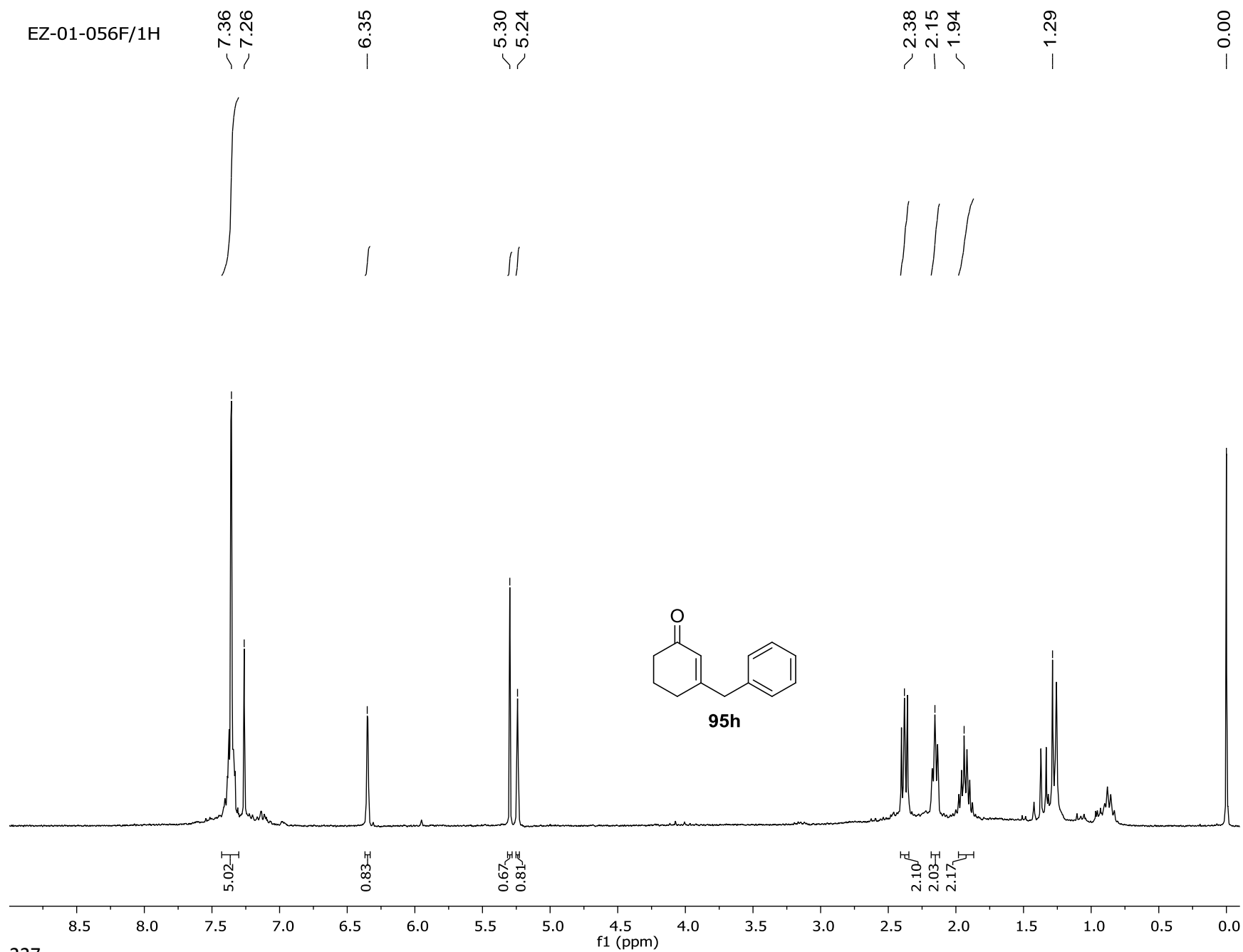


HL-2-149D/13C









— 200.13

— 165.22

— 140.44

128.85

128.53

126.78

123.95

77.00

76.70

— 77.00

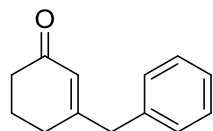
— 76.70

— 37.78

— 25.87

— 22.58

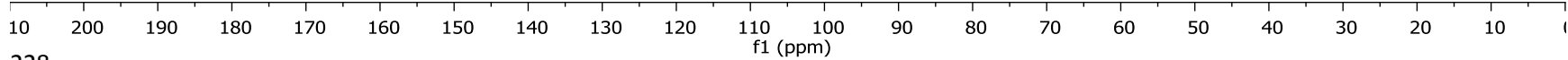
EZ-01-056F/13C

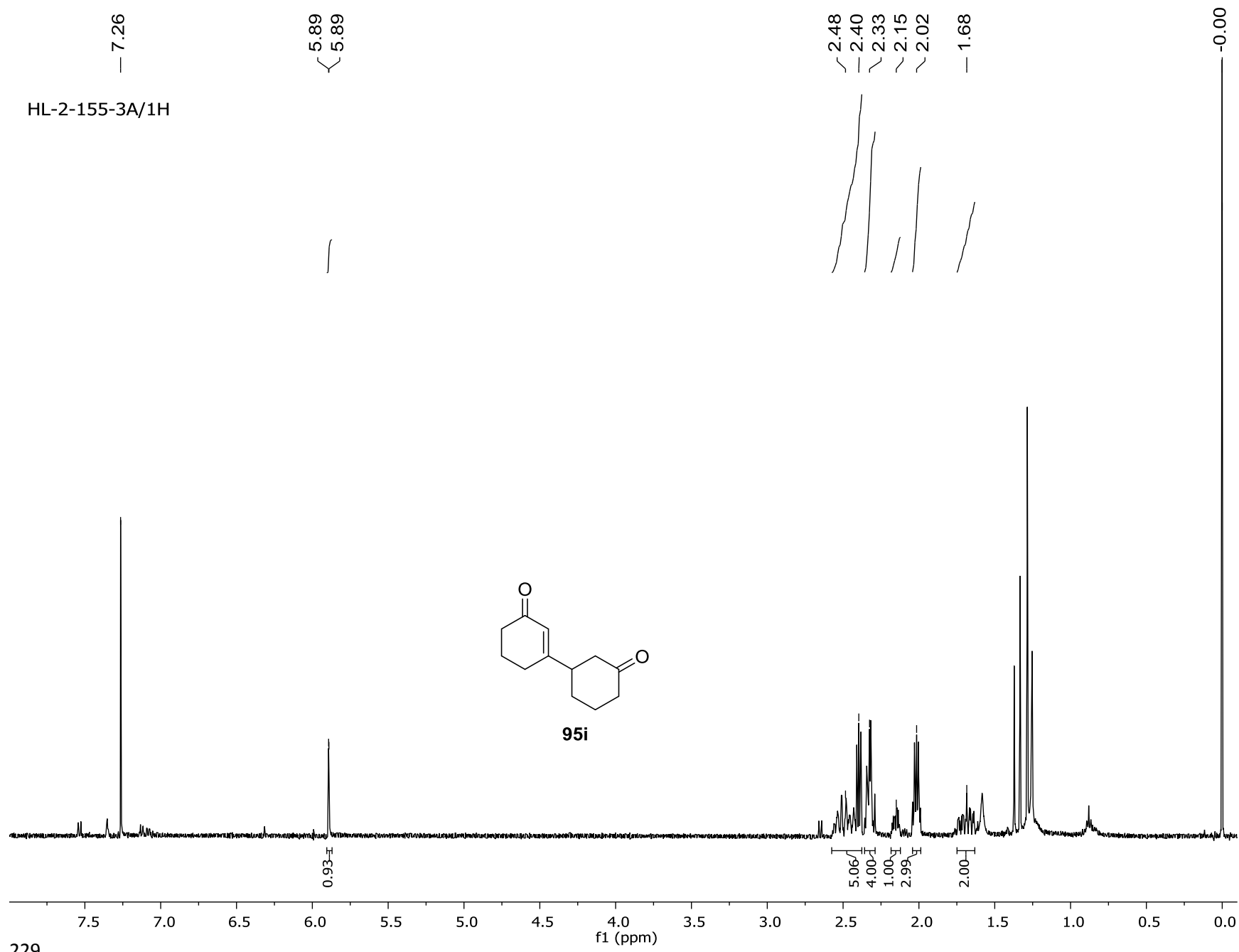


95h

128.85
128.53
126.78
123.95

77.1
76.8
f1 (ppm)





— 209.60

— 199.74

— 166.32

— 124.79

77.00

45.88

45.48

41.09

37.50

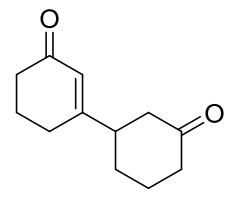
29.41

28.19

25.15

22.78

HL-2-155-3A/13C



95i

