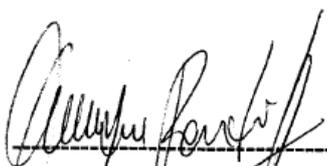

**Preparación de sintones para la obtención de epoxienonas
diméricas naturales y análogos. Introducción de sus cadenas
laterales.**

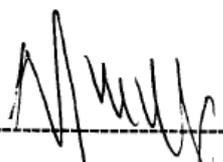
**Trabajo presentado por
Viviana Haguaburu
para aspirar al título de Doctora en Química.**



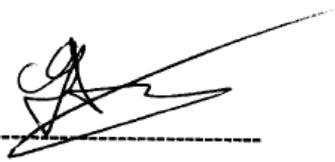
Dr. Enrique Pandolfi
(Director de Tesis)



Dra. Valeria Schapiro
(Directora de Tesis)



Dr. Marcus Mandolesi Sá



Dr. Gustavo Seoane



Dra. Graciela Mahler

**Departamento de Química Orgánica
Facultad de Química
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay
Octubre de 2010**

A Pichón

Abreviaturas

ABCC	1,1'- azobisciclohexancarbonitrilo
ác.PNBz	ácido <i>p</i> -nitrobenzoico
AE	análisis elemental
AIBN	azobisisobutironitrilo
AmCPB	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilfenol
BzCl	cloruro de benzoílo
cat.	catalítico
COSY	espectroscopía de correlación homonuclear
D	doblete
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
Dd	doblete de doblete
Ddd	doblete de doblete de doblete
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DHP	3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	diisopropiletilamina
DIPT	tartrato de diisopropilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
Dt	doble triplete
EM	espectro de masa
EMAR	espectro de masa de alta resolución
HMBC	correlación de acoplamiento heteronuclear a varios enlaces
HSQC	correlación de acoplamiento heteronuclear a un enlace
IBX	ácido 2-iodoxibenzoico
IPTG	isopropil β -D-1-tiogalactopiranosido
IR	espectro de infrarojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento

LDA	diisopropilamiduro de litio
MOMCl	clorometilmetiléter
MsCl	cloruro de metansulfonilo
μ W	irradiación por microondas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
PAD	azodicarboxilato de potasio
P.F.	punto de fusión
P.Eb.	punto de ebullición
PivCl	cloruro de pivaloilo (cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo)
PNBzCl	cloruro de <i>p</i> -nitrobenzoílo
POMCl	pivalato de clorometilo
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
Py	piridina
RMN	resonancia magnética nuclear
S	singulete
T	triplete
T.A.	temperatura ambiente
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBSCl	clorodimetil- <i>tert</i> -butilsilano
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
THSCl	clorodimetiltexilsilano
TMSCl	clorotrimetilsilano
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
<i>p</i> -TsNa	<i>p</i> -toluensulfinato de sodio

Antecedentes

1. De la síntesis enantioselectiva.

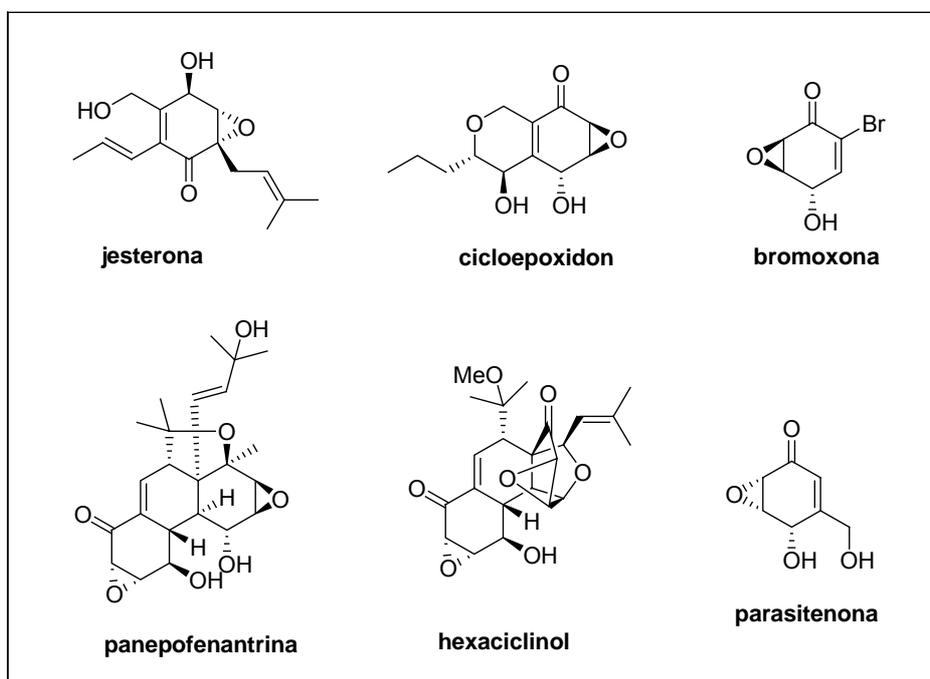
La síntesis enantioselectiva de productos naturales es una de las principales áreas de interés en el campo de la química orgánica.^{1,2} Es bien sabido que la actividad biológica de las sustancias quirales que se encuentran en la naturaleza es en algunos casos, debida a un determinado enantiómero. Es por esto que la elucidación de la configuración estereoquímica de moléculas naturales que posean algún tipo de actividad de interés ha adquirido una enorme importancia, siendo la síntesis enantioselectiva una importante herramienta para dichos fines. Por otro lado, una vez identificado inequívocamente el enantiómero responsable de la actividad biológica, habitualmente existen dificultades a

la hora de aislar dicho producto de fuentes naturales en cantidades óptimas para satisfacer la demanda. Este motivo ha impulsado el interés creciente de las industrias químicas, farmacéuticas y agroquímicas en la síntesis enantioselectiva como el procedimiento habitual y más rentable para obtener el producto final con la pureza óptica deseada. Los métodos químicos convencionales para la obtención de compuestos ópticamente puros, como la resolución de racematos, el uso de auxiliares quirales y el uso de bloques de construcción quirales, no siempre permiten obtener la deseada pureza enantiomérica con buenos rendimientos. Los auxiliares quirales por lo general son costosos y no siempre reutilizables. Una excelente alternativa a los métodos químicos son los métodos bioquímicos, que recurren a la estereoespecificidad de las enzimas para la introducción de asimetría en el proceso de síntesis.³ Si bien estos métodos se encuentran limitados por la especificidad de sustrato, la simplicidad de ejecución desde el punto de vista práctico, y los elevados valores de exceso enantiomérico (ee) que pueden alcanzarse con estos métodos, los han convertido en una valiosa herramienta tanto a nivel industrial como de laboratorio. Dentro de este tipo de métodos podemos encontrar la utilización de enzimas aisladas o el uso de células enteras. El primer caso es útil cuando la enzima a utilizar no requiere cofactores y es estable en estado puro. El uso de células enteras es ventajoso en el caso de enzimas que requieren el uso de uno o varios cofactores, como por ejemplo las oxidorreductasas. En estos casos se prefiere realizar fermentaciones utilizando células enteras que presentan todos los cofactores necesarios como parte de su maquinaria metabólica. Sin embargo este procedimiento presenta limitaciones como la posible toxicidad del sustrato hacia la célula y la existencia de otras enzimas que pueden dar reacciones no deseadas.³

2. De las epoxienonas naturales.

Los productos naturales juegan un rol dominante en el descubrimiento de compuestos líderes para el desarrollo de nuevos fármacos. Un número significativo de estos compuestos es producido por microorganismos debido a interacciones de los mismos con organismos superiores de los cuales son aislados.⁴ Los hongos endofíticos asociados a especies vegetales presentes en selvas tropicales son una fuente muy valiosa de numerosos compuestos farmacológicamente activos con un amplio rango de actividades biológicas, debido a su magnitud (1.5×10^6 especies) y a su íntima asociación y coevolución con otros organismos.^{5,6} Es muy frecuente que un vegetal

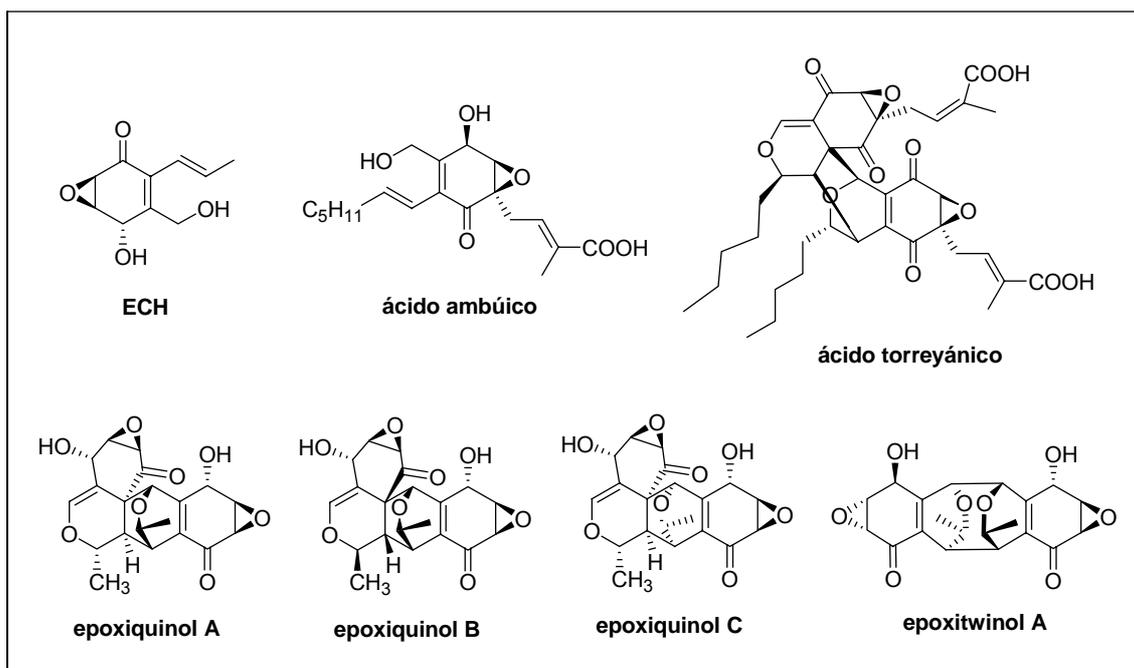
albergue uno o más microorganismos endofíticos en sus tejidos. La relación que establecen los mismos con especies vegetales varía desde simbiótica a levemente patógena. Recientemente, se han aislado un gran número de compuestos de *Pestalotiopsis* spp., un género de hongos endofíticos conocido por su producción de metabolitos secundarios bioactivos. Algunos de los compuestos más interesantes producidos por este microorganismo endofítico son: taxol, jesterona, pestalotiopsina, humulano, ácido torreyánico y ácido ambúico, algunos de ellos conteniendo núcleos de tipo epoxienona.^{7,8} La relativa abundancia en la naturaleza de epoxienonas cíclicas (esquema 1), así como el amplio rango de actividad biológica demostrada, ha hecho que estas moléculas sean de interés en las áreas de biología, farmacología y síntesis química. El estudio de estos compuestos ha tenido un empuje en los últimos años gracias a los grandes avances en el campo de la síntesis asimétrica de compuestos bioactivos con varios centros estereogénicos. El número de nuevas moléculas de este tipo reportadas aumenta año a año, avances referentes a sus actividades biológicas son constantemente publicados, y significativos esfuerzos se destinan a su síntesis en forma racémica o enantioméricamente pura.⁹



Esquema 1: Ejemplos de epoxienonas bioactivas aisladas a partir de fuentes naturales.

Varios de estos compuestos como ácido torreyánico, ácido ambúico, epoxiquinoles A, B, C, epoxitwinol A y el compuesto denominado ECH, han sido estudiados últimamente por

varios grupos de investigación debido a su atractiva complejidad estructural y su promisorio actividad biológica. Para este tipo de estructuras se han encontrado tanto las estructuras diméricas como sus respectivos monómeros aislados de la misma fuente natural. Tal es el caso del ácido torreyánico de naturaleza dímica y su monómero, el ácido ambúico. También los epoxiquinolas A, B, C y el epoxitwinol A fueron aislados junto a su monómero ECH (esquema 2).^{10,11}

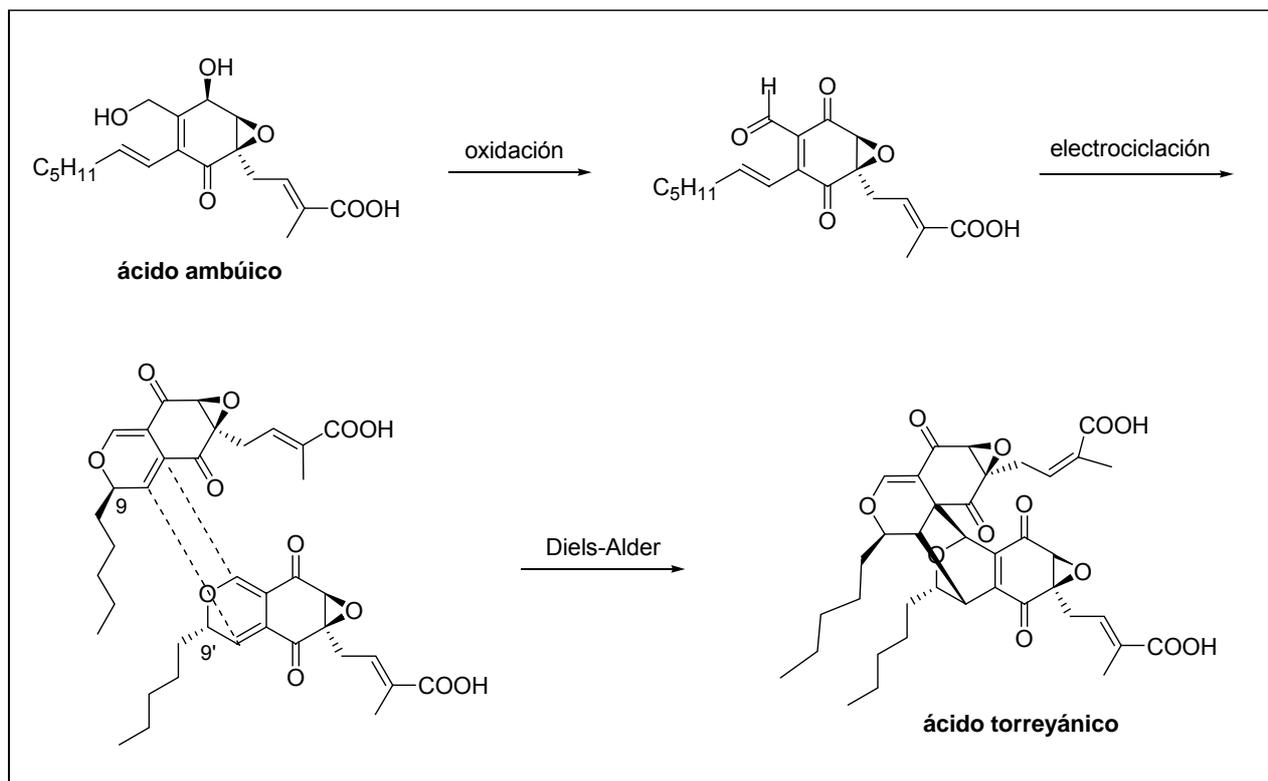


Esquema 2: Otras epoxienonas bioactivas monoméricas y diméricas.

3. Del aislamiento, actividad biológica y síntesis de ácido ambúico y ácido torreyánico

En el año 1996 se publicó el aislamiento de ácido torreyánico,¹² una epoxiquinona dímica con actividad anticancerígena, producido por *Pestalotiopsis microspora*, una especie de hongo encontrada como organismo endofítico asociado a *Torreya taxifolia*. Este árbol se encuentra en peligro de extinción y pertenece a una familia relacionada con *Taxus brevifolia*, árbol del cual se extrae el antitumoral taxol. La actividad biológica del ácido torreyánico fue ensayada en varias líneas celulares de cáncer humano y en dichas pruebas se demostró que presenta 5 a 10 veces más potencia en aquellas líneas que son sensibles a agonistas de la proteína kinasa C y causa muerte celular por apoptosis. Los valores de IC_{50} varían en un rango entre 3.5 a 45 $\mu\text{g/mL}$ para 25 líneas celulares. La epoxienona monomérica relacionada con esta estructura corresponde al ácido ambúico, una epoxienona altamente funcionalizada, también aislado de este

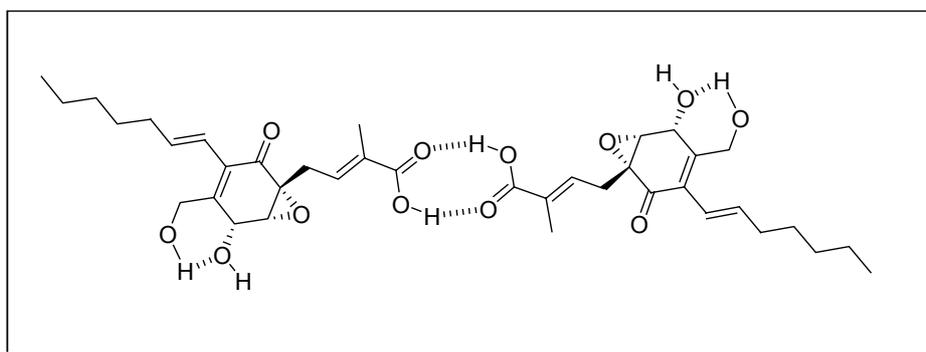
hongo. Se ha postulado que la biosíntesis de ácido torreyánico y otros productos naturales estructuralmente relacionados procede a través de una dimerización de tipo Diels-Alder de monómeros *2H*-pirano (esquema 3).¹² La estereoquímica determinada en el dímero se postula que es consecuencia de la disposición opuesta de las cadenas pentílicas al producirse la adición *endo* [4+2] entre los dos *2H*-piranos epiméricos en C9 formados por electrociclación. El aislamiento de ácido ambúico de la misma fuente que el ácido torreyánico apoya esta hipótesis para su biosíntesis, vía dimerización oxidativa del intermedio monomérico. En el año 2000, el grupo de Li completó la primer síntesis racémica de ácido torreyánico,¹³ y en el año 2003 publicaron la primera síntesis enantioselectiva,¹¹ basada en la cascada biosintética propuesta, utilizando como intermedio sintético el ácido ambúico, reafirmando de esta manera la hipótesis planteada con anterioridad.



Esquema 3: Biosíntesis propuesta de ácido torreyánico, a partir de ácido ambúico.

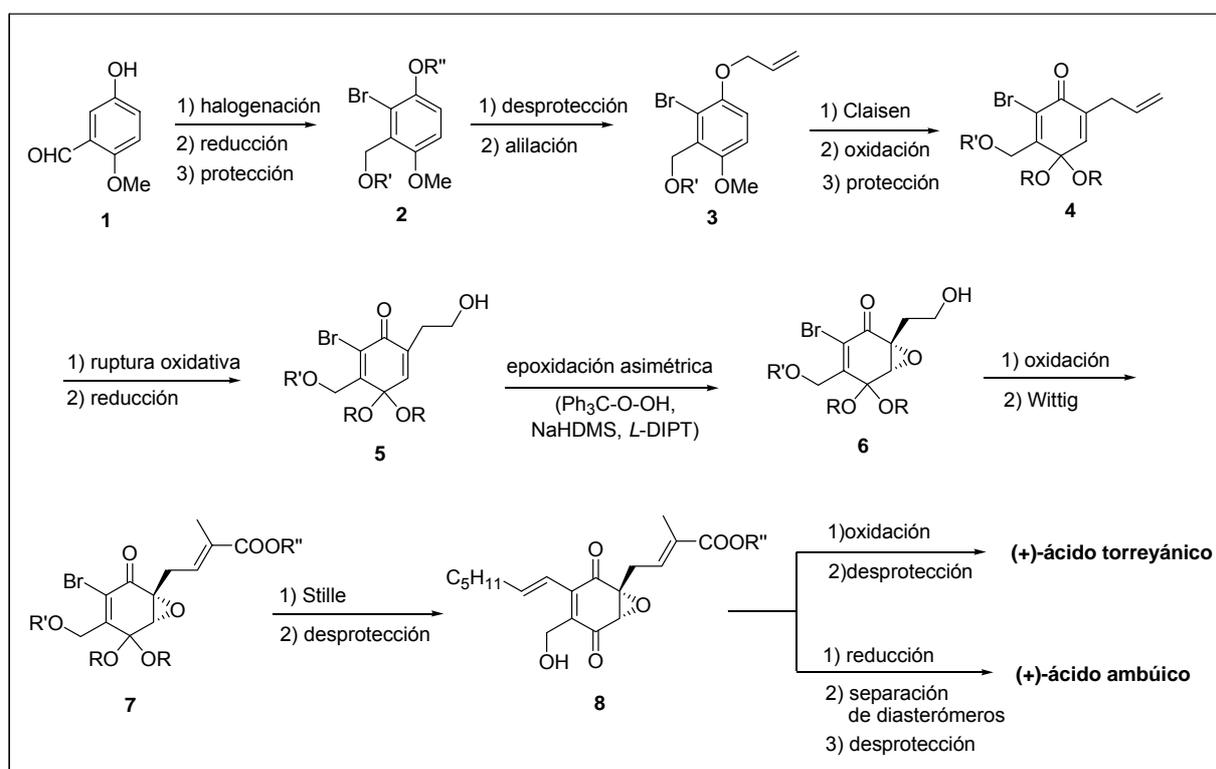
El interés en el ácido ambúico no radica exclusivamente en su rol de monómero del ácido torreyánico, sino que él mismo presenta características estructurales y actividad biológica destacables. En 2001 Li *et al.*¹⁴ publican el aislamiento y elucidación estructural del ácido ambúico, aislado de varias especies de *Pestalotiopsis* (entre ellas *P.*

microspora) y una especie del género *Monochaetia* (hongo endofítico aislado de *Taxus Wallichana*), ambos genéticamente relacionados. En ese trabajo se describe la actividad antifúngica de este compuesto. Debido a las infecciones fúngicas cada vez más recurrentes en humanos generadas por un número creciente de pacientes con sistemas inmunes debilitados (por trasplantes de órganos y epidemias como el HIV), el descubrimiento de nuevos agentes antimicóticos ha cobrado renovado interés. Esta molécula ha mostrado una significativa actividad contra un variado espectro de especies de hongos que generalmente son patógenos de plantas. En particular se destaca su actividad contra varias especies de *Fusarium*, *Diplodia natalensis* y *Cephalosporium gramineum*. Esta actividad antimicótica demuestra que su propia presencia en tejidos vegetales puede tratarse de una asociación simbiótica, protegiendo a la planta hospedadora contra eventuales patógenos. Al ser el vegetal un sistema eucariota, en la cual el hongo endofítico habita, los antibióticos generados por éste tendrían una toxicidad celular reducida, lo cual realza aun más su potencialidad como futuros fármacos. La estereoquímica relativa del ácido ambúico ha sido predicha por estudios de resonancia magnética nuclear en estado sólido en el año 2003 por Harper *et al.*¹⁵ En este trabajo se propone una estructura inicial dimérica que incluye su estereoquímica relativa (esquema 4), la cual es obtenida por un novedoso método que utiliza RMN en estado sólido y cálculos teóricos. Se utilizó esta nueva herramienta al ser infructíferos los intentos de obtención de cristales apropiados para difracción de rayos X, sumado a la falta de interacciones protón-protón apropiadas en el núcleo central de la molécula para la determinación de estereoquímica relativa por RMN en solución. Este experimento consiste en la comparación de los valores de desplazamiento químico medidos en RMN de estado sólido con los valores obtenidos por cálculos teóricos para todos los diastereómeros posibles, permitiendo la selección de la estructura que más se correlaciona.



Esquema 4: Predicción de la estructura de ácido ambúico por RMN de estado sólido.

Estudios posteriores que combinan RMN en estado sólido y difracción de polvo de rayos X de Sincrotron, utilizados para caracterizar sólidos microcristalinos, corroboran los datos obtenidos con anterioridad.¹⁶ Como ya se mencionó, en el año 2003, Li *et al.*¹¹ completaron la primer síntesis total enantioselectiva de (+)-ácido ambúico y (+)-ácido torreyánico, confirmando de esta manera su estereoquímica absoluta. Esta síntesis fue realizada a partir de compuestos aromáticos, posteriormente oxidados a quinona, de manera similar a la síntesis racémica publicada por los mismos autores con anterioridad. En este caso, la introducción de asimetría se logra mediante el uso de un auxiliar quiral en una epoxidación asimétrica (esquema 5).

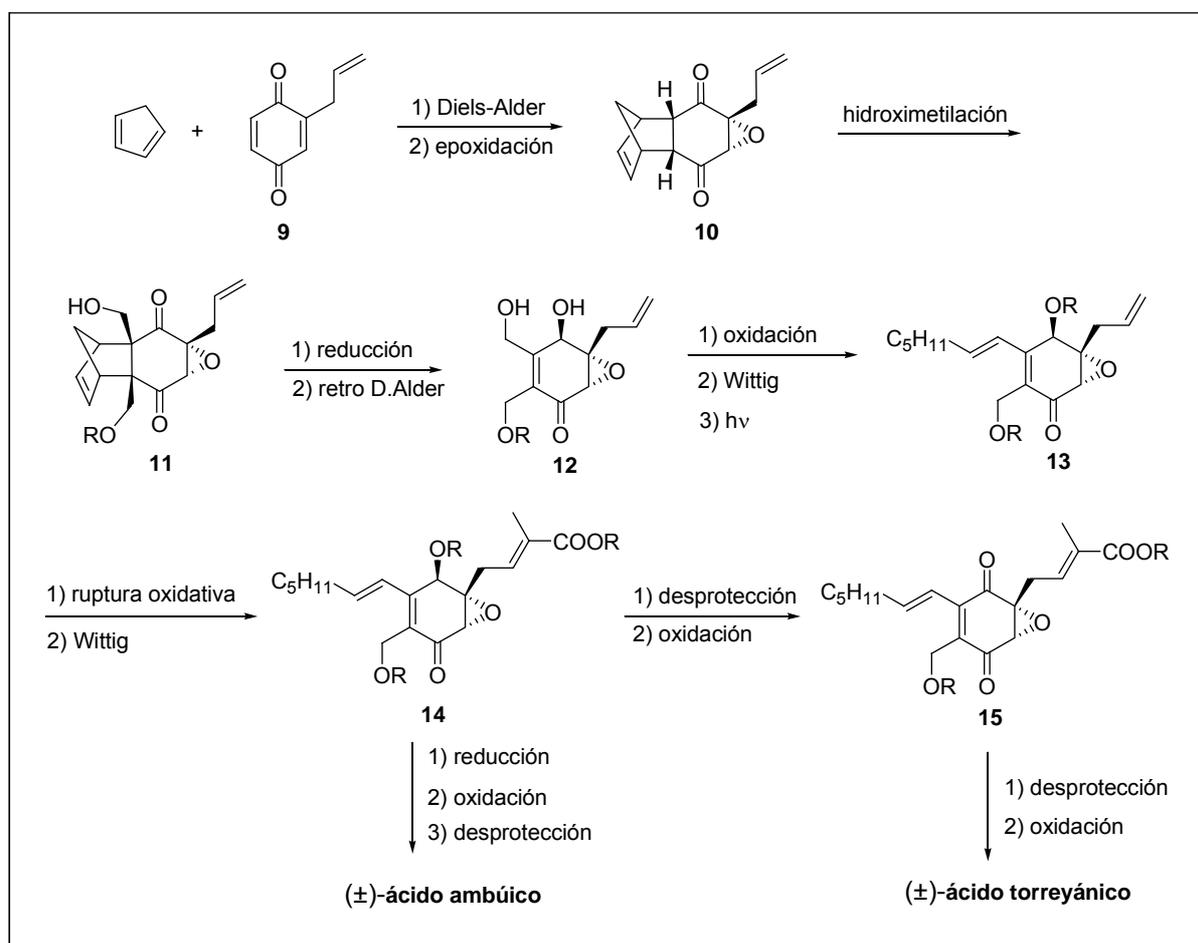


Esquema 5: Síntesis de (+)-ácido ambúico y (+)-ácido torreyánico según Li *et al.*

En esta síntesis la cadena hidroximetílica presente en el ácido ambúico proviene del compuesto aromático de partida **1**, el cual es halogenado y posteriormente reducido. La cadena que contiene el ácido carboxílico proviene de un rearrreglo de tipo Claisen de **3** para dar un *orto*-alil fenol, el cual es oxidado a quinona y protegido para dar **4**. Por ruptura oxidativa se genera un aldehído y en pasos posteriores por reacción de Wittig se completa la cadena. Una epoxidación asimétrica mediada por tartrato de isopropilo

permite obtener el epóxido **6** con un 91% de exceso enantiomérico. El alcohol homoalílico de **5** dirige la estereoquímica de la reacción. La cadena alquénica restante es incorporada a través de una reacción de Stille. Por dimerización oxidativa de **8** se obtiene (+)-ácido torreyánico, mientras que la reducción de la cetona en **8** genera dos diasterómeros en una relación 1.2:1. Desprotegiendo el producto mayoritario se genera (+)-ácido ambúico.

En 2004 Mehta *et al.*^{17,18} completan la segunda síntesis racémica de estos productos naturales, utilizando como compuesto de partida una benzoquinona sustituida, para obtener (±)-ácido ambúico y (±)-ácido torreyánico (esquema 6).



Esquema 6: Síntesis de ácido ambúico y ácido torreyánico según Mehta *et al.*

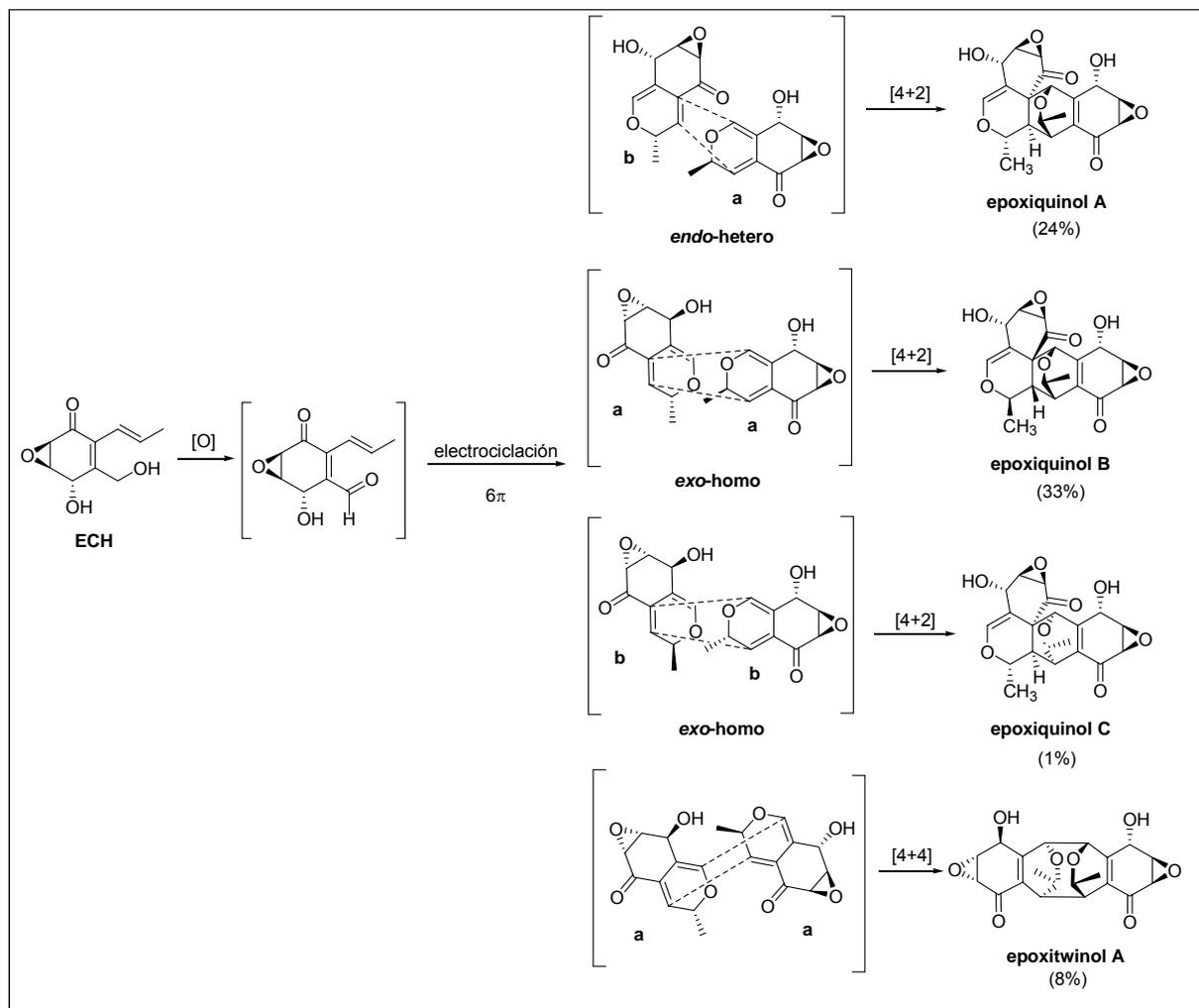
Esta síntesis comienza con una reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y 2-alil *p*-benzoquinona (**9**), seguida de una epoxidación. Dos hidroximetilaciones con formaldehído y base, seguidas de una reacción de retro Diels-Alder permiten instalar la cadena hidroximetílica del producto final. Por otra parte el hidroximetilo restante es

transformado a aldehído y sometido a reacción de Wittig para instalar la cadena alquénica. En este paso, el compuesto formado se somete a equilibración fotoquímica para obtener el isómero *E* deseado **13**. La cadena que contiene al ácido carboxílico proviene del resto alílico de la *p*-benzoquinona de partida, que es funcionalizada a aldehído por ruptura oxidativa de **13**. Una reacción de Wittig permite instalar el fragmento restante, formando el compuesto **14**. Sucesivos pasos de reducción, oxidación y desprotección permiten obtener los productos naturales de forma racémica.

4. Del aislamiento, actividad biológica y síntesis de epoxiquinoles A, B, C, epoxitwinol A y ECH.

Recientemente se aislaron de un hongo no identificado y se determinaron las estructuras de otros dímeros del tipo epoxienona, estructuralmente relacionados con el ácido ambúico y el ácido torreyánico: los epoxiquinoles A, B, C y epoxitwinol A. Estas moléculas consisten en sistemas heptacíclicos altamente oxigenados con doce estereocentros, que presentan una potente actividad antiangiogénica (esquema 2).¹⁹⁻²¹ La angiogénesis se define como la formación de nuevos capilares sanguíneos a partir de los ya existentes. En condiciones patológicas como el cáncer, ocurre angiogénesis anormal. El crecimiento de tumores malignos es dependiente de la angiogénesis ya que la proliferación de células tumorales, la invasión y metástasis requieren neovascularización. Por este motivo los inhibidores de la angiogénesis son drogas prometedoras para el tratamiento del cáncer, ya que el bloqueo de la angiogénesis está asociado con la regresión del tumor. Sin embargo el uso potencial de los inhibidores de la angiogénesis no está limitado al cáncer. Desórdenes inflamatorios crónicos como la artritis reumatoidea y la retinopatía diabética así como condiciones ginecológicas como la endometriosis y el síndrome de ovario poliquístico también pueden verse beneficiados por el tratamiento con estos agentes.^{22,23} Los epoxiquinoles presentan características estructurales sustancialmente diferentes a los inhibidores angiogénicos ya conocidos, haciendo de su mecanismo de acción un asunto de considerable interés.²⁴⁻²⁶ Para facilitar la elucidación de este mecanismo, es altamente deseable el desarrollo de un método eficiente y versátil para la síntesis total y la preparación de análogos de este tipo de compuestos. Los epoxiquinoles A, B y C presentan un sistema de anillos complejo. Sin embargo se propone que su biosíntesis procede a través de una dimerización oxidativa en cascada a partir del compuesto ECH, un precursor monomérico mucho más

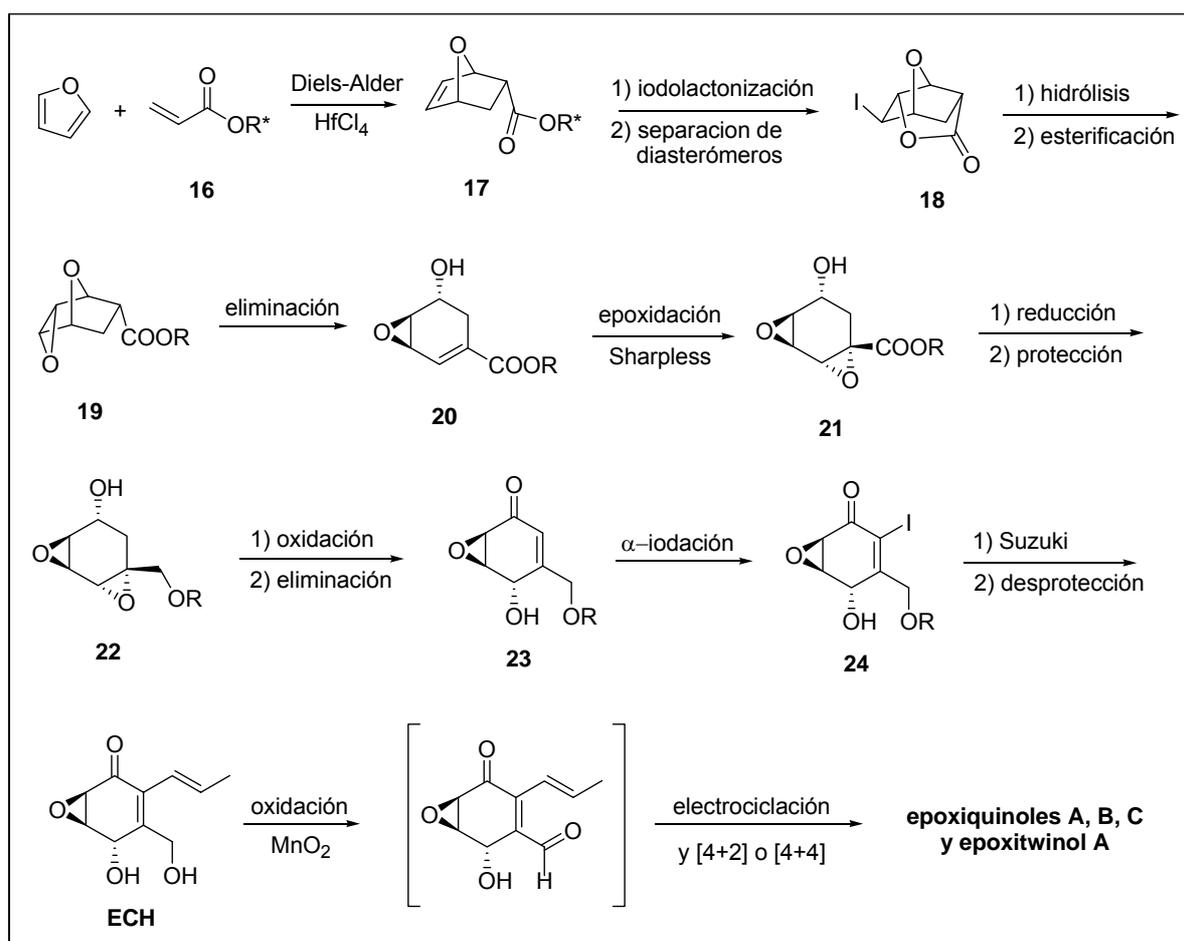
simple, el cual también fue aislado del mismo hongo. Su biosíntesis ocurre a través de una secuencia de reacciones en cascada similar a la presentada para el ácido torreyánico. Esta cascada (esquema 7) comprende una oxidación de la cadena lateral, seguida de una electrociclación tipo $6e^- \pi$ para dar un derivado *2H*-pirano y luego una dimerización a través de una cicloadición de Diels-Alder. También se postula que el epoxitwinol A se genera biosintéticamente a través de una ciclación formal [4+4] del derivado *2H*-pirano formado a partir de ECH. El mecanismo de estas cicloadiciones intermoleculares está siendo investigado desde el punto de vista experimental y teórico.^{10,27-29} El monómero ECH también presenta actividad biológica destacable, como inhibidor de la apoptosis mediada por receptor, haciendo de éste un compuesto prometedor para el tratamiento de artritis reumatoidea, enfermedades autoinmunes y desórdenes neurodegenerativos.³⁰⁻³² Los epoxiquinoles A, B, C y el epoxitwinol A se han sintetizado recientemente a través de una cascada biomimética que comprende una oxidación del derivado monomérico ECH, para luego dar espontáneamente la electrociclación y la dimerización. De esta manera se determinó la estereoquímica absoluta de estos compuestos.³³ El esquema 7 ilustra la cascada biomimética empleada en esta síntesis.



Esquema 7: Cascada de dimerización oxidativa biomimética para la síntesis de epoxiquinolos A, B, C y epoxitwinol A

Estas electrociclaciones biomiméticas en combinación con reacciones pericíclicas en cascada generan rápidamente complejidad y diversidad molecular de una manera eficiente y selectiva.^{29,34-37} A partir del monómero ECH se generan por oxidación de la cadena hidroximetílica los 2*H*-piranos epiméricos denominados **a** y **b**. De acuerdo al tipo de cicloadición en la cual están involucrados se obtienen los cuatro productos. Por formación del aducto *endo* entre los dos epímeros (hetero) se genera epoxiquinol A con un 24% de rendimiento. Por formación del aducto *exo* entre dos moléculas de **a** (homo) se genera epoxiquinol B con un rendimiento de 33%. De manera similar la reacción de Diels-Alder entre dos moléculas de **b** (*exo*-homo) permite generar epoxiquinol C con un rendimiento de 1% (este producto solo se observa cuando la dimerización se realiza a gran escala). La ciclación formal [4+4] entre dos moléculas de **a** (prohibida por la teoría

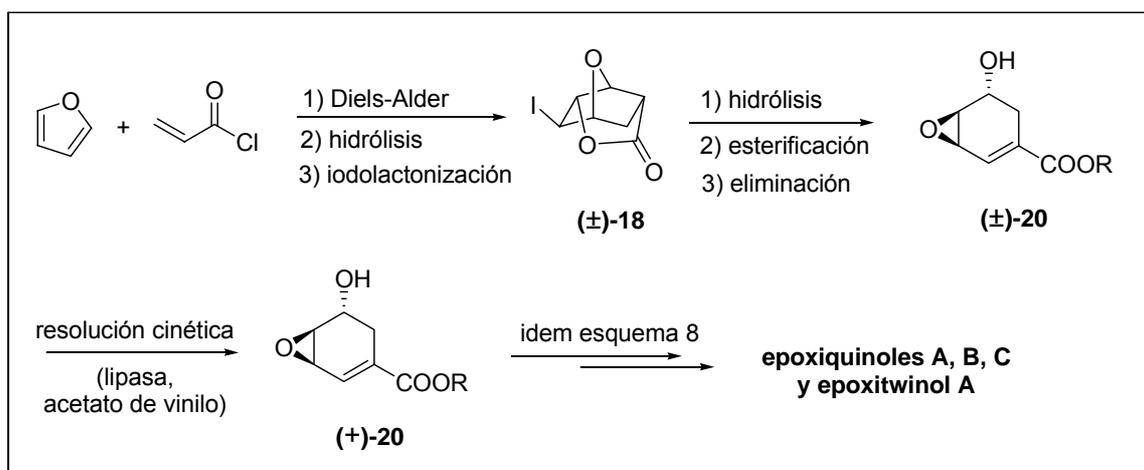
de orbitales moleculares frontera³⁸), ocurre incluso en ausencia de luz para dar epoxitwinol A (8%). Su mecanismo de formación se encuentra actualmente en estudio.³⁹ Varios grupos de investigación han estudiado la síntesis y la dimerización en cascada de estos compuestos.^{10,40} Hasta el momento cuatro grupos han reportado síntesis asimétricas de ECH y epoxiquinoles. Shoji y colaboradores emplean una reacción de Diels-Alder diastereoselectiva utilizando un auxiliar quiral para generar asimetría en su síntesis de primera generación (esquema 8).⁴¹



Esquema 8: Síntesis asimétrica de ECH y epoxiquinoles según Shoji *et al.*

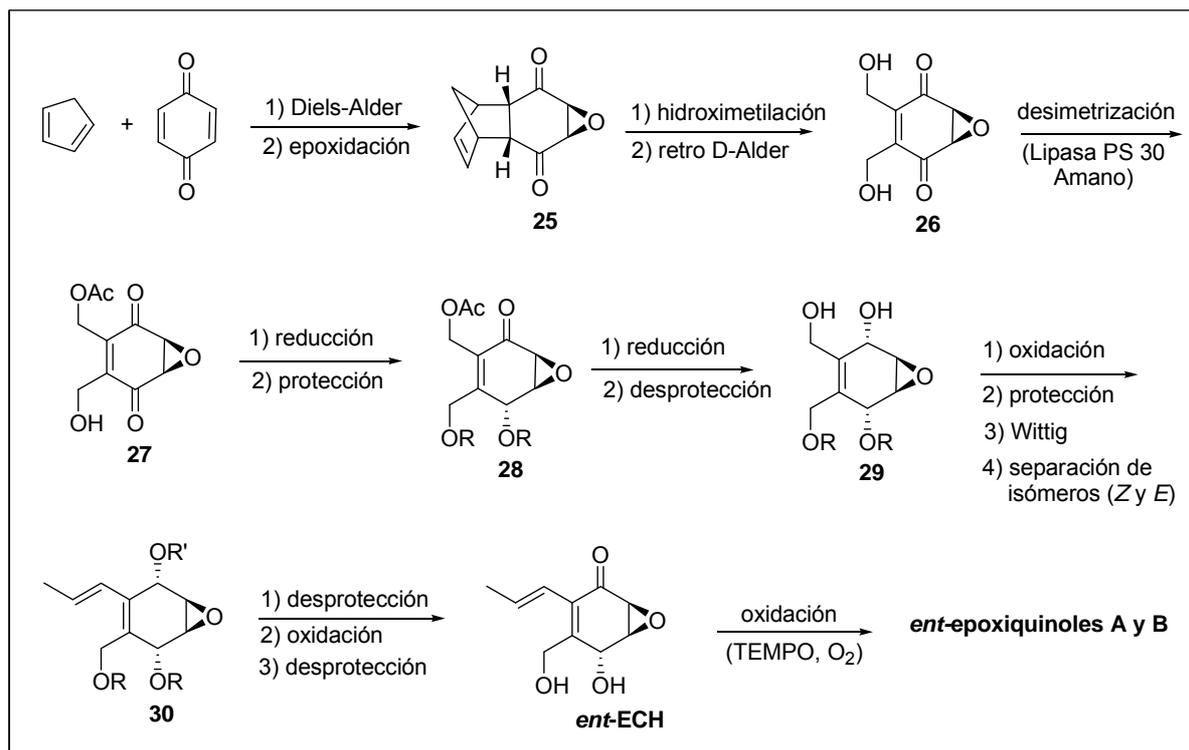
En esta síntesis, el primer paso corresponde a una reacción de Diels-Alder mediada por HfCl_4 entre furano y un acrilato quiral (derivado del auxiliar quiral de Corey) para dar preferentemente el aducto *endo* 17 con un buen exceso diastereomérico. Una iodolactonización de este compuesto permite la recuperación del auxiliar quiral. Por recristalización del mismo se obtiene 18 con un exceso enantiomérico mayor a 99%. Por

hidrólisis de la lactona se logra la formación del epóxido por sustitución nucleofílica entre el hidroxilo libre y el carbono que porta al iodo. Una posterior esterificación permite obtener el compuesto **19**. Una β -eliminación mediada por una base fuerte permite obtener el compuesto **20**, el cual por epoxidación de Sharpless genera el compuesto **21** como único isómero. Por reducción del grupo éster se genera la cadena hidroximetílica que es protegida para dar **22**. La oxidación del alcohol secundario seguida de una eliminación con apertura de epóxido permite generar el sistema enona presente en **23**. Este compuesto es halogenado en posición α y luego sometido a acoplamiento de Suzuki para instalar la cadena alquénica, obteniéndose el compuesto ECH. El tratamiento con dióxido de manganeso permite oxidar la cadena hidroximetílica a un grupo aldehído y desatar la cascada de dimerización para generar los epoxiquinoles A, B y C por reacción de Diels-Alder y epoxitwinol A por ciclación formal [4+4] (esquema 7). En su síntesis de segunda generación Shoji *et al.*⁴² realizan una resolución cinética del compuesto **20** mediante el uso de una lipasa, en lugar del uso de auxiliares quirales, aunque el rendimiento obtenido del isómero deseado es menor al 50% (esquema 9).



Esquema 9: Síntesis asimétrica de segunda generación de epoxiquinoles según Shoji *et al.*

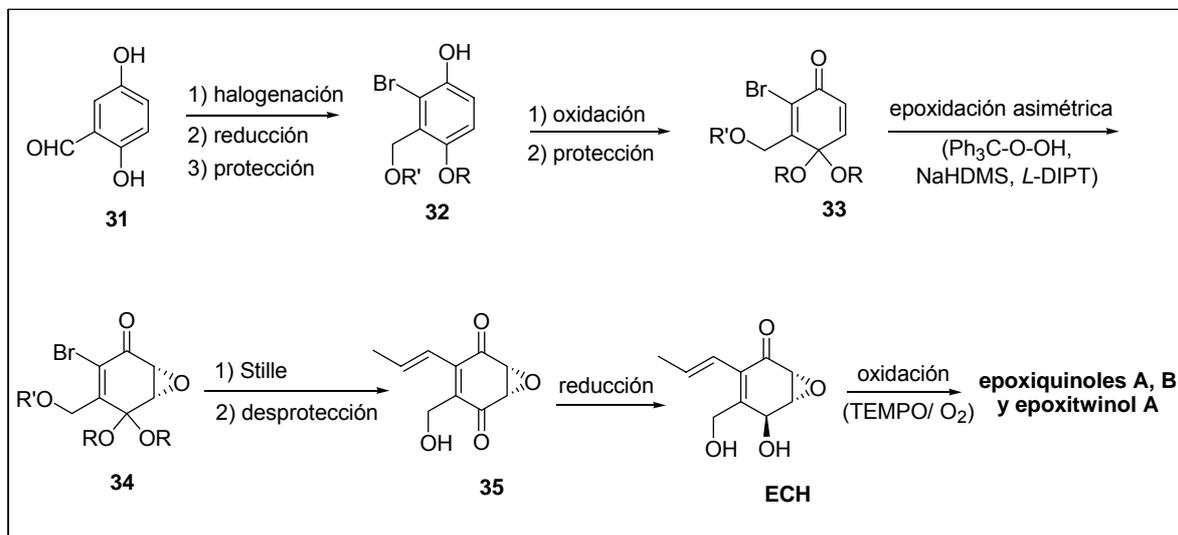
Mehta y colaboradores también utilizan una lipasa para desimetrizar un intermediario clave en la síntesis de los enantiómeros de epoxiquinoles A y B (esquema 10).⁴³



Esquema 10: Síntesis asimétrica de ECH y epoxiquinoles según Mehta *et al.*

Empleando una estrategia similar a la utilizada en la síntesis de ácido ambúico ya mencionada (sección 3), esta síntesis comienza con la reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y *p*-benzoquinona, seguido de una epoxidación para dar **25**. Mediante una α -alquilación con formaldehído se insertan la cadena hidroximetílica y el precursor de la cadena alquenílica. Una reacción de retro Diels-Alder permite obtener el compuesto **26** el cual es sometido a una desimetrización enzimática por transesterificación utilizando una lipasa para obtener **27** con un exceso enantiomérico de 86%. Por sucesivas reducciones y cambios de grupos protectores se obtiene el compuesto **29**. La oxidación selectiva de uno de los hidroximetilos permite la inserción de la cadena alquenílica por reacción de Wittig, aunque esta no es selectiva, dando los isómeros *E* y *Z* en proporción 1:1. Estos son separados, teniendo en cuenta que ambos pueden ser utilizados para la preparación de epoxiquinoles. Por desprotección y oxidación del compuesto **30** se obtiene el enantiómero del producto natural ECH. Una oxidación con TEMPO/O₂/CuCl permite la formación de los enantiómeros de los epoxiquinoles A y B en una proporción 3.5:1.

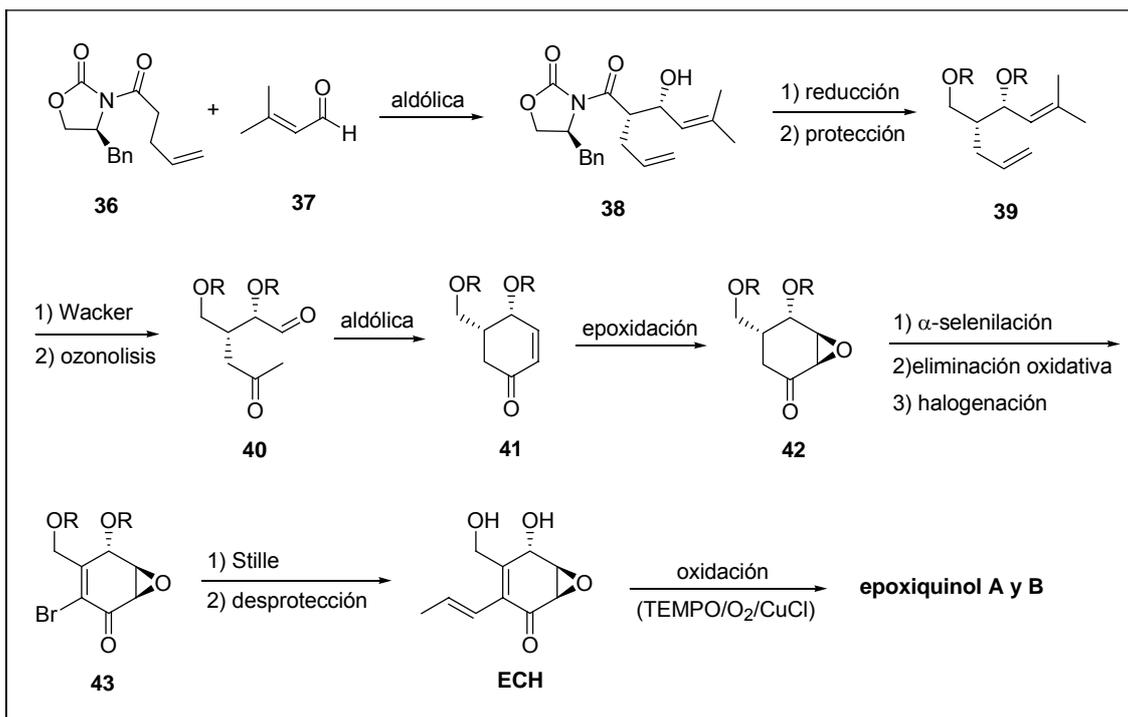
Li *et al.* realizaron una epoxidación asimétrica mediada por tartrato de isopropilo para la preparación de epoxiquinoles (de igual manera que se mostró anteriormente para la síntesis de ácido ambúico) (esquema 11).^{39,44}



Esquema 11: Síntesis asimétrica de ECH y epoxiquinoles según Li *et al.*

Esta síntesis utiliza 2,5-dihidroxibenzaldehído como reactivo de partida. Por bromación, reducción y protección se obtiene el compuesto **32**, el cual es oxidado a quinona y protegido para dar **33**. Una epoxidación asimétrica permite obtener el epóxido con la configuración deseada tras la asistencia de la cadena hidroximetílica con un exceso enantiomérico de 96%. El compuesto **34** es sometido a reacción de Stille para incorporar la cadena alquénica. Una posterior desprotección seguida de una reducción estereoselectiva permiten obtener el precursor monomérico común ECH en una proporción 18:1 con respecto al diastereómero no deseado. Por oxidación del alcohol hidroximetílico con TEMPO/O₂/CuCl se obtienen los epoxiquinoles A, B y epoxitwinol A en una proporción 3.2:3.5:1, siendo ésta variable de acuerdo al disolvente empleado.

Kuwahara y colaboradores completaron la síntesis de estos compuestos utilizando una reacción aldólica asimétrica utilizando el auxiliar quiral de Evans como paso clave para la introducción de asimetría (esquema 12).⁴⁵



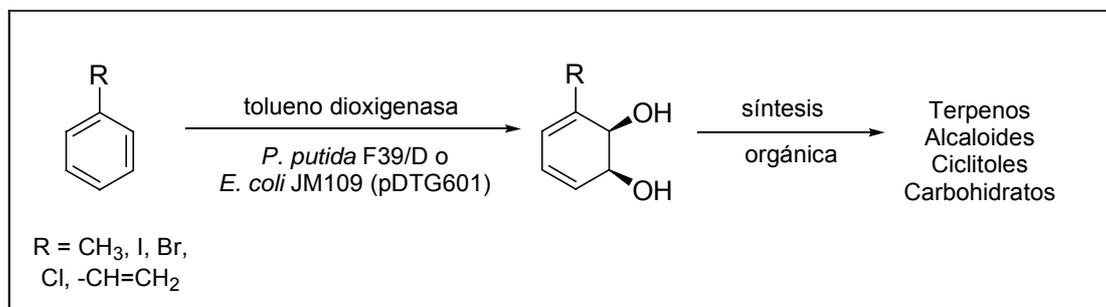
Esquema 12: Síntesis asimétrica de ECH y epoxiquinol según Kuwahara *et al.*

La reacción aldólica asimétrica de Evans entre la oxazolidinona **36** y el aldehído **37**, permite generar estereoselectivamente el aldol *syn* **38**. Una remoción reductiva del auxiliar quiral, seguida de la protección de los grupos hidroxilos permite obtener el compuesto **39**. Una oxidación de Wacker selectiva en el doble enlace terminal genera una cetona mientras que el doble enlace mas sustituido genera el aldehído **40** a través de una ozonólisis. Por condensación aldólica se obtiene la enona **41**, la cual es epoxidada estereoselectivamente para generar **42**. La insaturación se logra por adición de cloruro de fenilselenio, seguido de eliminación. Mediante una α -bromación y una reacción de Stille se introduce la cadena alquenílica y su posterior desprotección permite obtener ECH. Éste es oxidado con TEMPO/O₂/CuCl para dar los epoxiquinol A y B (46% y 20% respectivamente).

5. Del uso de herramientas quimioenzimáticas

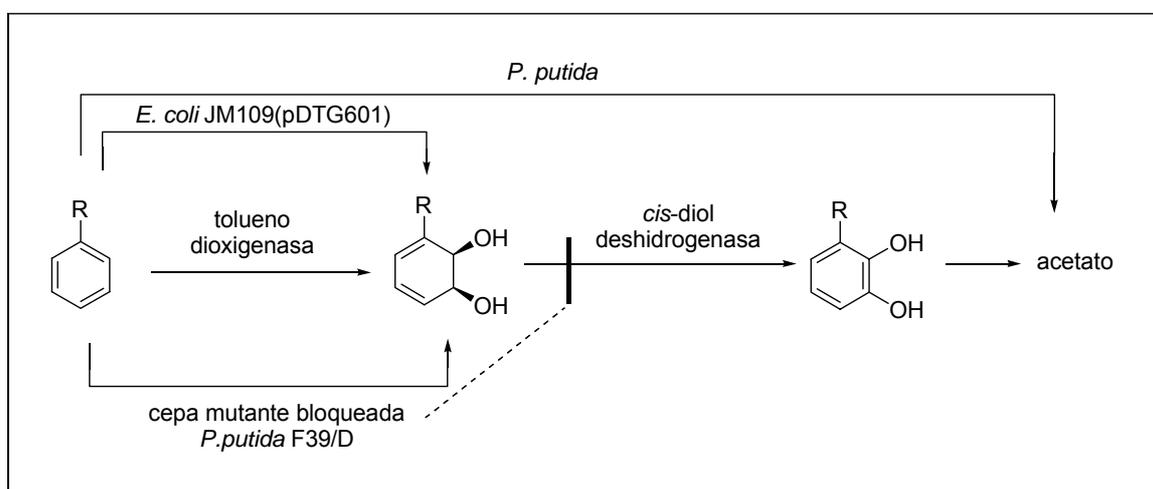
En nuestro grupo de investigación se ha venido trabajando desde hace 20 años en la oxidación microbiana de arenos, con una cepa mutante de *Pseudomonas putida*, (*P. putida* F39/D). El sistema enzimático modificado de dicha bacteria permite transformar

tolueno (u otros sustratos aromáticos monosustituídos) en *cis*-ciclohexadienodiolos con buenos rendimientos y un exceso enantiomérico mayor al 99%.⁴⁶⁻⁴⁸ Este proceso constituye la fuente de quiralidad que sustenta este trabajo (esquema 13). También se ha utilizado para estos fines el organismo recombinante *Escherichia coli* JM109 que contiene el plásmido pDTG601.⁴⁹



Esquema 13: Biotransformación de sustratos aromáticos monosustituídos.

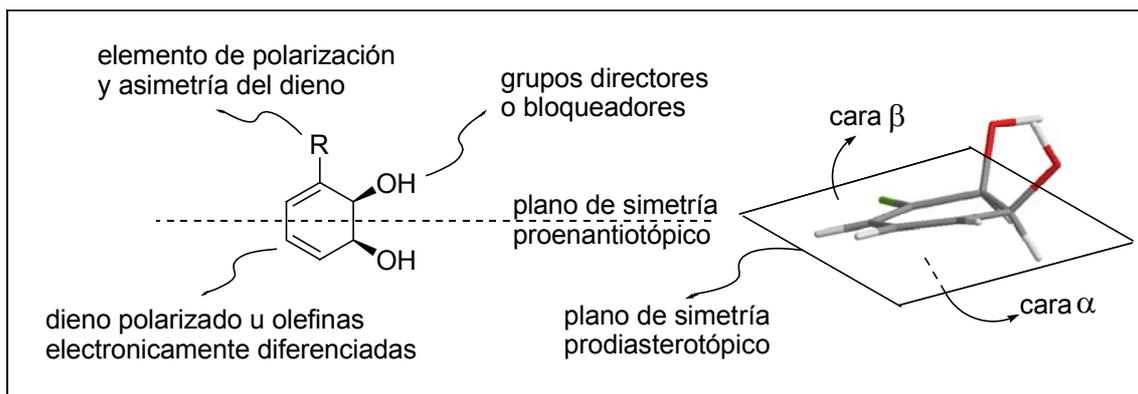
Ambos microorganismos contienen la enzima tolueno-dioxigenasa que cataliza la dihidroxilación asimétrica de arenos monosustituídos en *cis*-ciclohexadienodiolos. *Pseudomonas putida* F39/D fue aislada por Gibson⁴⁷ y se trata de una cepa mutante de *P. putida*, que carece de actividad *cis*-diol deshidrogenasa, es decir que posee la ruta metabólica de catabolismo de arenos bloqueada (esquema 14). En ella la expresión enzimática de tolueno-dioxigenasa debe ser inducida por tolueno. *Escherichia coli* JM109 (pDTG601) es una cepa recombinante construida por Gibson en 1989.⁴⁹ Los genes que codifican para la expresión del complejo enzimático tolueno-dioxigenasa fueron clonados en un vector para *E. coli* formando el plásmido denominado pDTG601 que al ser inducido con isopropil- β -D-tiogalactopiranosido (IPTG) oxida sustratos aromáticos a los correspondientes *cis*-dioles.



Esquema 14: Ruta metabólica para la degradación microbiana de arenos.6. De la reactividad de los *cis*-ciclohexadienodiolos.

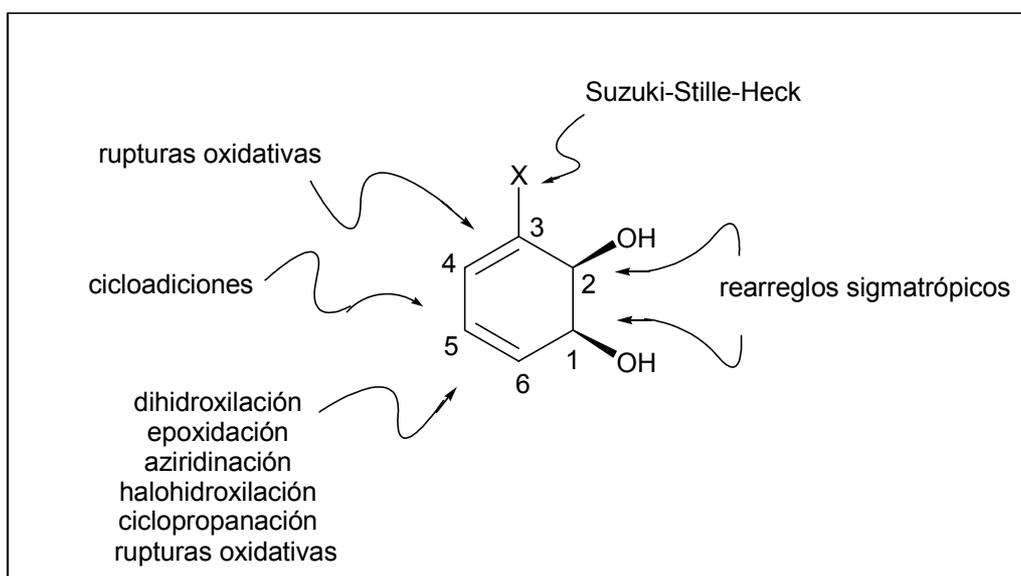
Los *cis*-ciclohexadienodiolos constituyen materiales de partida versátiles para la síntesis enantioselectiva por presentar una amplia diversidad funcional. Los grupos funcionales presentes son: *cis*-diol, dieno conjugado y alcohol alílico. Por ello, presentan una enorme potencialidad como precursores para la síntesis de compuestos naturales polioxigenados biológicamente activos. Así lo documentan las síntesis de carbohidratos, inositoles, conduritoles, etc., que se han llevado a cabo a partir de ellos.⁵⁰⁻⁵³ Los *cis*-ciclohexadienodiolos presentan dos características que los hacen excelentes sintones homoquirales para síntesis asimétricas. La primera consiste en planos y ejes latentes de simetría que permiten un diastereo y enantio-control para reacciones sobre estos. La segunda característica radica en su alta reactividad y alta capacidad de funcionalización que les atribuyen una importante versatilidad sintética.

La función *cis*-diol es capaz de diferenciar el plano del anillo en dos caras prodiasterotópicas que denominamos α y β (esquema 15). El efecto estérico del diol bloquea la cara β del anillo, haciendo más reactiva la cara α frente a una especie química que se acerque a la molécula, fundamentalmente si la función diol se encuentra protegida. De manera contraria los hidroxilos también pueden actuar como grupos directores favoreciendo un ataque sobre la cara β para reactivos oxifílicos. De esta forma la propia molécula puede dirigir la orientación espacial de una especie reactiva, generando un control diastereomérico de los productos obtenidos. En cuanto a las insaturaciones presentes en la molécula, pueden ser consideradas como un dieno polarizado, o como dos dobles enlaces con un contenido electrónico diferenciable. Esto ocurre debido a la presencia del sustituyente en posición 3 que cumple un rol de polarización y de asimetría para el dieno. Se presenta entonces un plano denominado proenantiotópico que bisecta al *cis*-diol posibilitando la enantidivergencia. Cualquier operación por encima o por debajo de este plano con la subsecuente remoción del grupo R (siendo este un halógeno) deriva en la preparación de cada uno de los enantiómeros. Este concepto ha sido ampliamente explotado para la síntesis de carbohidratos, inositoles y alcaloides en sus dos series enantioméricas.⁵³



Esquema 15: Funciones orgánicas y planos de diastereo y enantio diferenciación en *cis*-ciclohexadienodiolos

Los dioles halogenados han sido los más utilizados para fines sintéticos, por lo que, su funcionalización y reactividad han sido extensamente descritas. Existe un alto número de reacciones que pueden llevarse a cabo sobre este tipo de compuestos. A modo de ejemplo, se describen a continuación los tipos de reacciones desarrolladas sobre los dioles halogenados en posición 3 (esquema 16).⁵⁴



Esquema 16: Funcionalización de *cis*-3-halociclohexadienodiolos.

El dieno puede reaccionar en cicloadiciones regioselectivas [4+2],^{55,56} sin embargo ambos dobles enlaces pueden también actuar como dienófilos en cicloadiciones con dienos adecuados.⁵³ Por otra parte, la polarización aportada por el halógeno genera una diferenciación electrónica y estérica de las olefinas, lo que permite una excelente regioselectividad frente a electrófilos. Es por esta razón que para estos dioles, las

dihidroxicaciones, epoxidaciones, halohidroxicaciones, aziridinas y ciclopropanaciones ocurren regioselectivamente en el doble enlace menos impedido y más rico en electrones, que es el distal al halógeno.⁵³ A nivel de las funciones alcohol alílico se han ensayado rearrreglos tipo Claisen.⁵⁷ El halógeno en posición tres unido a un carbono sp^2 puede ser objeto de acoplamientos C-C tipo Suzuki, Stille y Heck (estas reacciones se discuten en la sección 7). La ruptura oxidativa de enlaces C-C con mayor valor sintético ha sido la ozonólisis de las olefinas (rupturas C_3-C_4 y C_5-C_6).⁵⁸ La ruptura de la función diol (ruptura C_1-C_2) tiene valor sintético cuando ya se han funcionalizado otras partes de la molécula, ya que tiene como consecuencia la pérdida de la quiralidad de ambos alcoholes.⁵⁹ Cuando en la posición 3 existe un grupo dador de electrones, como en el caso de los productos de biotransformación de tolueno y estireno, la reactividad del dieno cambia notoriamente. El doble enlace más rico en electrones es a la vez el más impedido, y el menos impedido es el menos nucleofílico. Por lo tanto la reactividad frente a una adición electrofílica ya no es fácilmente predecible, y dependerá de los factores estéricos y electrónicos que gobiernen la reacción. Las reacciones de dihidroxilación y epoxidación han sido estudiadas para el *cis*-3-metilciclohexadienodiol y la selectividad obtenida muestra que para ambas reacciones los efectos electrónicos predominan sobre el congestionamiento estérico, ya que el doble enlace más reactivo es el más sustituido.^{58,60}

La tabla 1 recoge datos obtenidos previamente por nuestro grupo de investigación,^{60,61} donde se muestra la reactividad de estos sistemas frente a la dihidroxilación utilizando cantidades catalíticas de tetróxido de osmio y NMO como co-oxidante.

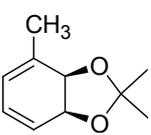
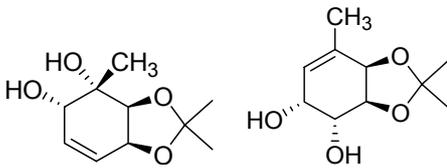
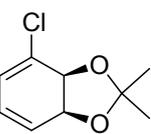
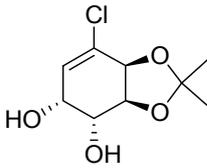
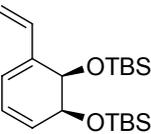
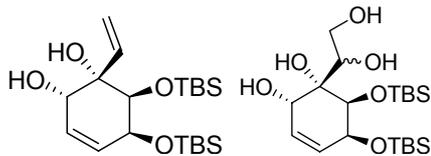
entrada	sustrato	productos (relación)	Rendimiento total
1		 (67 : 33)	70%
2		 (100)	70%
3		 (80 : 20)	70%

Tabla 1: Dihidroxilación de *cis*-ciclohexadienodiolos.

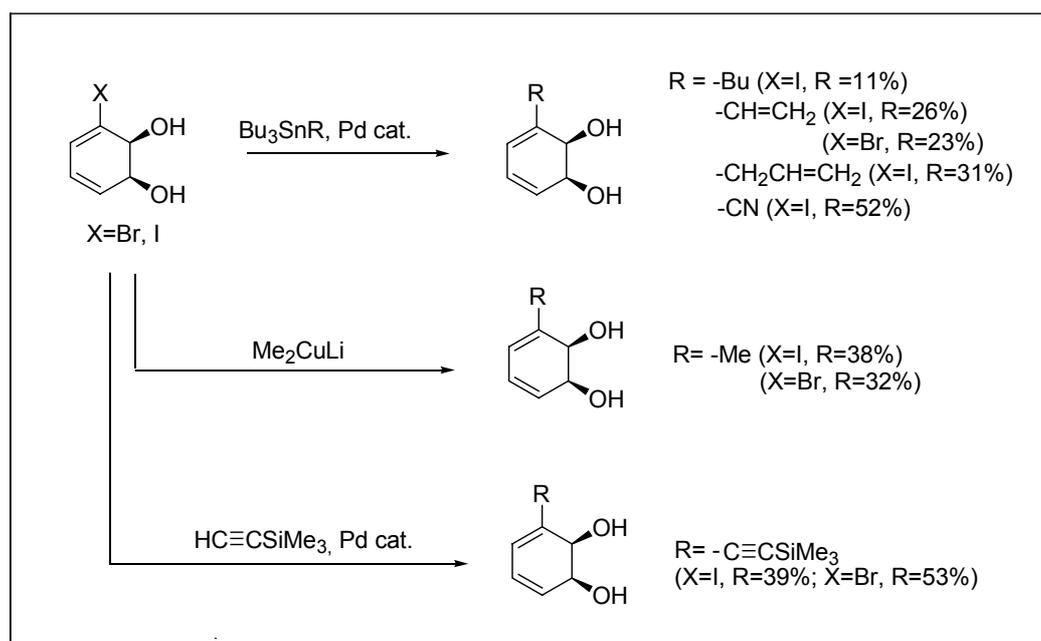
En la entrada 1 se observa que para el caso del *cis*-diol derivado de tolueno protegido como acetónido, la regioselectividad para la olefina más rica en electrones es mayor. La adición *syn* del tetróxido de osmio al doble enlace, ocurre por la cara menos impedida (cara α), ya que la cara β se encuentra bloqueada por el grupo isopropilideno. Ambos productos se obtienen con esta estereoquímica. Para el caso del diol derivado de clorobenceno protegido como acetónido, se obtiene exclusivamente el producto de dihidroxilación sobre la olefina con mayor densidad electrónica (entrada 2). La entrada 3 muestra la dihidroxilación del *cis*-diol derivado de estireno, que presenta la función diol protegida como éteres de silicio voluminosos. En este caso el ataque ocurre sobre la olefina más rica en electrones, así como también posterior reacción sobre la olefina

terminal para dar el producto tetrahidroxilado. Al tratarse de un sistema ciclohexadieno con densidad electrónica diferente debido a los tres dobles enlaces conjugados que son susceptibles al ataque electrofílico, se establece el siguiente orden de reactividad para las olefinas de este sistema: trisustituido > terminal > disustituido.

De igual manera se realizó un estudio exhaustivo de la selectividad de la halohidroxilación sobre varios *cis*-ciclohexadienodiolos⁶² donde se concluye que ésta es dependiente del factor estérico.

7. De la formación de enlaces C-C en *cis*-halociclohexadienodiolos

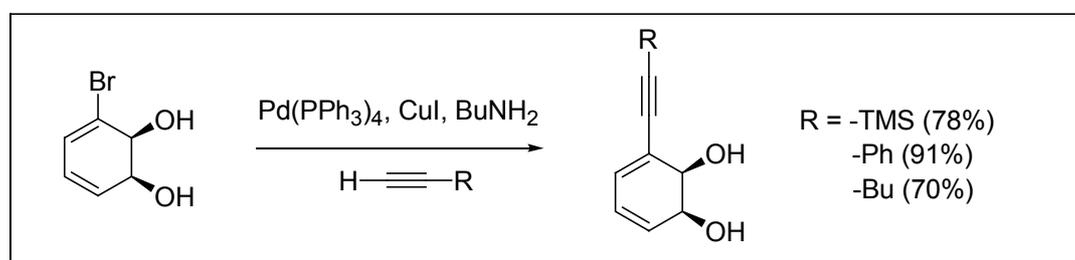
La especificidad de sustrato de la enzima tolueno-dioxigenasa limita las posibilidades sintéticas de los *cis*-ciclohexadienodiolos. Si bien existen más de 400 *cis*-dioles reportados,^{51,53} el bajo rendimiento de obtención de la mayoría de ellos ha limitado las síntesis publicadas que utilizan sólo unos pocos de estos compuestos como materiales de partida. A fin de ampliar el espectro de utilidad de estos compuestos se vuelve necesario obtener una gran variedad de funciones químicas sobre el sustituyente en C3. En este sentido varios grupos han trabajado en lo que respecta a la formación de nuevos enlaces carbono-carbono sobre halo *cis*-ciclohexadienodiolos. Boyd y colaboradores^{63,64} publicaron en 1991 la obtención de diferentes *cis*-ciclohexadienodiolos no protegidos, por reacciones de acoplamiento C-C, como se muestra en el esquema 17.



Esquema 17: Funcionalización de halo *cis*-ciclohexadienodiolos según Boyd *et al.*

De esta manera se sustituyen los haluros vinílicos de los correspondientes *cis*-dioles por una cadena carbonada, mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio (Stille) o adición de organocupratos. Las principales ventajas de este método consisten en que los nuevos *cis*-dioles se forman en un único paso de reacción, sin modificar la estructura cíclica y en condiciones suaves que no necesitan de la protección de la función diol. Por otra parte, los rendimientos reportados son, en el mejor de los casos, moderados, y la variedad de compuestos obtenidos no es amplia.

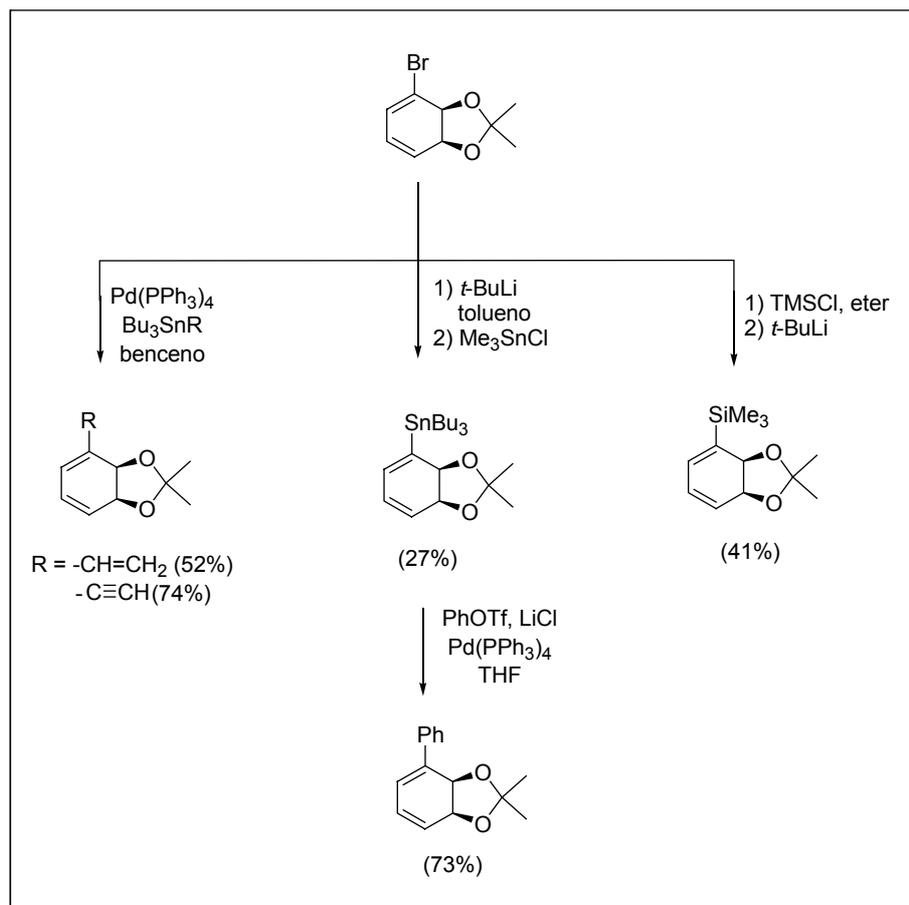
El grupo del Dr. Hudlicky publicó en 1992⁶⁵ el acoplamiento de alquinos terminales sobre bromo *cis*-ciclohexadienodiol, por reacción de Sonogashira, utilizando catalizadores de paladio y cobre (esquema 18).



Esquema 18: Funcionalización de halo *cis*-ciclohexadienodiolos según Hudlicky *et al.*

Los rendimientos logrados en este caso son sensiblemente mayores a los presentados en el caso anterior. Aun así, la variedad de compuestos que se logra obtener mediante esta metodología es bastante reducida, limitándose a dioles con cadena lateral alquílica.

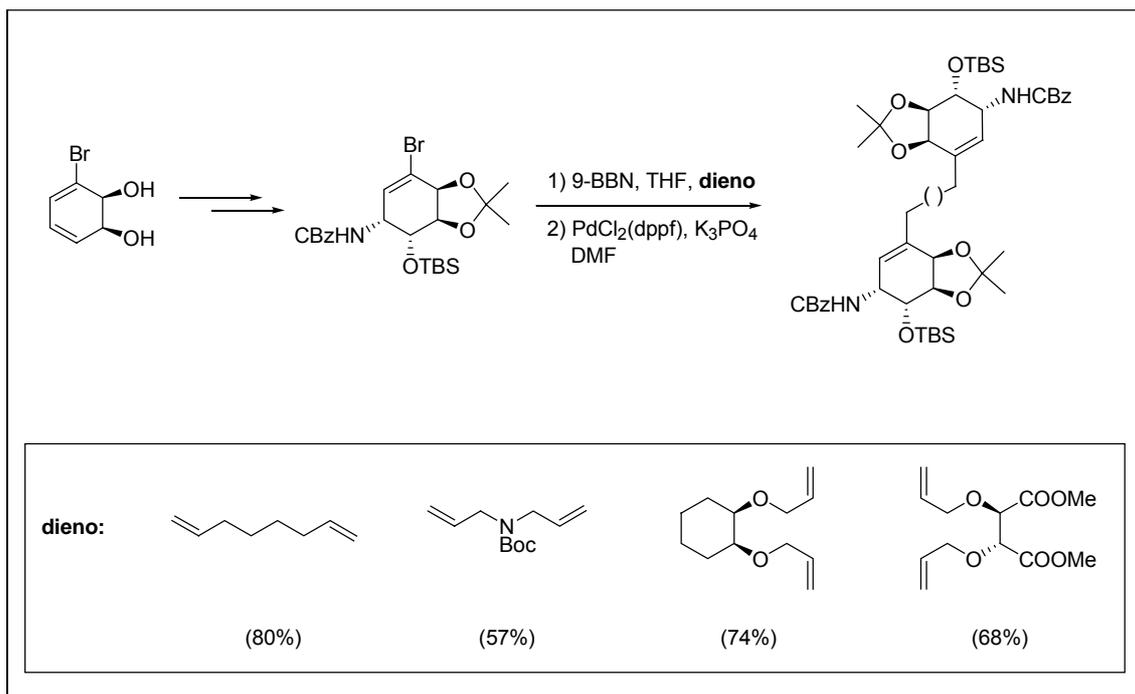
La aplicación de una metodología similar sobre derivados protegidos en la función diol, por el grupo del Ley,⁶⁶ logró incrementar los rendimientos logrados por Boyd, sin lograr una diversidad importante en las cadenas laterales, como se muestra en el esquema 19.



Esquema 19: Funcionalización de bromo *cis*-ciclohexadienediols según Ley *et al.*

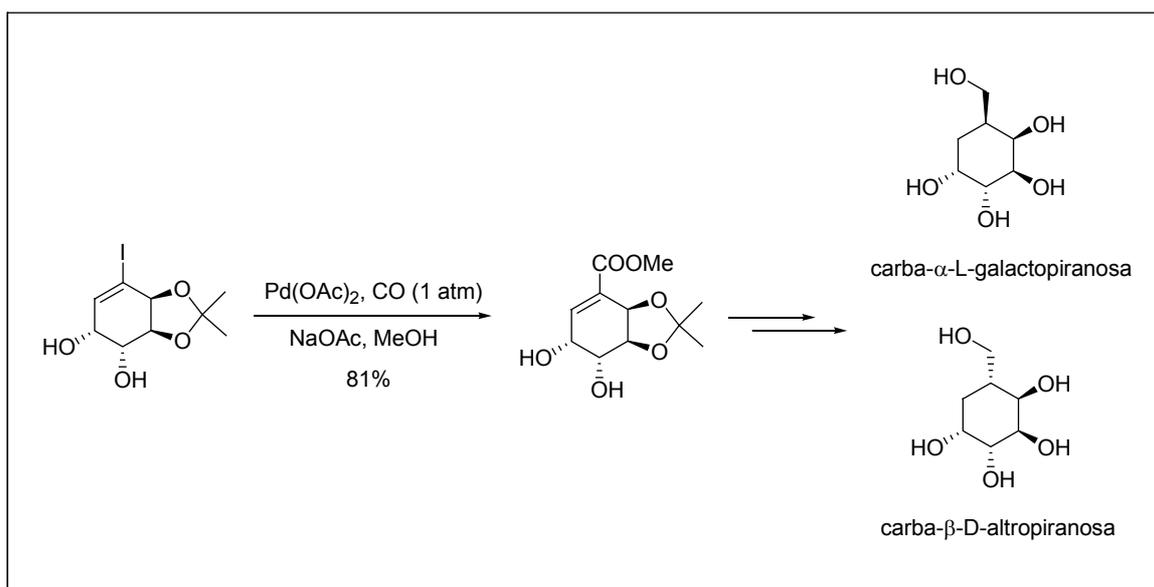
Resultan más numerosos los ejemplos de variaciones en la cadena lateral de *cis*-ciclohexadienediols, previa modificación de la estructura cíclica. Estos resultados han sido reportados aisladamente, y se trata, en general, de la obtención de intermedios de síntesis, en la cual la interconversión funcional se hace necesaria para lograr el compuesto objetivo. Como ejemplos podemos citar: el ataque nucleofílico de viniloxiranos y vinilaziridinas derivadas de *cis*-diols con organocupratos,⁶⁷ el acoplamiento catalizado por paladio entre reactivos de Grignard y derivados saturados de *cis*-diol,⁶⁸ acoplamientos de Suzuki⁶⁹⁻⁷² y reacciones de carbonilación⁷³ de derivados polioxigenados de *cis*-diols.

En particular se destacan los acoplamientos para derivados polioxigenados. En varios trabajos de Johnson y colaboradores,^{70,74,75} se acopla por reacción de Suzuki un bromuro de vinilo derivado de *cis*-ciclohexadienediol con varios dienos aislados, por generación de organoborados *in situ*, formando nuevos enlaces entre centros sp^2 y sp^3 con buenos rendimientos (esquema 20).



Esquema 20: Funcionalización de derivados de halo *cis*-ciclohexadienodiolos según Johnson *et al.*

Por otra parte, Boyd y colaboradores publicaron en el año 2005⁷³ la preparación de varios carba-azúcares, por reacción de carbonilación de derivados polihidroxilados de *cis*-iodociclohexadienodiol (esquema 21).

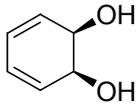
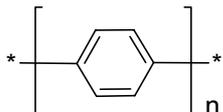
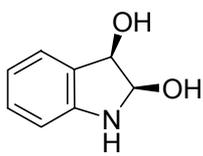
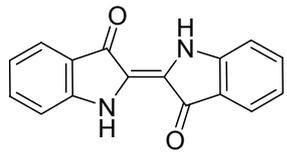


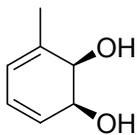
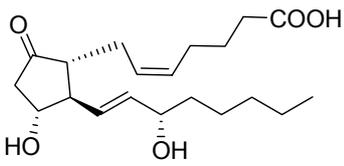
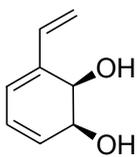
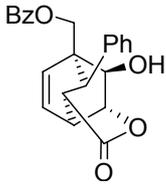
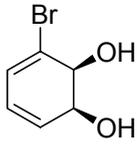
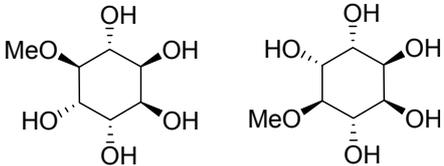
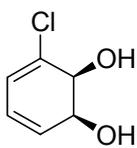
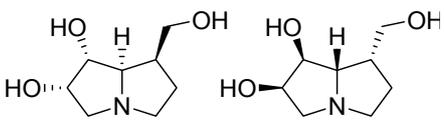
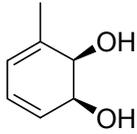
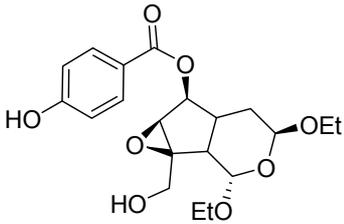
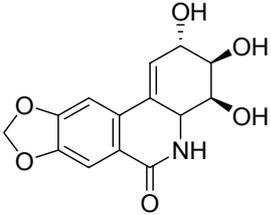
Esquema 21: Funcionalización de derivados de halo *cis*-ciclohexadienodiolos para la síntesis de carba-azúcares según Boyd *et al.*

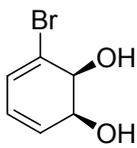
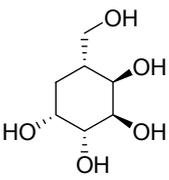
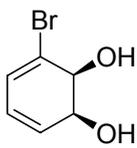
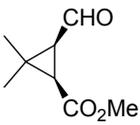
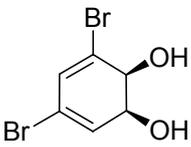
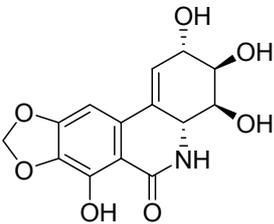
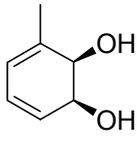
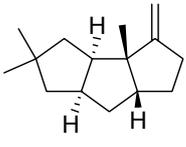
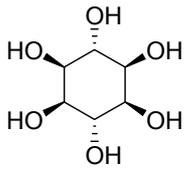
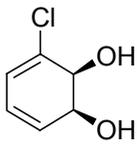
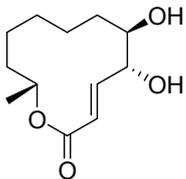
A través de una metoxicarbonilación catalizada por paladio se obtienen los derivados con la función éster correspondiente, precursora del hidroximetilo presente en los carba-azúcares. Con esta metodología se obtienen altos rendimientos de carbonilación para los derivados iodados utilizando 1 atmósfera de presión de monóxido de carbono, generando dos carba-azúcares.

8. De las aplicaciones de *cis*-ciclohexadienodiolos en síntesis asimétrica.

El gran número de publicaciones en síntesis totales asimétricas de productos naturales en estos últimos 20 años utilizando como material de partida *cis*-ciclohexadienodiolos de origen microbiano, demuestra la gran utilidad de estos sintones.⁵¹⁻⁵⁴ En muchos casos se logran síntesis más eficientes que otras estrategias utilizadas para la preparación de dichos productos. Como ejemplo podemos citar la síntesis de Hudlicky de prostaglandinas, la cual es una de las más cortas y elegantes publicadas hasta la fecha.⁵⁸ En la tabla 2, se resume cronológicamente una selección de síntesis de varios compuestos de interés a partir de estos dioles.⁵² Es destacable la diversidad estructural de productos sintetizados (polímeros, terpenos, alcaloides, azúcares, ciclitoles, inositoles) a partir unos pocos sintones. Esto constituye la mayor evidencia de la gran capacidad de funcionalización de estos metabolitos microbianos.

Entrada	Diol de Partida	Producto	Autor (año)	Ref .
1		 polipropileno	Taylor (1983)	76
2		 índigo	Gibson (1983)	77

3			Hudlicky (1988)	58
4			Hudlicky (1989)	78
5			Hudlicky (1990)	79
6			Hudlicky (1990)	80
7			Hudlicky (1992)	81
8			Hudlicky (1992)	82

9			Hudlicky (1996)	83
pseudo- β -D-altropiranosa				
10			Banwell (1996)	84
piretroide				
11			Hudlicky (1999)	85
narciclasina				
12			Banwell (2004)	86
(-)-hirsutina				
13			González (2004)	87
<i>epi</i> -inositol				
14			Banwell (2005)	88
(-)-cladospolide				

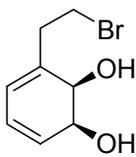
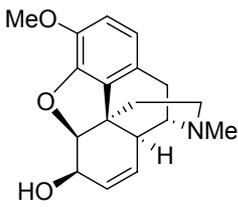
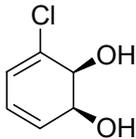
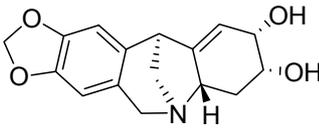
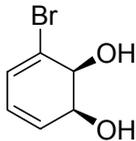
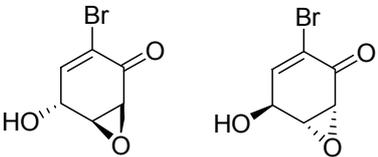
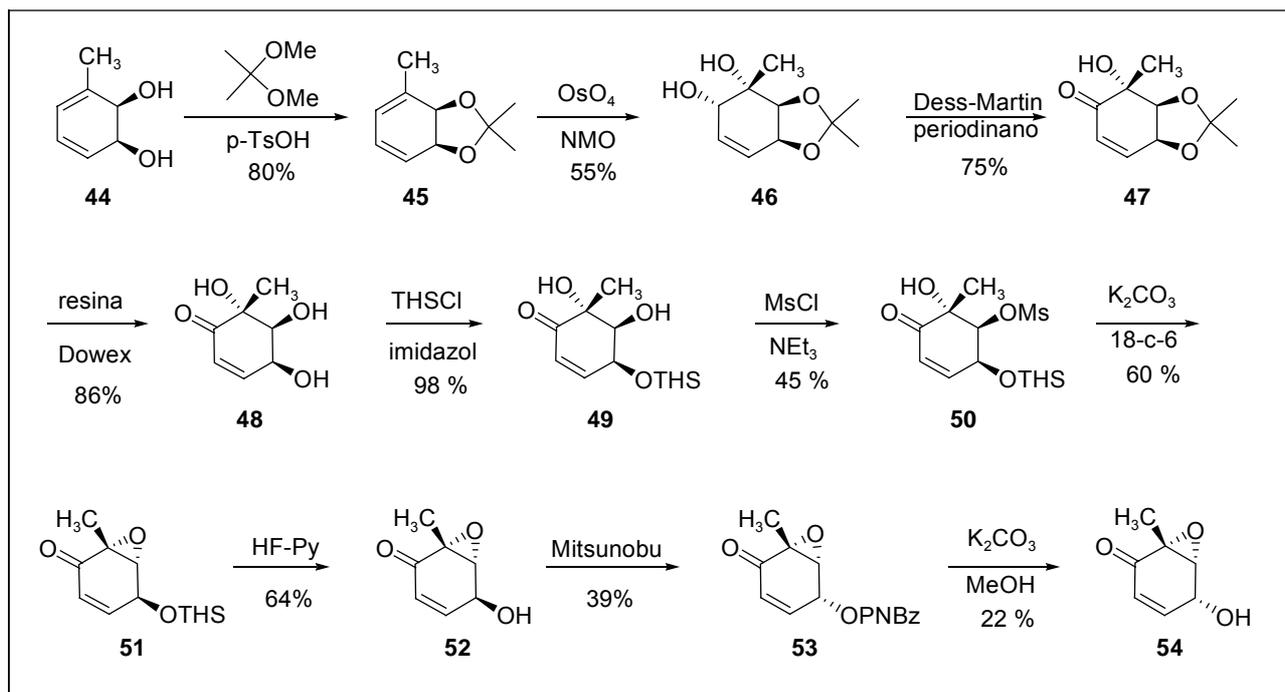
15			Hudlicky ⁸⁹ (2007)
16			Banwell ⁹⁰ (2008)
17			Schapiro ⁹¹ (2010)

Tabla 2: Selección de síntesis a partir de *cis*-ciclohexadienodiolos.

9. De la preparación de núcleos de epoxienonas a partir de *cis*-ciclohexadienodiolos.

Dentro de nuestro grupo de investigación se han optimizado procedimientos de biotransformación con *P.putida* F39/D en escala de 3L, lo que ha permitido utilizar esta tecnología en varios proyectos que involucran el uso de ciclohexadienodiolos quirales de origen microbiano. Los compuestos quirales así obtenidos fueron los reactivos de partida para la síntesis asimétrica de compuestos naturales biológicamente activos.^{87,91-}

⁹⁶ En nuestro grupo de investigación se han hecho numerosas aproximaciones a los núcleos de diversas epoxienonas. En particular, se logró completar la síntesis de una estructura modelo del núcleo central de ácido ambúico partiendo del producto de biotransformación de tolueno (esquema 22).⁹⁴ Este metabolito fue transformado en una epoxienona con el patrón químico y estereoquímico del núcleo estructural central del ácido ambúico, en base a la metodología de preparación de trihidroxienonas quirales previamente desarrollada.⁹⁵

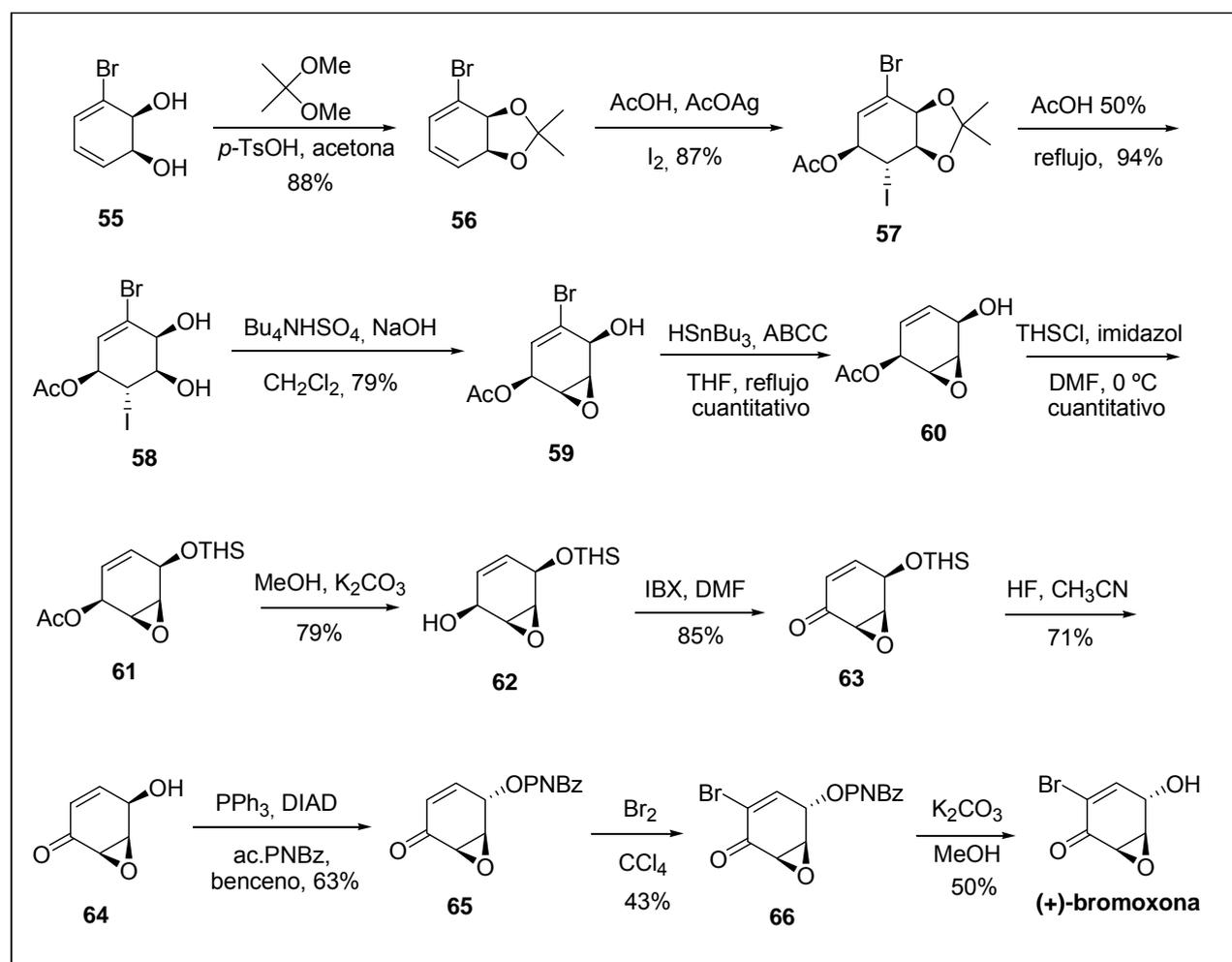


Esquema 22: Preparación de compuesto modelo del núcleo central de ácido ambúico.

En esta síntesis el *cis*-ciclohexadienodiol derivado de la biotransformación de tolueno **44** es protegido como acetónido. Una dihidroxilación mediada por tetróxido de osmio permite obtener el compuesto **46** con un rendimiento de 55%. La dihidroxilación genera como producto mayoritario el regioisómero dihidroxilado sobre el doble enlace trisustituido, obteniéndose una relación de 7:3 con respecto a la dihidroxilación en la olefina menos sustituida. Ambos ataques ocurren por la cara α . Luego el alcohol alílico de **46** es oxidado con el reactivo de Dess-Martin obteniéndose la enona **47**, la cual es desprotegida para generar la trihidroxienona **48**. La protección selectiva del grupo hidroxilo menos impedido estéricamente con un agente sililante voluminoso permite obtener al compuesto **49** con un rendimiento de 98%. El alcohol restante es mesilado de manera de generar un buen grupo saliente para formar el epóxido **51**. Luego se desprotege el grupo hidroxilo sililado y se invierte la configuración de este carbono por medio de una reacción de Mitsunobu. De esta manera se obtiene una molécula modelo del núcleo central de ácido ambúico **54**.

En el año 2010 nuestro grupo de investigación logró completar la síntesis de bromoxona, utilizando una estrategia enantiodivergente para la preparación de sus dos enantiómeros.⁹¹ En esta síntesis se parte del producto de biotransformación de

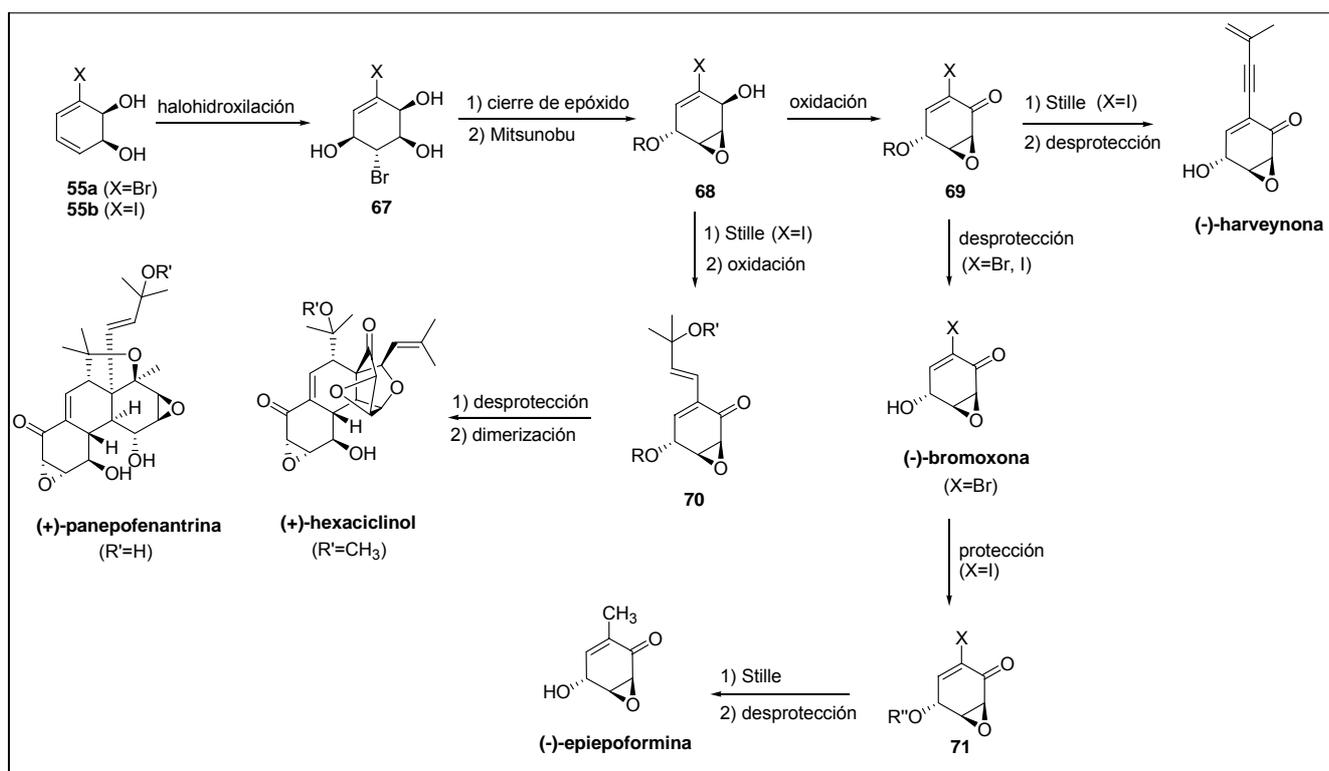
bromobenceno y en el esquema 23 se ilustra la preparación del enantiomero dextrógiro, correspondiente al producto natural.



Esquema 23: Síntesis de (+)-bromoxona.

En esta síntesis el *cis*-bromohexadienodiol derivado de biotransformación es protegido como acetónido y luego convertido en el iodoacetato **57** con estereoquímica *anti* utilizando una reacción de Prevost. La hidrólisis selectiva del acetónido permite el cierre del anillo oxirano en medio básico para dar el compuesto **59**. Este compuesto es deshalogenado para dar **60**, el cual, luego de sucesivos pasos de protección y desprotección, es oxidado a la epoxienona **63**. El grupo hidroxilo es desprotegido y sometido a inversión en condiciones de Mitsunobu para dar **65**. Una α -bromación en condiciones de adición-eliminación seguido de una hidrólisis del éster *p*-nitrobenzónico genera (+)-bromoxona.

Banwell y colaboradores publicaron en el año 2009 la preparación de varias epoxienonas partiendo de *cis*-halociclohexadienodiolos de origen microbiano (esquema 24).⁹⁷

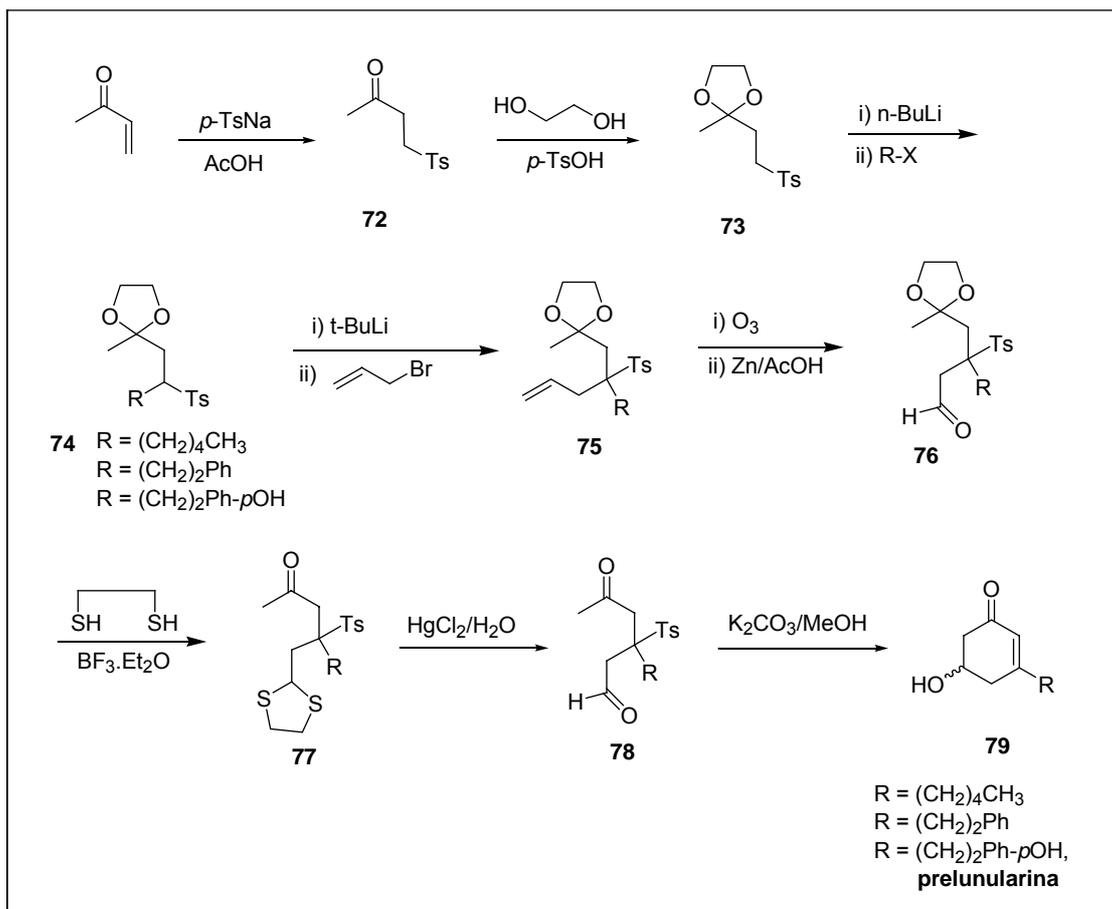


Esquema 24: Síntesis de varias epoxienonas según Banwell *et al.*

Partiendo de los *cis*-dioles derivados de bromo e iodobenceno, se logra la formación de bromohidrinas de tipo **67**. Por formación de epóxido en medio básico seguido de reacción de Mitsunobu para la inversión de un centro quiral se obtiene el compuesto clave **68**. A partir de este epóxido se generan varias epoxienonas. Por oxidación se forma el compuesto **69**, el cual por reacción de Stille y desprotección genera el compuesto natural (-)-harveynona. Si X corresponde a bromo, una desprotección de **69** permite generar (-)-bromoxona, el enantiómero del producto natural. Cuando X corresponde a yodo, por posterior manipulación de grupos protectores y reacción de Stille, se obtiene (-)-epiepoformina, enantiómero del producto natural. El compuesto **68** (para X = yodo) es sometido a reacción de Stille y oxidación para generar compuestos tipo **70**, los cuales por desprotección y dimerización generan (+)-panepofenantrina o (+)-hexaciclinal de acuerdo a la cadena acoplada.

10. De otras estrategias de acoplamiento C-C desarrolladas en nuestro laboratorio.

La síntesis de ciclohex-2-enonas sustituidas tiene un continuo interés en química orgánica, debido a que es posible emplearlas como bloques de construcción útiles para la preparación de gran variedad de moléculas, incluyendo productos naturales y compuestos con importancia biológica.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Se han reportado derivados 5-(alquilsililo)ciclohex-2-enonas ópticamente puros, como punto de partida para la obtención de numerosos productos naturales bioactivos.^{101,102} Sin embargo, un análisis bibliográfico exhaustivo demostró que no existían antecedentes en la síntesis de 3-alkil-5-hidroxiciclohexen-2-enonas, para lo cual nuestro grupo desarrolló una metodología particular.¹⁰³ Esta metodología consiste en la derivatización de la posición β de un grupo carbonilo α,β -insaturado mediante una adición de Michael de un grupo sulfinato. Dicha posición puede ser luego alquilada, aprovechando la acidez de los hidrógenos en posición contigua a un grupo sulfonilo. Este método ha sido desarrollado por nuestro grupo para la síntesis del producto natural prelunularina y análogos sintéticos,¹⁰⁴ de acuerdo al esquema 25.

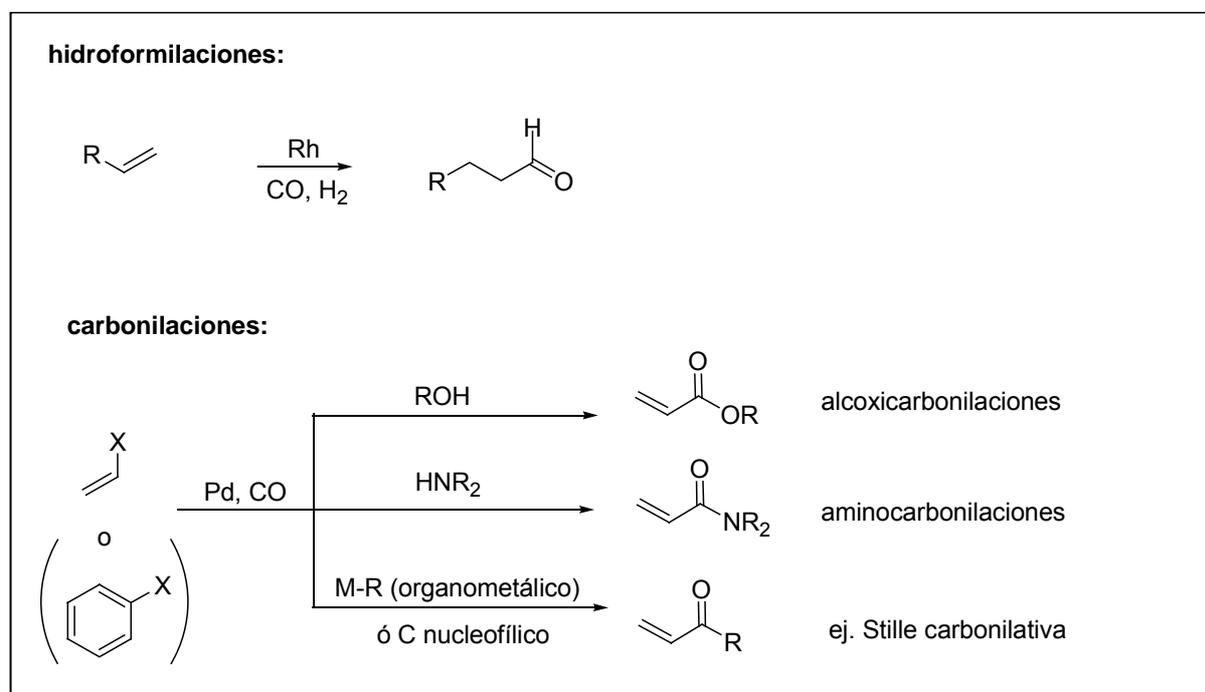


Esquema 25: Síntesis de prelunularina y análogos utilizando la química de los α -

11. De las reacciones de carbonilación como estrategia de acoplamiento C-C.

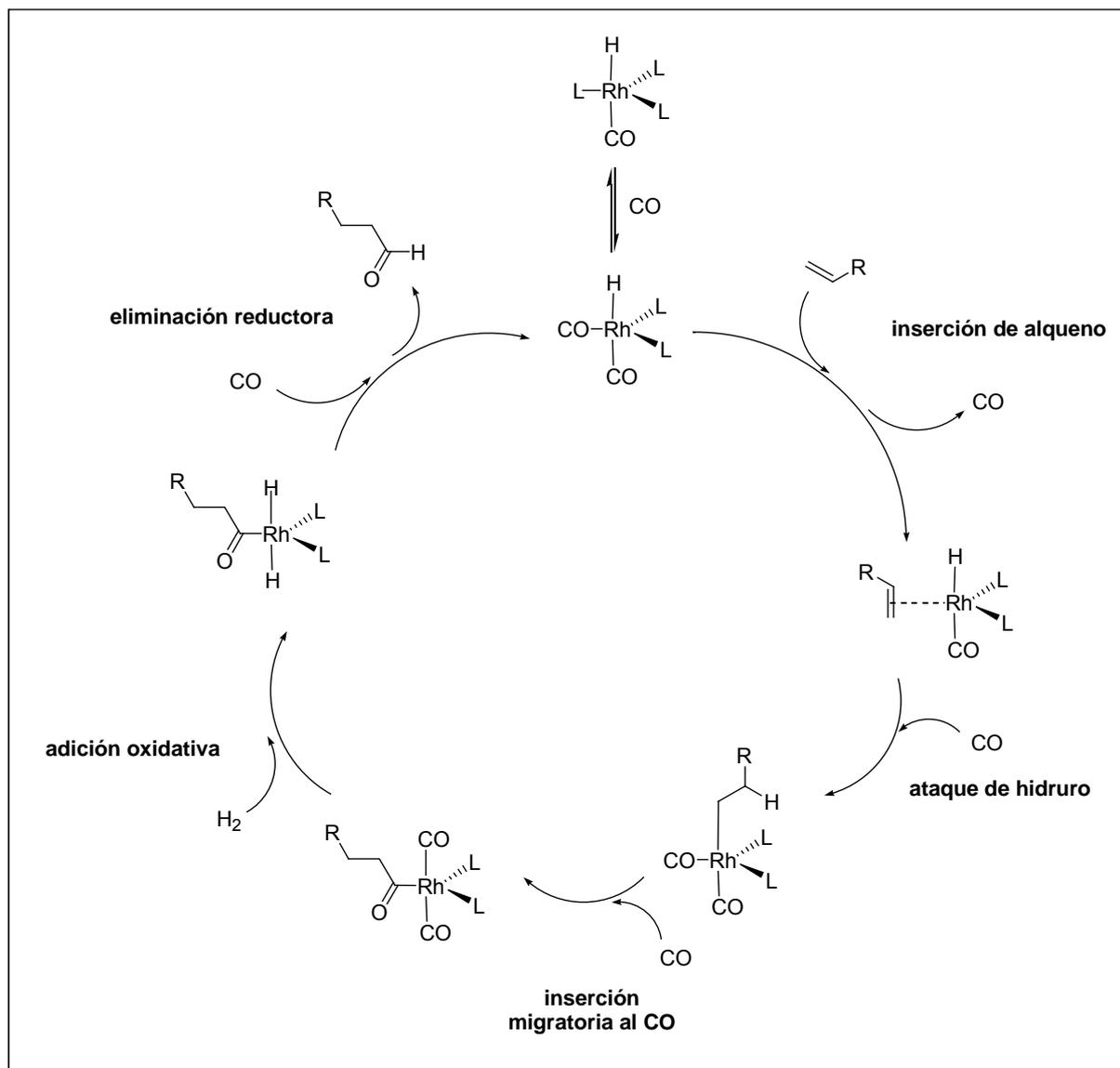
El esquema 26 ilustra de manera general los tipos de reacciones de carbonilación que utilizan monóxido de carbono y metales nobles.¹⁰⁵ Éstas se pueden dividir en dos clases. Las primeras son las hidroformilaciones, que corresponden a la adición formal de un hidrogeno y un grupo formilo sobre un alqueno. Estas reacciones utilizan generalmente catalizadores de Rodio y una mezcla de gases correspondiente a monóxido de carbono e hidrógeno. La regioquímica de la adición generalmente sitúa el grupo aldehído del lado menos sustituido de la olefina, formando para el caso de alquenos terminales los correspondientes aldehídos lineales en mayor proporción y los aldehídos ramificados en menor proporción. El segundo tipo de carbonilaciones son sustituciones y a su vez pueden subdividirse en varios tipos; las alcoxicarbonilaciones en las cuales un alcohol actúa como nucleófilo, las aminocarbonilaciones en las cuales una amina actúa como nucleófilo y las reacciones de Stille o Heck carbonilativas donde el nucleofilo corresponde a un reactivo organometálico o un carbono nucleofílico. Las

carbonilaciones utilizan catalizadores de Paladio, en presencia de monóxido de carbono y se realizan sobre halogenuros vinílicos o arílicos.



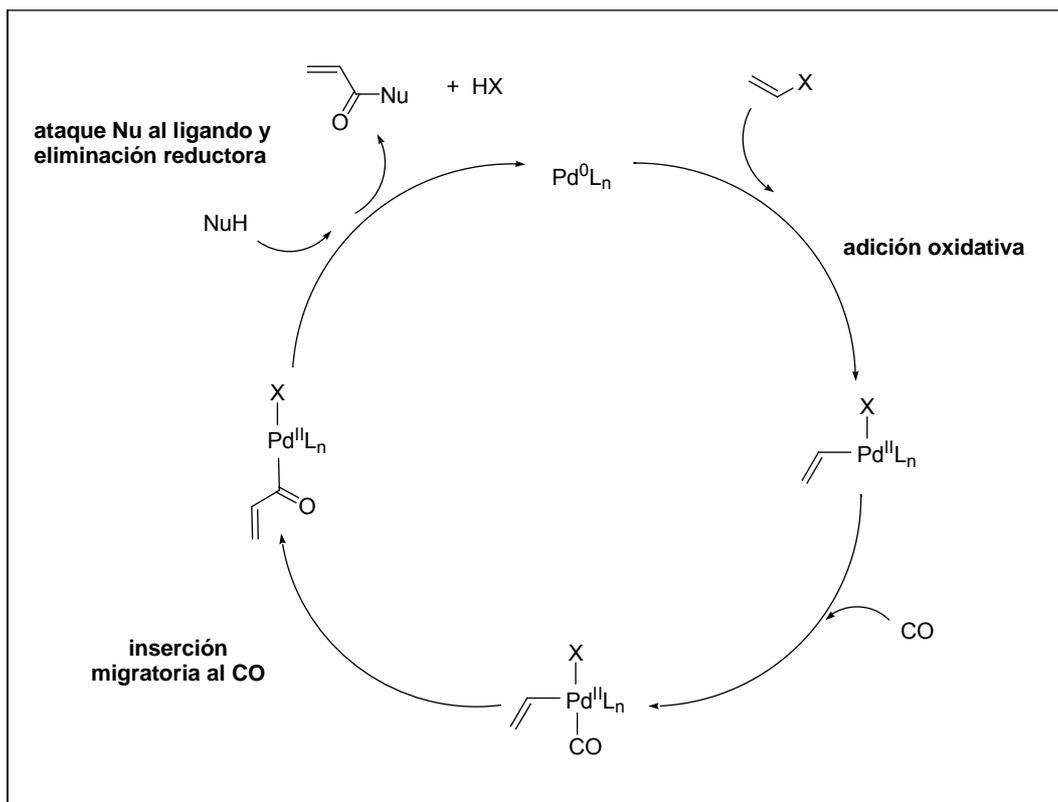
Esquema 26: Tipos de reacciones de carbonilación.

El esquema 27 muestra el ciclo catalítico del mecanismo de hidroformilación.¹⁰⁵ Este comienza con la inserción de monóxido de carbono a la esfera de coordinación del Rodio. Por lo general, esto ocurre al incubar el precatalizador en una atmósfera de CO previo al agregado del alqueno. Luego ocurre una inserción del alqueno al catalizador de rodio. El alqueno es atacado por un hidruro y posteriormente ocurre la inserción migratoria de la cadena carbonada al monóxido de carbono. En el siguiente paso, por adición oxidativa de hidrógeno se genera una especie de Rh^{+3} y posteriormente mediante una eliminación reductora se libera el aldehído y se regenera la especie de Rh^{+1} para continuar con el ciclo catalítico.



Esquema 27: Mecanismo de hidroformilación.

El esquema 28 muestra el ciclo catalítico del mecanismo de carbonilación mediante sustitución.¹⁰⁵ El ciclo comienza con una adición oxidativa del halogenuro de arilo o vinilo al catalizador de paladio. La inserción de CO a la esfera de coordinación del paladio genera la nueva especie catalítica que es capaz de permitir la migración de la cadena carbonada al CO. Luego, un ataque nucleofílico al ligando (con un alcohol, amina o carbono nucleofílico) permite la liberación del compuesto carbonílico y por eliminación reductora se regenera la especie de paladio.



Esquema 28: Mecanismo de carbonilación.

Objetivos y metodología

Objetivo general:

- Ampliar la utilización de los *cis*-ciclohexadienodiolos de origen microbiano a través de la preparación de epoxienonas quirales naturales y análogos con posible actividad biológica.

Objetivos específicos:

- Estudio de la introducción de cadenas laterales de ácido ambúico y ECH sobre derivados de *cis*-ciclohexadienodiolos.
- Preparación de análogos de ECH y ácido ambúico. Estudio de su comportamiento en reacciones de dimerización en cascada, para la obtención análogos de epoxiquinolos A, B, C, epoxitwinol A y ácido torreyánico (esquema 1).

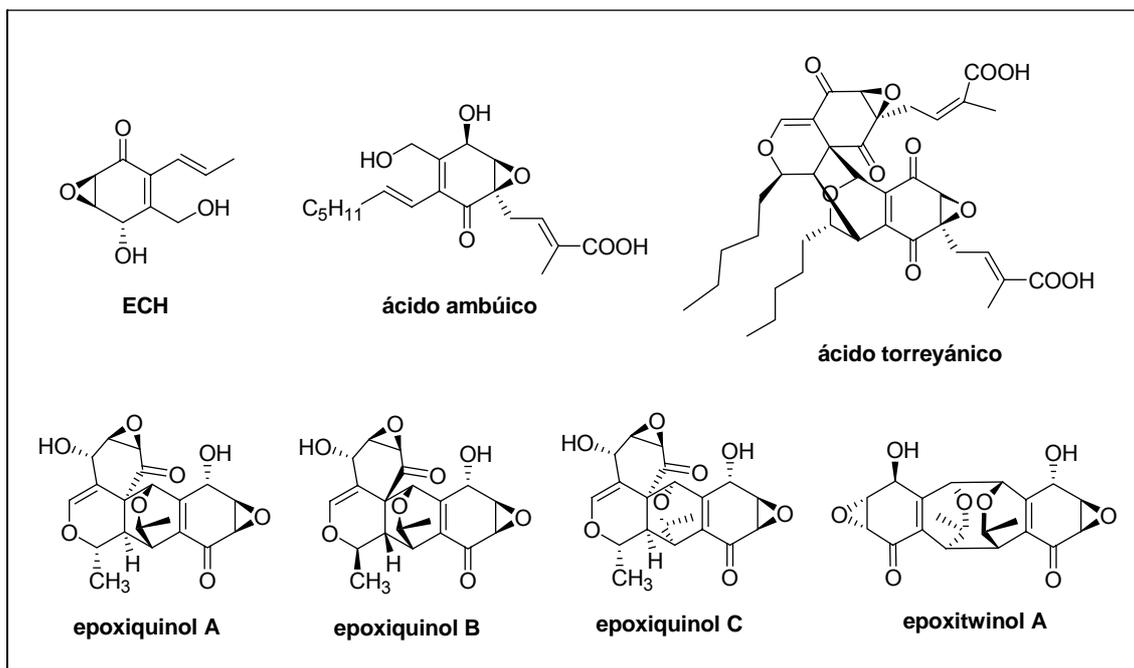
En esta propuesta se plantea la transferencia de quiralidad desde un *cis*-ciclohexadienodiol de origen microbiano hacia el núcleo central de ácido ambúico y ECH (esquema 1), así como la introducción de las cadenas laterales de los mismos. La combinación de una biotransformación que genera quiralidad asociada a enlaces carbono-oxígeno, con estrategias sintéticas de formación de enlaces carbono-carbono, constituye una muy interesante herramienta para la construcción de moléculas orgánicas, naturales y no naturales, que deban sintetizarse en forma enantioselectiva. Una metodología se complementa con la otra potenciando la fusión de estas dos estrategias desarrolladas en nuestro grupo. La primera genera los grupos funcionales oxigenados y la quiralidad, y la segunda posibilita la introducción de variantes estructurales en el esqueleto carbonado para obtener las moléculas objetivo.

Para el primer objetivo específico planteado, es decir, para la introducción de cadenas laterales de ácido ambúico, se estudiará en primer lugar la funcionalización de *cis*-ciclohexadienodiolos quirales para la instalación de la cadena con la función ácida presente en el compuesto natural. Posteriormente se estudiará la inserción de cadenas hidroximetílica y alquenílica sobre derivados funcionalizados para la síntesis total de ácido ambúico. Para la preparación del compuesto ECH homoquiral, se utilizará una metodología similar en lo que respecta a la introducción de las cadenas hidroximetílica y alquenílica.

Estas aproximaciones quimioenzimáticas a la síntesis de ECH y ácido ambúico presentan numerosas ventajas sobre las síntesis ya descritas en la literatura, al

introducir la quiralidad en una primera etapa a través de un paso de biotransformación, obteniéndose excesos enantioméricos mayores al 99%. De esta forma todos los intermediarios sintéticos son compuestos homocirales. Debido a que las moléculas blanco presentan una marcada actividad biológica, resulta relevante contar con una síntesis flexible y eficiente de las mismas para futuras evaluaciones biológicas que permitan el uso potencial de ellos y sus análogos como fármacos.

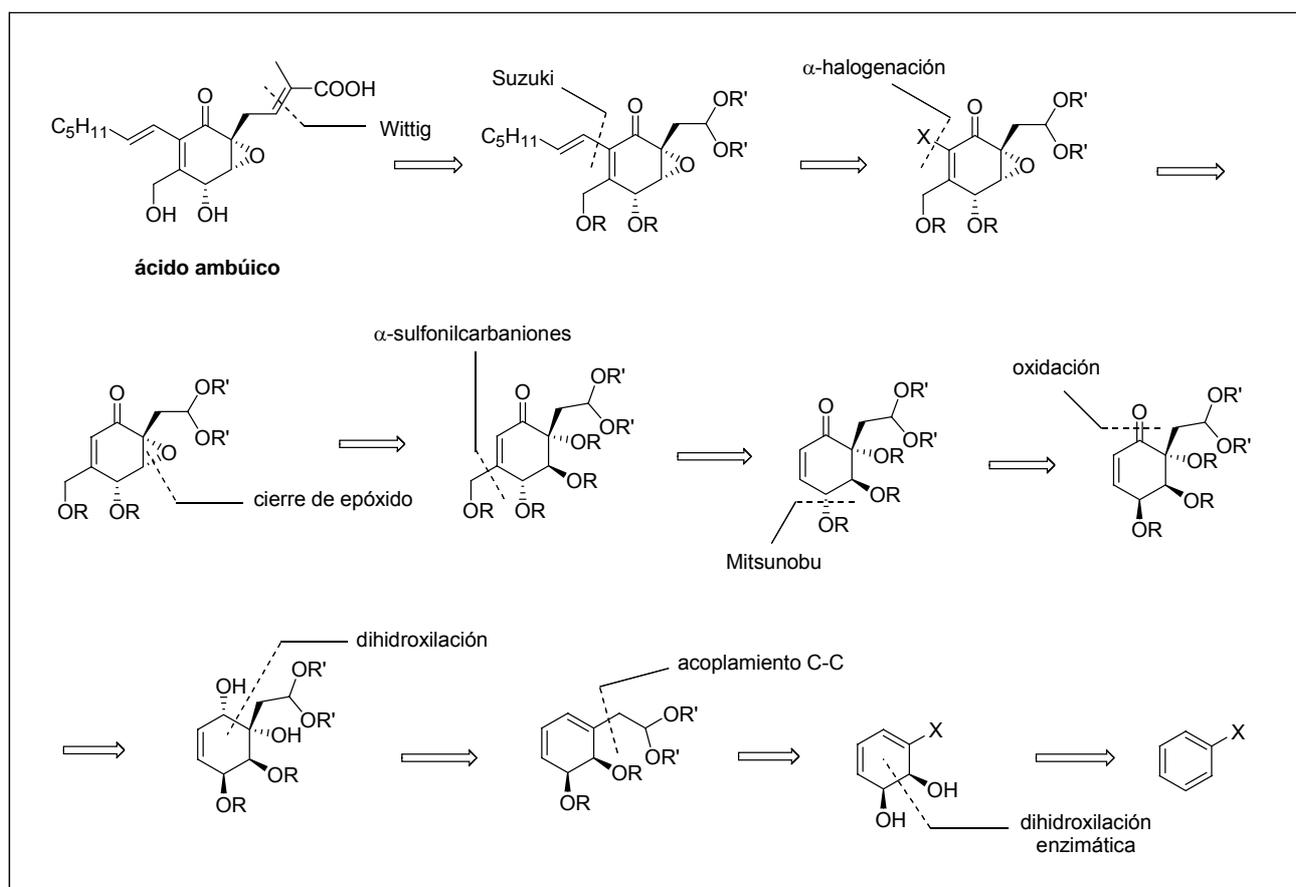
En lo que respecta al segundo objetivo específico planteado, la preparación de análogos de ECH y ácido ambúico, así como la dimerización en cascada de estas estructuras, se enfoca hacia la preparación de análogos de epoxiquinolas A, B, C, epoxitwinol A y ácido torreyánico. La dimerización oxidativa de estas nuevas estructuras permitirá profundizar los estudios realizados hasta el momento sobre el comportamiento en reacciones de dimerización de las mismas. La preparación de análogos resulta relevante con el fin de obtener nuevos compuestos con potencial actividad farmacológica. Estas estructuras permitirán futuros estudios de relación estructura-actividad que podrán aportar datos sobre los mecanismos de acción de este tipo de compuestos.



Esquema 1: Algunas epoxienonas bioactivas monoméricas y diméricas.

Metodología:

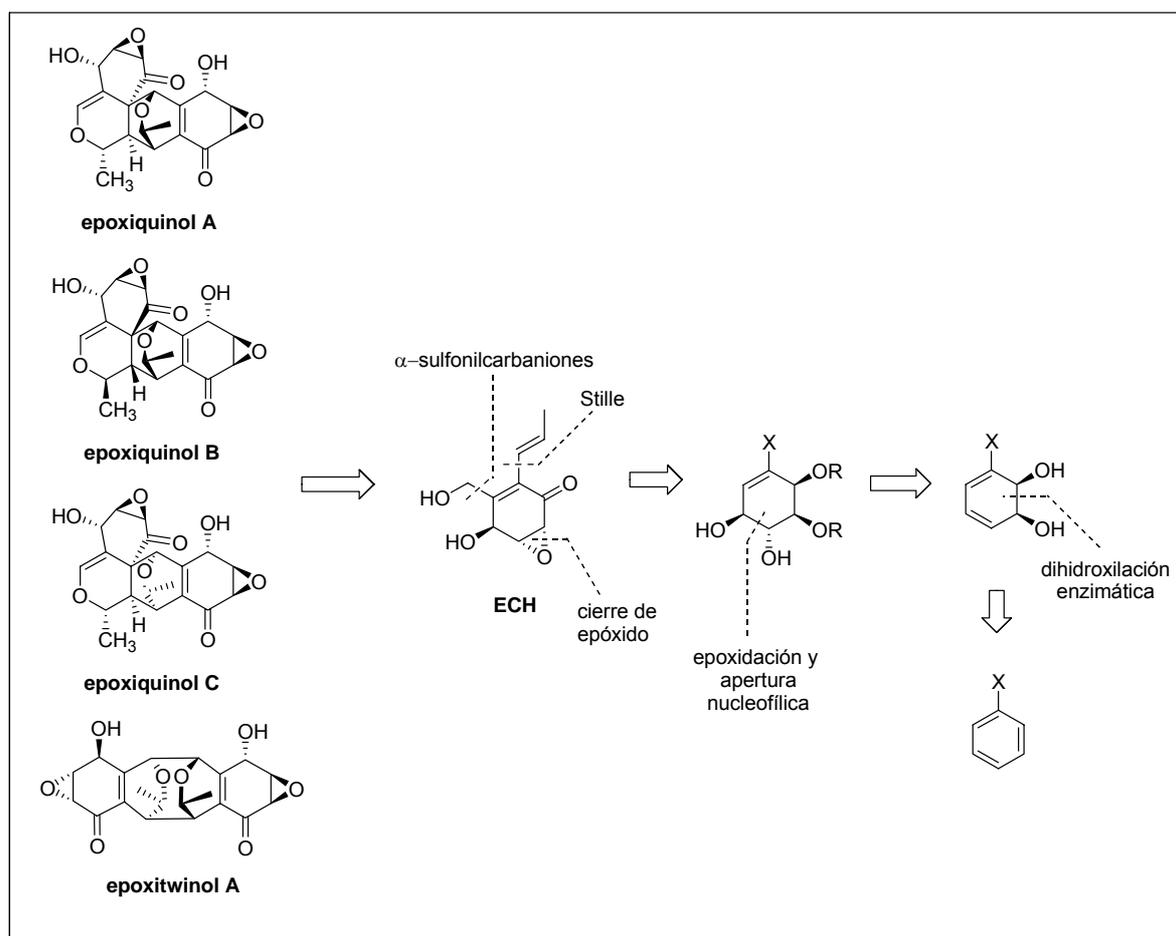
Para el primer objetivo específico nos planteamos el esquema retrosintético que se detalla a continuación (esquema 2). Nos basamos en la experiencia de nuestro grupo de investigación en el uso de sintones quirales de origen microbiológico y en funcionalización de ciclohexenonas. Transfiriendo la quiralidad desde el *cis*-ciclohexadienodiol de partida, se induce la asimetría necesaria al resto de la molécula para generar los centros estereogénicos presentes en la estructura de ácido ambúico.



Esquema 2: Análisis retrosintético para el ácido ambúico.

Este análisis retrosintético se basa en una desconexión de la cadena que soporta el ácido carboxílico, mediante una reacción de Wittig de una sal de fosonio apropiada y un aldehído enmascarado presente en una epoxienona. La desconexión de la cadena alquénica puede ser construida por una reacción de acoplamiento carbono-carbono de Suzuki entre una epoxienona α -halogenada y el correspondiente ácido borónico. Para la construcción del núcleo epoxienona se planea el cierre del anillo oxiránico por sustitución

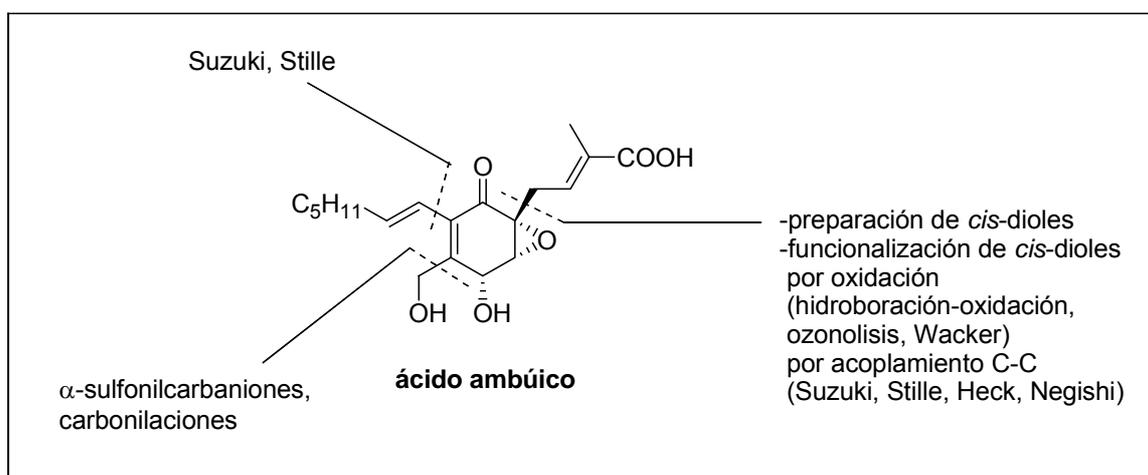
nucleofílica. Se planea insertar la cadena hidroximetílica utilizando una estrategia que involucra la formación de un α -sulfonilcarbanión en posición β de una enona en presencia del electrófilo apropiado. La inversión de la configuración del carbono alílico de esa enona puede lograrse utilizando una reacción de Mitsunobu. La enona correspondiente puede generarse a partir de una dihidroxilación y posterior oxidación del alcohol alílico. La desconexión a nivel del resto aldehído enmascarado se pretende llevar a cabo por una interconversión de grupo funcional por modificación de la cadena lateral de un *cis*-ciclohexadienodiol obtenido por biotransformación. Para la síntesis de ECH, epoxiquinol A, B, C y epoxitwinol A, nos planteamos el esquema retrosintético que se detalla a continuación, utilizando una estrategia similar a la mencionada para ácido ambúico (esquema 3).



Esquema 3: Análisis retrosintético para la preparación de epoxiquinoles A, B, C, epoxitwinol A y ECH.

La estrategia de síntesis de epoxiquinoles está basada en la formación de enlaces C-C a través de reacciones de Stille y de α -sulfonilcarbaniones, así como en la experiencia de nuestro grupo en formación de núcleos de tipo epoxienona. Las estructuras diméricas pueden generarse por una cascada biomimética a partir del monómero ECH, como se mencionó anteriormente. Este compuesto puede ser construido a partir de un tetraol derivado de un *cis*-ciclohexadienodiol. La interconversión de grupos funcionales para la formación del núcleo de epoxienona, así como la introducción de cadenas laterales hidroximetílica y alquénica como las mostradas para ácido ambúico, completan la estructura del monómero ECH homoquiral.

Para la síntesis de estos compuestos se estudiarán diversas estrategias de introducción de cadenas laterales, basándose en metodologías de formación de enlaces carbono-carbono. La combinación de estas estrategias con la experiencia de nuestro grupo en preparación de núcleos de tipo epoxienona permiten nuevas aproximaciones a la síntesis de epoxienonas complejas. En el esquema 4 se ejemplifican las metodologías de inserción de cadenas laterales a emplear para el caso de ácido ambúico.

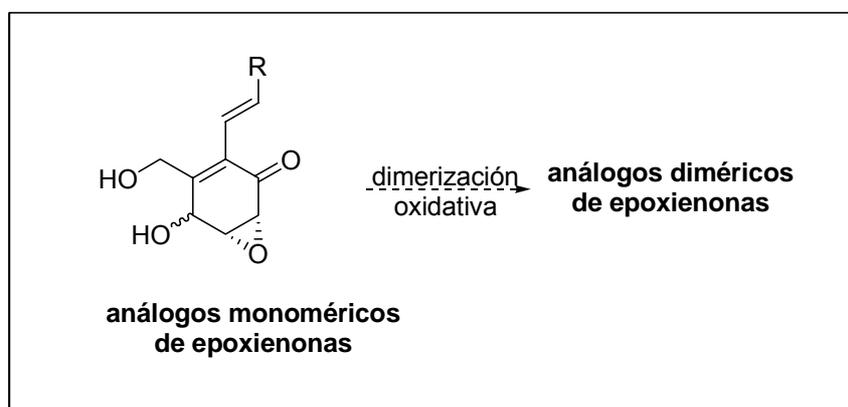


Esquema 4: Metodologías de introducción de cadenas laterales sobre ácido ambúico.

En lo que respecta a la introducción de la cadena que soporta al grupo funcional ácido carboxílico, se estudiará la viabilidad de preparación de nuevos *cis*-ciclohexadienodiolos con cadena lateral apropiada en C3 para utilizar como sintones de partida. De igual manera se estudiará la funcionalización de *cis*-dioles obtenidos en nuestro laboratorio. Por ejemplo, por reacciones de oxidación del *cis*-ciclohexadienodiol obtenido por biotransformación de estireno se plantea generar nuevos *cis*-dioles con una función

oxigenada apropiada. Para ello se estudiarán reacciones de oxidación del doble enlace vinílico. Otra estrategia consiste en la aplicación de metodologías de acoplamiento carbono-carbono catalizadas por paladio sobre *cis*-3-halociclohexadienodiolos para instalar en C3 el precursor de la cadena que contiene la función ácido carboxílico. Para ello se estudiarán reacciones de tipo Suzuki, Stille, Heck y Negishi. Para la introducción de la cadena hidroximetílica se estudiará la metodología de formación de enlaces carbono-carbono a través de la formación de α -sulfonilcarbaniones sobre enonas. También se estudiarán reacciones de carbonilación sobre derivados de *cis*-ciclohexadienodiolos para la introducción de una función carbonílica precursora de la cadena hidroximetílica. En lo que respecta a la introducción de la cadena alquenílica se utilizarán reacciones de acoplamiento mediadas por paladio de tipo Stille y Suzuki sobre α -haloenonas.

Las metodologías de síntesis planteadas son lo suficientemente versátiles como para realizar variaciones estructurales tanto a nivel de sus cadenas laterales como de sus grupos funcionales, para la preparación de análogos. Como posibles variaciones estructurales sobre el compuesto ECH y ácido ambúico, proponemos la preparación de estructuras simplificadas con cadenas alquenílicas de diferente largo (esquema 5).



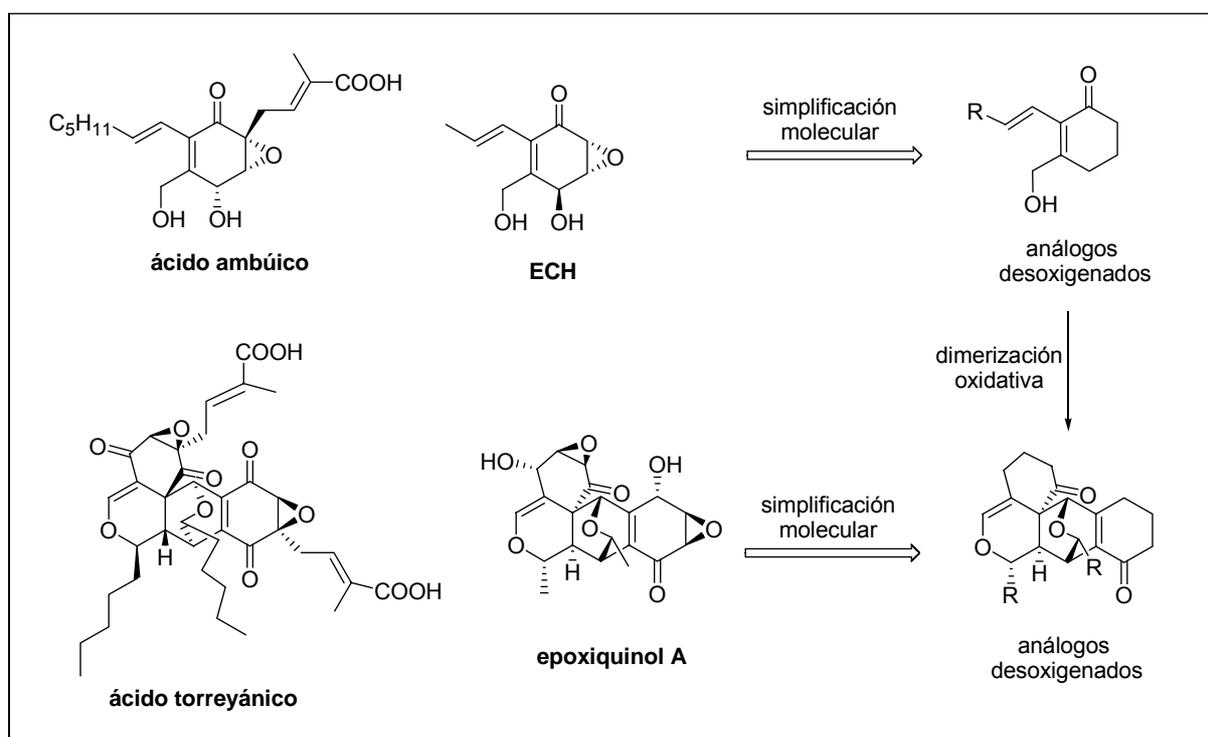
Esquema 5: Dimerización oxidativa para la preparación de análogos de epoxienonas.

Resultados y discusión

1.1. Preparación de análogos desoxigenados de ácido ambúico y epoxiquinoles

Como primera aproximación a las síntesis propuestas se diseñaron simplificaciones moleculares de las estructuras objetivo para ensayar la introducción de cadenas laterales de manera de obtener análogos simplificados de epoxienonas y optimizar la metodología diseñada.

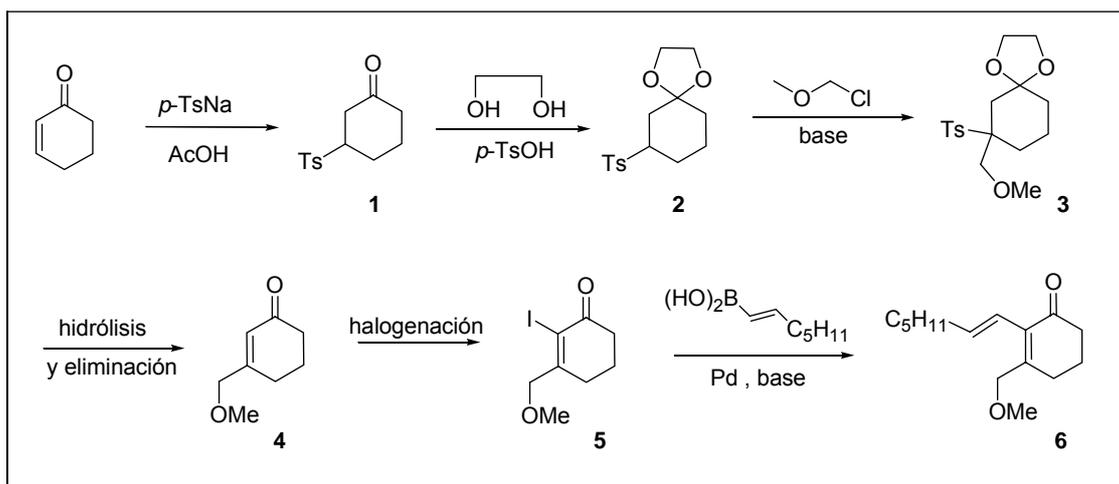
El esquema 1 muestra las simplificaciones propuestas de ácido ambúico y ECH para la obtención de monómeros desoxigenados, así como de ácido torreyánico y epoxiquinoles, para obtener dímeros desoxigenados.



Esquema 1: Simplificación molecular de ácido ambúico, ECH y compuestos relacionados.

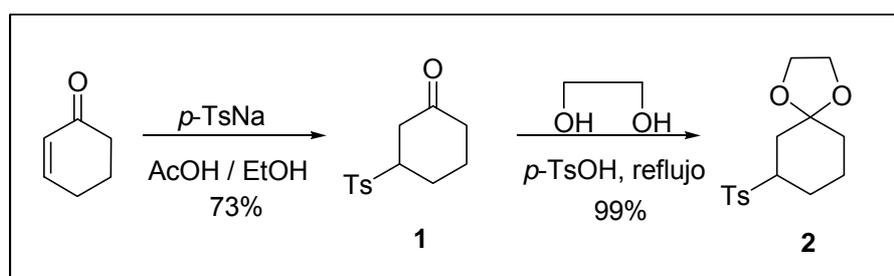
Como primera aproximación a la síntesis de ácido ambúico se ensaya la introducción de cadenas laterales hidroximetílica y alquenílica sobre ciclohexenona. La síntesis propuesta para la estructura modelo **6** (esquema 2), consta de seis etapas. En las cuatro primeras, se plantea la síntesis de 3-metoximetilciclohexenona (**4**) utilizando la química de los α -sulfonilcarbaniones. La estrategia sintética se basa en una adición 1,4 de *p*-toluensulfonato de sodio para la formación de un α -sulfonilcarbanión mediante una base

fuerte, seguida de la adición del electrófilo apropiado.^{103,106-108} Esta estrategia ha sido utilizada con éxito en nuestro laboratorio sobre 3-alkilhidroxiciclohexenonas para la preparación de prelunularina.^{103,104,109} En las etapas siguientes se plantea la obtención del derivado alquilado **6**, a través de una α -halogenación seguida de un acoplamiento C-C tipo Suzuki.¹¹⁰



Esquema 2: Estrategia de inserción de cadena hidroximetílica y alquenílica sobre ciclohexenona para la preparación de **6**.

Para la introducción del precursor de la cadena hidroximetílica se derivatiza la posición β del carbonilo α,β -insaturado mediante la adición de tipo Michael de un sulfinato. Para esto se utiliza *p*-toluensulfinato de sodio en medio ácido y ciclohexenona como sustrato aceptor, obteniéndose como producto el compuesto **1** con un rendimiento del 73%. Luego se realiza la protección del carbonilo con etilenglicol en medio ácido, para evitar futuras reacciones secundarias, disminuyendo la acidez de los hidrógenos en posición α a la cetona. Se obtiene **2** con un 99% de rendimiento y suficiente pureza como para ser usado en la etapa siguiente sin requerir una purificación cromatográfica (esquema 3).



Esquema 3: Adición de *p*-TsNa sobre ciclohexenona y protección de la cetona con etilenglicol.

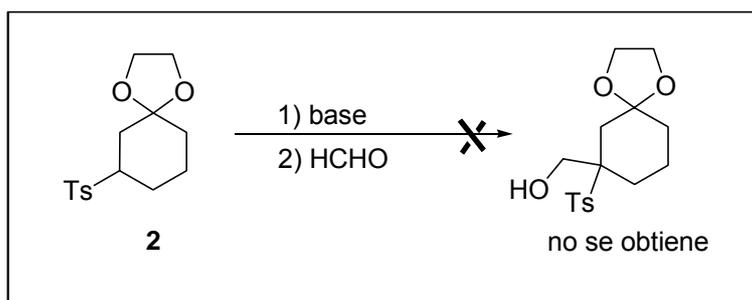
El compuesto **2** en medio básico resulta ser un excelente nucleófilo, ya que se puede formar un carbanión contiguo al grupo sulfonilo, pudiéndose adicionar electrófilos sobre el carbono β del sistema α,β -insaturado original. Por lo tanto, sobre el compuesto **2** se ensayan varias condiciones para la hidroximetilación o metoximetilación (tabla 1).

entrada	disolvente	reactivo	base	T (°C)	t (hs.)	resultado (rend.)
1	H ₂ O	HCHO 40% ac. (50 eq.)	NaOH 20% ac. (8 eq.)	reflujo	3	No hay reacción
2	THF	(CHO) _n (1 eq.)	<i>n</i> -BuLi (1.7 eq.)	0 – T. A.	2	No hay reacción
3	THF	(CHO) _n (2 eq.) Yb(OTf) ₃ [†]	<i>n</i> -BuLi (1.7 eq.)	0 – T. A.	3	No hay reacción
4	dibutiléter	(CHO) _n (1.2 eq.)	K ₂ CO ₃ (1.2 eq.) / 18-corona-6 [†]	reflujo	2.5	No hay reacción
5	-	Clorometilmetiléter (1.2 eq.)	DIPEA	reflujo	3	No hay reacción
6	THF	Clorometilmetiléter (1.2 eq.)	<i>t</i> -BuLi (2 eq.)	T. A.	2	No hay reacción
7	<i>i</i> -PrOH	Clorometilmetiléter (1.2 eq.)	<i>t</i> -BuOK (2 eq.)	reflujo	2	No hay reacción
8	THF	Clorometilmetiléter (4 eq.)	<i>n</i> -BuLi (3 eq.)	T. A.	2	3 (60%)

[†]cantidades catalíticas

Tabla 1: Condiciones ensayadas para la hidroximetilación y metoximetilación de **2**.

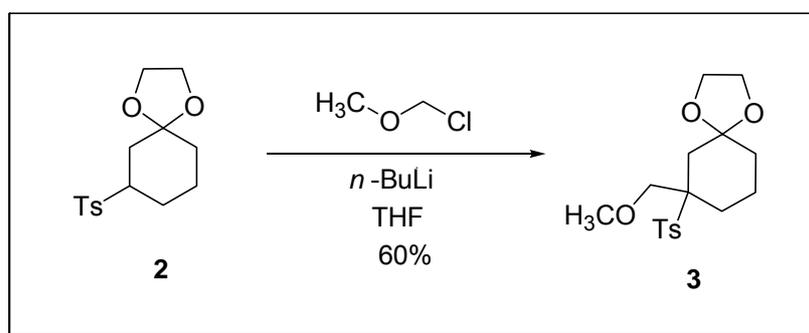
Las reacciones ensayadas que involucran formaldehído como electrófilo (tabla 1, entradas 1-4) no conducen al producto esperado, recuperándose el material de partida y obteniéndose en algunos casos productos de polimerización de formaldehído (esquema 4).



Esquema 4: Hidroximetilación de **2** con formaldehído.

Como recurso para insertar el precursor de la cadena hidroximetílica sobre **2** se varían las condiciones de reacción, utilizando clorometilmetiléter como electrófilo y diferentes bases para obtener el carbanión correspondiente, según se detalla en la tabla 1 (entradas 5-8).

El producto **3** se obtiene con un 60% de rendimiento al utilizar *n*-butillitio y clorometilmetiléter como electrófilo, ambos en exceso. La descomposición del clorometilmetiléter puede generar un medio ácido que es contrarrestado con un exceso de base (esquema 5).

**Esquema 5:** Hidroximetilación de **2** con clorometilmetiléter.

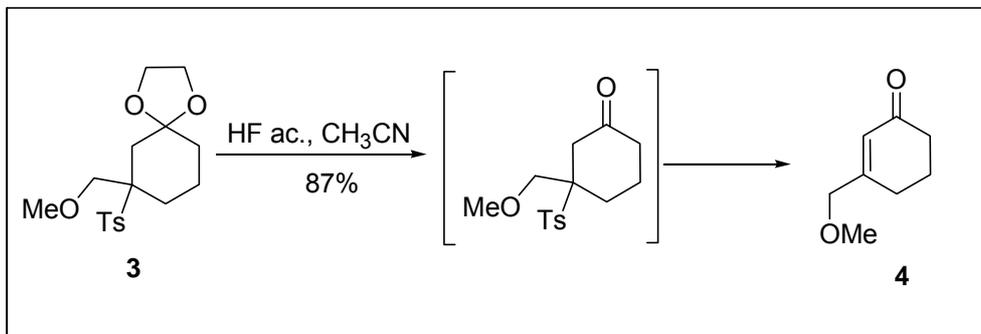
Para la hidrólisis del cetal **3** se ensayan las condiciones¹¹¹ detalladas en la tabla 2.

Entrada	disolvente	ácido	T (°C)	t (hs)	resultado (rend.)
1	H ₂ O	AcOH 50% ac.	T.A - 50	4	No hay reacción
2	MeOH	HClO ₄ 60% ac. (2 eq.)	0 - T.A.	5	Descomposición
3	H ₂ O	HCl 5% ac. (3 eq.)	0 - T.A.	2	Descomposición
4	MeOH/H ₂ O	Resina ácida Dowex 50	20	20	No hay reacción
5	MeOH/H ₂ O	Resina ácida Dowex 50	50	9	4 (13%)
6	Acetona/ H ₂ O	PPTS (1 eq.)	reflujo	17	4 (17%)
7	CH ₃ CN	HF 48% ac. (1 eq.)	0 - T.A.	4	4 (87%)

Tabla 2: Condiciones ensayadas para la hidrólisis de **3**.

En algunas condiciones ácidas se da la hidrólisis del cetal simultáneamente con la eliminación del ácido *p*-toluensulfínico (tabla 2, entradas 5-7). Esta observación ha sido

reportada con anterioridad para casos similares en la literatura.¹⁰⁶ Por desprotección del cetal se regenera la cetona, ocurriendo en ese medio la eliminación de ácido *p*-toluensulfínico y de esta manera la restitución el doble enlace original (esquema 6).



Esquema 6: Hidrólisis y eliminación del cetal **3**.

La reacción con ácido fluorhídrico para dar **4**¹¹² transcurre con un rendimiento de 87% (tabla 2, entrada 7).

En el espectro ¹H RMN del compuesto **4** (figura 1), se observa la señal en 6.10 ppm correspondiente al protón olefínico, lo cual indica la restitución del doble enlace. Las señales en 4.03 y 3.40 ppm indican la presencia de la cadena metoximetílica.

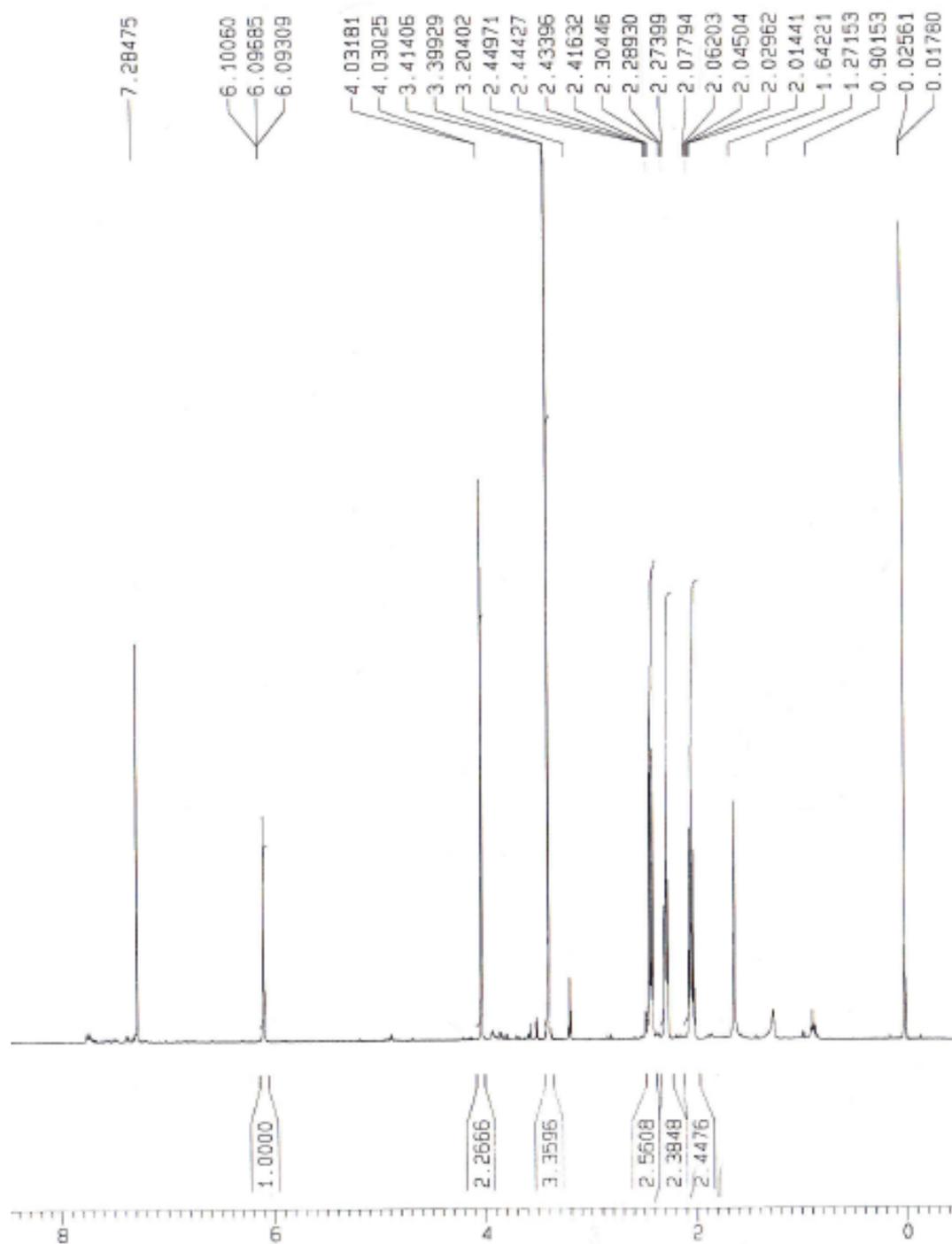


Figura 1: Espectro de ^1H RMN del compuesto **4**.

En el espectro ^{13}C RMN del compuesto **4** (figura 2), se aprecian las señales en 199.8, 161.5 y 125.3 ppm correspondientes a los carbonos del sistema enona, así como las señales en 74.9 y 59.1 ppm de los carbonos de la cadena metoximetílica.

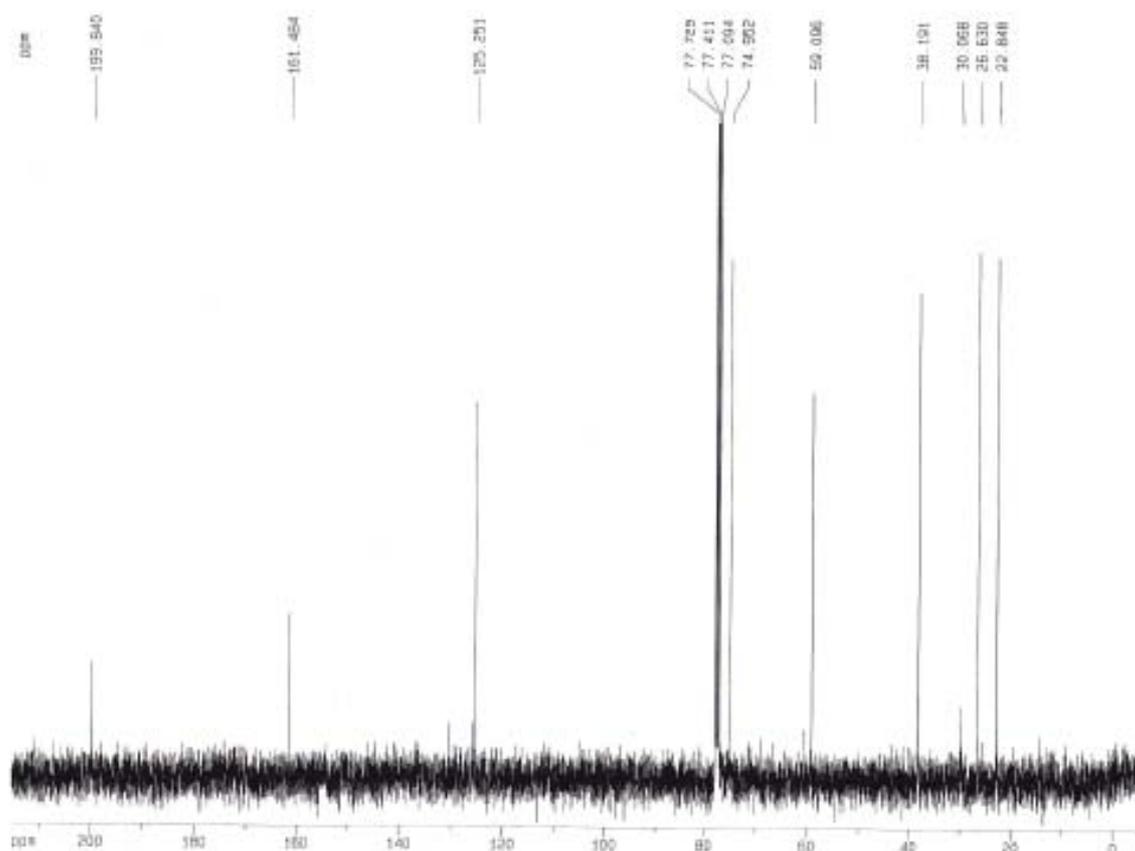
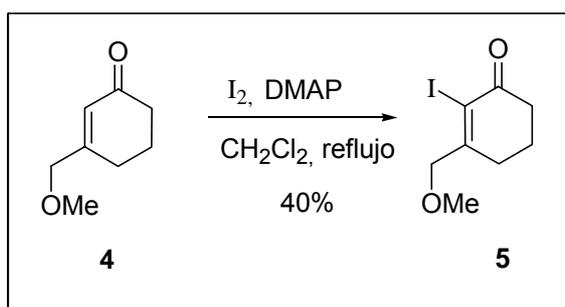


Figura 2: Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **4**.

La reacción de adición-eliminación de iodo en presencia de DMAP¹¹³ sobre **4**, transcurre con un rendimiento de 40% (esquema 7).

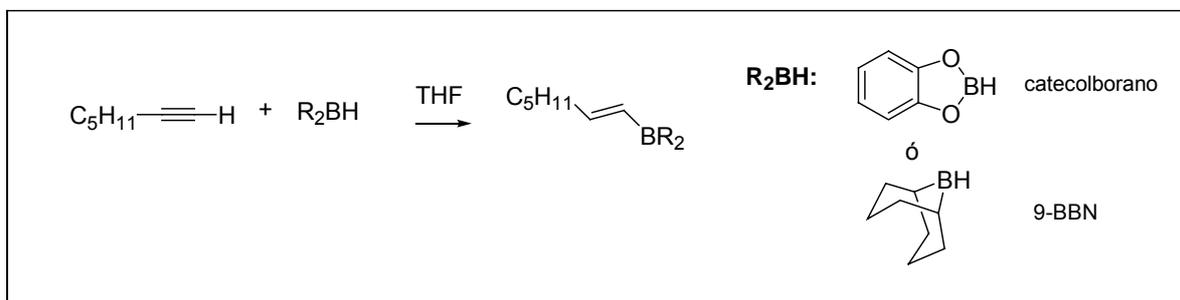


Esquema 7: Halogenación de **4**.

Como recurso para mejorar el rendimiento de la halogenación se varía la base. La utilización de *tert*-butóxido de potasio no conduce al producto esperado.

Para la inserción de la cadena alquénica se aplica la metodología de Suzuki¹¹⁰ de acoplamiento C-C entre el compuesto halogenado **5** y un organoborado derivado de 1-

heptino. Para la hidroboración de 1-heptino (esquema 8) se ensayan varias condiciones que se resumen en la tabla 3.

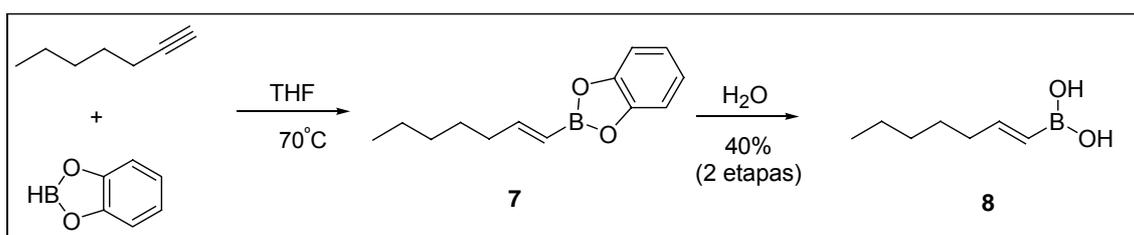


Esquema 8: Hidroboración de 1-heptino.

organoborado (R_2BH)	disolvente	T ($^{\circ}C$)	t (hs.)	resultado (rend.)
9-BBN (1 eq.)	THF	25	6	No hay reacción
9-BBN (2 eq.)	THF	reflujo	9	No hay reacción
catecolborano	THF	70	5	8 (40%)

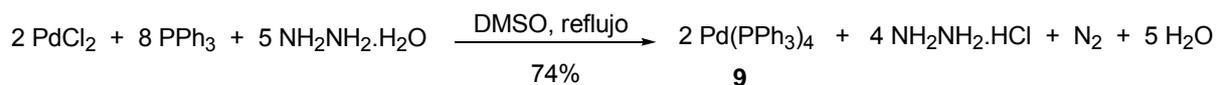
Tabla 3: Condiciones ensayadas para la hidroboración de 1-heptino.

Los ensayos realizados utilizando 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN)¹¹⁴ como agente de hidroboración, no conducen al compuesto esperado. Al utilizar catecolborano¹¹⁵ se obtiene el producto de hidroboración, el cual es hidrolizado para obtener el ácido borónico **8** con un rendimiento de 40% en las dos etapas (esquema 9).



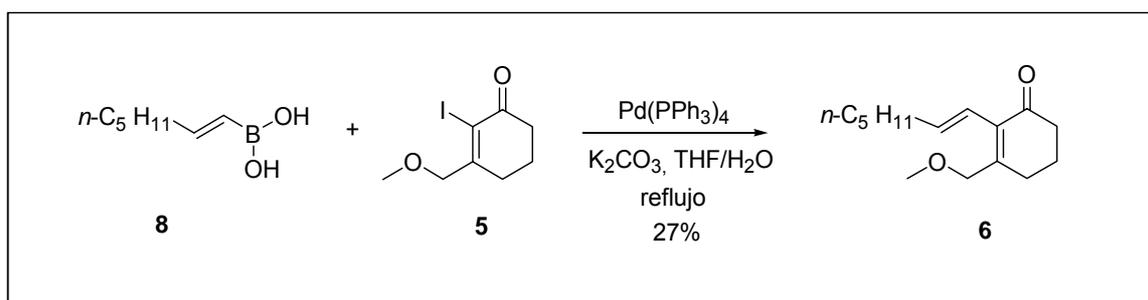
Esquema 9: Hidroboración de 1-heptino con catecolborano.

Para llevar a cabo el acople de Suzuki también es necesario sintetizar el catalizador de paladio adecuado. La preparación de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)¹¹⁶ (**9**) se realiza a partir de cloruro de paladio y trifenilfosfina según el esquema 10, obteniéndose un 74% de rendimiento.



Esquema 10: Síntesis de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0).

Una vez sintetizado el ácido borónico **8**, se ensaya su acople con el compuesto halogenado **5**, en condiciones de Suzuki (esquema 11).



Esquema 11: Acoplamiento de Suzuki entre el ácido borónico **8** y el halogenado **5**.

La reacción se lleva a cabo dando el producto **6** con un rendimiento de 27%.

En el espectro ^1H RMN del compuesto **6** (figura 3), se observa la aparición de las señales en 6.08 y 5.72 ppm correspondientes a los protones olefínicos de la cadena alquénica, así como las señales en 4.20 y 3.34 ppm correspondientes a la cadena metoximetílica. La constante de acoplamiento entre las señales de protones olefínicos es de 15.9 Hz confirmando la disposición *trans* de los mismos.

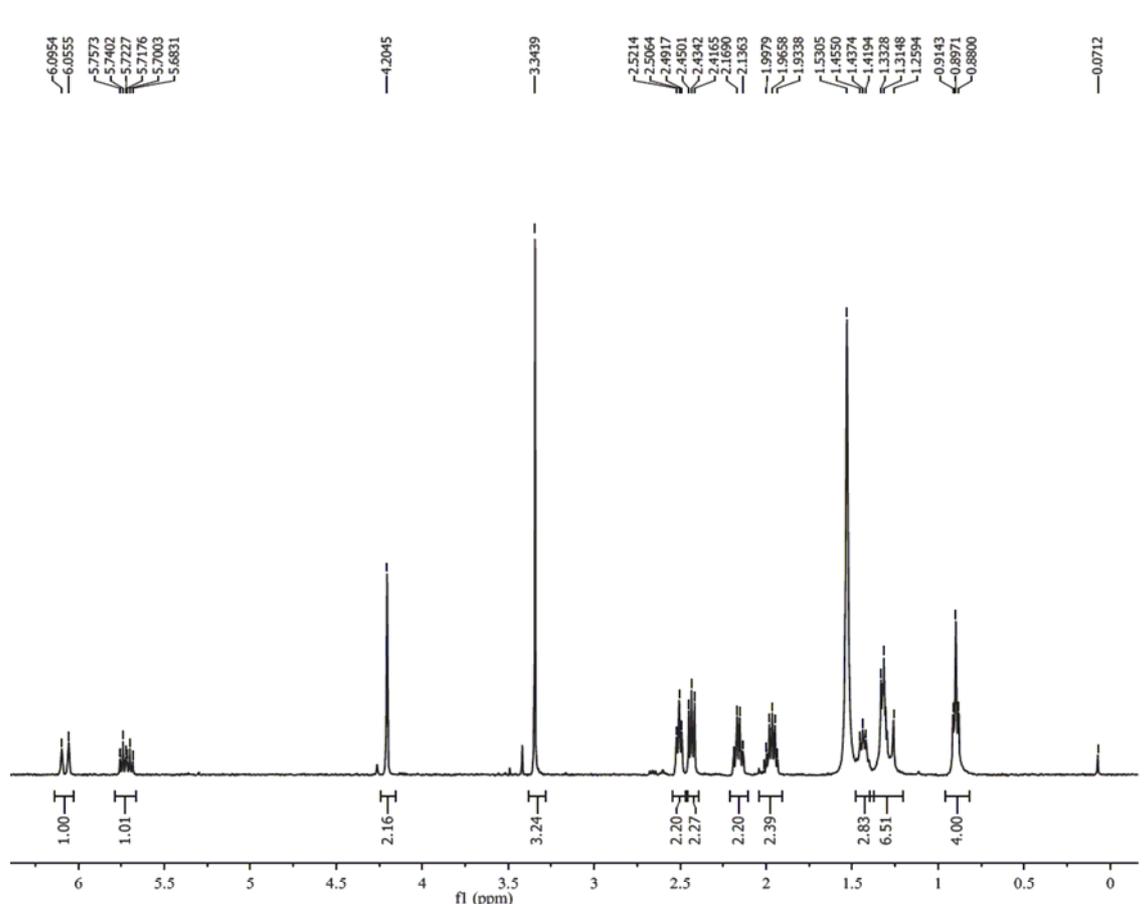
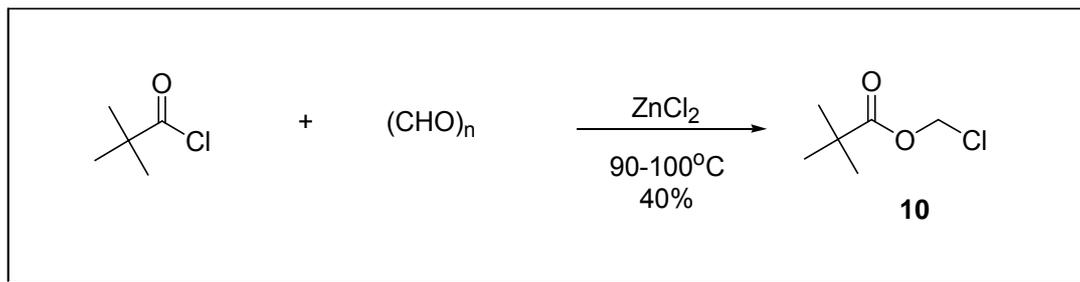


Figura 3: Espectro de ^1H RMN del compuesto **6**.

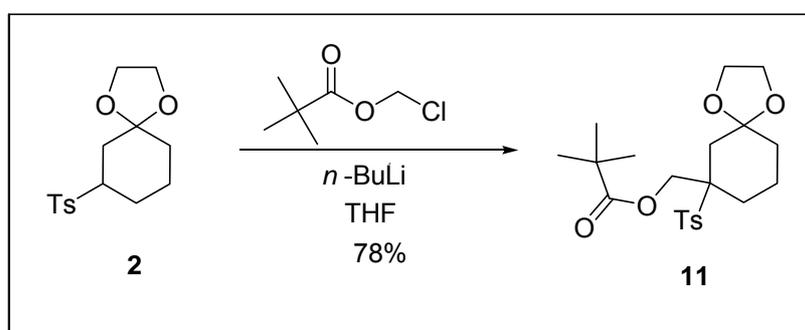
De esta manera se obtiene un análogo desoxigenado de ácido ambúico conteniendo la cadena lateral alquénica del producto natural y una cadena metoximetílica en lugar de la hidroximetílica.

Para estudiar la dimerización oxidativa de este tipo de análogos desoxigenados, se reemplaza el electrófilo a utilizar en la etapa de funcionalización del carbono en posición β al carbonilo, de manera de introducir un precursor que fácilmente pueda ser transformado en un grupo hidroximetilo en etapas finales. Para ello se prepara pivalato de clorometilo¹¹⁷ según el esquema 12, partiendo de cloruro de pivaloilo y paraformaldehído, obteniéndose **10** con un 40% de rendimiento.



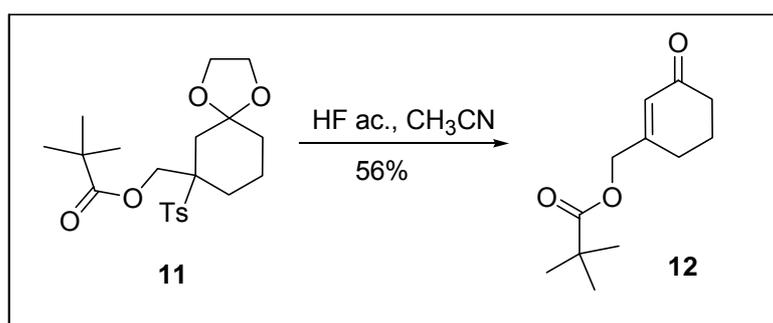
Esquema 12: Síntesis de pivalato de clorometilo.

El compuesto **2** fue tratado con *n*-butillitio y pivalato de clorometilo para dar el compuesto **11** con un 78% de rendimiento.



Esquema 13: Alquilación de **2** con pivalato de clorometilo.

En medio ácido se ensaya la hidrólisis del cetal que transcurre simultáneamente con la eliminación del ácido *p*-toluensulfínico como en el caso anterior, obteniéndose el compuesto **12** con un rendimiento de 56%.



Esquema 14: Hidrólisis del cetal y eliminación de ácido *p*-toluensulfínico.

En el espectro ¹H RMN del compuesto **12** (figura 4), se observa la señal en 6.00 ppm correspondiente al protón olefínico, lo cual indica la restitución del doble enlace. Las señales en 4.65 y 1.22 ppm indican la presencia de la cadena que contiene al éster piválico.

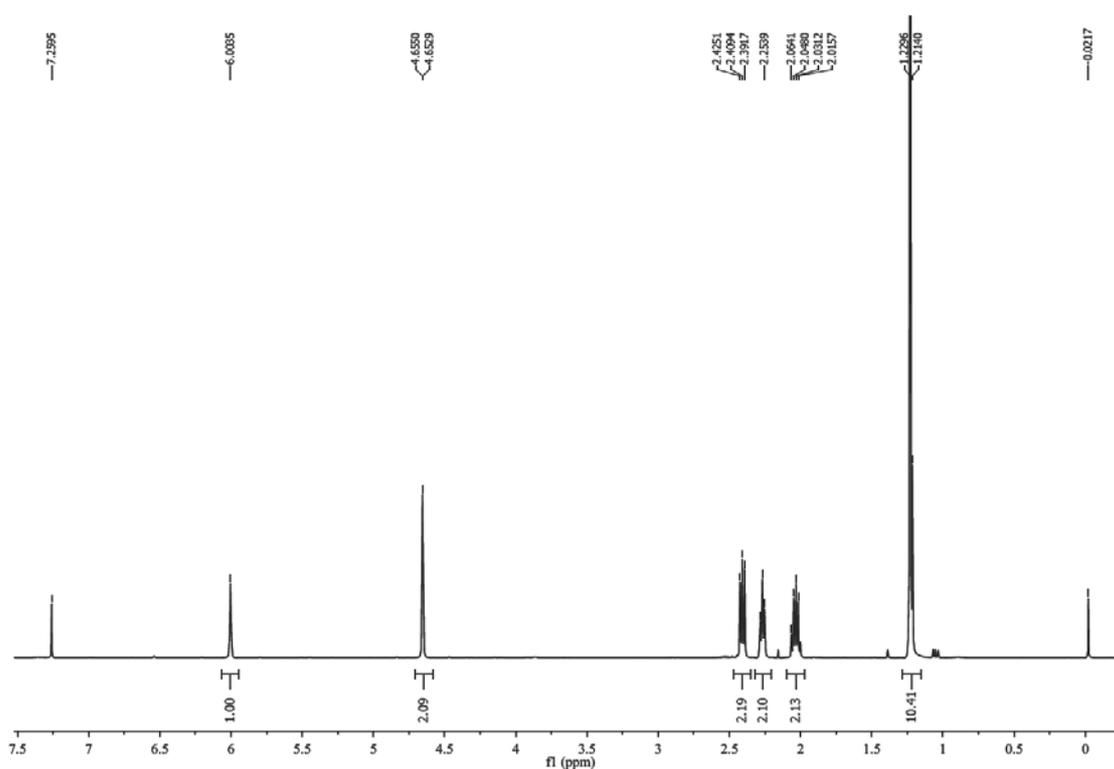


Figura 4: Espectro de ^1H RMN del compuesto **12**.

En el espectro ^{13}C RMN del compuesto **12** (figura 5), se aprecian las señales en 199.2, 158.9 y 124.2 ppm correspondientes a los carbonos del sistema enona, así como las señales en 177.8, 64.8, 38.9 y 27.1 ppm de los carbonos de la cadena que contiene al éster piválico.

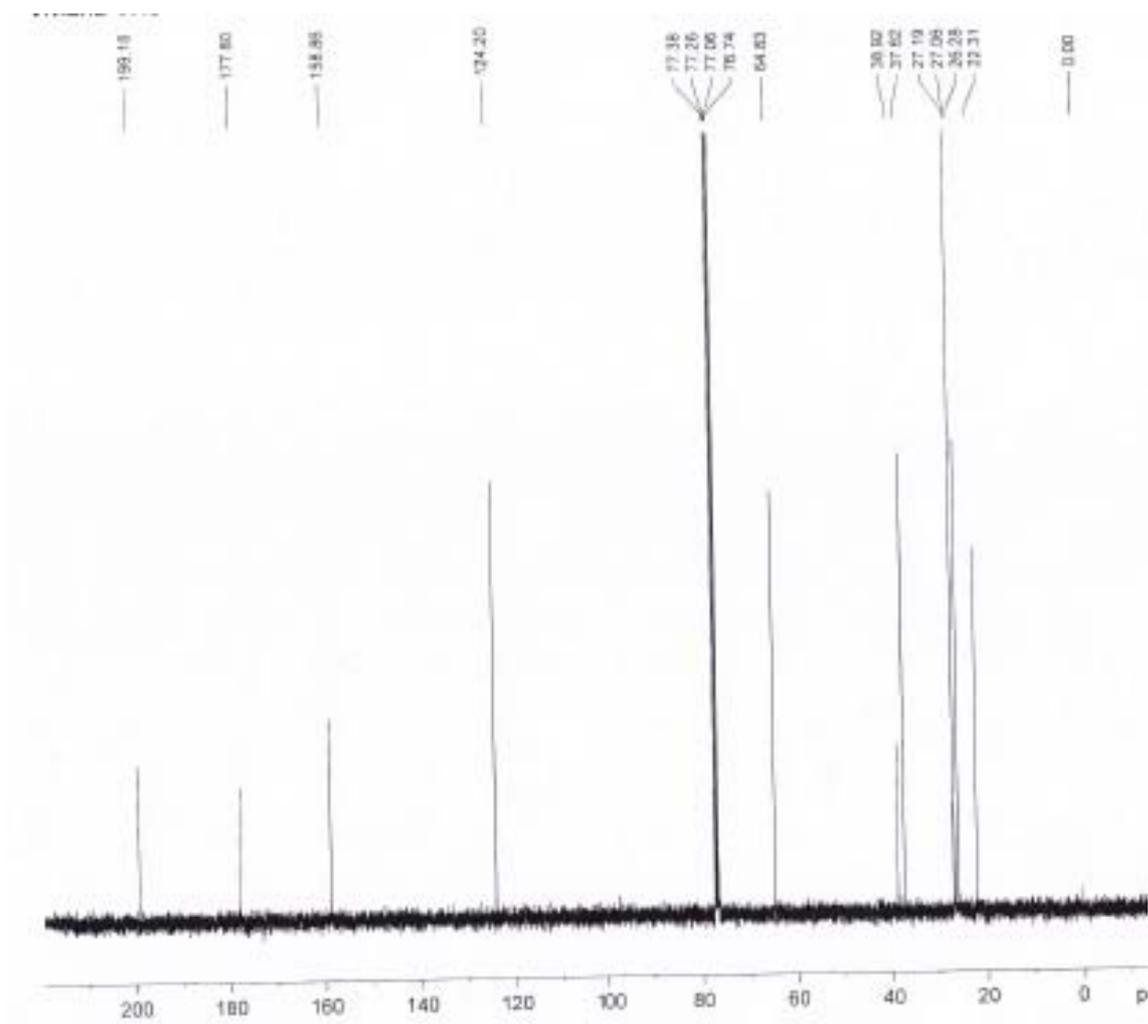
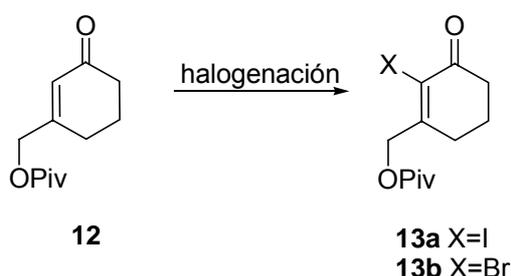


Figura 5: Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 12.

La reacción de halogenación fue ensayada en diversas condiciones y se muestra en la tabla 4.



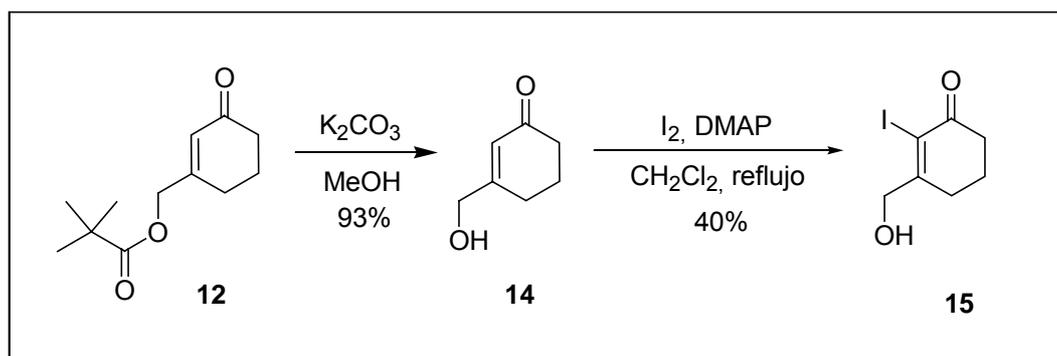
entrada	condiciones	resultado (rendimiento)
1	I ₂ , DMAP, CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 12hs.	13a (5%)
2	difenildiselenuro.I ₂ , Py, THF, reflujo, 12hs.	mezcla de productos 13a (trazas)
3	Br ₂ , difenildiselenuro, Py, THF, reflujo, 12hs.	mezcla de productos 13b (trazas)
4	Br ₂ , NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 12hs.	13b (trazas)
5	I ₂ , DMAP, CH ₂ Cl ₂ , BHT, oscuridad, reflujo, 12hs.	13a (trazas)
6	I ₂ , diacetoxiodobenceno, Py, CH ₂ Cl ₂ , reflujo, 12hs.	13a (trazas)

Tabla 4: Condiciones de halogenación ensayadas sobre el compuesto **12**.

La adición-eliminación de iodo en presencia de DMAP transcurre con un rendimiento de 5% (entrada 1). Al utilizar halogenuros de fenilselenio¹¹⁸ (entradas 2 y 3) se obtiene una mezcla de productos dentro de los cuales se encontraba el producto de interés en cantidades muy pequeñas. A través del análisis de los espectros de ¹H RMN de los productos aislados se evidencia la presencia de fenilselenio formando parte de la enona en algunos de los productos. Las condiciones clásicas de α-bromación (entrada 4)⁴⁵ tampoco dan buenos resultados ya que se obtienen solo trazas del compuesto **13b**. El uso de BHT⁴² para evitar posibles reacciones secundarias de tipo radicalarias tampoco

resulta en una mejora en el rendimiento (entrada 5). Lo mismo sucede con el uso de diacetoxiidobenceno¹¹⁹ (entrada 6).

Teniendo en cuenta que el impedimento estérico del éster piválico sobre el doble enlace podría estar jugando un rol importante en el transcurso de la reacción, se procede a la desprotección del mismo para luego ensayar la halogenación (esquema 15).



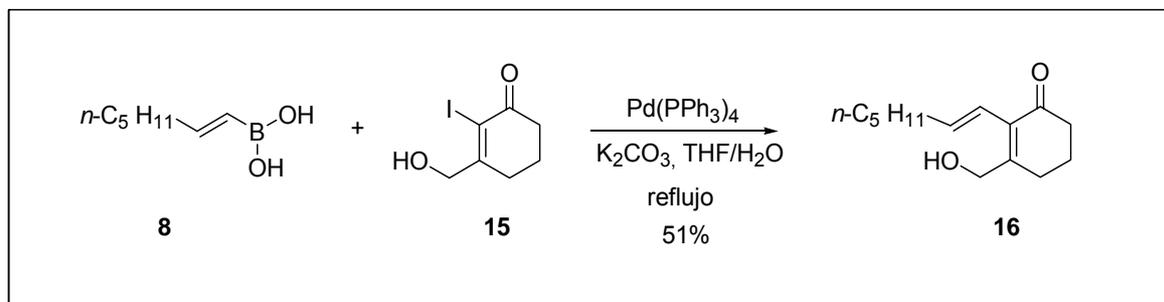
Esquema 15: Desprotección de **12** y halogenación de **14**.

La desprotección del alcohol hidroximetílico permite la obtención del compuesto **14**¹²⁰ con un rendimiento de 93%, el cual se somete a condiciones de α -iodación obteniéndose **15** con un rendimiento de 40%. Este rendimiento se intenta optimizar variando el disolvente, la base y la fuente de halógeno y los resultados se muestran en la tabla 5. Utilizando CCl_4 como disolvente (entradas 2-4) para aumentar la temperatura de reflujo de la mezcla, pero no se obtiene el compuesto esperado. Lo mismo ocurre al utilizar DMF como disolvente (entrada 5) o bromo y trietilamina (entrada 6).

entrada	condiciones	resultado (rendimiento)
1	I_2 , DMAP, CH_2Cl_2 , reflujo, 12hs.	15 (40%)
2	I_2 , DMAP, CCl_4 , reflujo, 8hs.	No hay reacción
3	Br_2 , DMAP, CCl_4 , reflujo, 12hs.	No hay reacción
4	Br_2 , CCl_4 , reflujo, 12hs.	No hay reacción
5	I_2 , DMAP, DMF, 100°C , 12hs.	No hay reacción
6	Br_2 , NEt_3 , CH_2Cl_2 , reflujo, 12hs.	No hay reacción

Tabla 5: Condiciones de reacción ensayadas para la halogenación de **14**.

Para la inserción de la cadena alquénica se utiliza la reacción de Suzuki entre el compuesto halogenado **15** y el ácido heptenilborónico, obteniéndose **16** con un rendimiento de 51% (esquema 16).



Esquema 16: Acoplamiento de Suzuki entre el ácido borónico **8** y el halogenado **15**.

En el espectro ^1H RMN del compuesto **16** (figura 6), se observa la aparición de las señales en 6.09 y 5.71 ppm correspondientes a los protones olefínicos de la cadena alquénica, así como la señal en 4.46 ppm correspondiente a la cadena hidroximetílica. La constante de acoplamiento entre las dos señales de protones olefínicos de 16.0 Hz confirma la disposición *trans* de los mismos.

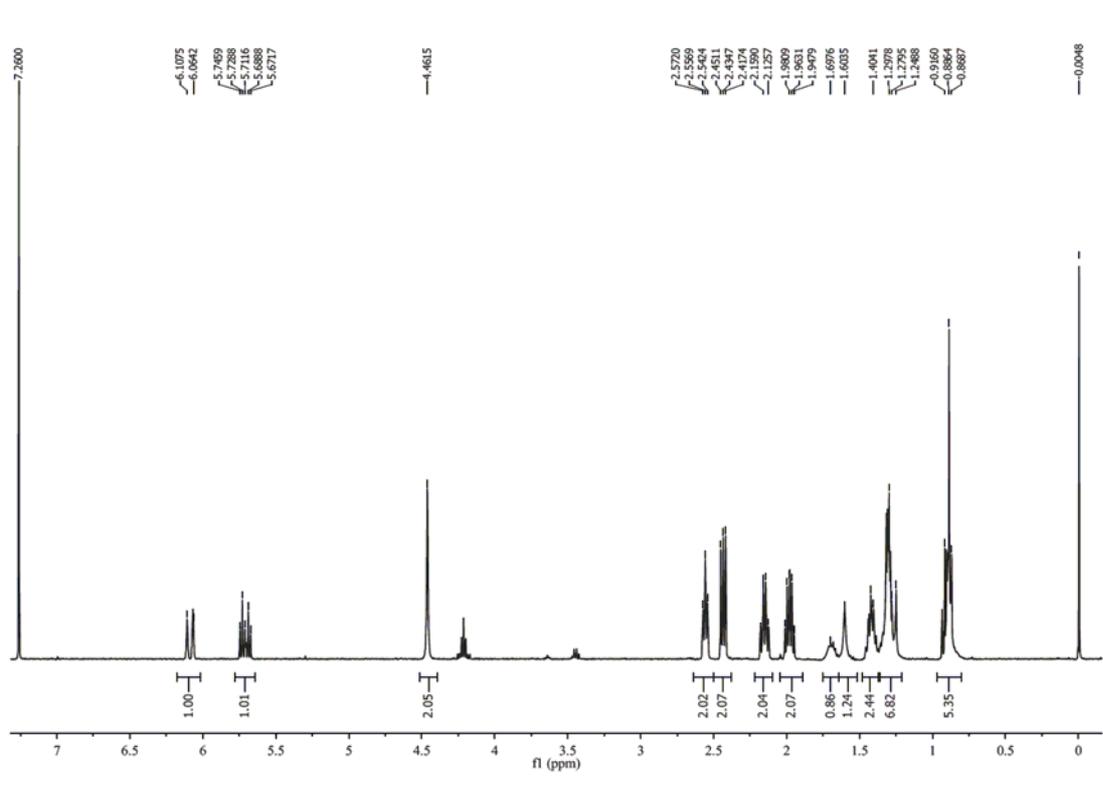


Figura 6: Espectro de ^1H RMN del compuesto **16**.

En el espectro ^{13}C RMN del compuesto **16** (figura 7), se evidencia la señal en 198.9 ppm correspondiente a la función carbonilo, así como la aparición de las señales en 137.6 y 121.3 ppm correspondientes a los carbonos olefínicos de la cadena alquénica. También se observa la señal en 62.9 ppm correspondiente a la cadena hidroximetílica.

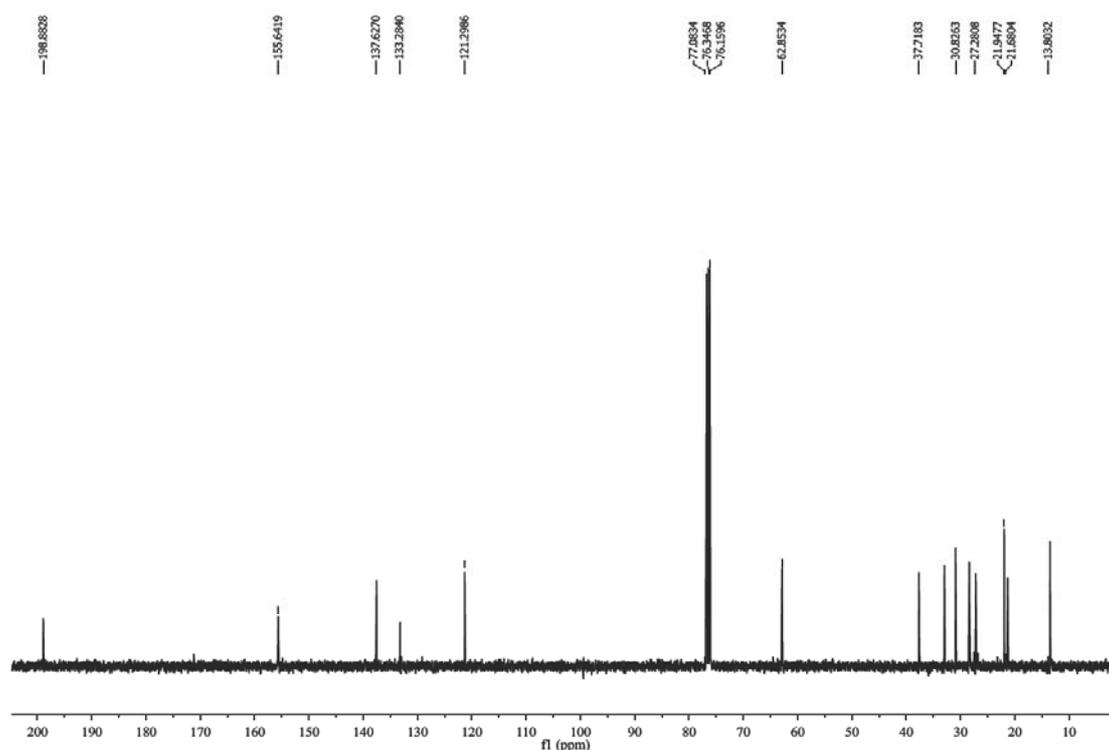
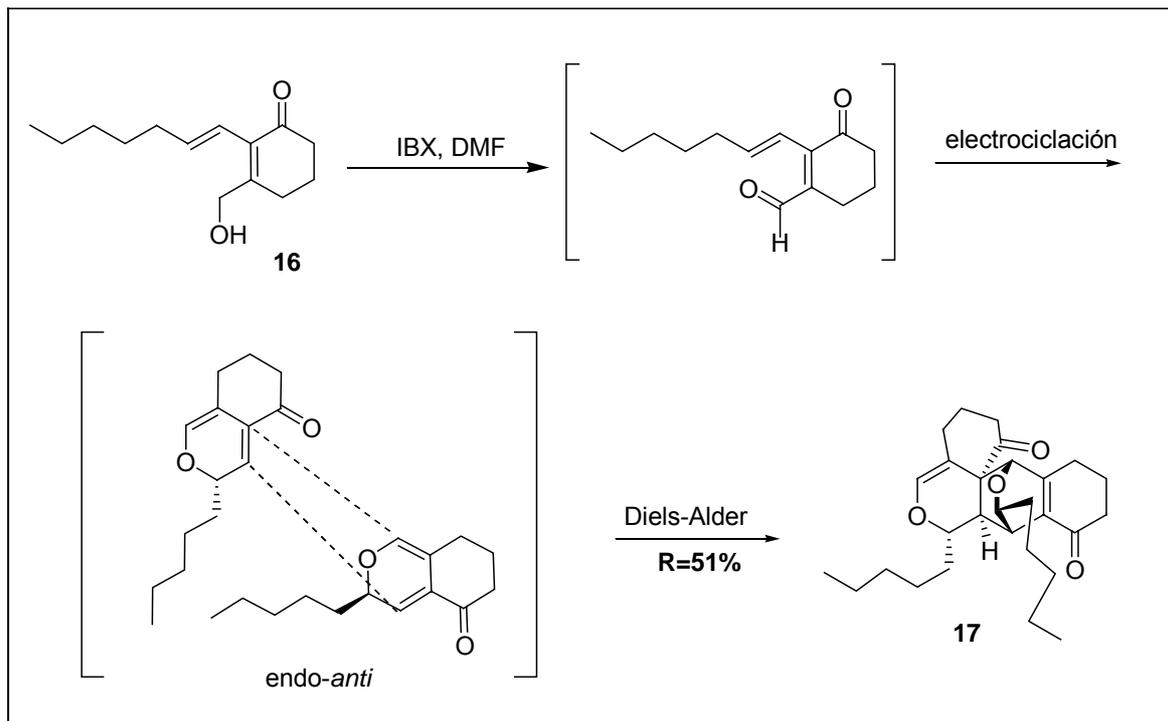


Figura 7: Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **16**.

El compuesto **16** es oxidado a nivel de su cadena hidroximetílica con ácido *o*-iodoxibenzoico (IBX) en DMF para dar el compuesto racémico **17**, a través de una serie de reacciones en cascada que involucran la formación de un anillo piránico por reacción sigmatrópica seguida de una reacción de Diels-Alder para formar el dímero.²⁸ Estas reacciones en cascada transcurren con un rendimiento global de 51% (esquema 17).



Esquema 17: Dimerización oxidativa del compuesto **16**.

En el espectro ^1H RMN del compuesto **17** (figura 8), se observa la aparición de la señal en 6.36 ppm correspondiente al protón olefínico de uno de los anillos dihidropirano, así como las señales en 4.59, 4.23, 4.06 y 3.23 ppm correspondientes a los sistemas dihidropirano. Por comparación con datos bibliográficos de estructuras análogas^{12,28} se define la esteoquímica relativa señalada en el esquema 17, derivada del aducto *endo* y con las cadenas alquílicas en posición *anti*.

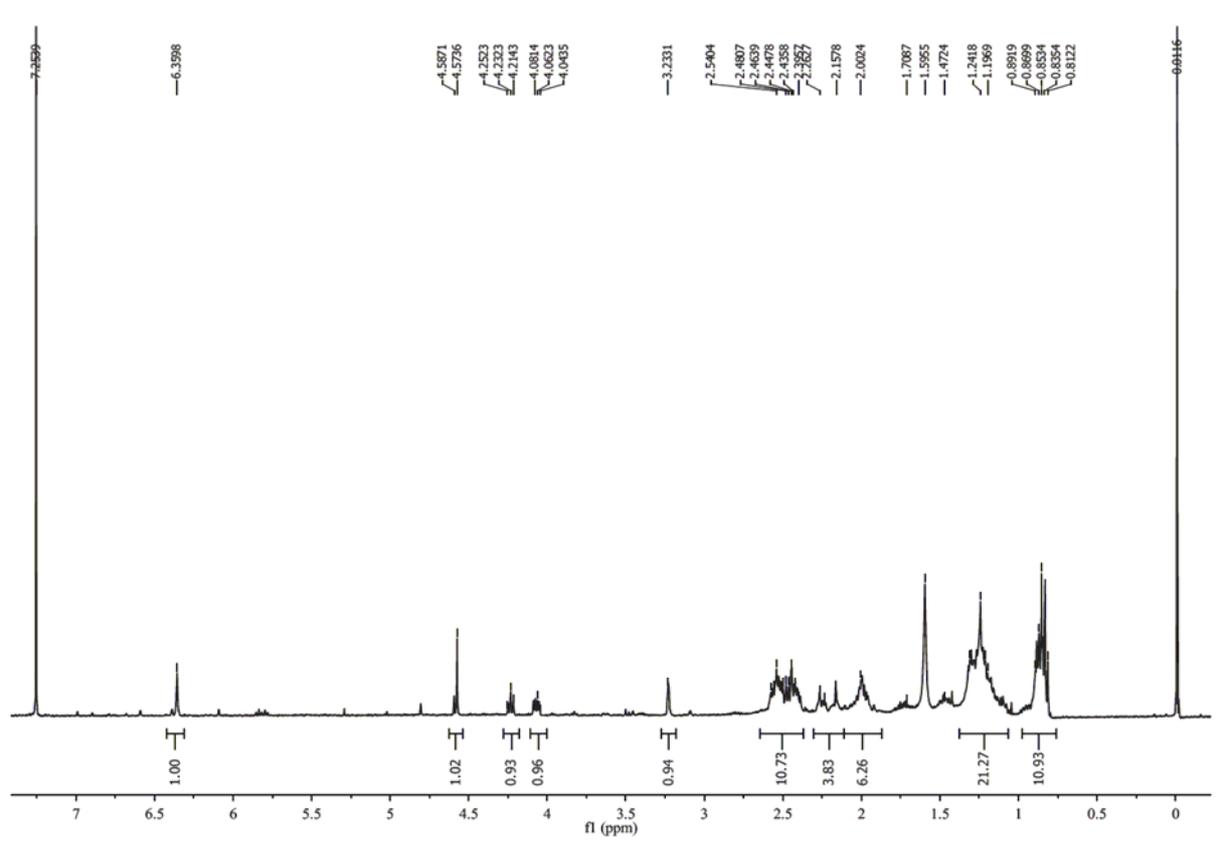
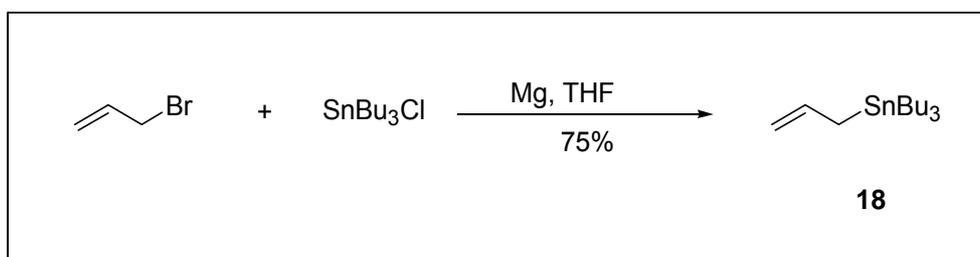


Figura 8: Espectro de ^1H RMN del compuesto **17**.

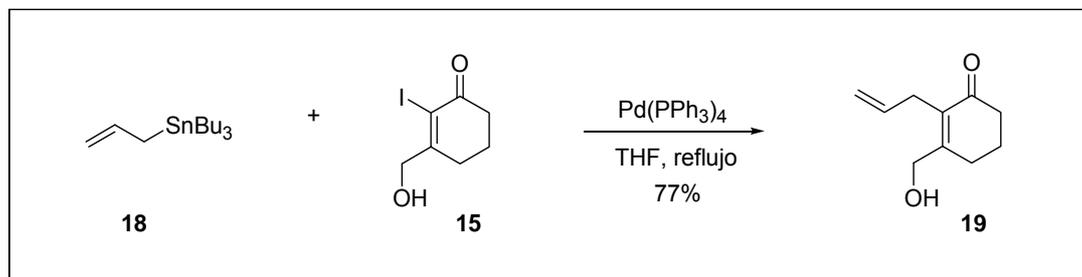
Los compuestos **16** y **17** son análogos desoxigenados de ácido ambúico y ácido torreyánico respectivamente.

También se trabajó en la preparación de análogos con cadena alquénica de menor número de carbonos, como las que se encuentran presentes en epoxiquinoles y ECH. Para ello el compuesto **15** es sometido a condiciones de acoplamiento de Stille con aliltributilestano (**18**) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0). El esquema 18 ilustra la preparación del estannano **18**, el cual se obtiene por transmetalación a partir de bromuro de alilmagnesio (reactivo de Grignard) con un rendimiento de 75%.¹²¹



Esquema 18: Preparación de aliltributilestano.

El compuesto **19** se obtiene con un rendimiento de 77% por acoplamiento de Stille¹²² (esquema 19), completándose de esta manera la preparación de otro análogo desoxigenado de ácido ambúico.



Esquema 19: Acoplamiento de Stille entre **18** y **15**.

La dimerización del análogo **19** no fue ensayada ya que debe realizarse previamente una isomerización del doble enlace presente en la cadena lateral para que el compuesto esté apto para ciclar.

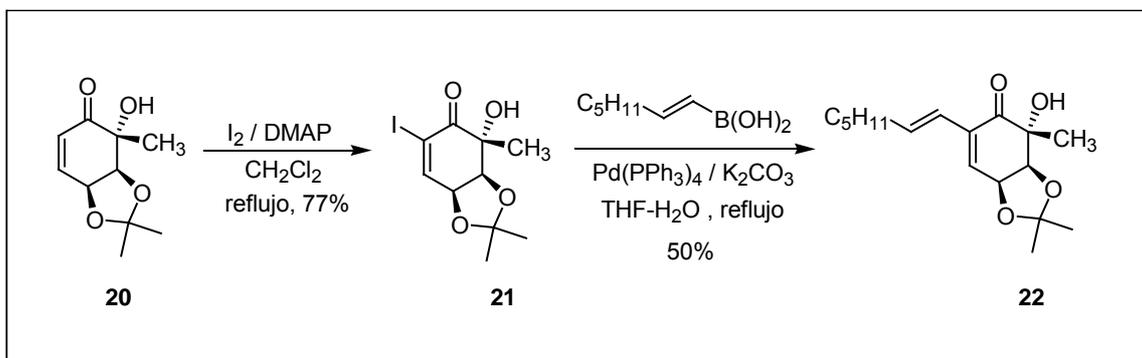
De esta manera se prueba con éxito la metodología de inserción de cadenas laterales hidroximetílica y alquénica sobre los derivados desoxigenados, logrando sintetizar tres análogos monoméricos y uno dimérico de las epoxienonas ya mencionadas.

1.2. Preparación de análogos oxigenados de ácido ambúico y epoxiquinoles.

La metodología de inserción de la cadena alquénica descrita anteriormente, se aplica sobre la enona **20**, desarrollada en nuestro grupo de investigación a partir de la biotransformación de tolueno (Ver sección 9 del capítulo antecedentes).⁹⁵ Este compuesto es un modelo funcionalizado similar a la estructura del núcleo de ácido ambúico.

La reacción de adición-eliminación de iodo ensayada anteriormente es aplicada al compuesto **20** con el objetivo de obtener el precursor necesario para estudiar la inserción de la cadena alquénica. La misma transcurre con un rendimiento de 77%, sensiblemente mayor a los obtenidos anteriormente para el caso de enonas β -sustituidas (compuestos **5**, **13** y **15**), comprobando de esta manera los requerimientos estéricos de esta reacción. Para la inserción de la cadena alquénica se aplica la metodología de

Suzuki de acoplamiento C-C entre el compuesto halogenado **21** y el ácido *trans*-1-heptenilborónico (**8**), obteniéndose **22** con un rendimiento de 50% (esquema 20).



Esquema 20: Inserción de cadena alquénica sobre un precursor avanzado en la preparación del núcleo modelo de ácido ambúico.

El espectro ^1H RMN (figura 9) del producto **22** muestra la aparición de las señales en 6.33 y 6.09 ppm correspondientes a los protones olefinicos de la cadena alquénica. La constante de acoplamiento entre estas dos señales de 15.9 Hz confirma la disposición *trans* de estos hidrógenos.

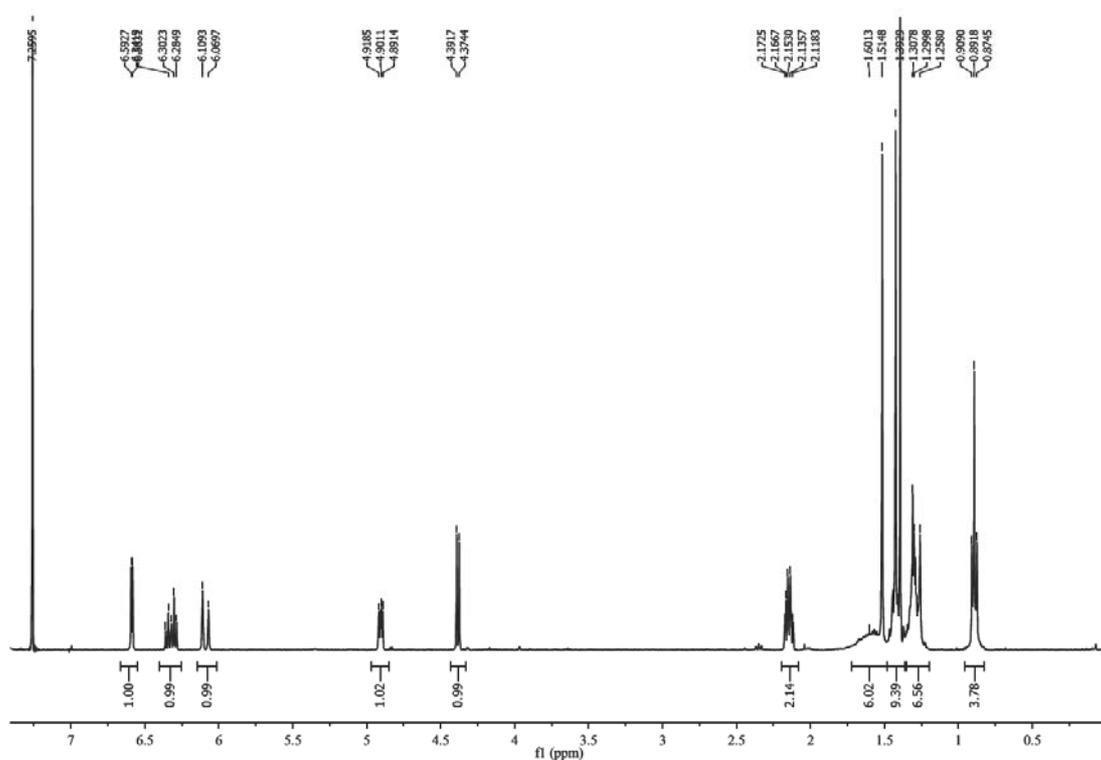


Figura 9: Espectro ^1H RMN del compuesto **22**.

2.1. Biotransformación de sustratos con *E.coli* para la preparación de sintones adecuados para la síntesis de ácido ambúico

Para la síntesis de ácido ambúico y estructuras relacionadas, como se mostró en el esquema retrosintético (ver esquemas 2 y 4 del capítulo objetivos y metodología), una posibilidad es partir de *cis*-ciclohexadieno dioles de origen microbiano que contengan una cadena lateral en el carbono 3, precursora de la cadena que contiene el ácido carboxílico en el producto natural. Para ello se utilizan arenos sustituidos con cadenas laterales adecuadas para obtener los correspondientes *cis*-ciclohexadienodioles sustituidos.

En este caso se utiliza una *Escherichia coli* recombinante (*E. coli* JM109 (pDTG601)) para el proceso de biotransformación. La elección de dicho microorganismo se debe a que el mismo tiene sobreexpresado el gen que codifica para la enzima tolueno dioxigenasa, por lo que lleva a mayores rendimientos que la cepa de *Pseudomonas* mutante (*Pseudomonas putida* F39/D) que utilizamos habitualmente.⁵³

Se sintetizan algunos derivados de 2-feniletanol para ensayar las biotransformaciones de estos sustratos. En la tabla 6 se muestran los resultados obtenidos a una escala de 0.1% m/v utilizando un protocolo de biotransformación con células en reposo.^{59,123} Este estudio se realiza como un screening preliminar en pequeña escala, para determinar cuáles sustratos son biotransformados. Según estos resultados se seleccionan los mejores sustratos para llevar a cabo un escalado. Para cada experimento se monitorea si se produce la biotransformación por cromatografía en capa fina, y en los casos donde la reacción produce un único compuesto, se realiza una caracterización de su estructura por ¹H RMN.

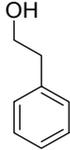
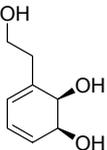
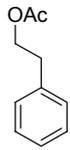
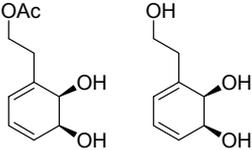
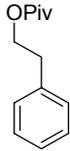
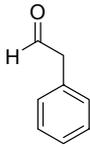
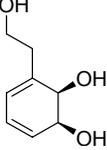
entrada	sustrato utilizado	cis-diol obtenido
1	 26	 27
2	 28	 29 27
3	 30	No hay reacción
4	 31	 27

Tabla 6: Biotransformaciones ensayadas con *E. coli* JM109 (pDTG601).

Para el caso de la biotransformación con 2-feniletanol (**26**) se detectan varios productos por cromatografía en capa fina aunque la conversión no es completa. Se determina que uno de los productos corresponde al *cis*-diol **27** (entrada 1). La recuperación de este producto luego de su extracción del medio de cultivo es muy baja, probablemente debido a su polaridad, ya que se trata de un triol relativamente soluble en agua. Un resultado similar sucede con el derivado acetilado **28** (entrada 2), cuya biotransformación genera varios productos detectados por cromatografía en capa fina, entre los cuales se encuentra el *cis*-diol **29**, así como el producto de hidrólisis **27**. Para este caso la conversión tampoco es completa. Utilizando otro éster como grupo protector de la función alcohol (**30**) para prevenir la hidrólisis, la biotransformación no tiene lugar, probablemente por la dificultad del sustrato de interaccionar con la enzima debido a la voluminosidad del grupo pivaloilo (entrada 3). Al utilizar el sustrato **31** (entrada 4), se obtiene **27** como único producto de biotransformación, donde se observa que además de la dihidroxilación ocurre una reducción de la función aldehído, llevada a cabo probablemente por una alcohol deshidrogenasa presente en la bacteria. La conversión no es completa, recuperándose la mayoría del sustrato sin reaccionar.

Como no se obtienen conversiones completas de sustrato y en algunos de los casos se obtienen productos secundarios de biotransformación, se decide que la introducción de cadenas laterales se realice por métodos químicos sobre los *cis*-dioles preparados utilizando *Pseudomonas putida* F39/D.

2.2. Funcionalización de *cis*-dioles para la preparación del ácido ambúico.

Como alternativa a la inserción del precursor de la cadena lateral que contiene al ácido carboxílico del ácido ambúico se utilizan *cis*-ciclohexadienodiolos derivados de biotransformación con *Pseudomonas putida* F39/D. Para ello se trabaja en una primera

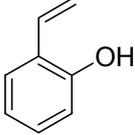
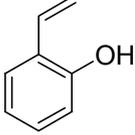
				
				34
2	catecolborano	reflujo	5	
				34
3	borano	T. A.	10	no hay reacción
4	borano	reflujo	5	no hay reacción
5	9-BBN	T. A.	12	Descomposición

Tabla 7: Condiciones de hidroboración ensayadas sobre **33**.

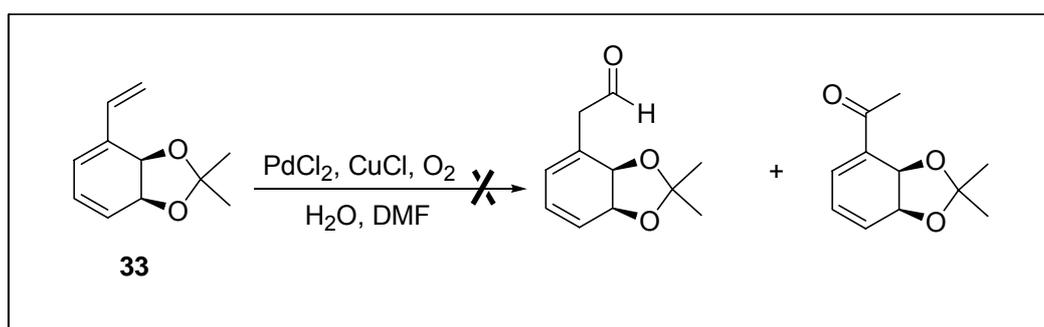
Las reacciones de hidroboración que involucraron catecolborano¹²⁴ (entradas 1 y 2) resultan en la formación del producto aromático **34**. Para el caso de la utilización de borano¹²⁵ como agente de hidroboración no se observa reacción (entradas 3 y 4), mientras que para el uso de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) hay descomposición del material de partida (entrada 5).

2.2.2. Oxidación de Wacker de vinilciclohexadienodiol.

No siendo exitosos los intentos de hidroboración, se ensayan otras estrategias de oxidación del doble enlace perteneciente a la cadena vinílica del diol.

Sobre el vinilciclohexadienodiol protegido **33** se ensaya el proceso Wacker como alternativa para insertar una función oxigenada sobre la cadena olefínica. Por lo general el proceso Wacker¹²⁶ permite obtener cetonas a partir de alquenos. La oxigenación se produce en el carbono más sustituido en el caso de alquenos terminales, pero existen

casos reportados en la literatura en donde grupos oxigenados adyacentes podrían dirigir la oxigenación del carbono terminal.¹²⁷⁻¹²⁹ Por lo tanto se ensaya la reacción con oxígeno, utilizando cloruro de paladio (II) como catalizador y cloruro de cobre (I) como co-catalizador, buscando que los oxígenos del grupo isopropilideno oficien como directores de la oxidación, coordinándose con el paladio. Sin embargo la reacción deriva en la descomposición del material de partida.



Esquema 25: Oxidación de Wacker sobre el compuesto 33.

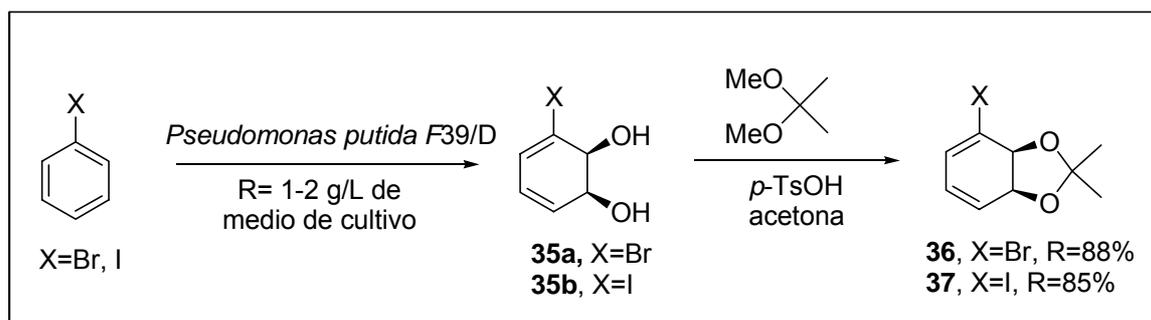
2.3. Acoplamientos C-C para la preparación de ácido ambúico.

Otra aproximación a la preparación de sustratos adecuados para la síntesis de ácido ambúico que contengan un precursor de la cadena que contiene al ácido carboxílico, consiste en el acoplamiento carbono-carbono catalizado por paladio de halo *cis*-ciclohexadienodiolos. Hasta el momento sólo existen unos pocos ejemplos en la literatura que utilizan esta estrategia para la preparación de nuevos *cis*-ciclohexadienodiolos, como se detalló en la sección 7 del capítulo de antecedentes. Entre ellos podemos destacar el acoplamiento cruzado que realiza Boyd sobre *cis*-dioles libres,^{63,64} la preparación de organoestannanos derivados de *cis*-dioles para reacciones de Stille⁶⁶ y el acople de alquinos con *cis*-dioles por parte de Hudlicky.⁶⁵

En nuestra estrategia se ensayan reacciones de acoplamiento de Suzuki, Negishi, Heck y Stille, tanto sobre *cis*-ciclohexadienodiolos como sobre otros sustratos para estudiar la metodología a emplear.

2.3.1. Acoplamiento de Suzuki

Con el objetivo de obtener el precursor de la cadena del ácido ambúico que soporta al grupo funcional ácido carboxílico, se diseña una estrategia de acoplamiento C-C sobre iodo y bromo *cis*-ciclohexadienodiolos derivados de la biotransformación con *Pseudomonas putida* F39/D de los correspondientes haluros de arilo. Éstos se obtienen con un rendimiento de 1 a 2 g por litro de medio de cultivo con un exceso enantiomérico mayor al 99%. Los dioles obtenidos se protegen con dimetoxipropano para dar los compuestos **36** y **37** con un rendimiento de 88% y 85% respectivamente (esquema 26).

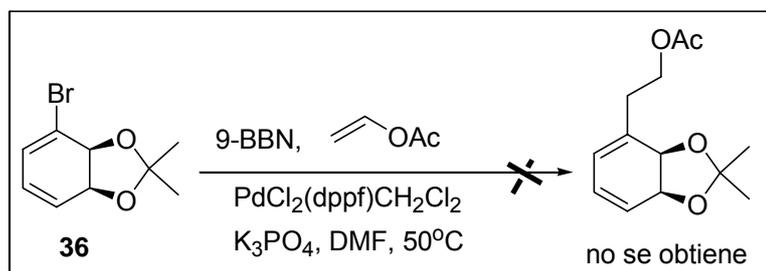


Esquema 26: Biotransformación de bromo y iodobenceno con *Pseudomonas putida* y protección de la función diol.

El acoplamiento fue estudiado en condiciones de Suzuki. Según los procedimientos de acople descritos en la literatura,¹³⁰ en una primera etapa ocurre la hidroborcación del alqueno en presencia del reactivo organoborado. Luego se agrega el catalizador de Pd, la base y el compuesto halogenado para dar lugar al acoplamiento carbono-carbono.

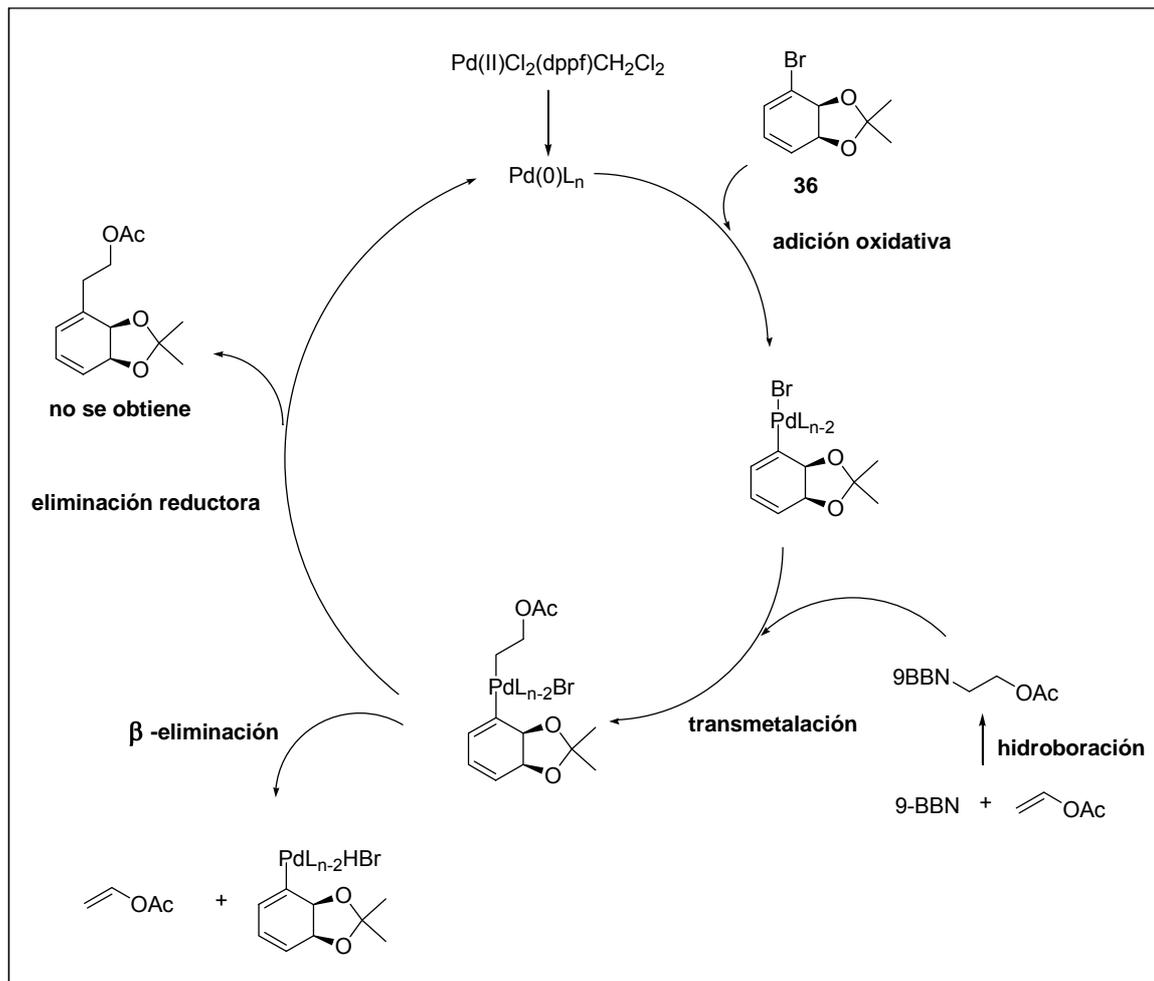
En una primera aproximación se ensaya la hidroborcación de acetato de vinilo, seguida del acople con el diol protegido **36**. Esta reacción se realiza agregando todos los reactivos desde el inicio, sin aislar el producto de hidroborcación, de manera de no tener que someterlo a métodos de purificación para evitar su descomposición. Se utilizan las condiciones de acoplamiento descritas en la literatura para sustratos similares (esquema 27).⁷⁰ En este experimento no se observa el acoplamiento esperado. En su

lugar se aislaron productos de descomposición de 9-BBN, lo cual nos hace pensar que el problema podría encontrarse en el uso de dicho reactivo.



Esquema 27: Reacción de Suzuki sobre el compuesto **36**.

Otra explicación consiste en que el organoborado a formar no fuera un sustrato apropiado para el acople ya que durante la catálisis con paladio podría sufrir β -eliminación (esquema 28), aunque existen casos en la literatura donde a pesar de estar involucrados carbonos sp^3 contiguos, el acople es efectivo.⁷⁰

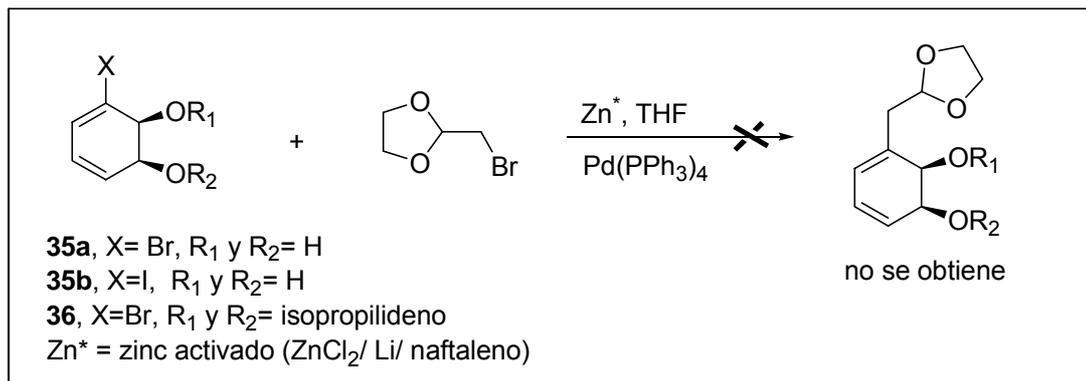


Esquema 28: Posible β -eliminación durante el acoplamiento de Suzuki sobre el compuesto **36**.

2.3.2. Acoplamientos de Negishi

Para evitar el posible problema de β -eliminación mencionado, se ensayan acoplamientos de tipo Negishi, los cuales en la literatura aparecen como los más indicados para un acoplamiento entre centros sp^2 y sp^3 .¹³¹

La reacción de Negishi utilizando 2-bromometil-1,3-dioxolano y zinc previamente activado ($\text{ZnCl}_2 / \text{Li} / \text{naftaleno}$)¹³² es ensayada sobre los ciclohexadienoles **35a**, **35b** y **36**. En ninguno de los casos se obtiene el producto esperado, recuperándose el material de partida (esquema 29).

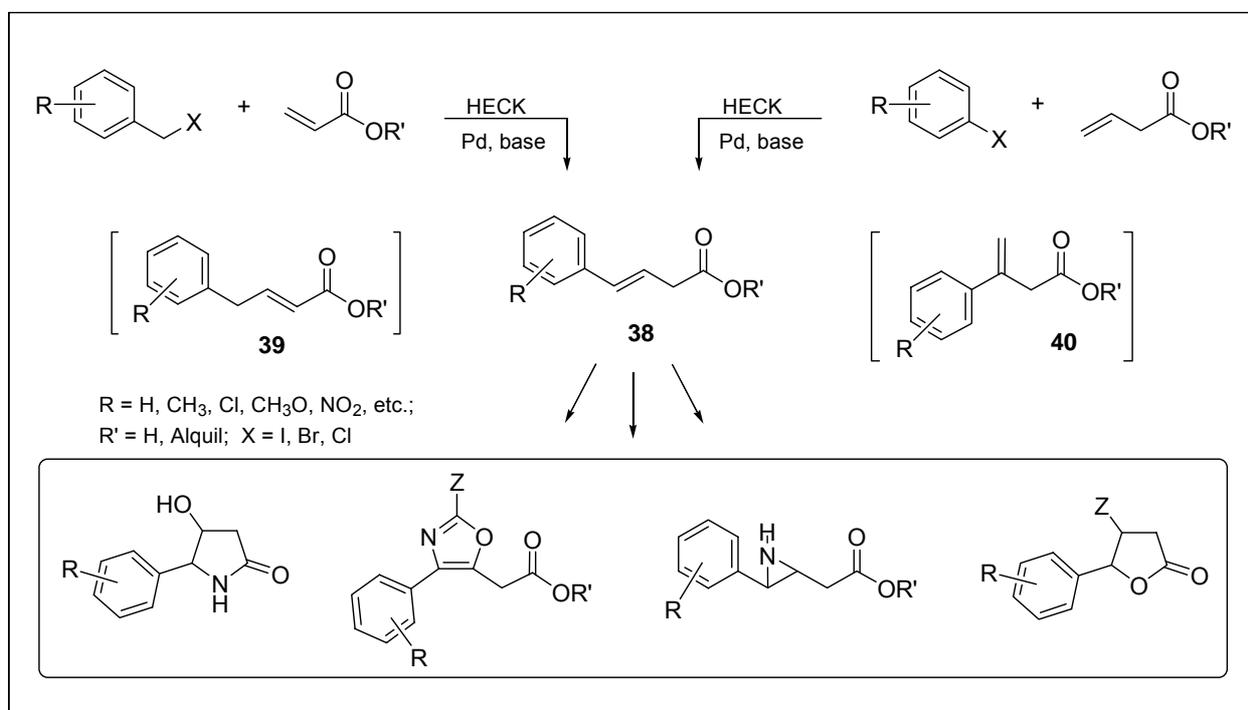


Esquema 29: Reacción de Negishi sobre los compuestos **35a**, **35b** y **36**.

2.3.3. Acoplamientos de Heck

Otra aproximación, llevada a cabo en colaboración con la Universidad Federal de Santa Catarina, es la aplicación de la metodología de Heck para la preparación de ácidos β,γ -insaturados bajo irradiación por microondas, sobre *cis*-ciclohexadienodiolos. Estos ensayos fueron realizados en el Laboratorio de Metodología e Síntese Orgánica (MESO-Lab) del Departamento de Química de la Universidad Federal de Santa Catarina, bajo la dirección del Dr. Marcus Mandolesi Sá. Dentro de las líneas de investigación llevadas a cabo por este laboratorio se encuentra el desarrollo y adaptación de reacciones químicas convencionales en transformaciones asistidas por microondas. Este centro cuenta con un microondas modelo *CEM Explorer monomode microwave reactor (2450 MHz, 300 W continuous output)* para el desarrollo de estas metodologías. Las reacciones realizadas bajo irradiación por microondas poseen varias ventajas sobre las reacciones convencionales, incluyendo la disminución en los tiempos de reacción y generalmente el aumento de los rendimientos. La irradiación por microondas permite aumentar la temperatura de las sustancias orgánicas de manera más rápida que el calentamiento convencional. Esto conlleva a reacciones más selectivas (menos subproductos) ya que la temperatura de reacción es alcanzada de manera más rápida. También es posible acceder a reacciones que no pueden ser realizadas en condiciones convencionales.^{133,134} La utilización de este tipo de equipos para reacciones de formación de enlace carbono-carbono resulta ideal, ya que por lo general éstas requieren una alta temperatura así como también condiciones de atmósfera inerte.

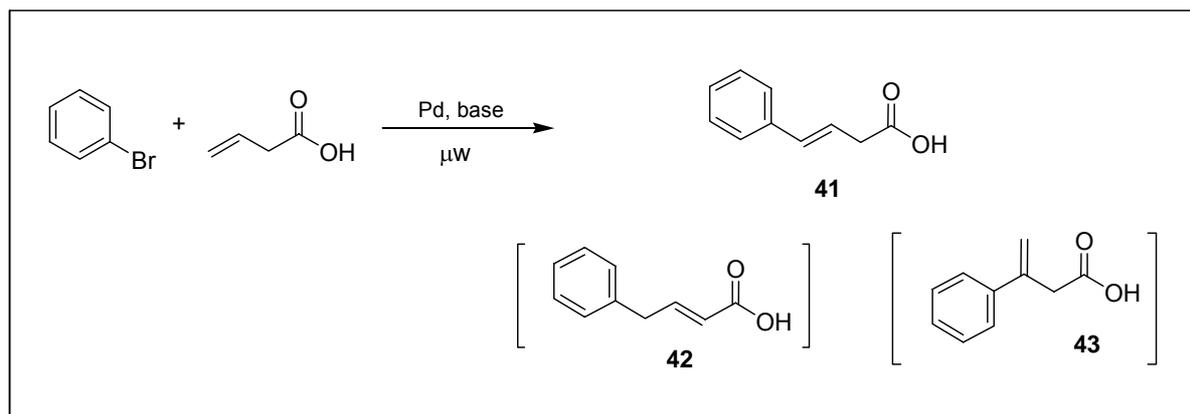
La reacción de Heck es una herramienta sintética útil que permite la obtención compuestos insaturados a través de un acoplamiento carbono-carbono catalizado por paladio.¹³⁵⁻¹³⁹ En el laboratorio del Prof. Mandolesi Sá se está trabajando en el desarrollo de una nueva metodología para la síntesis de esteres β,γ -insaturados, útiles bloques de construcción en la química de heterociclos y productos naturales (esquema 30). Para ello se ensayan reacciones de Heck de acoplamiento cruzado, haciendo uso de irradiación por microondas.



Esquema 30: Reacción de Heck para la síntesis de esteres β,γ -insaturados.

La optimización de las condiciones de reacción para la formación de compuestos del tipo **38** fueron objeto de estudio.

Para la preparación de derivados de ácidos β,γ -insaturados, haciendo uso de la reacción de Heck de acoplamiento C-C con irradiación por microondas, se escoge la reacción de bromobenceno con ácido 3-butenoico para definir las mejores condiciones de reacción (esquema 31).



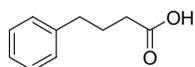
Esquema 31: Reacción de Heck de bromobenceno y ácido 3-butenoico utilizando microondas.

Para ello se ensayan distintos catalizadores de paladio, bases, disolventes, así como distintas temperaturas y tiempos de reacción. La tabla 8 resume los resultados obtenidos.

entrad	catalizador	disolvente	base	aditivo	T (°C)	t (min)	resultado (rendimiento)
1	PdCl ₂	H ₂ O	K ₂ CO ₃		100	2	44*
2	PdCl ₂	H ₂ O-DMF	K ₂ CO ₃		115	2	41 (17%), 42 , 43 , 44* (trazas)
3	PdCl ₂	DMF	K ₂ CO ₃		130	2	41 (19%), 42 , 43 , 44* (trazas)
4	PdCl ₂	ninguno	K ₂ CO ₃		100	2	no hay reacción
5	PdCl ₂	H ₂ O-DMF	K ₂ CO ₃		140	15	44* (52%), 41 (7%)
6	PdCl ₂	H ₂ O-DMF	K ₂ CO ₃	DABCO	115	6	41 (22%), 42 , 44* (trazas)
7	PdCl ₂	H ₂ O-DMF	K ₂ CO ₃	TBAB	115	2	41 (23%)
8	PdCl ₂	H ₂ O-DMF	NEt ₃		115	2	41 (32%)
9	PdCl ₂	H ₂ O-DMF	NEt ₃	DABCO	115	2	41 (35%), 42 , 44* (trazas)
10	PdCl ₂	H ₂ O-DMF	NEt ₃	TBAB	115	4	41 (14%), 44* (trazas)
11	Pd-C (10%)	H ₂ O-DMF	K ₂ CO ₃		115	2	41 , 44* (trazas)

12	Pd-C (10%)	DMF	K ₂ CO ₃	130	2	no hay reacción
13	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	H ₂ O-DMF	K ₂ CO ₃	115	2	41 (14%)
14	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	DMF	K ₂ CO ₃	130	2	41

*Producto 44

**Tabla 8:** Reacción de Heck bajo irradiación por microondas utilizando distintas condiciones.

Se utiliza una potencia máxima de 150 watts y la temperatura se varía en un rango entre 100 y 140°C de acuerdo al disolvente empleado. El tiempo de reacción es de 2 minutos, con una rampa de calentamiento de 30 segundos. Este tiempo se extiende cuando se detecta presencia de bromobenceno a los 2 minutos de reacción por cromatografía en capa fina. Los productos obtenidos son identificados por espectroscopía IR y ¹H RMN.

Se emplean tres tipos de catalizadores (PdCl₂, Pd/C y PdCl₂(PPh₃)₂), encontrándose los mejores resultados para las reacciones que utilizan cloruro de paladio (entradas 1-10). Las reacciones que utilizan paladio sobre carbono no dan buenos resultados, mientras que las reacciones que emplean PdCl₂(PPh₃)₂ presentan dificultades al momento de la purificación debido a que se trata de un catalizador muy soluble en disolventes orgánicos (entradas 11-14).

Se ensayan varios disolventes en la reacción catalizada por cloruro de paladio, utilizando carbonato de potasio como base. Al utilizar agua como solvente se halla el producto **44** (entrada 1). Para las reacciones en DMF y DMF/H₂O, se obtiene el producto **41** con rendimientos de 17% y 19% respectivamente (entradas 2 y 3). También se encuentran trazas de los productos **42**, **43** y **44**. Al no utilizar ningún disolvente, la reacción no da los resultados esperados, recuperándose los reactivos (entrada 4).

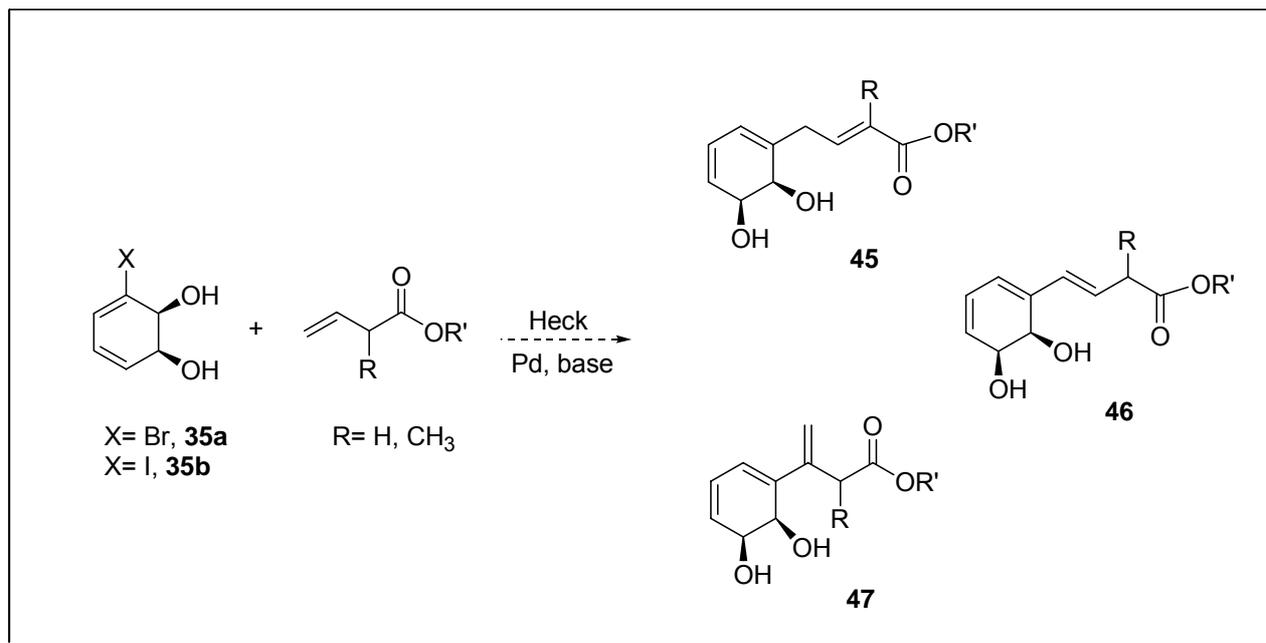
Utilizando DMF/H₂O como disolvente se ensayan otras variaciones en las condiciones de reacción. Un aumento en la temperatura (140°C) y en el tiempo de reacción (15 minutos) da como resultado la formación del producto **44** con un 52% de rendimiento (entrada 5).

También se ensaya el uso de aditivos como DABCO¹⁴⁰ (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) y TBAB^{137,138} (bromuro de tetrabutilamonio) (entradas 6 y 7), no encontrándose grandes diferencias con la reacción que no utiliza aditivo bajo iguales condiciones (entrada 2). La reacción con DABCO requiere un mayor tiempo de irradiación (6 minutos).

Cuando se varía la base por trietilamina (entradas 8 a 10), se encuentran rendimientos apenas mayores que los obtenidos utilizando carbonato de potasio. No existe diferencia significativa entre reacción que utiliza DABCO y la que no utiliza aditivo, mientras que el uso de TBAB disminuye el rendimiento de reacción.

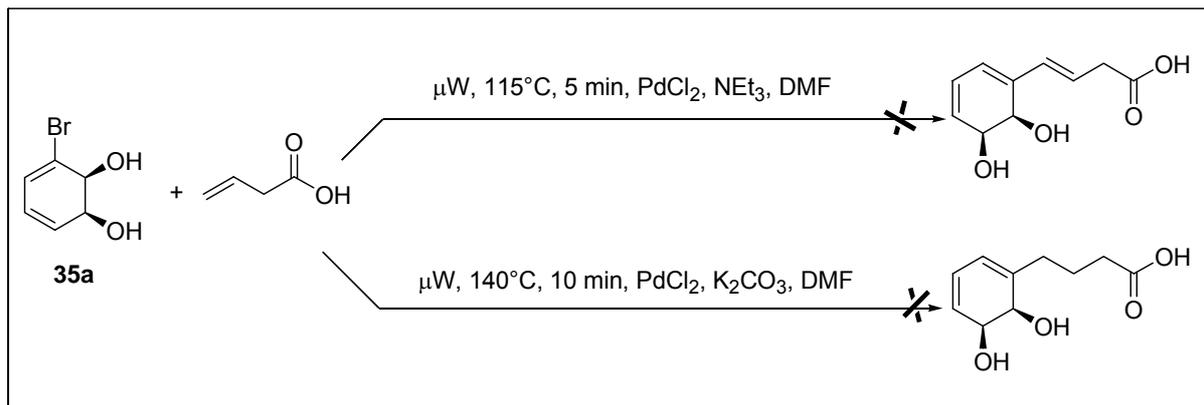
De forma general podemos concluir que el cloruro de paladio es el mejor catalizador empleado, no presentando grandes problemas a la hora de purificar los productos. La reacción transcurre con mejores resultados al utilizar DMF como solvente, así como en una mezcla con agua. La utilización de aditivos no presenta ventajas y las dos bases empleadas tienen una reactividad similar. Al utilizar mayores temperaturas y mayores tiempos de reacción se obtiene el producto saturado **44** como mayoritario. El uso de agua como disolvente también parece favorecer la formación de este compuesto. La inesperada formación del producto de acoplamiento saturado **44** bajo ciertas condiciones, abre una nueva ventana de posibilidades, tanto en lo que respecta al estudio de la reacción de Heck en general y la comprensión de las etapas involucradas en el ciclo catalítico, así como a la posibilidad de formación de nuevos compuestos.

Dentro de este estudio también se incluye la utilización de halo *cis*-ciclohexadienodiolos como sustratos para la síntesis de derivados de ácidos α,β - y β,γ -insaturados (esquema 32) de manera de ampliar el espectro de uso de *cis*-ciclohexadienodiolos para diversas aplicaciones en síntesis de productos naturales. Por ejemplo, el compuesto **45** es un excelente sintón para la preparación de ácido ambúico y epoxienonas naturales derivadas.



Esquema 32: Reacción de Heck sobre *cis*-ciclohexadienodiolos.

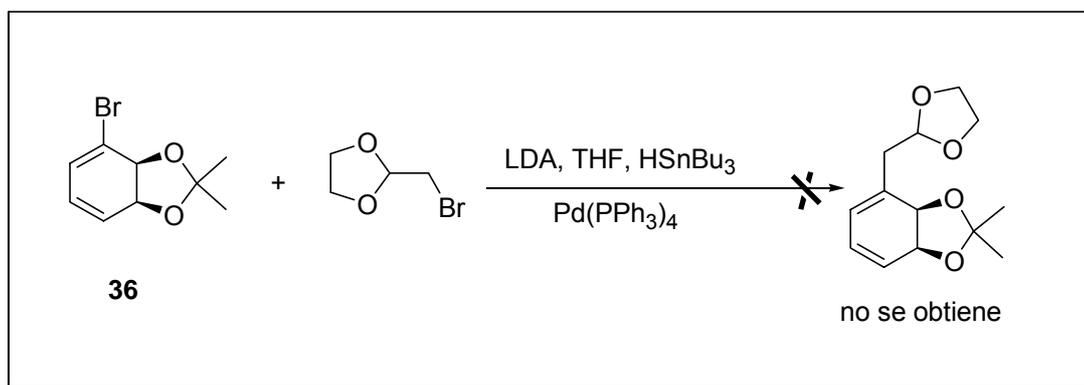
Para ello se utilizaron halo *cis*-ciclohexadienodiolos como sustratos para la síntesis de nuevos derivados alquilados a través de reacciones de Heck. Con este propósito se eligen las mejores condiciones de reacción exploradas anteriormente para la obtención de productos de acoplamiento saturados e insaturados. No se obtiene ninguno de los productos esperados en las condiciones ensayadas que se detallan en el esquema 33. Únicamente se observan productos de descomposición derivados del *cis*-diol de partida.



Esquema 33: Intentos de acoplamiento tipo Heck sobre el compuesto **35a**.

2.3.4. Acoplamientos de Stille

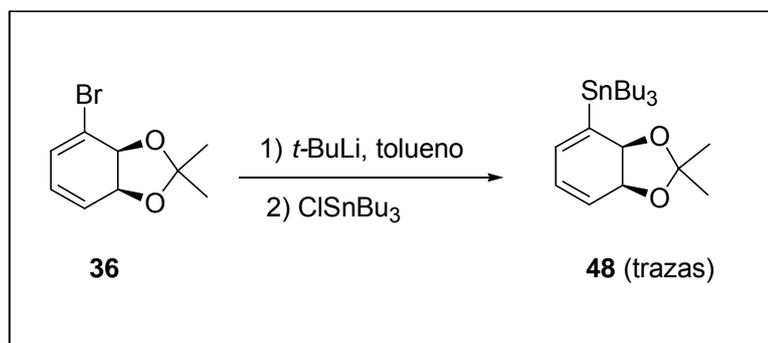
De manera similar a la sección 2.3.2. (Reacciones de Negishi) se ensaya la reacción entre **36** y 2-bromometil-1,3-dioxolano en condiciones de Stille (esquema 34). En una primera etapa se forma el estannano correspondiente,¹⁴¹ para luego realizar el acople que tampoco es exitoso en estas condiciones.



Esquema 34: Reacción de Stille sobre el compuesto **36**.

Trabajos anteriores de Ley y colaboradores⁶⁶ reportan la formación de estannanos a partir del compuesto **36**, como se mostró en el capítulo de antecedentes. Esta preparación fue ensayada adaptando la técnica de Ley, utilizando como reactivo cloruro

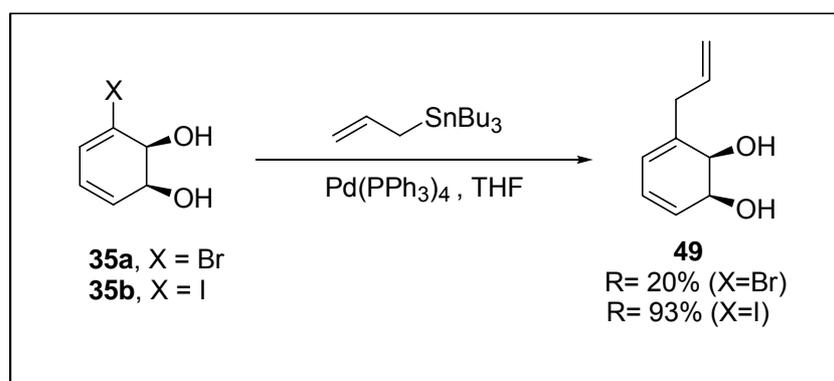
de tributilestaño, pero sólo se obtienen trazas del compuesto **48** (esquema 35), por lo cual no se pudo continuar con el acoplamiento del mismo.



Esquema 35: Formación de estannano a partir del compuesto **36**.

Nos basamos en un trabajo previo de Boyd y colaboradores,^{63,64} para la inserción de una cadena alílica sobre halo *cis*-ciclohexadienodiolos, al no ser productivos los intentos anteriores. Esta cadena alílica es precursora de la función aldehído, utilizada en la preparación de ácido ambúico, como fue demostrado en las síntesis ya publicadas (ver sección 3 del capítulo de antecedentes).

Se ensaya la reacción de Stille sobre los compuestos **35a** y **35b**, obteniéndose el producto **49** con rendimientos de 20% y 93% respectivamente (esquema 36).

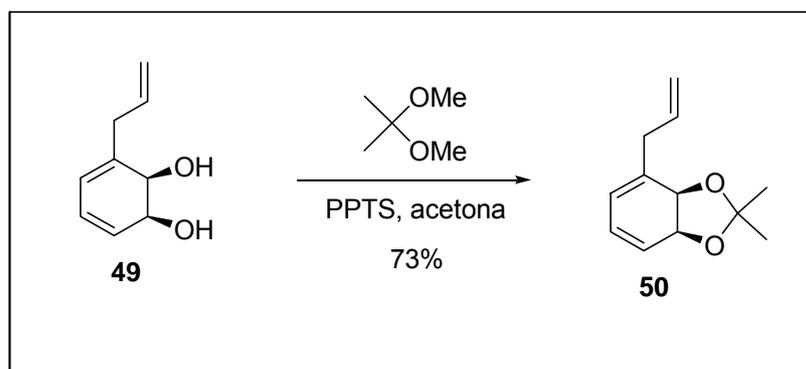


Esquema 36: Reacción de Stille entre aliltributilestaño (**18**) y los *cis*-dioles **35a** y **35b**.

Como es de esperar para este tipo de acoplamientos, el rendimiento para el derivado iodado es mayor que para el bromado.¹⁴² Es de destacar que se obtienen rendimientos sensiblemente mayores a los publicados por Boyd anteriormente. De esta forma se obtiene un síntón valioso para la síntesis de ácido ambúico.

3. Funcionalización de la cadena alílica de *cis*-3-ailciclohexadienodiol

Para transformar el sistema alílico en la funcionalización oxigenada buscada, se ensaya una ozonólisis sobre el ailciclohexadienodiol obtenido, protegido como su acetónido. La protección de este diol no se produce con buenos rendimientos en las condiciones clásicas, debido a la inestabilidad del mismo, ya que hay una tendencia a la formación de productos de aromatización. Al realizar la protección con ácido *p*-toluensulfónico solo se logran rendimientos de 41%, ya que el medio de reacción levemente ácido propicia la aromatización del compuesto. Para superar este inconveniente se realiza la protección de **49** utilizando *p*-toluensulfonato de piridinio (de menor acidez), la cual transcurre con un rendimiento de 73% (esquema 37)



Esquema 37: Protección del compuesto **49**.

En la figura 10 se muestra el espectro de ^1H RMN del compuesto **50**, en el cual se detectan las señales en 5.87, 5.13 y 2.98 ppm correspondientes a la cadena alílica, así como las señales en 1.41 y 1.40 ppm correspondientes a los sustituyentes metílicos del grupo isopropilideno protegiendo la función diol.

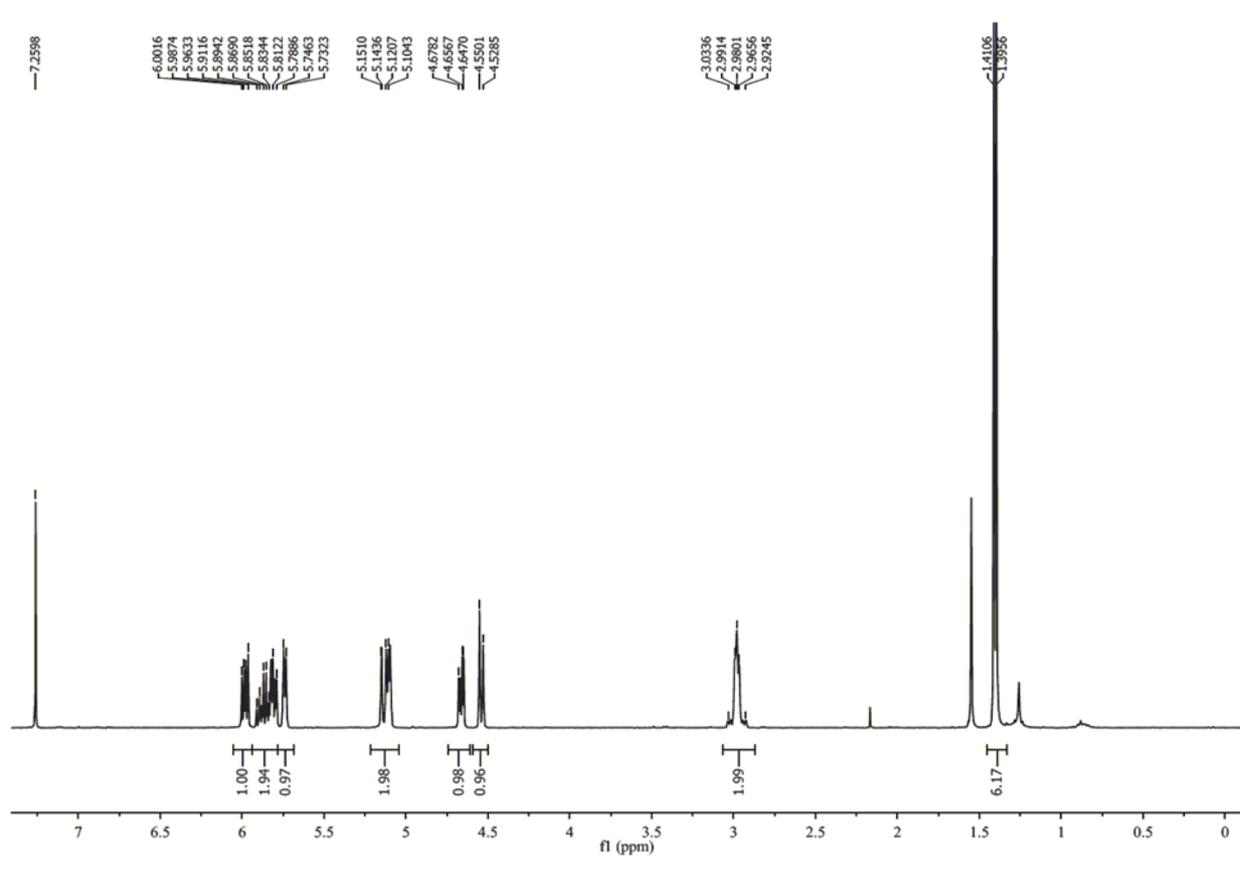


Figura 10: Espectro de ^1H RMN del compuesto **50**.

En la figura 11 se muestra el espectro de ^{13}C RMN del compuesto **50**, en el cual se aprecian las señales en 135.0, 117.2 y 37.9 ppm correspondientes a la cadena alílica, así como las señales en 105.5, 27.1 y 25.2 ppm correspondientes a los carbonos del grupo isopropilideno.

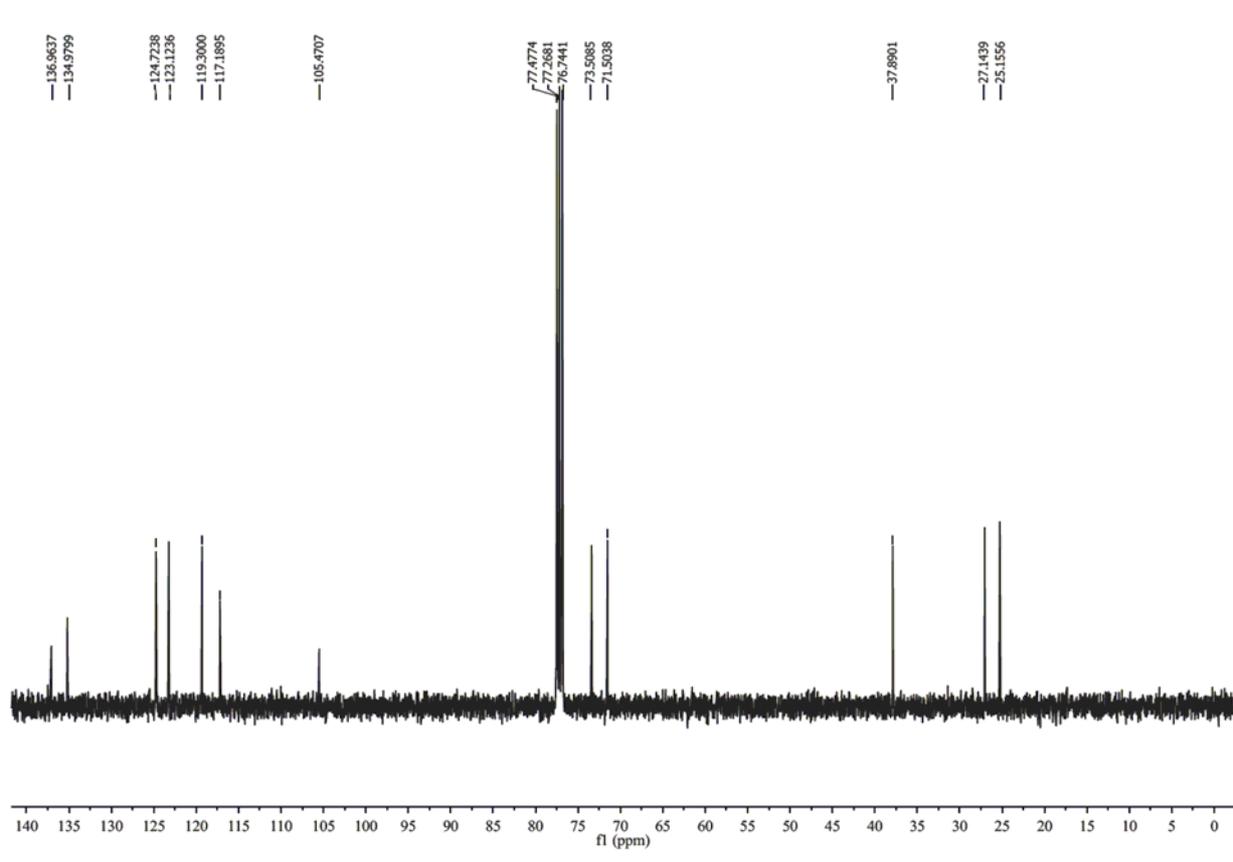
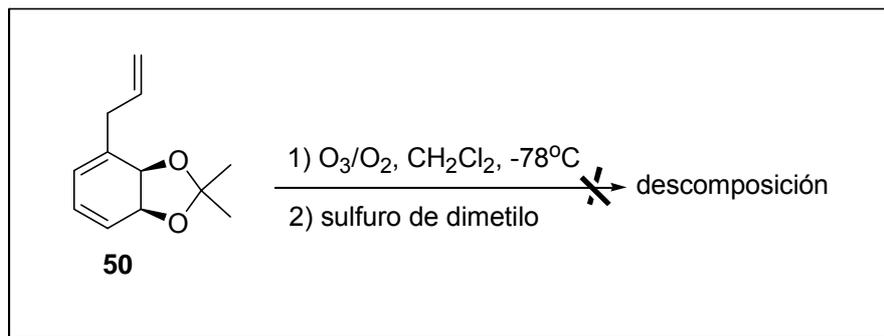


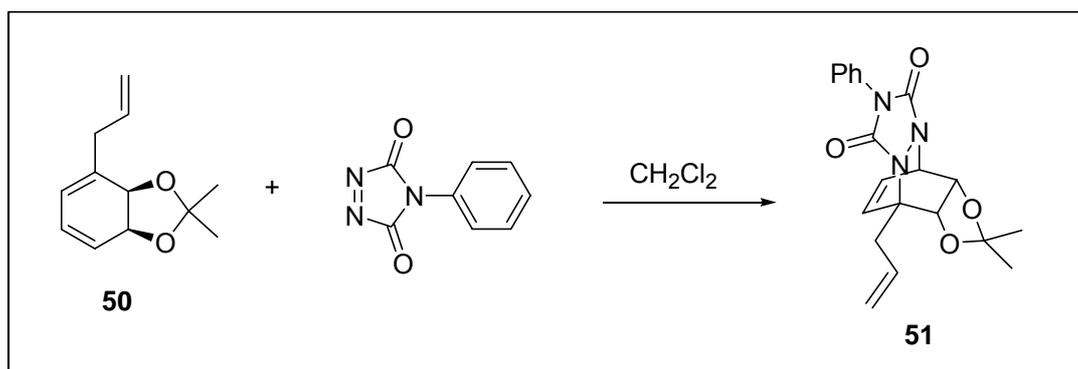
Figura 11: Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **50**.

Sobre el compuesto **50** se ensaya la reacción de ozonólisis siguiendo 2 protocolos.¹⁴³ En el primer caso se utiliza una alta relación ozono/oxígeno, generando la solución de ozono directamente en el sistema de reacción. Para el segundo caso se utiliza una baja relación ozono/oxígeno, formando previamente la solución de ozono en diclorometano y agregándola al sistema de reacción. Se observa en ambos casos, luego del agregado de sulfuro de dimetilo, la descomposición del material de partida, no pudiéndose identificar los productos de descomposición obtenidos (esquema 38).



Esquema 38: Ozonólisis del compuesto **50**.

En la literatura se describen ozonólisis sobre el propio sistema dieno para varios *cis*-ciclohexadiendiolos,⁵⁸ por lo que resulta relevante ensayar esta reacción sobre un sustrato que contenga a la función dieno enmascarada y así favorecer la reacción sobre la cadena alílica. Para ello se procede a realizar una reacción de Diels-Alder entre el compuesto **50** y el dienófilo de Cookson (4-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona)^{61,64,144} de manera de proteger el sistema dieno para una posterior ozonólisis. Esta estrategia fue utilizada efectivamente para la síntesis de zeylena,⁷⁸ en la cual el vinilciclohexadienodiol es sometido a una reacción de Diels-Alder y luego a una ozonólisis selectiva para el doble enlace vinílico. El esquema 39 muestra la reacción de Diels-Alder que genera al compuesto **51**. El rendimiento de esta reacción no fue determinado debido a la baja pureza del dienófilo utilizado, que no encontrándose en buen estado, fue utilizado en exceso.



Esquema 39: Formación del compuesto **51** por reacción de Diels-Alder.

En la figura 12 se muestra el espectro de ^1H RMN del compuesto **51**, en el cual se observan las señales de los protones aromáticos originarios del dienófilo de Cookson entre 7.32 y 7.46 ppm. Las señales en 6.35 y 6.20 ppm corresponden a los protones del nuevo doble enlace generado a partir del sistema dieno. El desdoblamiento de los protones diastereotópicos del sistema alílico en 3.47 y 2.90 ppm también indica la formación del nuevo centro quiral contiguo a éstos. Por comparación con datos bibliográficos⁶¹ se asigna con la estereoquímica representada en el esquema 39, proveniente del aducto *endo/anti*.

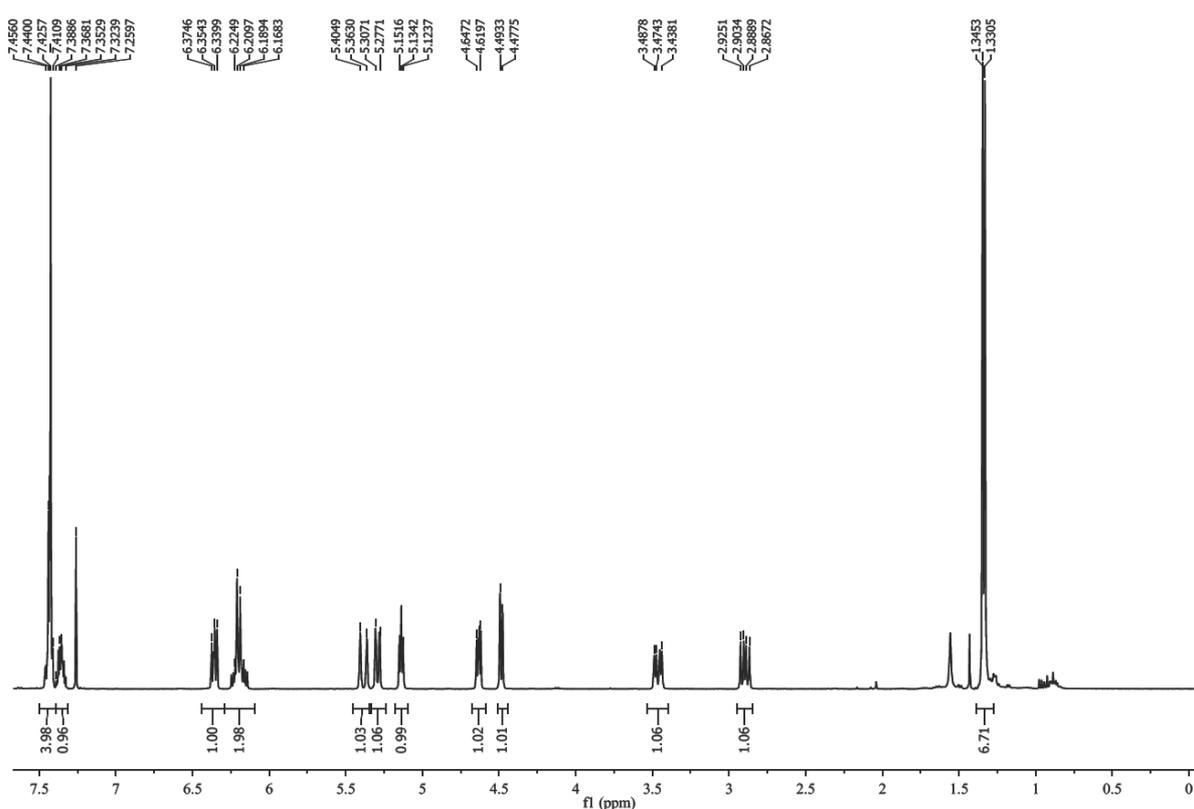


Figura 12: Espectro de ^1H RMN del compuesto **51**

En la figura 13 se muestra el espectro de ^{13}C RMN del compuesto **51**, en el cual se observan las señales en 155.2 y 154.2 correspondientes a los carbonilos del sistema triazolidinadiona, así como las señales en 134.2 y 128.0 ppm correspondientes a los carbonos del nuevo doble enlace generado. Las señales en 64.0 y 52.5 ppm

corresponden a los carbonos que constituyen los nuevos enlaces formados con el dienófilo.

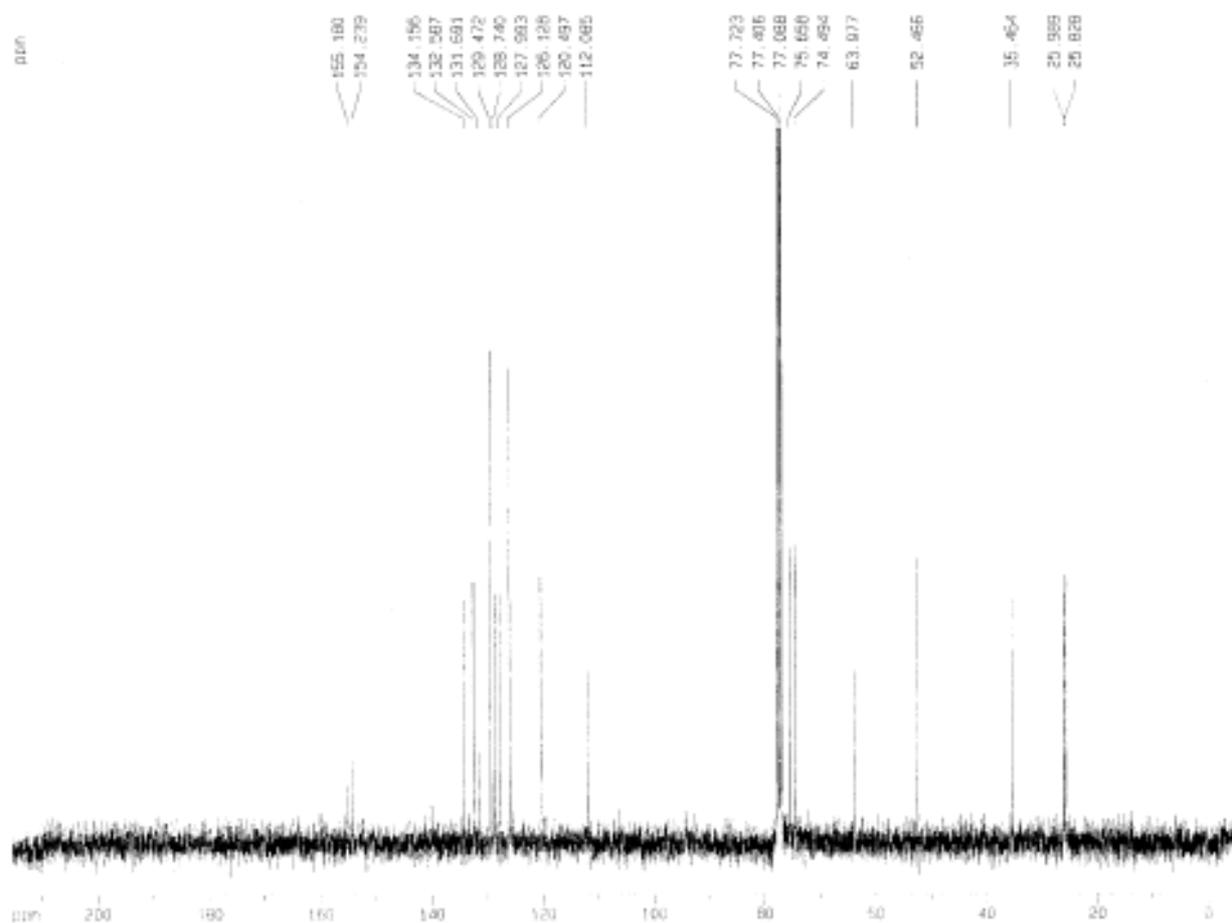
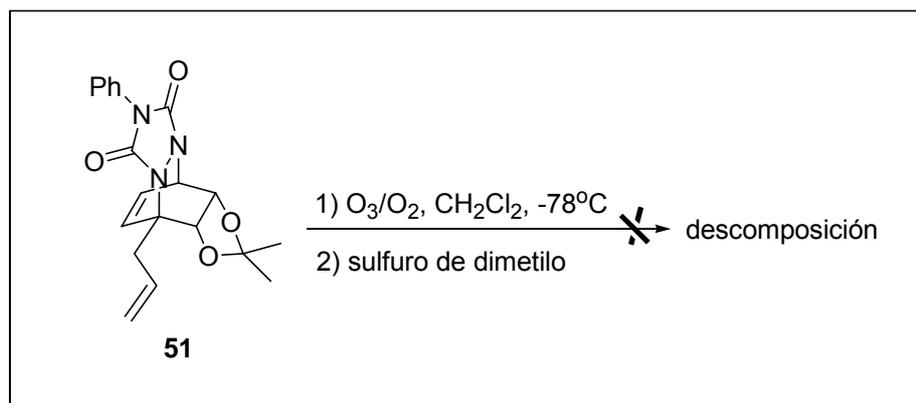


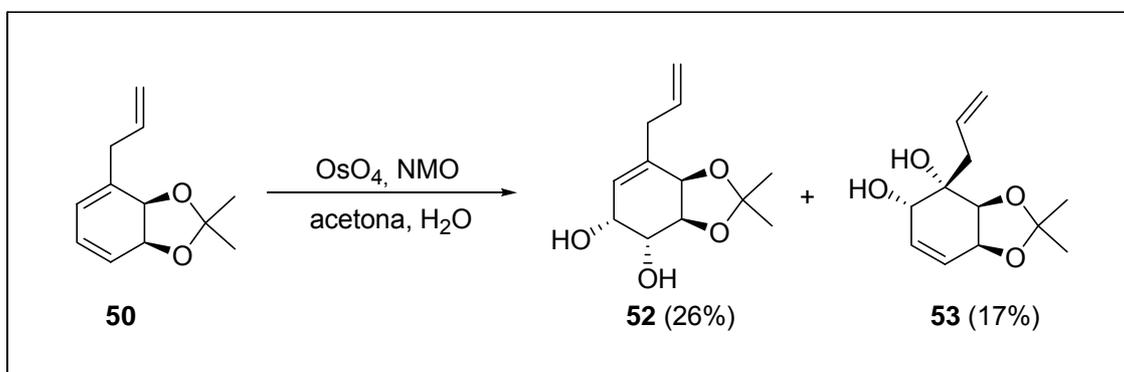
Figura 13: Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **51**.

La reacción de ozonólisis ensayada sobre el compuesto **51** se muestra en el esquema 40, la cual deriva en la descomposición del mismo.



Esquema 40: Ozonólisis del compuesto **51**.

Al no ser efectiva la estrategia de ozonólisis, se ensaya la dihidroxilación del alilciclohexadienodiol **50** mediada por tetróxido de osmio.¹⁴⁵ De esta manera se busca la dihidroxilación del doble enlace externo para una posterior ruptura oxidativa y de esta manera instalar la función oxigenada necesaria. También es factible la dihidroxilación del doble enlace más sustituido, de manera de funcionalizar el núcleo central y en los siguientes pasos de síntesis generar el nivel de oxidación adecuado de la cadena lateral. Este modo de reactividad sería el esperado para este tipo de sistemas, ya que la dihidroxilación se rige mayormente por factores electrónicos⁶⁰ como se discutió en la sección 6 del capítulo de antecedentes. En vista de los resultados anteriores se procede a la dihidroxilación del compuesto **50**, obteniéndose los resultados que se muestran en el esquema 41.



Esquema 41: Dihidroxilación del compuesto **50**.

Al realizar la dihidroxilación del compuesto **50**, se obtienen los compuestos **52** y **53** en una relación 60:40. Los resultados obtenidos contrastan con los datos descritos anteriormente.⁶⁰ Se esperaba una preferencia de reactividad sobre la olefina más sustituida, como ocurre en los casos de los dioles derivados de tolueno y estireno. También era esperable algún producto de dihidroxilación en la cadena alílica. Sin embargo se obtiene como producto principal el compuesto **52**, el cual está dihidroxilado en el doble enlace con menor densidad electrónica del ciclo. En la literatura se muestran casos donde el factor estérico puede jugar un rol importante durante el proceso de dihidroxilación, pero esto no explica la falta de dihidroxilación de la cadena alílica.¹⁴⁶ En el caso de la hidroxilación del diol derivado de estireno se trata de un trieno conjugado, mientras que en este caso la olefina externa está aislada y de ahí su diferente contenido electrónico que se refleja en un resultado distinto.

En la figura 14 se muestra el espectro de ¹H RMN del compuesto **52**, en el cual se observan las señales en 4.29 y 3.91 ppm correspondientes a los protones vecinos a la nueva función diol. Las señales de los protones olefínicos en 5.82 y 5.11 ppm correspondientes al resto alílico, así como la señal en 5.60 ppm correspondiente al doble enlace trisustituido, indican la regioquímica de la dihidroxilación para este compuesto, generada en el doble enlace disustituido.

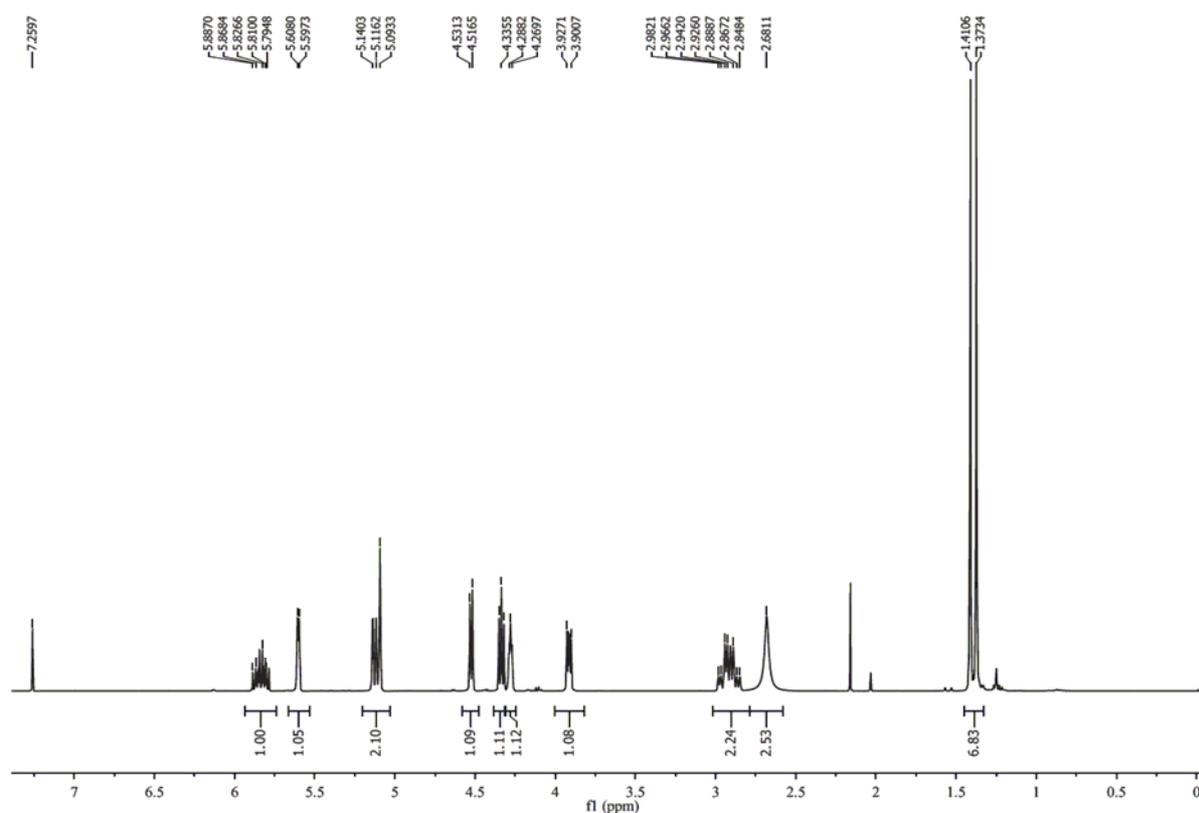


Figura 14: Espectro de ^1H RMN del compuesto **52**

En la figura 15 se muestra el espectro de ^1H RMN del compuesto **53**, en el cual se observa la señal en 4.16 ppm correspondiente al protón geminal a la nueva función alcohol. Las señales de los protones olefinícos en 6.04 y 5.25 ppm correspondientes al resto alílico, así como las señales en 5.71 y 5.62 ppm correspondiente al doble enlace disustituido, indican la regioquímica de la dihidroxilación para este compuesto, generada en el doble enlace trisustituido. El desdoblamiento de los protones diasterotópicos del sistema alílico en 2.67 y 2.56 ppm indica la formación del nuevo centro quiral contiguo a éstos.

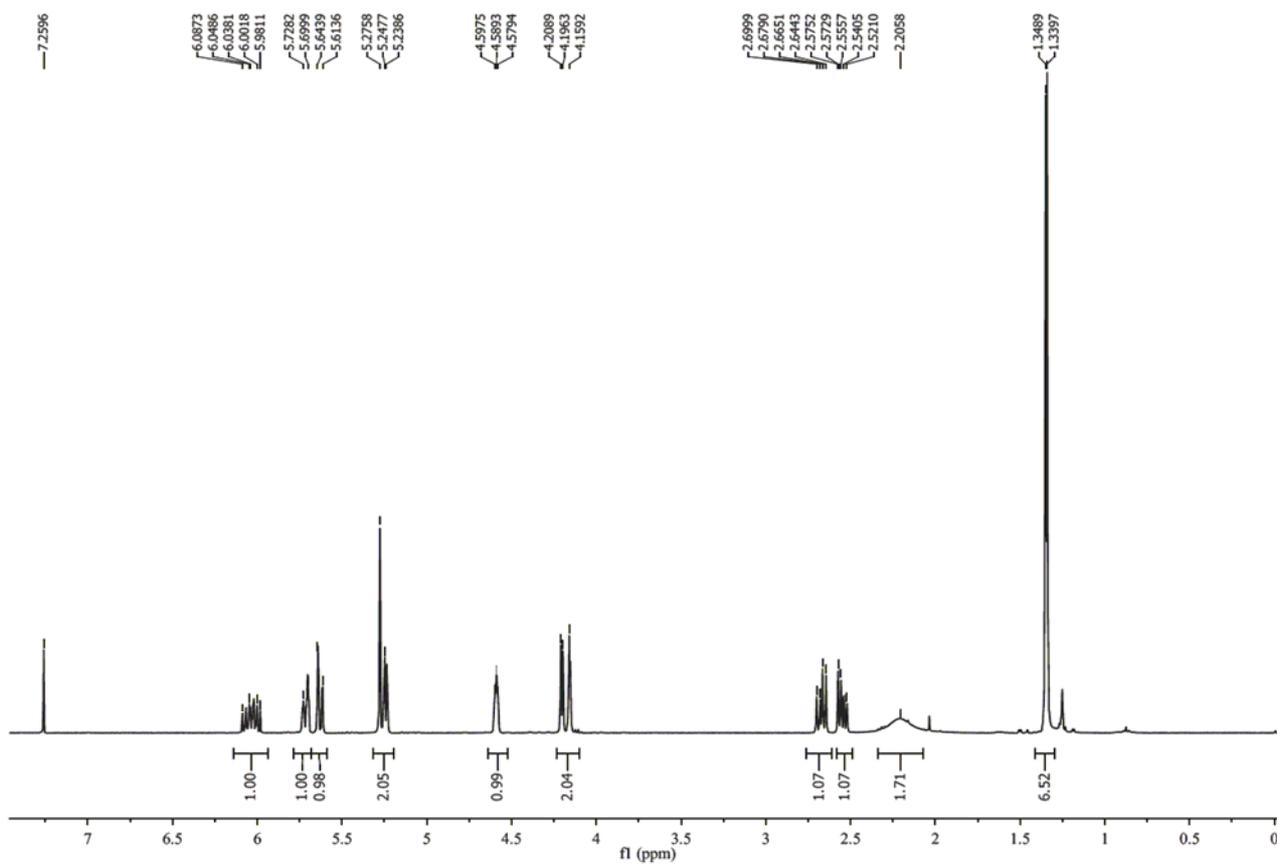
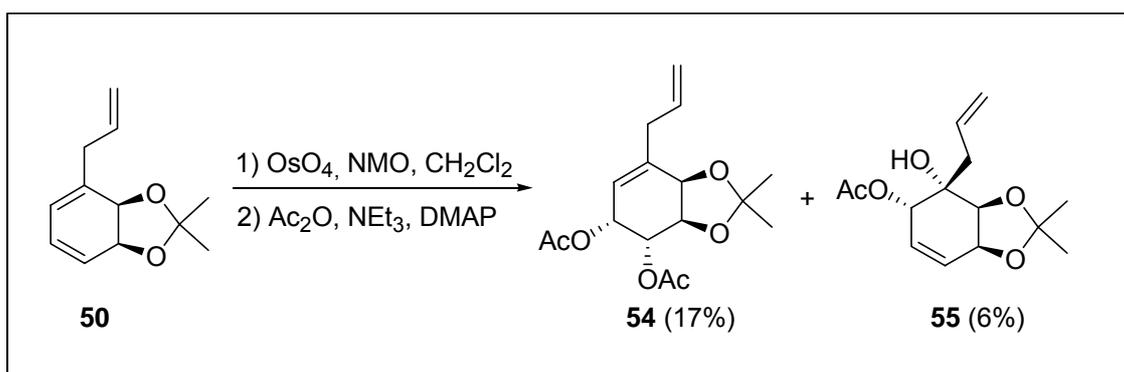


Figura 15: Espectro de ^1H RMN del compuesto **53**

Para corroborar que no se descartaron productos polihidroxilados debido a su alta polaridad, se ensaya la dihidroxilación en ausencia de agua para luego someter a una acetilación *in situ* a la mezcla resultante (esquema 42).



Esquema 42: Dihidroxilación y acetilación del compuesto **50**.

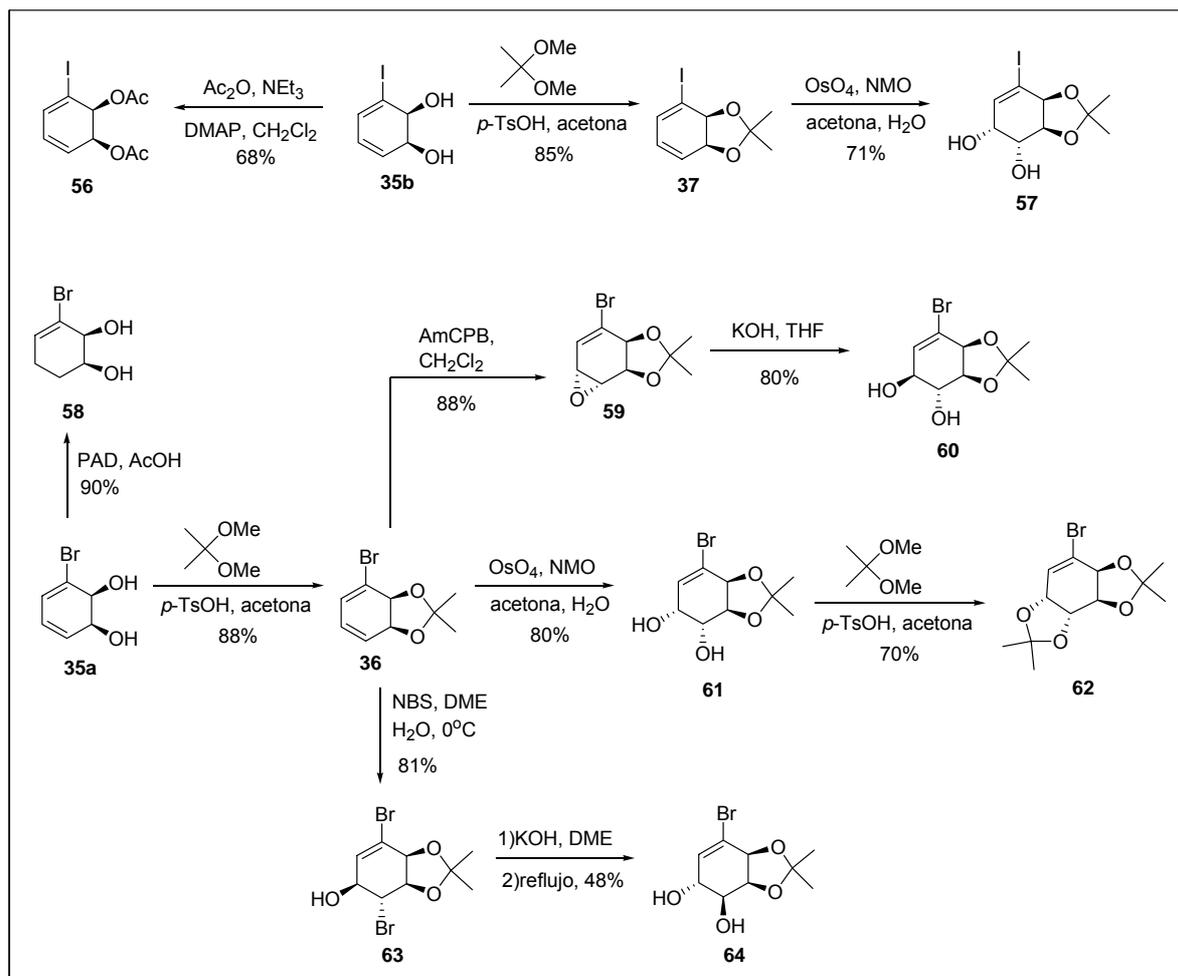
Este ensayo resulta en la formación de los compuestos **54** y **55** en una proporción 74 : 26. El alcohol terciario en el compuesto **55** no es acetilado debido al congestionamiento estérico. Si bien los rendimientos de reacción son muy bajos, no se logra detectar la presencia de derivados polihidroxilados.

En vista de los resultados anteriores se rediseña la síntesis de ácido ambúico, teniendo en cuenta los datos recogidos en lo que respecta a la introducción de la cadena hidroximetílica y la dihidroxilación de este tipo de sistemas. Cabe destacar que nuestro grupo continúa trabajando en la preparación de ácido ambúico.¹⁴⁷

4. Estudio de la reacción de Stille sobre derivados de halo *cis*-ciclohexadienodiolos para la preparación de epoxiquinolos.

El compuesto **52** obtenido a partir de la dihidroxilación de **50**, resulta un sintón adecuado para la preparación de epoxiquinolos A, B y C, compuestos relacionados estructuralmente al ácido torreyánico. En este sentido se realiza un estudio de la reacción de Stille, sobre derivados de *cis*-ciclohexadienodiolos, de manera de obtener estos valiosos sintones de manera efectiva.

Basándonos en el trabajo previo de Boyd,⁶³ en el cual se hace reaccionar *cis*-ciclohexadienodiolos con aliltributilestaño en presencia de un catalizador de paladio para reemplazar el átomo de iodo o bromo por una cadena alílica, estudiamos esta reacción sobre varios derivados de *cis*-ciclohexadienodiol. Para ello se preparan varios compuestos a partir de iodo y bromo *cis*-ciclohexadienodiol según métodos ya reportados (esquema 43).

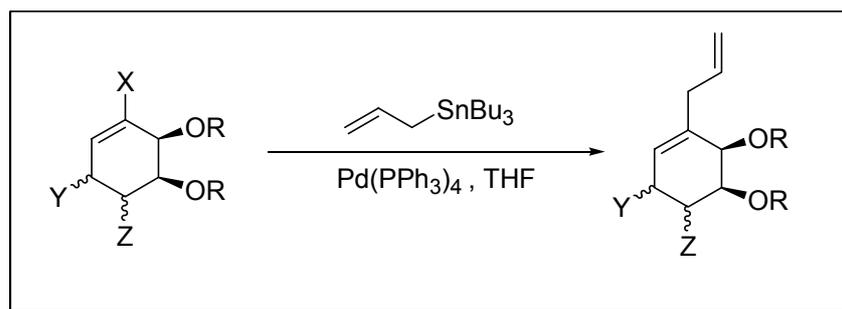


Esquema 43: Preparación de derivados de *cis*-ciclohexadienodiol.

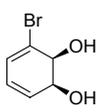
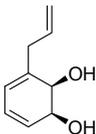
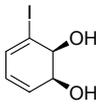
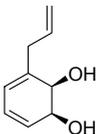
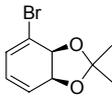
El compuesto **35b** se protege como su derivado diacetilado **56**¹⁴⁸ con un 68% de rendimiento, o como acetónido para dar **37** con un rendimiento de 85%. Este último es posteriormente dihidroxilado, obteniéndose **57** como único producto¹⁴⁹ con un rendimiento de 71%. Por reducción del bromociclohexadienodiol **35a** con azodicarboxilato de potasio en medio ácido se obtiene **58**¹⁵⁰ con un rendimiento de 90%. A su vez, **35a** genera el compuesto **36** en presencia de dimetoxipropano (88%). Por reacción del compuesto **36** con ácido *m*-cloroperbenzoico se obtiene el epóxido **59** con 88% de rendimiento (únicamente se obtiene el producto de ataque por la cara α)¹⁵¹ y por apertura con hidróxido de potasio se genera únicamente el compuesto **60**¹⁵² (80%). El compuesto **36** es dihidroxilado, obteniéndose **61** como único producto⁷⁹ con un rendimiento de 80%, el cual a su vez es protegido como su diacetónido¹⁵³ (**62**). A partir de **36** también se genera la halohidrina **63** (81%), a partir de la cual por reacción con

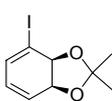
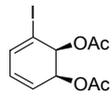
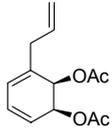
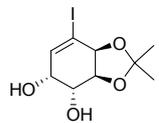
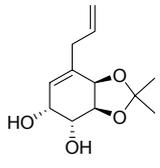
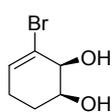
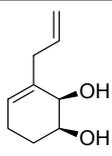
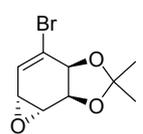
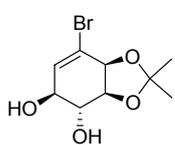
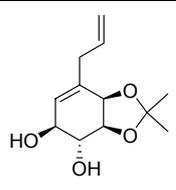
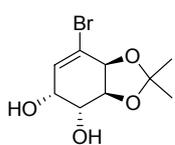
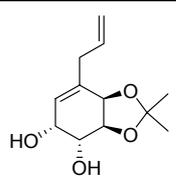
hidróxido de potasio se forma un epóxido por la cara β , el cual mediante hidrólisis básica genera el compuesto **64**^{154,155} con un rendimiento de 48%.

Sobre estos compuestos se ensaya la reacción de Stille con alitributilestaño¹⁵⁶ (esquema 44) y los resultados se resumen en la tabla 9.



Esquema 44: Reacción de Stille sobre derivados de *cis*-halociclohexadienodiol.

Entrada	reactivo	T (°C)	t (hs)	producto	rendimiento
1	 35a	reflujo	8	 49	20%
2	 35b	35	0.45	 49	93%
3	 36	reflujo	8	-	no hay reacción

4	 37	reflujo	8	-	no hay reacción
5	 56	35	3	 65	72%
6	 57	reflujo	3	 52	90%
7	 58	reflujo	12	 66	trazas
8	 59	reflujo	10	-	no hay reacción
9	 60	reflujo	12	 67	25%
10	 61	reflujo	12	 52	70%

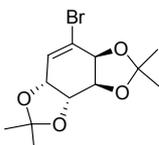
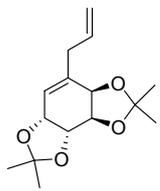
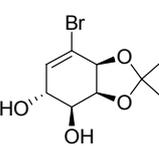
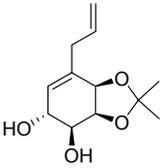
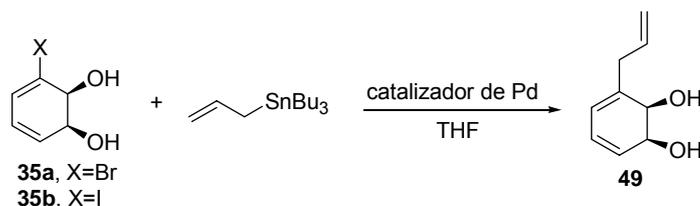
11		reflujo	12		trazas
	62			68	
12		reflujo	12		49%
	64			69	

Tabla 9: Reacción de Stille sobre derivados de *cis*-ciclohexadienodiolos.

Como se mostró anteriormente los *cis*-dioles **35a** y **35b** reaccionan con aliltributylestaño en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) para formar el compuesto **49** con rendimientos de 20 y 93% respectivamente (entradas 1-2). Los derivados **36** y **37**, conteniendo el grupo isopropilideno y manteniendo el sistema dieno, no reaccionaron en las condiciones ensayadas (entradas 3-4). Estos resultados sugieren que el impedimento estérico generado por el grupo protector no permite el avance de la reacción. Cuando se protege al iodociclohexadienodiol como su diacetato (**56**), la reacción ocurre en 3 hs a 35°C con un rendimiento de 72% (entrada 5), reafirmando la hipótesis de que el impedimento estérico juega un rol importante en esta reacción. Sin embargo, los derivados polioxigenados **57**, **60**, **61** y **64**, generan los productos esperados aún presentando un acetónido en su estructura (entradas 6, 9-10, 12). Estos resultados indican que podría estar ocurriendo una asistencia de los grupos hidroxilo alílicos libres en el ciclo catalítico.^{127,157} Para confirmar esta hipótesis se llevó a cabo la reacción de Stille sobre **58**, **59** y **62**, derivados sin hidroxilos libres en su estructura. El compuesto **59**

no reaccionó (entrada 8), mientras que **58** y **62** solo generaron trazas de los productos **66** y **68** (entradas 7 y 11). Observando los resultados detalladamente, se aprecia que los compuestos **57**, **61** y **64** (entradas 6, 10 y 12) son convertidos en sus derivados alquilados en mayor rendimiento que para el caso de **60** (entrada 9). Estos resultados subrayan la importancia de la presencia de un hidroxilo alílico en el reactivo, especialmente cuando éste se posiciona en la cara menos sustituida, es decir opuesto al grupo isopropilideno.

Estas reacciones también se llevan a cabo utilizando irradiación por microondas, para estudiar una posible mejora en la velocidad y rendimiento de las mismas. Estos ensayos fueron realizados en el Laboratorio de Metodología e Síntese Orgánica (MESO-Lab) del Departamento de Química de la Universidad Federal de Santa Catarina, bajo la dirección del Dr. Marcus Mandolesi Sá, en un microondas modelo *CEM Explorer monomode microwave reactor (2450 MHz, 300 W continuous output)*. Se estudian en detalle las reacciones de **35a** y **35b**, para definir las mejores condiciones para el calentamiento con microondas. Para este fin se varían el tiempo, la temperatura, el catalizador y la cantidad del mismo. Estos resultados se muestran en la tabla 10.



entrada	reactivo	fuelle de calentamiento ^a	catalizador de Pd (%mol)	T (°C)	tiempo (min)	rendimiento
1	35a	baño de aceite	Pd(PPh ₃) ₄ (15%)	reflujo	480	20%
2	35a	microondas	Pd(PPh ₃) ₄ (15%)	90	5	15%
3	35a	microondas	Pd(PPh ₃) ₄ (7%)	90	5	7%
4	35a	microondas	Pd(PPh ₃) ₄ (15%)	100	6	42%
5	35a	microondas	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (15%)	100	6	12%
6	35a	microondas	Pd(PPh ₃) ₄ (15%)	120	6	13%
7	35b	baño de aceite	Pd(PPh ₃) ₄ (15%)	35	45	93%
8	35b	microondas	Pd(PPh ₃) ₄ (15%)	90	5	29%
9	35b	microondas	Pd(PPh ₃) ₄ (15%)	90	10	38%
10	35b	microondas	Pd(PPh ₃) ₄ (15%)	100	6	67%
11	35b	microondas	Pd(PPh ₃) ₄ (15%)	100	10	54%
12	35b	microondas	Pd(PPh ₃) ₄ (15%)	120	6	5%

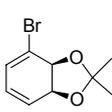
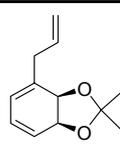
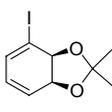
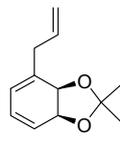
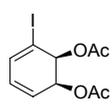
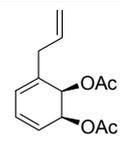
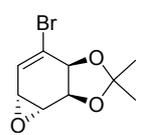
^aLas reacciones con microondas se llevaron a cabo utilizando una potencia máxima de 200W.

Tabla 10: Optimización de las condiciones de irradiación por microondas de la reacción de Stille sobre **35a** y **35b**.

Las reacciones que involucran al compuesto iodado **35b**, transcurren con mayor rendimiento (entradas 8-12) que con el derivado bromado **35a**, aunque no se logra igualar el excelente rendimiento que se obtiene al utilizar un baño de aceite a 35°C como fuente de calentamiento (entrada 7). Los tiempos de reacción se reducen utilizando irradiación con microondas. Para este sustrato las mejores condiciones se definen a una temperatura de 100°C y 6 minutos de reacción, consiguiéndose un rendimiento de 67% (entrada 10). El descenso de la temperatura a 90°C resulta en una disminución importante en el rendimiento (entrada 8). Un aumento en el tiempo de reacción no mejora el rendimiento (entradas 9 y 11), mientras que un aumento de temperatura a 120°C lleva a un rendimiento de sólo 5% (entrada 12), probablemente debido a la

descomposición del catalizador y acumulándose productos de adición oxidativa.¹⁵⁸. En lo que respecta al compuesto bromado **35a**, se logran mejorar los rendimientos de reacción utilizando irradiación por microondas. La disminución en la cantidad de catalizador afecta el curso de reacción (entrada 3), así como el uso de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (entrada 5). El rendimiento de reacción puede ser mejorado aumentando la temperatura a 100°C (entrada 4). Sin embargo a 120°C (entrada 6), el rendimiento disminuye, al igual que sucede con el derivado iodado. Para este sustrato las mejores condiciones se definen, al igual que para el derivado iodado, a una temperatura de 100°C y 6 minutos de reacción, consiguiéndose un rendimiento de 42% (entrada 4), superando de esta manera el resultado obtenido con calentamiento convencional.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para **35a** y **35b**, se estudió la reacción con irradiación por microondas con otros derivados. Estos resultados se muestran en la tabla 11.

entrada	reactivo	T ($^\circ\text{C}$)	t (min)	producto	rendimiento
1	 36	120	6	 50	38%
2	 37	120	6	 50	16%
3	 56	90	10	 65	27%
4		100	10	-	no hay reacción

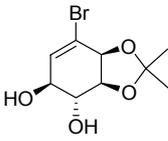
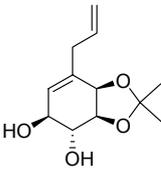
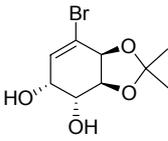
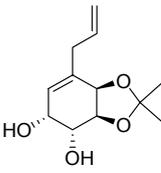
		59			
5	 60	100	10	 67	21%
6	 61	100	10	 52	43%

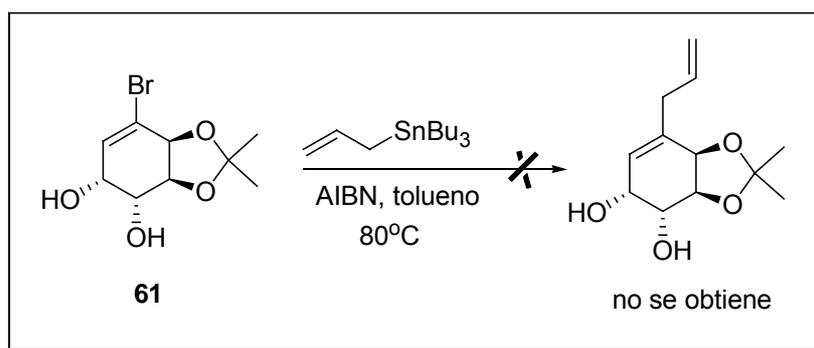
Tabla 11: Reacción de Stille sobre derivados de *cis*-ciclohexadienodiolos utilizando irradiación por microondas.

Cuando la función diol es protegida como acetónido (**36** y **37**, entradas 1 y 2), se obtiene el producto esperado (**50**), con rendimientos modestos únicamente bajo irradiación por microondas a altas temperaturas, ya que estos sustratos no son reactivos utilizando calentamiento convencional. Mayores tiempos de reacción no conducen a un aumento en el rendimiento. El producto **65** se obtiene luego de 10 minutos de reacción pero con un rendimiento sensiblemente menor al obtenido por calentamiento convencional (entrada 3). Para el caso de los derivados polioxigenados **61** y **60** (entradas 5 y 6), no se superan los rendimientos obtenidos utilizando calentamiento convencional pero se mantiene el grado de reactividad siendo mayor para el caso del compuesto **61**, reafirmando las hipótesis planteadas anteriormente. El compuesto **59** no reacciona en estas condiciones (entrada 4) al igual que con calentamiento convencional.

Estos resultados indican que el acoplamiento puede ser acelerado significativamente bajo irradiación por microondas en la mayoría de los casos, pero debería realizarse un estudio más profundo de los parámetros de reacción para cada caso en particular con el fin de mejorar los rendimientos de reacción.

A partir de este estudio podemos concluir que la reacción de Stille puede ser implementada satisfactoriamente en *cis*-halociclohexadienodiolos y derivados como estrategia para la formación de enlaces carbono-carbono. Estas transformaciones son promovidas por grupos oxigenados tales como hidroxilos libres o acetatos. Sin embargo, cuando la función diol está protegida con un grupo isopropilideno, la coordinación con las especies de paladio resulta más dificultosa debido a restricciones estéricas y la reacción no se lleva a cabo bajo calentamiento convencional. El uso de irradiación por microondas mejora tanto la velocidad como el rendimiento de reacción de una manera significativa para estos casos. Los resultados obtenidos con los derivados polioxigenados sugieren una asistencia del hidroxilo alílico libre en el ciclo catalítico. También se demuestra que los mayores rendimientos se obtienen cuando estos hidroxilos se posicionan en la cara menos impedida del anillo. Es por esto que la reacción de Stille aparece como una herramienta eficiente para la obtención de bloques de construcción para la síntesis de epoxienonas quirales con cadenas laterales.

Como alternativa a la reacción de Stille se ensaya el acoplamiento radicalario de aliltributilestano con el derivado **61**, utilizando AIBN como iniciador.¹⁵⁹ De esta manera se evitaría el uso de catalizadores de paladio costosos. La reacción no transcurre satisfactoriamente, recuperándose el material de partida. Este ensayo se muestra en el esquema 45.

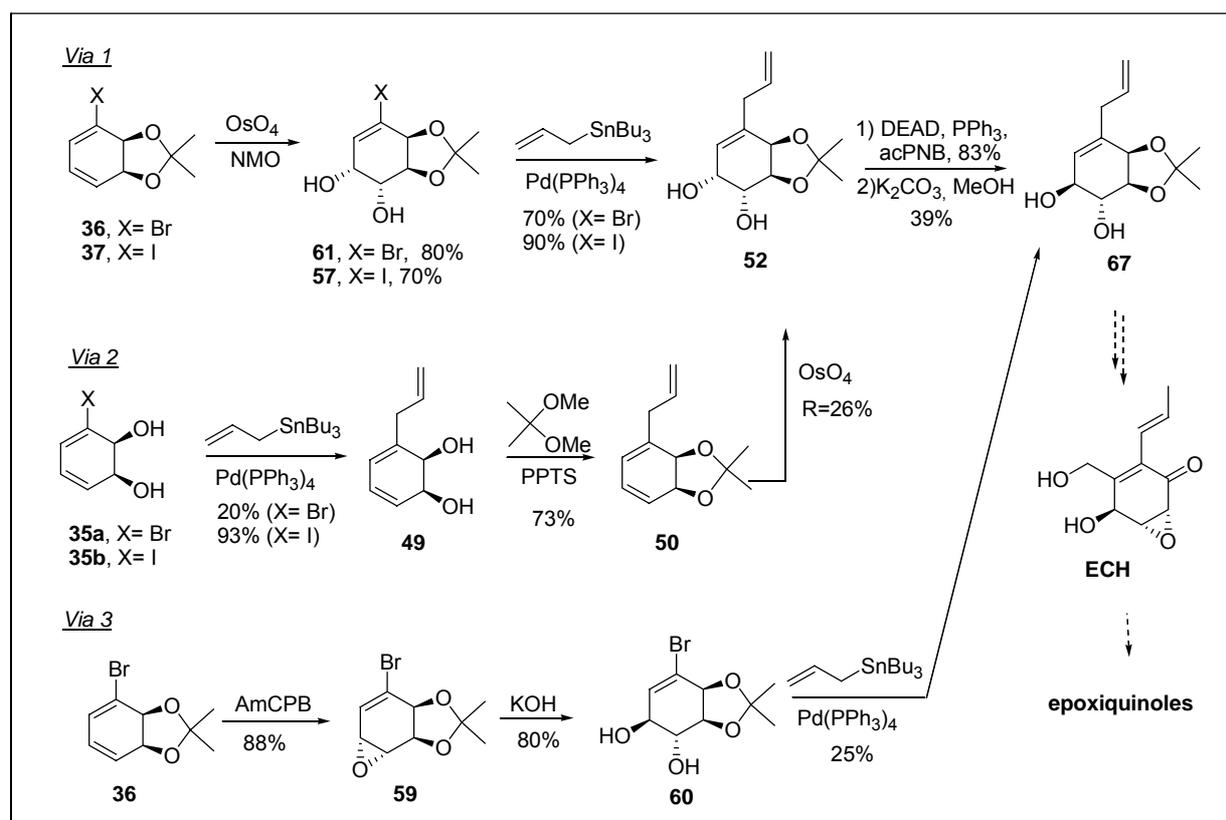


Esquema 45: Alilación con AIBN del compuesto **61**.

5. Aproximación a la síntesis de epoxiquinoles

A partir del estudio anterior se generan nuevos compuestos que derivan en una aproximación a la síntesis de los epoxiquinoles A, B y C.

El compuesto **67** resulta un sintón ideal para la preparación de epoxiquinoles y compuestos relacionados. El esquema 46 muestra las distintas vías ensayadas para llegar al mismo.



Esquema 46: Vías de preparación del compuesto **67**.

El compuesto **67** puede ser preparado por dihidroxilación de los acetónidos **36** y **37**, seguido de una reacción de Stille para generar el compuesto **52** y posterior inversión del alcohol alílico libre utilizando el protocolo de Mitsunobu (vía 1). Otra de las aproximaciones (vía 2) corresponde a la dihidroxilación del compuesto protegido **50**, el cual se obtiene por reacción de Stille de los derivados **35a** y **35b** y posterior protección. Como se mencionó anteriormente el compuesto **52** es el que se obtiene en mayor proporción. La tercera vía corresponde a la reacción de Stille sobre el compuesto **60**, el cual es obtenido por epoxidación del compuesto **36** y posterior apertura nucleofílica. Este

acoplamiento cruzado no ocurre con buenos rendimientos, por lo que se prefiere la primera vía mencionada para continuar con la síntesis propuesta.

En la figura 16 se muestra el espectro de ^1H RMN del compuesto **67**, en el cual se observan las señales en 4.06 y 3.58 ppm correspondientes a los protones geminales a la función diol libre. Por comparación con los datos espectroscópicos del compuesto **52** (ver figura 14) se corrobora que se trata de su epímero en C1.

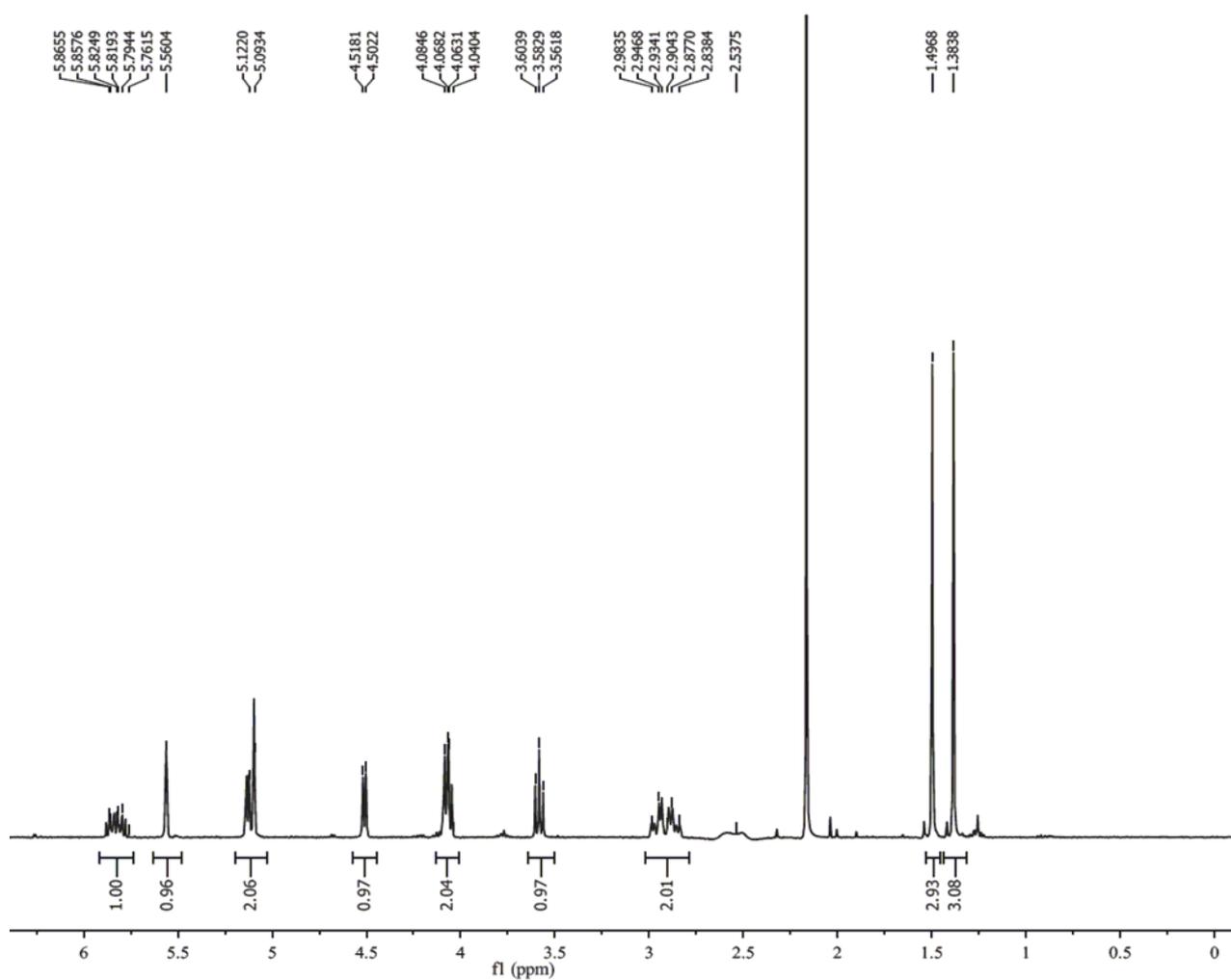
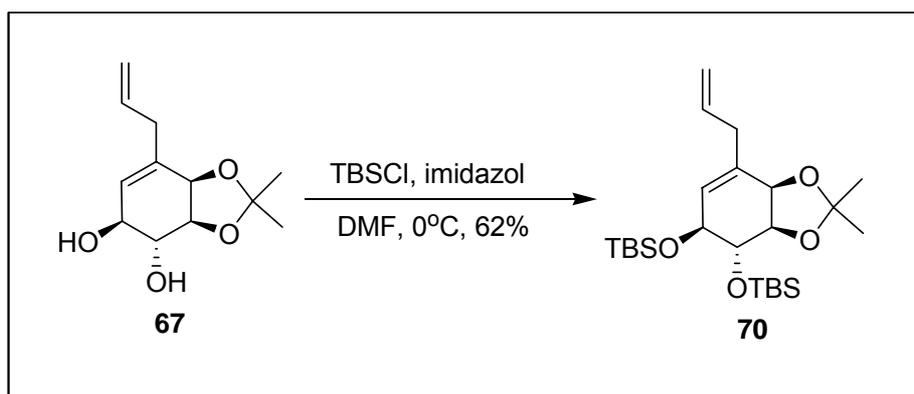


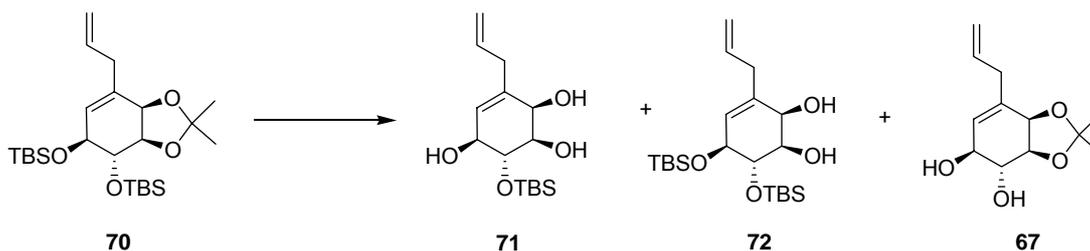
Figura 16: Espectro de ^1H RMN del compuesto **67**.

Teniendo en cuenta que el compuesto **67** presenta dos alcoholes protegidos como isopropilideno, se protegen los alcoholes restantes como éteres de silicio, para una futura desprotección selectiva en la ruta hacia el compuesto ECH. La formación del compuesto **70** transcurre con rendimiento de 62% y las condiciones para su obtención se muestran en el esquema 47.



Esquema 47: Sililación del compuesto **67**.

Se ensayan varias condiciones de desprotección para el compuesto **70** y los resultados se muestran en la tabla 12. Para el primer caso se determinó la distribución de productos, mientras que para los siguientes experimentos solamente se analizó la composición por cromatografía en capa fina.



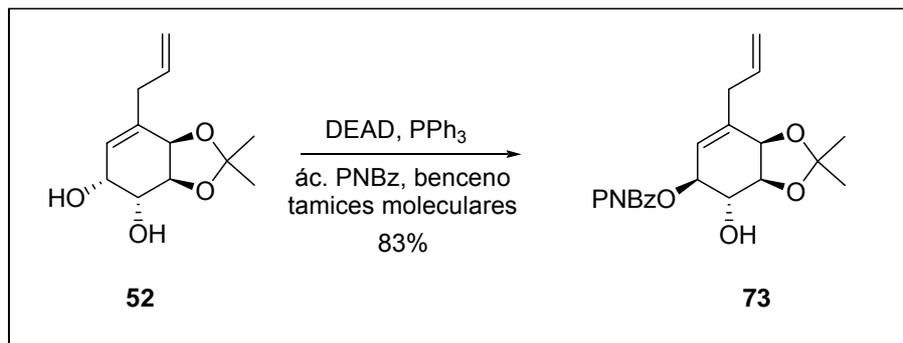
entrada	ácido de Lewis	disolvente	T (°C)	t (min)	productos encontrados
1	CuCl ₂ .H ₂ O	CH ₃ CN	T.A.	20	71 (21%), 72 (54%),

67 (trazas)					
2	CuCl ₂ .H ₂ O	CH ₃ CN	0	60	70, 71, 72, 67
3	H ₃ [P(Mo ₃ O ₁₀) ₄] en SiO ₂	CH ₃ CN-H ₂ O	T.A.	60	70, 71, 72, 67
4	CeCl ₃ .7H ₂ O y ác. oxálico	CH ₃ CN	0	60	No hay reacción
5	CeCl ₃ .7H ₂ O y ác. oxálico	CH ₃ CN	T.A.	60	70, 71, 72, 67

Tabla 12: Condiciones de desprotección ensayadas para el compuesto **70**.

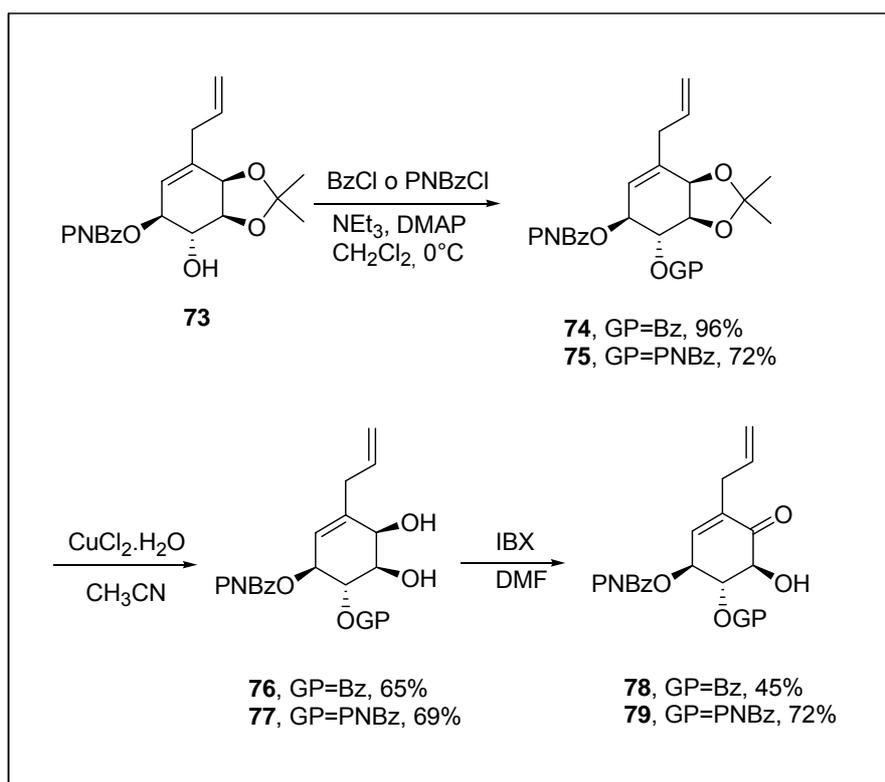
Como se muestra en la tabla 12, se ensayan desprotecciones del compuesto **70** en varias condiciones ácidas. La desprotección del compuesto **70** utilizando cloruro cúprico en acetonitrilo⁵⁹ no es selectiva, obteniéndose tres compuestos. Estos corresponden a los productos de desprotección del acetónido (**72**), desprotección parcial de uno de los éteres de silicio junto con la pérdida del acetónido (**71**) y desprotección de ambos éteres de silicio (**67**) (entrada 1). Al disminuir la temperatura a 0°C, la reacción se vuelve más lenta, observándose que no existe consumo total del reactivo luego de 60 minutos (entrada 2). Se analiza el crudo de la reacción por cromatografía en capa fina por comparación con los productos obtenidos en la reacción a temperatura ambiente, observándose que se obtienen los mismos productos. Para el caso de la desprotección con ácido fosfomolibdico adsorbido en sílica¹⁶⁰ (entrada 3) se encuentran los mismos productos que para el caso anterior. La entrada 4 muestra que la utilización de tricloruro de cerio¹⁶¹ a 0°C no es efectiva para la desprotección, mientras que a temperatura ambiente (entrada 5) se obtienen los compuestos ya mencionados.

Habiéndose logrado un rendimiento de únicamente 54% en la desprotección selectiva del grupo isopropilideno en presencia de los éteres de silicio, junto con otros subproductos, y teniendo en cuenta los bajos rendimientos en la hidrólisis del éster proveniente de la reacción de Mitsunobu (ver esquema 46), se decide aislar el producto de inversión **73** (esquema 48).



Esquema 48: Inversión de Mitsunobu del compuesto **52**.

Se protege el alcohol restante como benzoato (**74**) y como *p*-nitrobenzoato (**75**) con rendimientos de 96 y 72% respectivamente, seguido de la remoción selectiva del grupo isopropilideno para generar los compuestos **76** y **77** (65 y 69%). Estos compuestos son oxidados a nivel de su hidroxilo alílico para obtener las enonas **78** y **79** (esquema 49).



Esquema 49: Preparación de las enonas **78** y **79**.

En la figura 17 se muestra el espectro de ^1H RMN del compuesto **78**, en el cual se observan las señales entre 8.15 y 8.24 ppm correspondientes a los protones aromáticos

del éster *p*-nitrobenzoico así como las señales entre 7.41 y 8.04 ppm correspondientes a los protones aromáticos del benzoato. La señal en 6.69 ppm corresponde al protón vinílico de la enona formada.

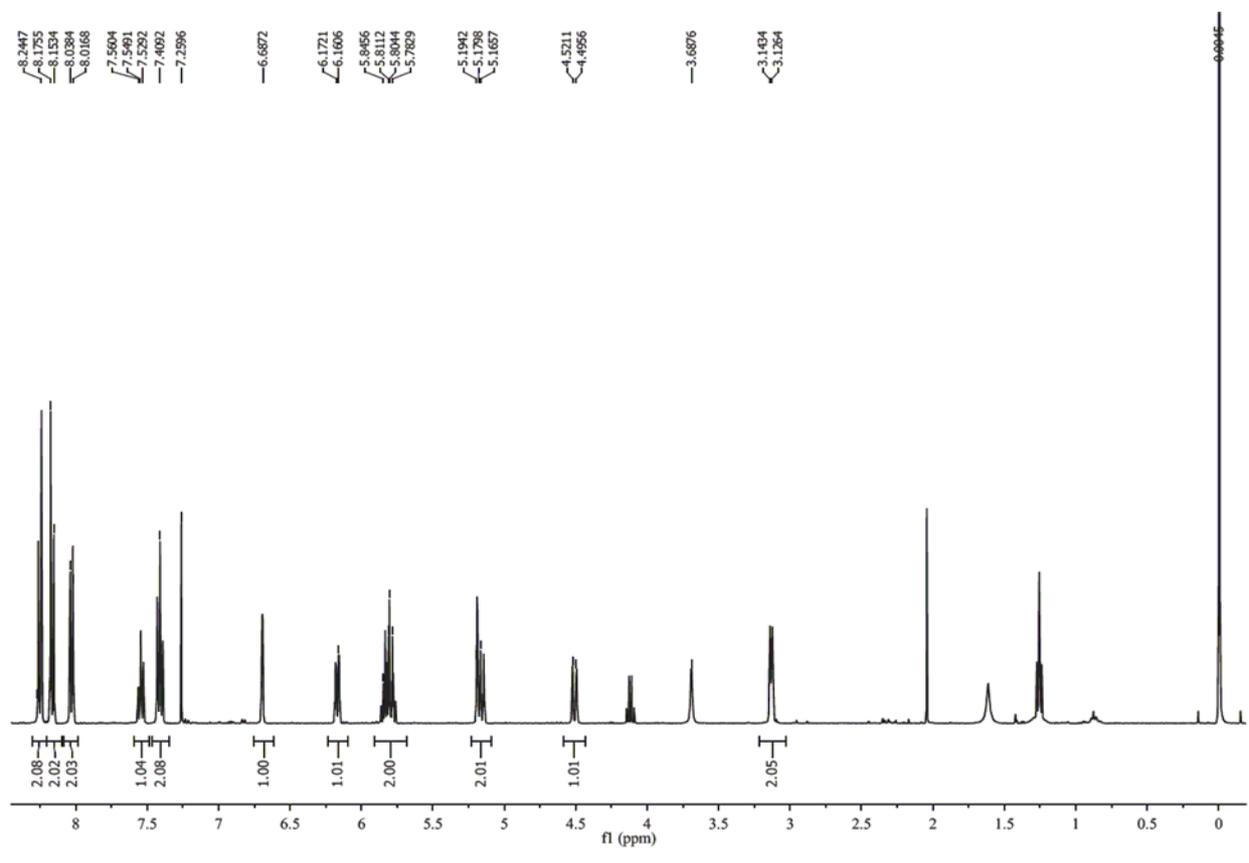
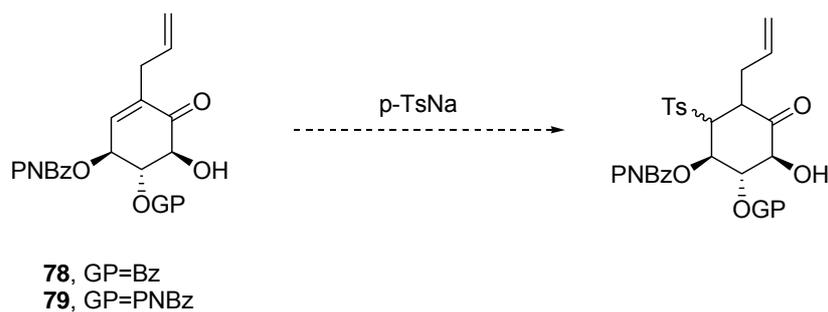


Figura 17: Espectro de ^1H RMN del compuesto **78**

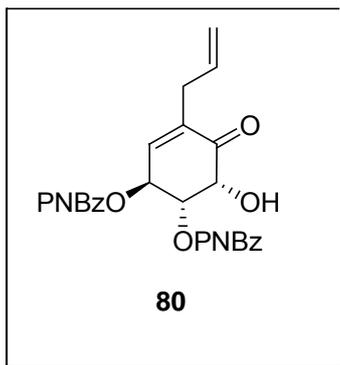
Sobre estas dos enonas se ensaya la reacción de Michael para la introducción de *p*-toluensulfinato de sodio. Estos datos se muestran en la tabla 13.



entrada	sustrato	nucleófilo	disolvente	medio	T (°C)	t(hs)	Resultado
1	78	<i>p</i> -TsNa	MeOH	AcOH	T.A.	6	no hay reacción
2	78	<i>p</i> -TsNa	MeOH	AcOH	reflujo	6	no hay reacción
3	79	<i>p</i> -TsNa	DMF	-	T.A.	6	no hay reacción
4	79	<i>p</i> -TsNa	DMF	-	50	6	epimerización parcial en C6
5	79	<i>p</i> -TsNa	MeOH	AcOH	T.A.	10	no hay reacción
6	79	<i>p</i> -TsNa	MeOH	AcOH	reflujo	3	epimerización parcial en C6

Tabla 13: Condiciones ensayadas para la reacción de Michael sobre **78** y **79**.

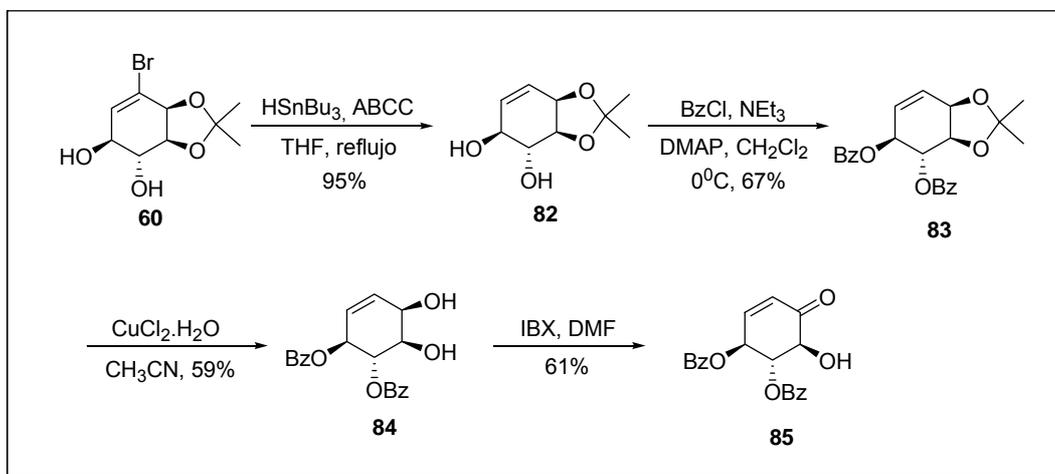
Para el compuesto **78** se ensaya la adición de Michael en metanol a un pH entre 4 y 5, no observándose reacción tanto a temperatura ambiente como a reflujo (entradas 1 y 2). Sobre el compuesto **79** se ensayan varias condiciones de reacción. En los casos donde se utilizan temperaturas elevadas (entradas 4 y 6), se observa epimerización parcial del material de partida. El producto obtenido en estos casos se muestra en el esquema 50, determinándose su estructura por comparación de los espectros de RMN con el material de partida.



Esquema 50: Epímero del compuesto **79**.

Las dificultades encontradas para llevar a cabo la adición de Michael sobre los compuestos **78** y **79**, podrían atribuirse a la presencia del sustituyente alílico en la posición α de la enona. Por este motivo se planifica otra ruta de síntesis, postergando la introducción de la cadena alquénica para una etapa más avanzada, posterior a la adición de Michael.

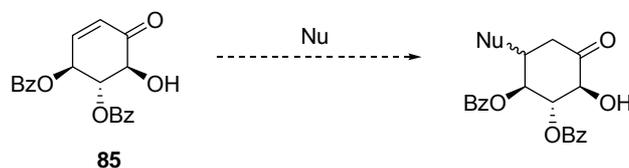
La enona **85**, que carece del sustituyente alílico, es preparada según se muestra en el esquema 51.



Esquema 51: Preparación de la enona **85**.

El compuesto **60** es sometido a condiciones de deshalogenación para dar el compuesto **82** con un rendimiento de 95%. La protección de los alcoholes libres con cloruro de benzoilo para formar los correspondientes ésteres transcurre con un rendimiento de 67%, generando el compuesto **83**. Luego se desprotege selectivamente el acetónido con cloruro cúprico, obteniéndose el compuesto **84** con un 59% de rendimiento y se oxida el alcohol alílico con IBX para obtener la enona **85** con un rendimiento de 61%.

Sobre la enona **85** se ensaya la reacción de Michael para la introducción de un grupo azufrado en varias condiciones. Estos datos se muestran en la tabla 14.

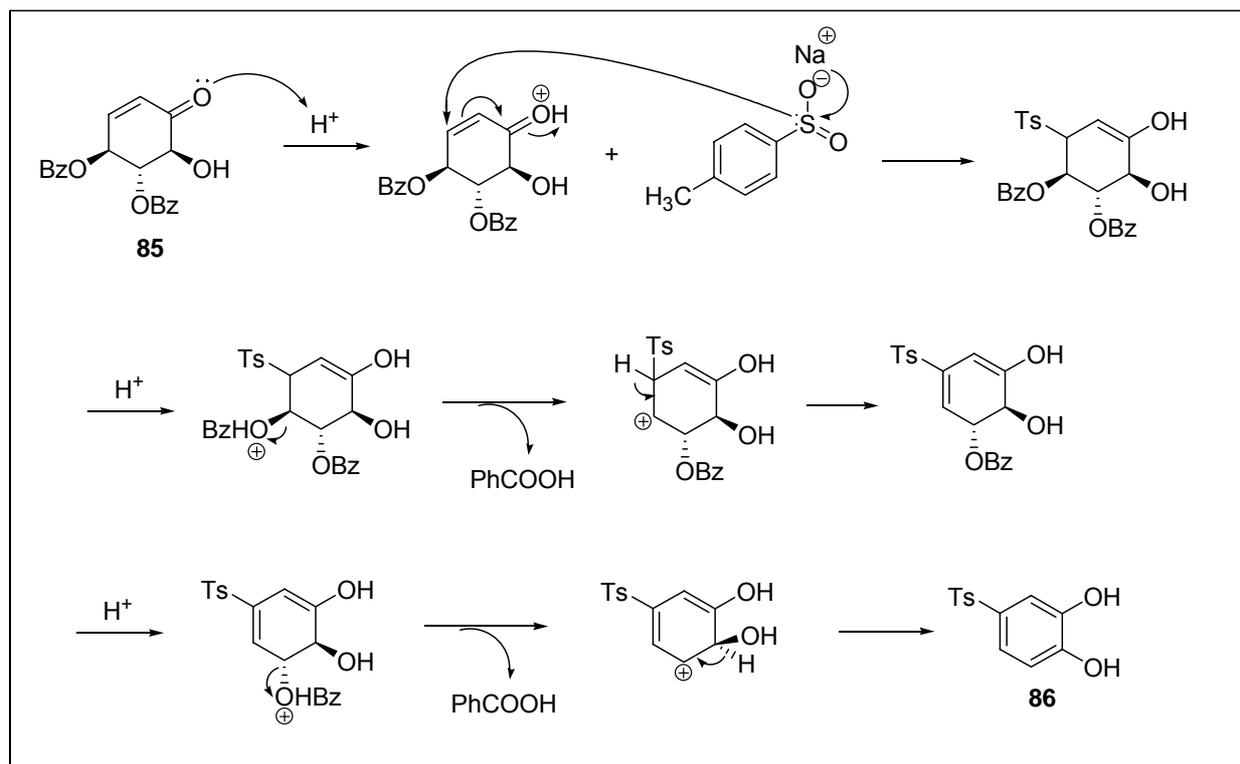


entrada	nucleófilo	disolvente	medio	T(°C)	t(hs)	Resultado
1	<i>p</i> -TsNa	MeOH	AcOH	T.A.	24	 86
2	<i>p</i> -TsNa	THF-H ₂ O	AcOH	T.A.	12	no hay reacción
3	<i>p</i> -TsNa	CH ₃ CN-H ₂ O	CeCl ₃ ·7H ₂ O	T.A.	12	 86
4	<i>p</i> -TsNa	CH ₃ CN-H ₂ O	Yb(OTf) ₃	T.A.	12	 86
5	PhSH	CH ₂ Cl ₂	NEt ₃	T.A.	12	Descomposición

Tabla 14: Condiciones ensayadas para la reacción de Michael sobre **85**.

Para el compuesto **85** se ensaya la adición de Michael en metanol a un pH entre 4 y 5 (entrada 1), observándose como producto el compuesto de adición y aromatización **86**. Al variar el disolvente a una mezcla THF-agua no se produce reacción (entrada 2).¹⁶² La utilización de ácidos de Lewis para catalizar este tipo de adiciones deriva en la formación del compuesto **86** (entradas 4 y 5). La utilización de otro tipo de nucleófilo en condiciones básicas, como es el caso del tiofenol,¹⁶³ deriva en la descomposición del material de partida (entrada 5).

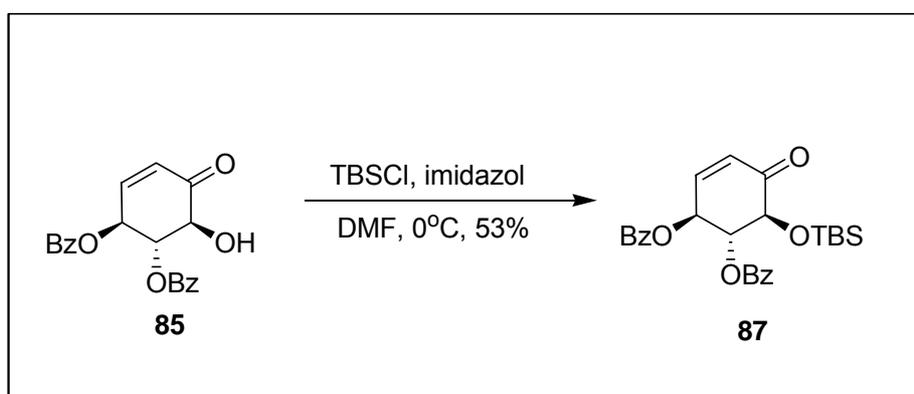
El esquema 52 muestra el posible mecanismo de formación del compuesto **86**.



Esquema 52: Propuesta de formación del compuesto **86**.

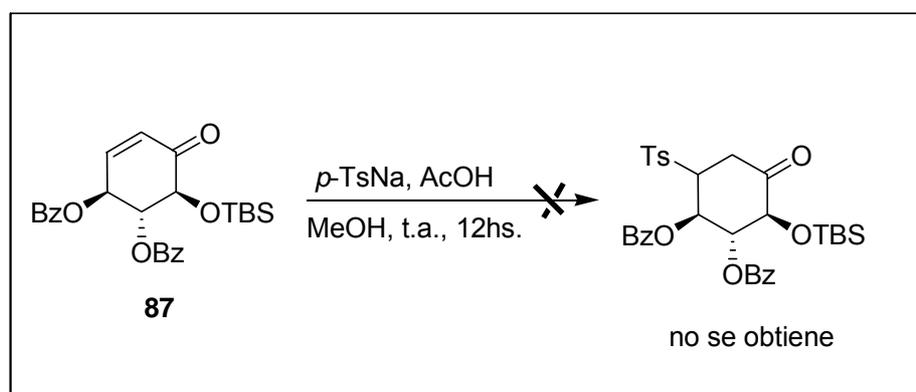
El mecanismo planteado postula que al producirse la adición de Michael en medio ácido sobre el compuesto **85**, se promueve simultáneamente la eliminación de uno de los ésteres. Por formación de un carbocatión alílico se elimina el segundo éster que permite la formación del compuesto aromático **86**.

Para prevenir la formación de productos de aromatización a partir de **85**, se protege su alcohol libre como éter de silicio (esquema 53).



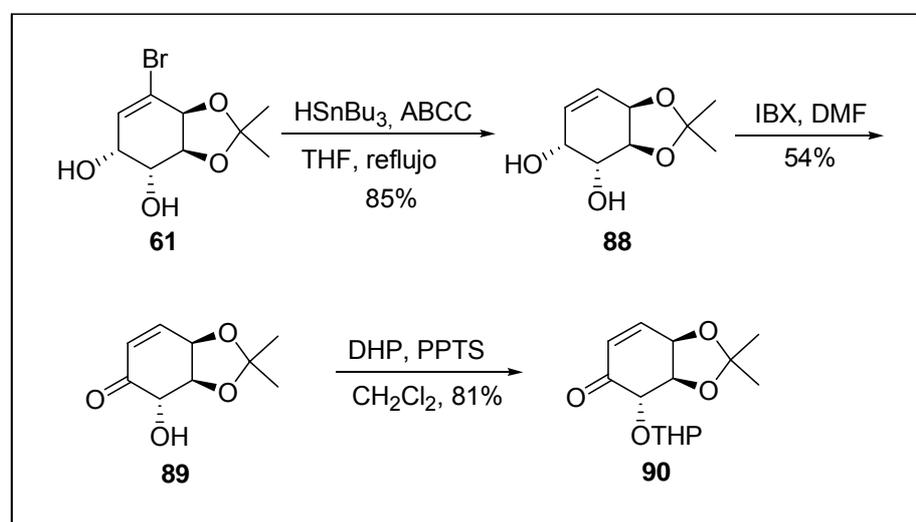
Esquema 53: Sililación del compuesto **85**.

Sobre el compuesto **87** se ensaya la reacción de Michael, no ocurriendo la reacción esperada y recuperándose gran parte del material de partida (esquema 54).



Esquema 54: Adición de Michael sobre el compuesto **87**.

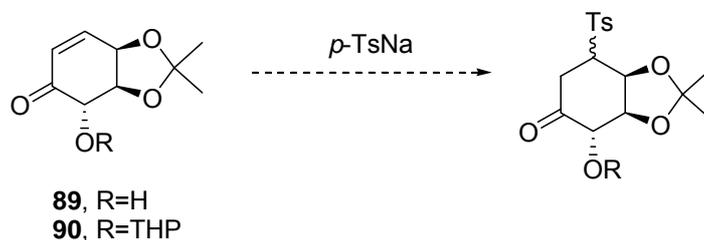
Los problemas de epimerización, así como la facilidad de eliminación de los grupos benzoatos, nos llevan a plantearnos la adición de Michael sobre un sustrato diferente. De esta manera se sintetizan los compuestos **89** y **90** para llevar a cabo la adición 1,4 (esquema 55).



Esquema 55: Preparación de las enonas **89** y **90**.

El compuesto **61** es sometido a condiciones de deshalogenación para dar el compuesto **88** con un rendimiento de 85%. La oxidación del alcohol alílico con IBX permite obtener la enona **89** con un rendimiento de 54%. La protección del alcohol libre con dihidropirano genera el compuesto **90** con un rendimiento de 90%.

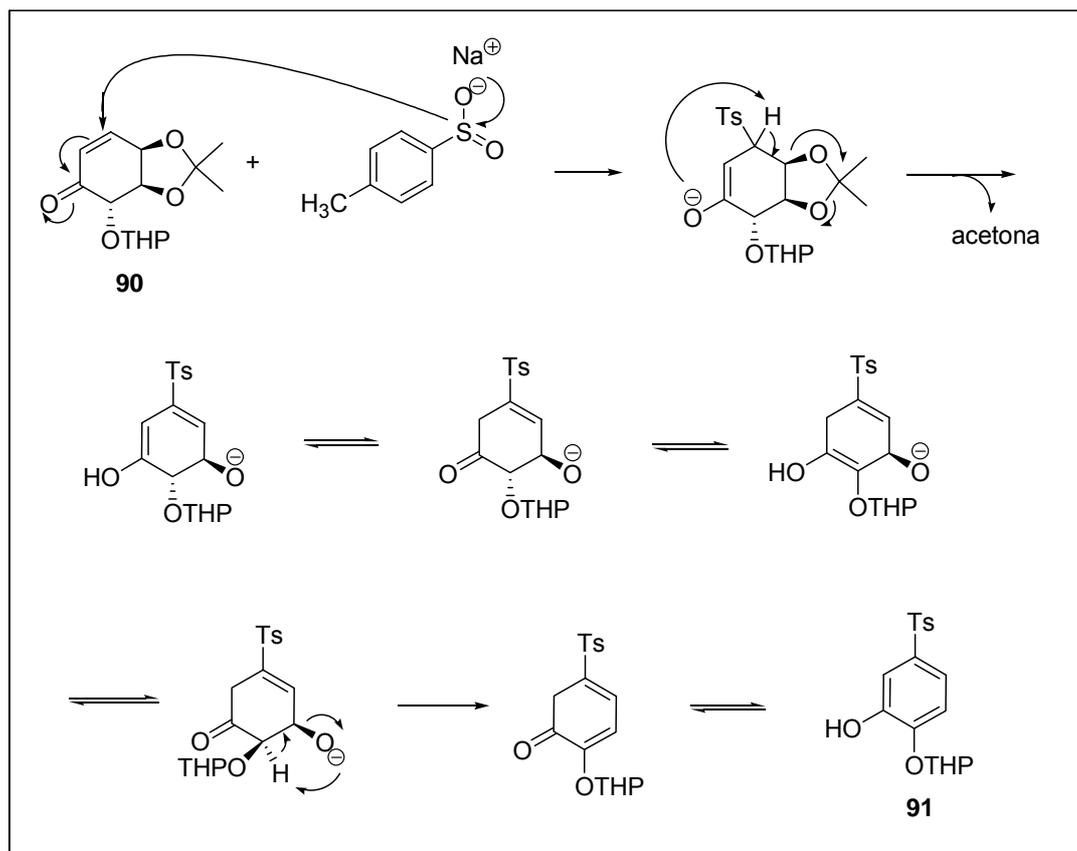
Sobre las enonas **89** y **90** se ensaya la reacción de Michael para la introducción de *p*-toluensulfonato de sodio en varias condiciones. Estos datos se muestran en la tabla 15.



entrada	sustrato	nucleófilo	disolvente	medio	T (°C)	t(hs)	Resultado
1	89	<i>p</i> -TsNa	MeOH	AcOH	T.A.	6	no hay reacción
2	89	<i>p</i> -TsNa	MeOH	AcOH	reflujo	6	no hay reacción
3	89	<i>p</i> -TsNa	DMF	-	60°C.	12	Descomposición
4	90	<i>p</i> -TsNa	DMF	-	60°C	6	<p style="text-align: center;">91</p>

Tabla 15: Condiciones ensayadas para la reacción de Michael sobre **89** y **90**.

Para el compuesto **89** se ensaya la adición de Michael en metanol y ácido acético, no observándose reacción tanto a temperatura ambiente como a reflujo (entradas 1 y 2). Sobre el compuesto **89** también se ensaya la reacción utilizando DMF como disolvente, produciéndose la descomposición del material de partida (entrada 3). Para el caso del compuesto **90**, al utilizar DMF como disolvente (entrada 4) se observa la formación del compuesto **91** que proviene de la adición del sulfonato seguido de una aromatización. El mecanismo propuesto para la formación del compuesto **91** se ilustra en el esquema 56.



Esquema 56: Propuesta de formación del compuesto **91**.

Se postula que al producirse la adición de Michael sobre el compuesto **90**, el protón en posición α al grupo sulfonilo es de suficiente acidez como para promover la eliminación de uno de los alcoholes que forman parte del acetal. En el medio de reacción se libera acetona, de esta manera desprotegiendo el alcohol restante. Por equilibrio ceto-enólico, el centro que porta el alcohol protegido es epimerizado, por lo que es capaz de disponer al protón en posición *anti* para una segunda eliminación. El equilibrio desplazado hacia la forma enol permite la formación del compuesto aromático **91**.

No habiendo logrado buenos resultados en lo que respecta a la reacción de Michael sobre enonas polioxigenadas, se exploran otras vías de inserción de cadena hidroximetílica. Para ello se estudian reacciones de carbonilación e hidroformilación que se describen en la sección siguiente.

6. Reacciones de hidroformilación y carbonilación sobre derivados de *cis*-ciclohexadienodiolos

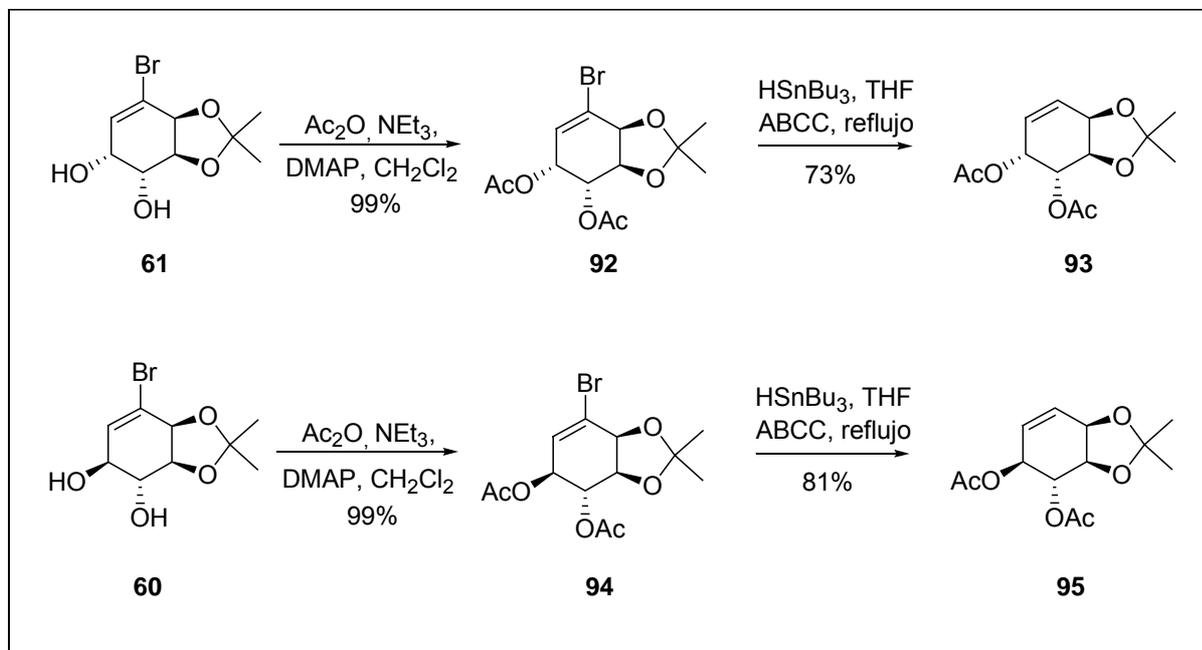
En esta sección se presentan los resultados obtenidos durante una pasantía realizada en el Laboratorio de Catálise e Química Fina del Departamento de Química de la Universidade de Coimbra, Portugal, dirigido por la Dra. Mariette Pereira. Dentro de las líneas de investigación llevadas a cabo por este laboratorio se encuentra el desarrollo de metodologías de hidrogenación, hidroformilación y carbonilación para la síntesis de productos de interés,^{105,164-167} así como la preparación de nuevos catalizadores para este tipo de transformaciones. Este centro cuenta con un autoclave de acero inoxidable para el trabajo con hidrógeno y monóxido de carbono a presiones de hasta 40 bar, indispensable para el desarrollo de estas metodologías (figura 18).



Figura 18: Autoclave para reacciones a alta presión.

En este trabajo se profundiza el estudio de inserción de cadenas laterales presentes en varias epoxienonas, mediante las metodologías de hidroformilación y carbonilación desarrolladas en el mencionado centro.

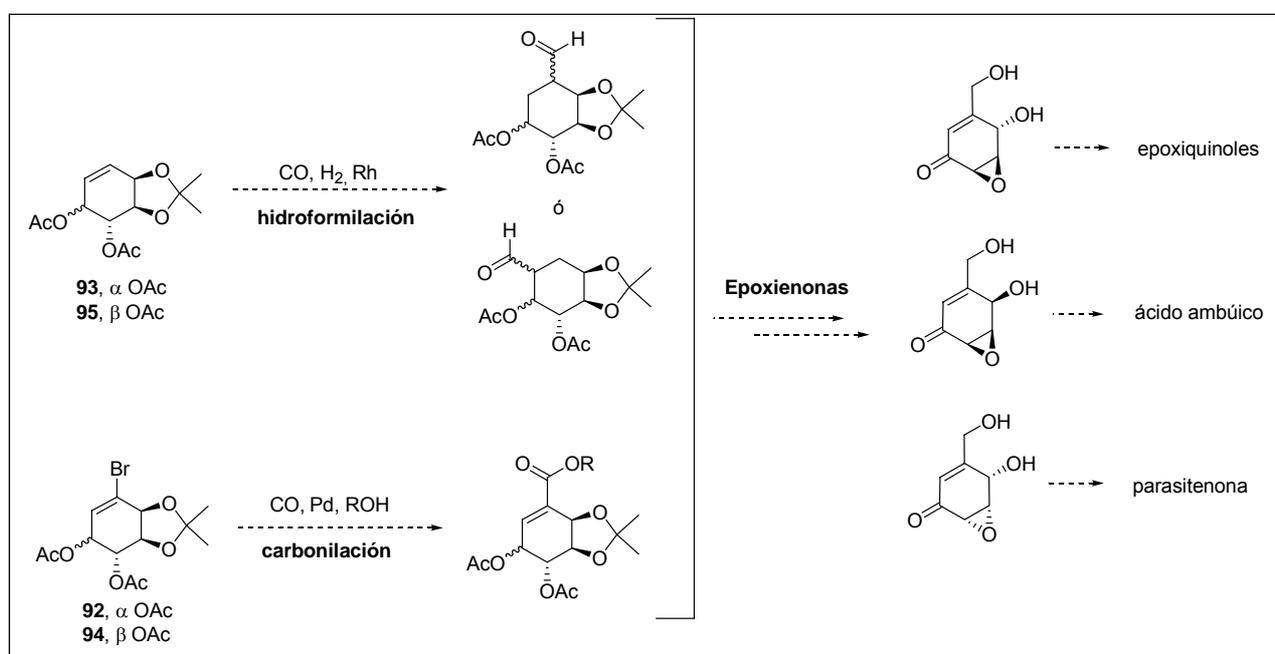
Para estudiar las reacciones de carbonilación se preparan los sustratos que se muestran en el esquema 57.



Esquema 57: Preparación de derivados de *cis*-diol para reacciones de carbonilación.

La acetilación de los compuestos **60** y **61** permite obtener **92** y **94**, ambos con un rendimiento de 99%, útiles para estudiar la reacción de carbonilación. La deshalogenación de los mismos genera los compuestos **93** y **95** con rendimientos de 73 y 81% respectivamente, los cuales se utilizan para el estudio de reacciones de hidroformilación.

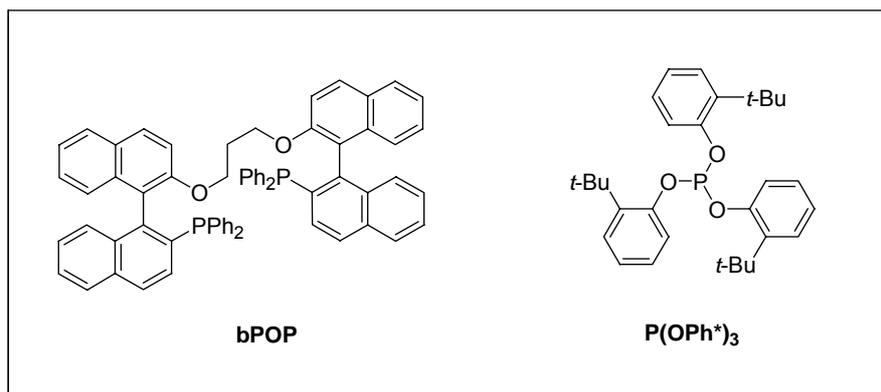
Las reacciones planeadas para estos sustratos se muestran en el esquema 58. Para el caso de las hidroformilaciones no es posible predecir la estereoquímica o regioquímica de la reacción. Una reducción del aldehído, así como la regeneración del alqueno, permitirán mediante una posterior interconversión de grupos funcionales, la preparación de núcleos de epoxienonas. En lo que respecta a las carbonilaciones, se planea la alcoxicarbonilación de **92** y **94** para generar ésteres precursores de epoxienonas por interconversión de esos grupos funcionales.



Esquema 58: Carbonilaciones de derivados de *cis*-dioles para la síntesis de epoxyenonas.

6.1. Hidroformilación de los compuestos 93 y 95:

Para llevar a cabo las reacciones de hidroformilación se utiliza el catalizador de rodio $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ y dos tipos de ligandos para formar la especie catalítica de rodio: La fosfina bidentada bis(propoxidifenilfosfinabinaftaleno) (bPOP) y tris (*O-t*-butilfenil)fosfito ($\text{P}(\text{OPh}^*)_3$), un fosfito voluminoso cuyo gran ángulo cónico favorece la coordinación con olefinas internas y la disociación de ligandos como el CO ^{168,169} (esquema 59).



Esquema 59: Fosfina y fosfito utilizados como ligandos en las reacciones de hidroformilación.

Los resultados de las reacciones de hidroformilación se muestran en la tabla 16. Se varían los siguientes parámetros: tipo de ligando, temperatura, presión, relación de gases y relación de catalizador y sustrato. La conversión y el número de aldehídos formados se determinan por espectroscopía de ^1H RMN, tratándose en la mayoría de los casos de mezclas complejas no separables por cromatografía en columna.

entrada	sustrato	ligando	T (°C)	P (bar)	relación CO:H ₂	t (hs)	relación sust :cat :lig	conversión (numero de aldehídos)
1	95	bPOP	80	30	1:1	26	400: 1: 1,2	17% (8)
2	95	P(OPh*) ₃	80	30	1:1	22	25: 1: 1	100% (8)
3	95	P(OPh*) ₃	80	30	2:1	20	100: 1: 2	29% (8)
4	95	P(OPh*) ₃	60	20	1:1	18	100: 1: 2	17% (8)
5	93	P(OPh*) ₃	60	20	1:1	24	100: 1: 2	67% (4)
								<p>97 (mayoritario)</p>
6	93	P(OPh*) ₃	60	20	1:1	48*	100: 1: 2	92% (4)
								<p>98 (mayoritario)</p>

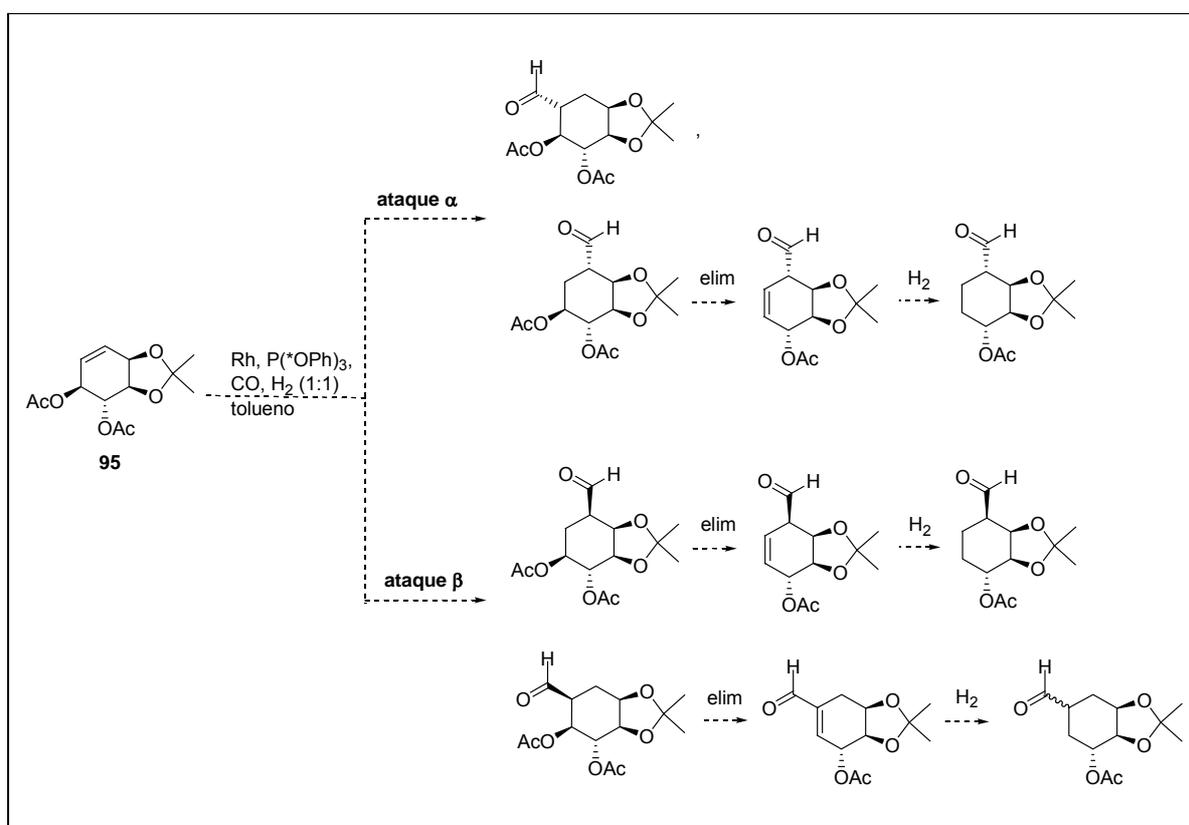
*Se incubó el experimento 5 por otras 24 hs.

Tabla 16: Reacciones de hidroformilación sobre **93** y **95**.

Al utilizar como sustrato el compuesto **95** se obtienen 8 aldehídos independientemente de las condiciones ensayadas (entradas 1-4). Al utilizar la fosfina bPOP, se obtiene una baja conversión (entrada 1). Utilizando un fosfito voluminoso, se consigue una conversión total al mantener una relación sustrato: catalizador: ligando alta (entrada 2). Una disminución de esta relación resulta en una menor conversión (entrada 3). Lo mismo sucede con una disminución en la presión y temperatura (entrada 4). Para el caso del compuesto **93**, se obtiene una alta conversión, incluso utilizando una baja relación sustrato: catalizador: ligando. La distribución de productos para este caso corresponde a cuatro aldehídos, determinados por análisis de RMN del crudo de reacción. Se aísla el mayoritario de ellos, el cual corresponde al compuesto **97** (entrada 5). La estereoquímica determinada para el compuesto **97** corresponde al producto formado por el ataque de la especie de rodio del lado opuesto al grupo voluminoso, aunque los datos espectroscópicos no son concluyentes. Al incubarlo durante 24 horas más esta reacción, se obtiene **98** como compuesto mayoritario (entrada 6), que corresponde a la eliminación (*trans-diaxial*) de uno de los acetatos presentes en **97**,¹⁶⁶ lo cual confirmaría la estereoquímica anteriormente determinada.

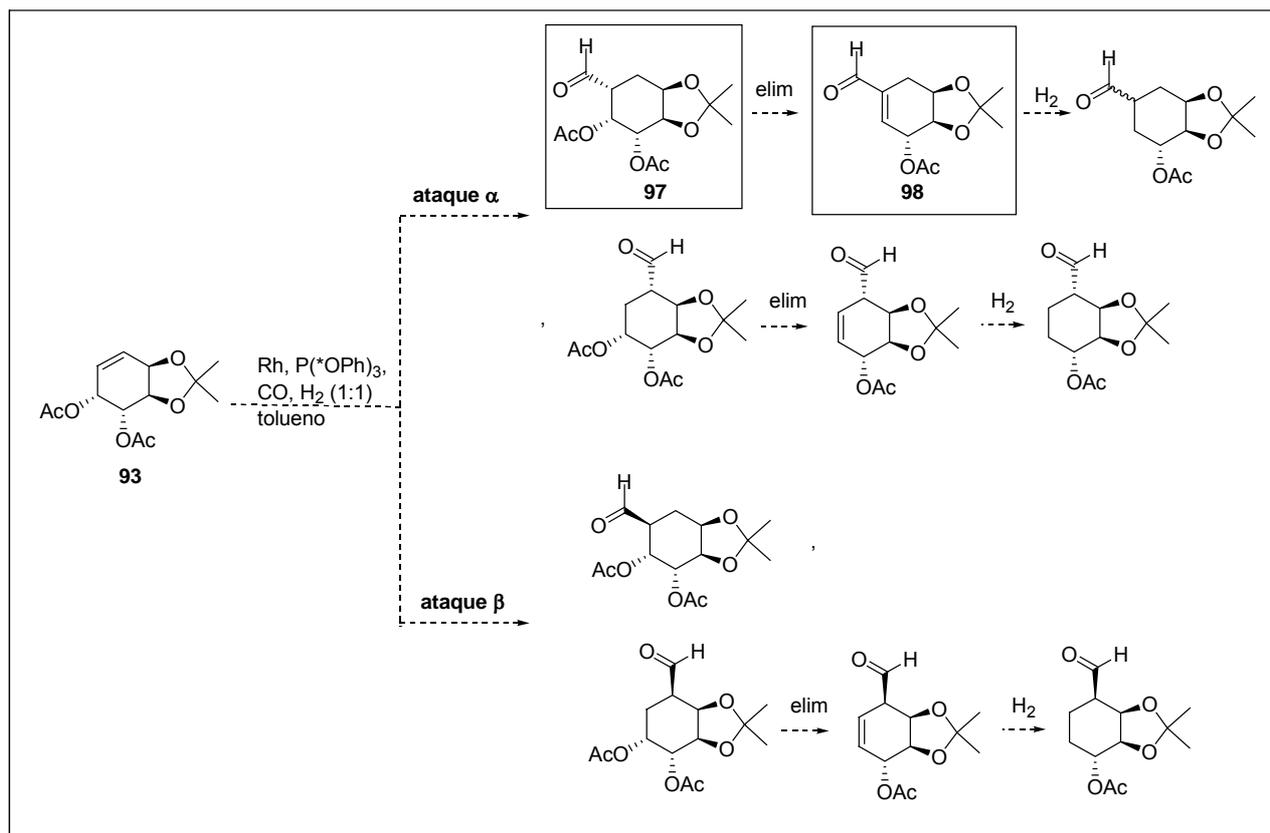
El esquema 60 muestra los posibles aldehídos a formar para el caso del compuesto **95**. La aproximación de la especie de rodio a la olefina puede ocurrir tanto por la cara α como por la cara β . Posteriormente se dará la inserción al CO por esa misma cara. Si el ataque ocurre por la cara α , se pueden obtener dos aldehídos provenientes de las dos

regioquímicas posibles. Uno de estos dos productos puede dar la eliminación del grupo acetato, generando un nuevo doble enlace, el cual a su vez puede hidrogenarse. En la literatura existen ejemplos similares de eliminación de acetatos durante la hidroformilación.¹⁶⁶ Para el caso del ataque por la cara β , también es posible obtener los dos regioisómeros, los cuales pueden a su vez sufrir una eliminación y una posterior hidrogenación.



Esquema 60: Posibles aldehídos a formar a partir del compuesto **95**.

De igual manera, el esquema 61 muestra los posibles productos a formar para el caso del compuesto **93**.



Esquema 61: Posibles aldehídos a formar a partir del compuesto **93**.

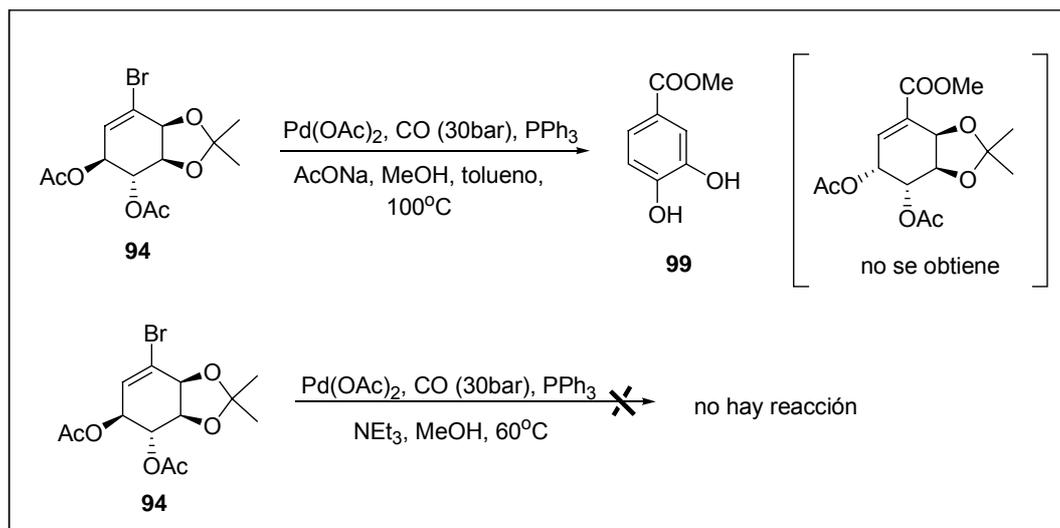
Experimentalmente se determina que se obtiene el aldehído **97** como producto mayoritario a las 24 horas de reacción, que proviene de un ataque por la cara α de la olefina y corresponde al regioisómero en el cual el aldehído se encuentra próximo al grupo acetato. Este resultado podría estar sugiriendo una coordinación de los grupos acetatos con las especies de rodio y de esta manera favorecer la formación del compuesto **97**. Otra posibilidad involucra el impedimento estérico que podría estar generando el acetónido para la aproximación de la especie de rodio, eligiéndose la cara menos bloqueada. Sin embargo esto último no explica la diferencia de reactividad entre **93** y **95**. El menor número de aldehídos formados, así como la mayor conversión para el compuesto **93**, puede deberse a la disposición *syn* de los acetatos, reforzando de esta manera la hipótesis de coordinación del rodio.

Un estudio más pormenorizado de la hidroformilación de **93**, permitirá obtener compuestos como **97** en mayores rendimientos y de esta manera continuar avanzando en la síntesis de epoxienonas y estructuras relacionadas.

6.2. Alcoxicarbonilación de los compuestos **92** y **94**:

Otra aproximación a la introducción de cadena lateral hidroximetílica presente en epoxienonas y compuestos relacionados corresponde a la carbonilación de bromuros vinílicos como los compuestos **92** y **94**. Este acoplamiento carbono-carbono para la formación de un derivado de ácido carboxílico en la posición vinílica, permite una futura interconversión a hidroximetilo por reducción.

De esta manera se aplica la reacción de alcoxicarbonilación sobre los compuestos **92** y **94**, para formar los correspondientes ésteres metílicos. Al utilizar las condiciones reportadas por Boyd sobre sustratos similares,⁷³ no se obtienen los compuestos buscados, aislándose el compuesto **99** que deriva de la carbonilación y aromatización del sustrato (esquema 62). No fue posible para estos casos determinar si la carbonilación es posterior al proceso de aromatización, pero es probable que así sea, ya que los compuestos haloaromáticos son generalmente más reactivos en condiciones de carbonilación. El uso de acetato de sodio, metanol y la alta temperatura pueden propiciar la desprotección de los alcoholes y de esta manera favorecer la formación del compuesto aromático por eliminación. Para evitar este tipo de reacciones secundarias se varían las condiciones de metoxicarbonilación, utilizando trietilamina como base y disminuyendo la temperatura de reacción.¹⁷⁰ No se produce reacción en este caso. Las condiciones ensayadas para ambos sustratos se detallan en la tabla 17.

Esquema 62: Alcoxycarbonilación del compuesto **94**.

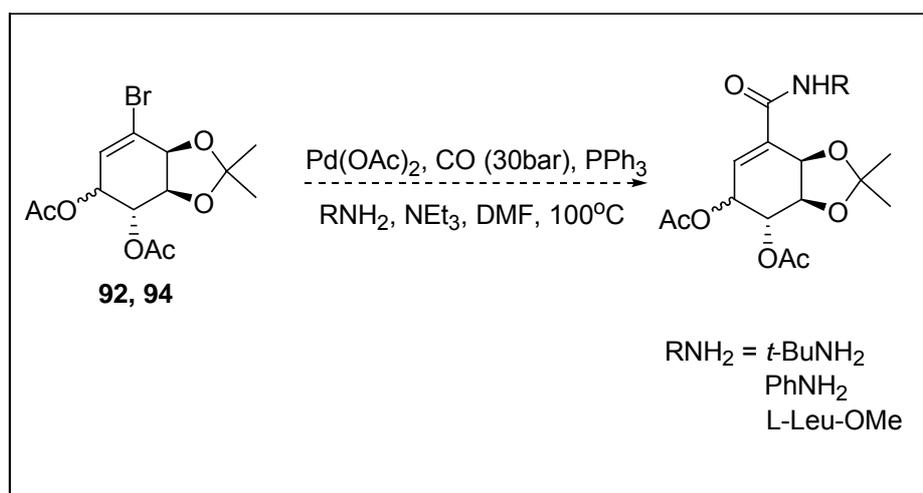
sustrato	catalizador	ligando	nucleófilo	base	disolvente	t (hs)	T (°C)	P CO (bar)	resultado
94	Pd(OAc) ₂ (0.05eq)	PPh ₃ (0.2eq)	MeOH (5mL)	AcONa (4eq)	Tolueno (5mL)	24	100	35	carbonilación + aromatización
92	Pd(OAc) ₂ (0.05eq)	PPh ₃ (0.2eq)	MeOH (5mL)	AcONa (4eq)	Tolueno (5mL)	24	100	35	carbonilación + aromatización
94	Pd(OAc) ₂ (0.05eq)	PPh ₃ (0.2eq)	MeOH (7mL)	NEt ₃ (4eq)	-	24	60	35	No hay reacción

Tabla 17: Condiciones de alcoxycarbonilación ensayadas para los compuestos **92** y **94**.

6.3. Aminocarbonilación de los compuestos **92** y **94**:

Al no ser efectivas las reacciones de metoxycarbonilación, se ensayan reacciones de aminocarbonilación sobre estos compuestos. El uso de aminas como nucleófilos en reacciones de carbonilación da lugar a una mayor reactividad con respecto a los

alcoholes.¹⁰⁵ Se ensaya la reacción de aminocarbonilación para formar los correspondientes derivados de ácido utilizando distintas aminas como se muestra en el esquema 63.¹⁷¹⁻¹⁷³ Las aminas ensayadas corresponden a *t*-butilamina, anilina y el éster metílico de L-leucina.



Esquema 63: Aminocarbonilaciones ensayadas sobre los compuestos **92** y **94**.

Las condiciones ensayadas para ambos sustratos se detallan en la tabla 18.

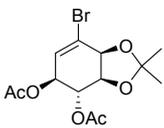
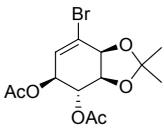
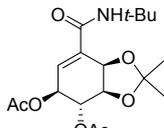
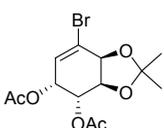
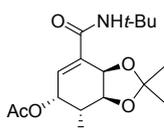
entrada	sustrato	nucleófilo	t(hs.)	T(°C)	P(bar)	producto (rendimiento)
1	 94	<i>t</i> -BuNH ₂	24	50	20	no hay reacción
2	 94	<i>t</i> -BuNH ₂	24	100	30	 100 (52%)
3	 92	<i>t</i> -BuNH ₂	24	100	30	 101 (90%)

Tabla 18: Aminocarbonilaciones ensayadas para los compuestos **92** y **94**.

Sobre el compuesto **94** se ensaya la aminocarbonilación utilizando *t*-butilamina como nucleófilo. A una temperatura de 50⁰C y una presión de CO de 20 bar no se produce reacción (entrada 1), mientras que a 100⁰C y 30 bar de presión se obtiene el compuesto **100** con un rendimiento de 52% (entrada 2). En las mismas condiciones el compuesto **92** es transformado en el compuesto **101** con un 38% de rendimiento (entrada 3). Mayores tiempos de reacción derivan en la descomposición del producto (entrada 4). Utilizando anilina como nucleófilo se obtienen los compuestos **102** y **103** con rendimientos de 27% y 45% respectivamente (entradas 5 y 6). El uso de L-leucina protegida como su éster metílico no lleva a la formación del producto deseado (entrada 7).

En la figura 19 se muestra el espectro de ¹H RMN del compuesto **100**, en el cual se evidencia la señal en 6.48 ppm correspondiente al protón de la función amida así como la señal en 1.39 ppm correspondiente a los metilos del resto *t*-butílico de la amida. La señal en 6.62 ppm correspondiente al protón vinílico corrobora la permanencia del doble enlace en la estructura.

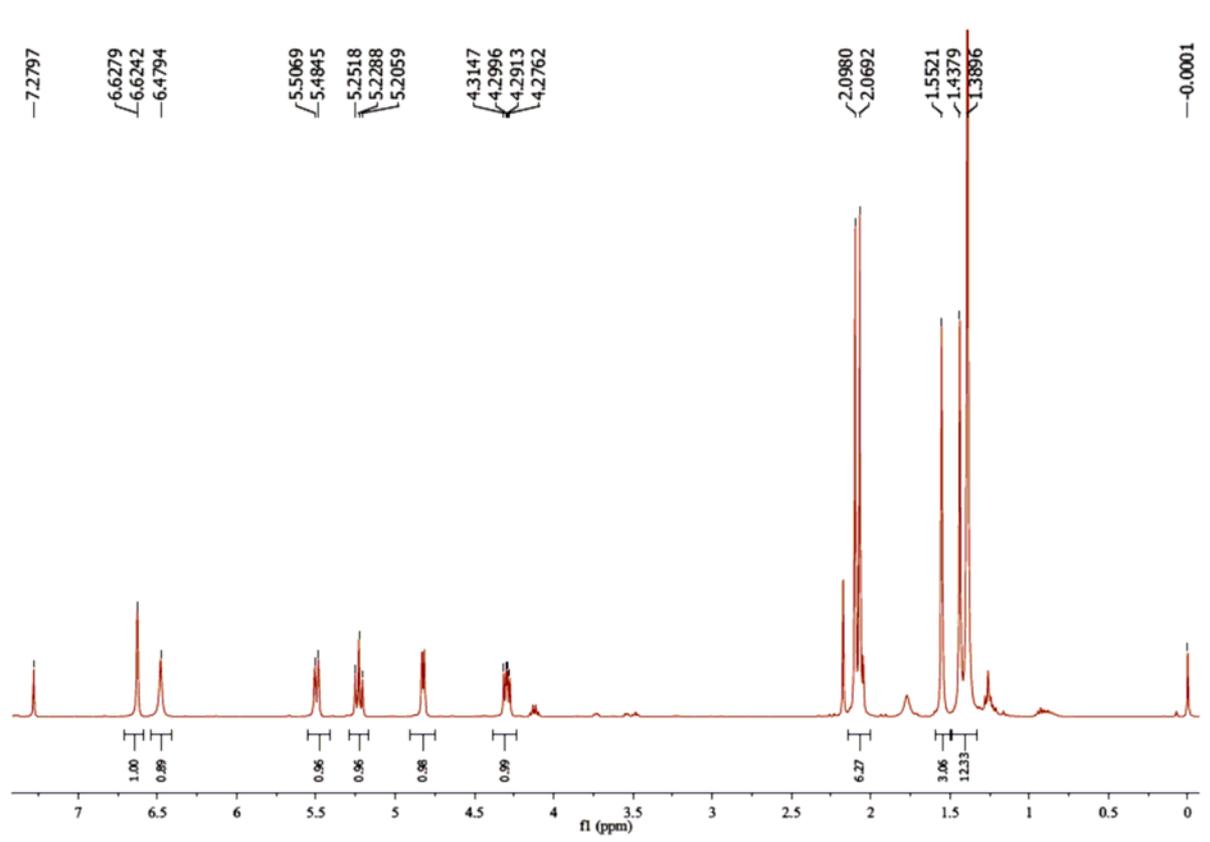


Figura 19: Espectro de ^1H RMN del compuesto **100**.

En la figura 20 se muestra el espectro de ^{13}C RMN del compuesto **100**, en el cual se evidencia la señal en 163.8 ppm correspondiente al carbonilo de la función amida así como las señales en 51.4 y 28.6 ppm correspondientes al resto *t*-butílico de la amida. Las señales en 135.0 y 132.3 ppm corresponden a los carbonos olefínicos.

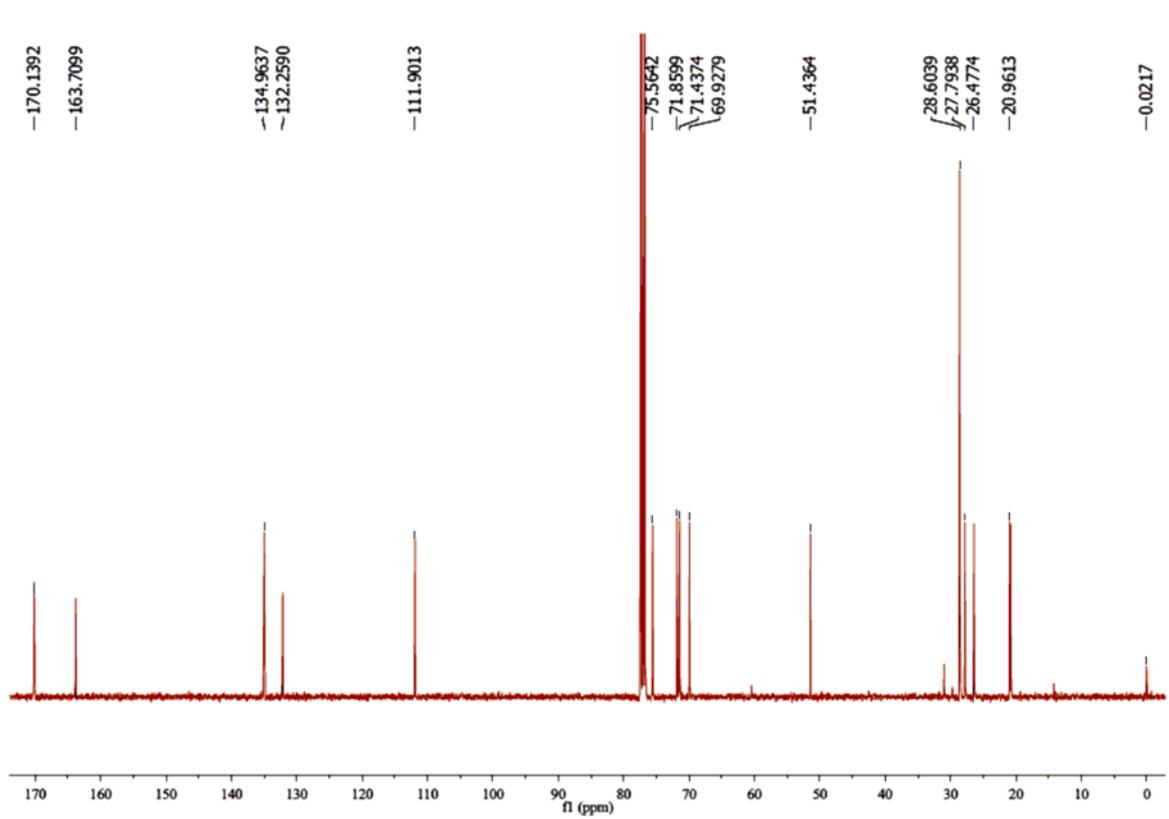


Figura 20: Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **100**.

Las reacciones de aminocarbonilación sobre los derivados de *cis*-ciclohexadienodiol **92** y **94** son exitosas utilizando anilina y *t*-butilamina como nucleófilos. Un estudio más profundo de esta reacción para mejorar los rendimientos obtenidos permitirá el uso de los compuestos **100** a **103** como posibles sintones para la preparación de epoxienonas y compuestos relacionados, por interconversión de la función amida en la cadena hidroximetílica necesaria. La instalación de esta función amida también abre el campo de síntesis a otras estructuras relacionadas que contienen nitrógeno en sus cadenas laterales.⁹

Conclusiones y trabajo futuro

Se sintetizaron numerosos sintones para la preparación de ácido ambúico y epoxiquinoles, expandiendo de esta manera el uso de *cis*-ciclohexadienodiolos a nuevos objetivos sintéticos.

Se estudió la introducción de cadenas laterales sobre *cis*-ciclohexadienodiolos y derivados para la síntesis de los productos naturales de interés, diseñándose estrategias para la introducción de las cadenas alquénlicas e hidroximetílica presentes en estos productos naturales.

Por simplificación molecular de estas epoxienonas se sintetizaron varios análogos para un futuro estudio de su actividad biológica:

- Se prepararon los análogos desoxigenados **4**, **12** y **14** conteniendo una cadena hidroximetílica o un precursor de la misma, utilizando una metodología de acoplamiento C-C a través de la formación de α -sulfonilcarbaniones.
- Se preparó el análogo polioxigenado **22** conteniendo una cadena alquénlica, utilizando una metodología de acoplamiento C-C que involucra una reacción de Suzuki entre α -haloenonas y un ácido borónico.
- Se prepararon los análogos desoxigenados **6**, **16** y **19** conteniendo cadenas hidroximetílica y alquénlicas, así como el análogo de naturaleza dimérica **17**.

De esta manera se comprueba con éxito que la metodología de introducción de cadenas laterales de epoxienonas para la preparación de análogos desoxigenados es una herramienta válida.

Se estudió la reactividad de *cis*-ciclohexadienodiolos y derivados en reacciones de acoplamiento C-C. Se realizaron numerosos ensayos utilizando reacciones de Suzuki, Stille, Negishi, Heck y carbonilaciones.

En particular se destaca el estudio de reacciones de aminocarbonilación, realizadas por primera vez sobre *cis*-halociclohexadienodiolos. Se prepararon las amidas **100** a **103**, abriendo de esta manera la posibilidad de su futura utilización como sintones quirales.

Se realizó un estudio pormenorizado de la reacción de Stille con alitributilestaño tanto en condiciones de calentamiento convencional como bajo irradiación por microondas. Se

determinó que el *cis*-iodociclohexadienodiol y sus derivados son sustratos adecuados para dichas reacciones, obteniéndose rendimientos buenos a excelentes. También se determinó que los sustratos polioxigenados más adecuados son aquellos presentan un grupo hidroxilo alílico en posición *anti* a la función diol protegida. A partir de este estudio se lograron obtener valiosos sintones para la síntesis ácido ambúico y epoxiquinoles.

Basándonos en los resultados obtenidos en el acoplamiento de Stille y la dihidroxilación de los productos obtenidos hemos diseñado una nueva estrategia de síntesis de ácido ambúico que se encuentra actualmente en ejecución. En lo que respecta a la síntesis de epoxiquinoles se prepararon varias enonas polioxigenadas (**78**, **79**, **85**, **89**, **90**) para la síntesis del monómero ECH. La búsqueda de estrategias alternativas para la introducción de la cadena hidroximetílica presente en estos productos naturales está siendo llevada a cabo por nuestro grupo y permitirá completar la síntesis de estas epoxienonas.

Parte experimental

Generalidades

Los reactivos utilizados son de origen comercial (Aldrich, Sigma, Fluka) a excepción de los ciclohexadienodioses quirales, que son obtenidos en nuestro laboratorio por biotransformación de arenos, de acuerdo al procedimiento publicado para la utilización de *Pseudomonas putida* F39/D¹⁷⁴ y *Escherichia coli* JM109 (pDTG601).^{59,123}

Los disolventes se purificaron y secaron por métodos convencionales previo a su utilización.

Todas las reacciones en condiciones anhidras se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno utilizando las técnicas estándar de eliminación de aire y humedad.

Las reacciones con irradiación por microondas fueron realizadas en un reactor de microondas monomodo (CEM Discover).

Las reacciones a alta presión (30 bar) de hidrógeno y monóxido de carbono fueron realizadas en un autoclave de acero inoxidable.

Para las cromatografías en columna se utilizó sílica gel (tamaño 0.063 hasta 0.2 mm) Kieselgel 60, EM Reagents, 230–400 mesh y para las cromatografías en capa fina placas de sílica con indicador UV Macherey- Nagel.

El revelado de las cromatografías en capa fina se realizó por exposición a luz ultravioleta (254 nm) y también por asperjado y exposición al calor con una solución de anisaldehído y ácido sulfúrico en etanol (anisaldehído: H₂SO₄: EtOH, 1:4:95).

Los puntos de fusión se determinaron con un equipo de punto de fusión capilar Gallenkamp y los valores no fueron corregidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H (400 MHz), ¹³C (75 MHz) y bidimensionales se realizaron en un equipo AM 400 Bruker Avance. Las asignaciones de las señales de ¹H y ¹³C se realizaron en base a los experimentos bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC). Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1310 y Shimadzu FT-IR 8101A, los espectros de masa (EM) en un espectrómetro Shimadzu GC-MS QP 1100 EX. Los espectros de masa de alta resolución (EMAR) se realizaron en un equipo Bruker Daltonics spectrometer TOFQ. Las medidas de rotación óptica se realizaron en un polarímetro automático Zuzi modelo 412 en celdas de 5mL o en un polarímetro Kruss Optronic GmbH P8000 en celdas de 0.5 mL. Los análisis elementales (AE) se realizaron en un microanalizador Fisons EA 1108 CHNS-O.

La nomenclatura de los compuestos no siempre se asignó siguiendo estrictamente las reglas IUPAC. En algunos casos se utilizó *cis*-ciclohexadienodiol, ciclohexano o 2-ciclohexenona como esqueleto base.

Técnicas y datos espectroscópicos

3-(*p*-Toluensulfonil)-ciclohexanona (1):

A una solución de 8.3 g (46.5 mmoles) de *p*-toluensulfonato de sodio en 30 mL de etanol 95%, se agregan 2.7 mL de ácido acético glacial y 3.0 g (31.0 mmoles, 3.0 mL) de ciclohexenona. La solución se agita durante 24 hs. Se agrega agua y se extrae con éter dietílico. Se lavan las fases etéreas con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con solución saturada de cloruro de sodio. Se seca con sulfato de magnesio. Se evapora el disolvente a vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, éter dietílico).

Rendimiento: 73%.

Sólido blanco

PF: 81.1-82.0 °C.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.27 (m, 1H, CH-SO₂), 2.55 (m, 2H, SO₂-CH-CH₂-C=O), 2.47 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.40 (m, 1H, SO₂-CH-CH₂-CH₂), 2.29 (m, 2H, CH₂-CH₂-C=O), 2.21 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.91 (m, 1H, SO₂-CH-CH₂-CH₂), 1.64 (m, 1H, CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 207.0 (C=O), 145.7 (C_{Ar}-CH₃), 134.0 (C_{Ar}-SO₂), 130.4 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 77.6 (CH-SO₂), 62.8 (SO₂-CH-CH₂-C=O), 40.8 (CH₂-CH₂-C=O), 24.1 (CH₂-CH₂-CH₂), 23.8 (SO₂-CH-CH₂-CH₂), 22.0 (CH₃-Ar).

IR (KBr) 1719 (C=O), 1289, 1144 (SO₂) cm⁻¹.

EM m/z (%) 155 (*p*-toluensulfonilo, 20), 139 (89), 123 (48), 97 (M⁺ - *p*-toluensulfonilo, 3), 91 (100), 65 (54).

EMAR: m/z Calc.(C₁₃H₁₆O₃SNa)⁺: 275.0718 ; exp: 275.0724.

1-(1,3-Dioxolano)-3-(*p*-toluensulfonil)-ciclohexano (2):

En un balón provisto de trampa de Dean Stark se disuelven 3.2 g (0.013 moles) de **1** en 50 mL de tolueno seco. Se agregan 2.1 mL (0.038 moles) de etilenglicol y 20 mg de ácido *p*-toluensulfónico. Se lleva a temperatura de reflujo durante 2 hs.

Se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con solución saturada de cloruro de sodio hasta neutralidad. Se seca con sulfato de magnesio. Se evapora el disolvente.

Rendimiento. 99%.

Sólido blanco

PF: 104.4 -106.1 °C.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.92 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 3.20 (m, 1H, CH-SO₂), 2.46 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.13 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, SO₂-CH-CH₂-C-O), 2.01 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, SO₂-CH-CH₂-CH₂), 1.83 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂-CH₂-C-O), 1.69 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, SO₂-CH-CH₂-C-O), 1.52 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂-CH₂-C-O), 1.44 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.35 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, SO₂-CH-CH₂-CH₂) ppm.

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 145.0 (C_{Ar}-CH₃), 134.5 (C_{Ar}-SO₂), 130.1 (C_{Ar}), 129.4 (C_{Ar}), 64.9 (CH₂-O), 64.8 (CH₂-O), 61.9 (CH-SO₂), 34.7 (CH₂-CH₂-CH₂), 34.5 (SO₂-CH-CH₂-C-O), 25.1 (SO₂-CH-CH₂-CH₂) 22.3 (CH₂-CH₂-C-O), 22.0 (CH₃-Ar) .

IR (KBr) 1084 (C-O), 1143 (SO₂) cm⁻¹.

EM m/z (%) 141 (M⁺ - *p*-toluensulfonilo, 100), 99 (49), 91 (18).

EMAR: m/z Calc.(C₁₅H₂₀O₄SNa)⁺: 319.0980 ; exp: 319.0982.

1-(1,3-Dioxolano)-3-metoximetil-3-(*p*-toluensulfonil)-ciclohexano (3):

Se disuelve bajo atmósfera de nitrógeno, 1.3 g (4.4 mmoles) de **2** en 25 mL de THF seco. Se enfría a 0 °C y se agrega 7.8 mL de solución 1.5 M de *n*-butillitio en hexano (8.8 mmoles). Se agrega 0.5 mL (6.7 mmoles) de clorometilmetiléter. Se lleva a temperatura ambiente (verificar pH básico de la mezcla). Se agita durante 2 hs. Se agrega éter etílico, luego se agrega agua cuidadosamente y se separan las fases. Se lava con solución de HCl 10%. Se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃ y se seca con MgSO₄. Se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ flash, éter dietílico).

Rendimiento: 60%

Aceite amarillo

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.93 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 3.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₃-O-CH₂-C), 3.70 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H,

CH₃-O-CH₂-C), 3.19 (s, 3H, CH₃-O), 2.45 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.07 (m, 2H, C-CH₂-C), 2.04 (m, 2H, CH₂), 1.70 (m, 2H, CH₂), 1.55 (m, 2H, CH₂)

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 144.5 (C_{Ar}-CH₃), 135.2 (C_{Ar}-SO₂), 131.0 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 108.6 (O-C-O), 70.7 (CH₃-O-CH₂-C), 68.7 (SO₂-C-CH₂), 64.9 (O-CH₂-CH₂-O), 58.7 (CH₃-O), 34.8 (CH₂), 33.5 (C-CH₂-C), 25.5 (CH₂), 21.9 (CH₃-C_{Ar}), 19.8 (CH₂).

IR (KBr) 1142 (SO₂), 1105 (C-O) cm⁻¹.

EM m/z (%) 246 (M⁺ -dioxolano - OCH₃, 12), 182 (M⁺ -*p*-toluensulfonilo, 8), 123 (M -*p*-toluensulfonilo -dioxolano, 100) 91 (M -*p*-toluensulfonilo -dioxolano -OCH₃, 7).

3-Metoximetilciclohex-2-enona (4):

Se disuelven 132 mg (0.39 mmoles) de **3** en 5.0 mL de acetonitrilo. Se enfría a 0 °C, se agregan 4.8 mL (0.28 mmoles) de HF acuoso 47%. Se agita por 4 horas. Se agrega NaHCO₃ hasta neutralización. Se extrae con éter dietílico. Se lava con solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄. Se evapora a vacío el disolvente. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ flash, AcOEt: hexanos, 7:3).

Rendimiento: 87%.

Aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.10 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, C=CH), 4.03 (s, 2H, CH₃-O-CH₂-C), 3.40 (s, 3H, CH₃-O), 2.43 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C=O), 2.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C=O), 2.05 (m, 2H, CH₂-CH₂-C=O).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 199.8 (C=O), 161.5 (C=CH), 125.3 (C=CH), 74.9 (CH₃-O-CH₂-C), 59.1 (CH₃-O-CH₂), 38.2 (CH₂-C=O), 30.1 (CH₂-CH₂-CH₂-C=O), 22.8 (CH₂-CH₂-C=O).

IR (KBr) 1674 (C=O), 1144 (C-O-C), 1102 (C-O-C) cm⁻¹.

EM m/z (%) 140 (M⁺, 28), 125 (M⁺, 3), 84 (89), 82 (100), 69 (39), 53 (36).

2-Iodo-3-metoximetilciclohex-2-enona (5):

A una solución de **4** (42 mg, 0.30 mmoles) y DMAP (73 mg, 0.60 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (2 mL) se le añade gota a gota durante un minuto 7.2 mL de una solución 0.05 M de I₂ en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Se calienta a reflujo por 8 hs. Se agrega agua y CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con una solución de HCl 1 N, seguido de agua, solución de Na₂S₂O₃ al 10%, agua y finalmente con solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ flash, AcOEt: hexanos, 7:3).

Rendimiento: 40%.

Aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 4.28 (s, 2H, CH₃-O-CH₂-C), 3.44 (s, 3H, CH₃-O), 2.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂-CH₂-C=O), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-C=O), 2.05 (m, 2H, CH₂-CH₂-C=O).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 192.1 (C=O), 166.3 (C=C-I), 81.2 (C-I), 78.3 (CH₃-O-CH₂-C), 59.3 (CH₃-O-CH₂), 37.6 (CH₂-C=O), 30.0 (CH₂-CH₂-CH₂-C=O), 22.6 (CH₂-CH₂-C=O).

IR (KBr) 1684 (C=O), 1130 (C-O-C), 1107 (C-O-C), 544 (C-I) cm⁻¹.

EM m/z (%) 266 (M⁺, 15), 251 (M⁺-CH₃, 2), 139 (M⁺-I, 100), 127 (I, 5), 79 (64), 66 (27), 53 (33).

2-(*E*-Hept-1-enil)-3-metoximetilciclohex-2-enona (6):

42 mg de **5** (0.17 mmoles) se tratan con ácido *trans*-1-heptenilborónico (24 mg, 0.17 mmoles) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (9 mg, 0.01 mmoles) y K₂CO₃ (47 mg, 0.34 mmoles) usando una mezcla de THF: H₂O (3:1, 4 mL) como disolvente. Se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por 12 hs. Se agrega H₂O y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se lava con HCl diluido y se seca con Na₂SO₄. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 8:2).

Rendimiento: 27%.

Aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.08 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH=CH-C), 5.72 (dt, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 15.9 Hz, 1H, CH₂-CH=CH), 4.20 (s, 2H, CH₂-O-CH₃), 3.34 (s, 3H, CH₃O), 2.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 2.43 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 2.15 (m, 2H, CH₂), 1.96 (m, 2H, CH₂), 1.44 (m, 2H, CH₂), 1.32 (m, 2H, CH₂), 1.26 (m, 2H, CH₂), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃-CH₂).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 199.5 (C=O), 154.3 (O-CH₂-C=C), 138.4 (CH₂-CH=CH), 135.2 (CH=CH-C=C), 122.3 (CH₂-CH=CH), 73.2 (CH₃-O-CH₂-C), 58.9 (CH₃-O-CH₂), 38.8 (CH₂-C=O), 33.9 (CH₂-CH=CH), 31.8 (CH₃-CH₂), 29.3 (CH₂), 28.0 (CH₂), 22.9 (CH₂), 22.3 (CH₂), 14.4 (CH₃-CH₂).

IR (KBr) 2923 (CH₂), 1676 (C=O), 1105 (C-O-C) cm⁻¹.

EM m/z (%) 236 (M⁺, 15), 221 (M⁺-CH₃, 3), 205 (M⁺-OCH₃, 8), 191 (M⁺-CH₂OCH₃, 24), 165 (M⁺-C₅H₁₁), 147 (100), 105 (29), 91 (55), 77 (33), 65 (18), 55 (38).

Ácido *E*-1-heptenilborónico (8):

1-Heptino (1.0 g, 10 mmoles) y 10 mL de una solución 1M de catecolborano en THF (1.2 g, 10 mmoles), se agitan bajo atmósfera de nitrógeno a 70 °C por 5 horas. Se agregan 10 mL de H₂O y se agita a temperatura ambiente por 1 hora. Se evapora el THF a vacío. Se agrega solución de NaOH 10% y se extrae con éter dietílico. Se combinan las fases etéreas y se neutralizan con solución de HCl 5%. La fase etérea se seca con MgSO₄ y se evapora el éter a vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 7:3).

Rendimiento: 40%

Sólido blanco

PF: 87.1 – 88.8 °C

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.99 (dt, $J_1 = 17.7$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H, CH=CH-B), 5.56 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, CH=CH-B), 2.23 (m, 2H, CH₂), 1.48 (m, 2H, CH₂), 1.34 (m, 4H, CH₂), 0.92 (m, 3H, CH₃).

¹³C RMN (MeOD) δ (ppm) 152.9 (CH=CH-B), 70.7 (CH=CH-B), 35.9 (CH₂), 31.6 (CH₂), 26.2 (CH₂), 22.6 (CH₂), 13.4 (CH₃).

Pivalato de clorometilo¹¹⁷ (10):

Rendimiento: 40%

Líquido incoloro.

P. Eb.: 77.3 – 83.0°C (20 mmHg).

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 5.73 (s, 2H, CH₂), 1.25 (s, 9H, CH₃)

1-(1,3-Dioxolano)-3-pivaloiloximetil-3-(*p*-toluensulfonil)-ciclohexano (11):

Se disuelve bajo atmósfera de nitrógeno, 1.6 g (5.5 mmoles) de **2** en 40 mL de THF seco. Se enfría a 0°C y se agrega 3.8 mL (6.0 mmoles) de solución 1.6 M de *n*-butillitio en hexano. Se agrega 1.0 mL (6.0 mmoles) de pivalato de clorometilo. Se deja 2 hs. a 0°C y 1h. a temperatura ambiente. Se agrega éter dietílico, luego se agrega agua cuidadosamente y se separan las fases. La fase orgánica se lava con solución de HCl 10%. Se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃ y se seca con MgSO₄. Se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 6:4).

Rendimiento: 78%

Sólido blanco

PF: 127.4-128.6°C

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.61 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, PivO-CH₂), 4.34 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, PivO-CH₂), 3.87 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-O), 2.43 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.02 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H, SO₂-C-CH₂-C), 1.94 (m, 2H, S-C-CH₂-CH₂-CH₂), 1.78 (m, 1H, S-C-CH₂-CH₂), 1.72 (m, 1H, S-C-CH₂-CH₂), 1.52 (m, 1H, S-C-CH₂-CH₂), 1.49 (m, 1H, S-C-CH₂-CH₂), 1.04 (s, 9H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 177.6 (C=O), 144.9 (C_{Ar}-CH₃), 133.2 (C_{Ar}-SO₂), 130.4 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 108.1 (O-C-O), 66.9 (PivO-CH₂-C), 64.8 (O-CH₂-CH₂-O), 64.1 (O-CH₂-CH₂-O), 61.2 (PivO-CH₂-C), 38.7 (C(CH₃)₃), 34.4 (SO₂-C-CH₂-CH₂), 34.2 (SO₂-C-CH₂-C), 27.1 (C(CH₃)₃), 25.0 (SO₂-C-CH₂-CH₂-CH₂), 21.6 (CH₃-C_{Ar}), 19.1 (S-C-CH₂-CH₂-CH₂).

IR (KBr) 2961 (CH₃), 2878 (CH₂), 1730 (C=O), 1597, 1470 (CH₃), 1460, 1398 (CH₃), 1364 (SO₂), 1288, 1146 (SO₂), 1111, 1043 (O-C-O), 959, 818 (Ar), 717, 583 cm⁻¹.

EMAR: m/z Calc.(C₂₁H₂₈O₆SNa)⁺ : 433.1663 ; exp: 433.1642

3-Pivaloiloximetilciclohex-2-enona (12):

Se disuelven 683 mg (1.66 mmoles) de **11** en 20 mL de acetonitrilo. Se enfría a 0°C, se agregan 4.8 mL (0.28 mmoles) de solución 47% de HF acuoso. Se agita por 4 horas. Se agrega NaHCO₃ hasta pH neutro. Se extrae con éter etílico. Se lava con solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ flash, AcOEt: hexanos, 7:3).

Rendimiento: 56 %.

Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.00 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, C=CH), 4.65 (d, *J* = 0.6 Hz, 2H, O-CH₂-C=CH), 2.41 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂-C=O), 2.25 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH=C-CH₂), 2.04 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.22 (s, 9H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 199.2 (C=CH-C=O), 177.8 (O-C=O), 158.9 (CH₂-C=CH), 124.2 (C=CH), 64.8 (O-CH₂-C=CH), 38.9 ((CH₃)₃-C-C=O), 37.6 (CH₂-C=O), 27.1 (CH₃), 26.3 (CH=C-CH₂-CH₂), 22.3 (CH₂-CH₂-CH₂).

IR (KBr) 2975 (CH₃), 2874 (CH₂), 1734 (C=O), 1678 (C=O), 1641 (C=C), 1482 (CH₂), 1281, 1152, 964, 891 cm⁻¹.

EM m/z (%) 209.9 (M⁺, 7), 125.8 (M -Piv, 53), 84.7 (Piv, 39), 56.7 (t-Bu, 100).

EMAR: m/z Calc.(C₁₂H₁₈O₃Na)⁺ : 233.1156 ; exp: 233.1150

2-Iodo-3-pivaloiloximetilciclohex-2-enona (13a):

A una solución de **12** (186 mg, 0.88 mmoles) y DMAP (216 mg, 1.77 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) se le añaden gota a gota 35 mL de una solución 0.05 M de I₂ en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Se calienta a reflujo por 12 hs. Se agrega agua y CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con una solución de HCl 1 N, agua, solución de Na₂S₂O₃ al 10%, agua y finalmente con solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ y se evapora a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ flash, AcOEt: hexanos, 4:6).

Rendimiento: 5%.

Aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 4.92 (s, 2H, O-CH₂-C), 2.68 (m, 2H, CH₂-C=O), 2.46 (m, 2H, I-C=C-CH₂), 2.04 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.26 (s, 9H, CH₃).

2-Bromo-3-pivaloiloximetilciclohex-2-enona (13b):

A una solución de **12** (10 mg, 0.048 mmoles) y NEt₃ (0.013 mL, 0.095 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (2 mL) se le añaden 0.003 mL (0.057 mmoles) de Br₂ a temperatura ambiente. Se calienta a reflujo por 12 hs. Se agrega agua y AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución de HCl 5% y luego con agua. Se seca con Na₂SO₄ y se evapora a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ flash, AcOEt: hexanos, 2:8).

Aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 4.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H, O-CH₂-C), 2.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂-C=O), 2.51 (t, J = 6.1 Hz, 2H, I-C=C-CH₂), 2.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.26 (s, 9H, CH₃).

3-Hidroximetilciclohex-2-enona (14):

Se disuelven 73 mg (0.35 mmoles) de **12** en 10 mL de MeOH. Se agregan 10 mg de K₂CO₃ y se agita a temperatura ambiente durante 5hs. Se agrega agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se evapora a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ flash, AcOEt: hexanos 2:8).

Rendimiento: 93%.

Aceite amarillo

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.16 (t, J = 1.6 Hz, 1H, C=CH-C), 4.27 (d, J = 5.1 Hz, 2H, HO-CH₂-C), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 2.43 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂-C=O), 2.27 (t, J = 6.1 Hz, 2H, C-CH₂-CH₂), 2.03 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 199.9 (C=O), 164.3 (C-CH₂-OH), 123.2 (C=CH), 64.9 (HO-CH₂-C), 37.8 (CH₂-C=O), 26.1 (CH₂-CH₂-CH₂-C=O), 22.5 (CH₂-CH₂-CH₂).

IR (KBr) 3403 (OH), 2948 (CH₂), 1659 (C=O), 1429, 1194, 1132, 1066, 889 cm⁻¹.

EMAR: m/z Calc. (C₇H₁₀O₂Na)⁺: 149.0581 ; exp: 149.0571

2-Iodo-3-hidroxi metilciclohex-2-enona (15):

A una solución de **14** (40 mg, 0.31 mmoles) y DMAP (77 mg, 0.63 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) se le añade gota a gota una solución de I₂ (97 mg, 0.38 mmoles) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Se calienta a reflujo por 8 hs. Se agrega agua y AcOEt. La fase orgánica se lava con una solución de HCl 10%, agua, solución de Na₂S₂O₃ al 10%, agua y finalmente con solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ flash, AcOEt: hexanos, 1:1).

Rendimiento: 40%.

Sólido blanco

PF: 82.1-83-5°C (desc.)

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 4.50 (s, 2H, HO-CH₂-C), 2.68 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.21 (s ancho, 1H, OH), 2.05 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 192.1 (C=O), 167.6 (C=C-I), 104.0 (C-I), 71.6 (HO-CH₂-C), 37.1 (CH₂-C=O), 29.9 (CH₂-CH₂-C), 22.2 (CH₂-CH₂-CH₂).

IR (KBr) 3542 (OH), 2940 (CH₂), 1660 (C=O), 1560, 1462, 1091, 670 (C-I) cm⁻¹.

EMAR: m/z Calc.(C₇H₉I O₂Na)⁺: 274.9547; exp: 274.9539

2-(E-Hept-1-enil)-3-hidroxi metilciclohex-2-enona (16):

48 mg de **15** (0.19 mmoles) se tratan con ácido *trans*-1-heptenilborónico (28 mg, 0.20 mmoles) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (11 mg, 0.01 mmoles) y K₂CO₃ (55 mg, 0.40 mmoles) usando una mezcla de THF:H₂O (3:1, 16 mL) como disolvente. Se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por 4 hs. Se agrega H₂O y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se lava con HCl diluido y se seca con Na₂SO₄. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 3:7).

Rendimiento: 51%.

Aceite incoloro

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 6.09 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}=\underline{\text{CH}}\text{-C}$), 5.71 (dt, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 16.0$ Hz 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}=\underline{\text{CH}}\text{-C}$), 4.46 (s, 2H, $\text{C-CH}_2\text{-OH}$), 2.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$), 2.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $\text{O}=\text{C-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.14 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{CH}$), 1.96 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 1.70 (s ancho, 1H, OH), 1.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{CH}$), 1.28 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 198.9 (C=O), 155.6 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_2\text{-OH}$), 137.6 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}\text{-C}$), 133.3 ($\text{CH}=\text{CH}\text{-}\underline{\text{C}}=\text{C}$), 121.3 ($\text{CH}_2\text{-CH}=\underline{\text{C}}\text{H}\text{-C}$), 62.9 ($\text{HO-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}$), 37.7 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}=\text{O}$), 33.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}=\text{CH}\text{-C}$), 30.8 ($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2$), 28.9 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH}=\text{CH}$), 27.3 ($\text{C}=\text{C-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2$), 21.9 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 21.7 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-C}=\text{O}$), 13.8 (CH_3).

IR (KBr) 3400 (OH), 2928 (CH_2), 1647(C=O), 1348 ($\text{CH}_2\text{-C}=\text{C}$), 976 ($\text{CH}=\text{CH}$), 739 ($(\text{CH}_2)_4$) cm^{-1} .

EMAR: m/z Calc. ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$)⁺ : 245.1520; exp: 245.1517

Dímero de 16 (17):

A una solución de **16** (18 mg, 0.080 mmoles) en 1 mL de DMF bajo atmosfera de nitrógeno, se agrega IBX (26 mg, 0.095 mmoles). Se agita a temperatura ambiente por 12 hs. Se filtra, se agrega agua y se extrae con éter etílico. La fase etérea se lava con solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% y luego con solución saturada de NaCl. Se seca con Na_2SO_4 y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 flash, AcOEt: hexanos, 2:8).

Rendimiento: 51%.

Aceite incoloro

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) 6.36 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, $\text{O-CH}=\text{C}$), 4.57 (s, 1H, $\text{C}=\text{C-CH-O}$), 4.23 (dt, $J_1 = 0.9$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH-O-CH-CH}$), 4.06 (dd, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 9.8$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{C-CH-O-CH}$), 3.23 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH-C}=\text{C-CH-O-CH}$), 2.54 (m, 9H, $\text{O}=\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{C}=\text{CH-O-CH-CH}$), 2.26 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH-O-CH-CH}_2$), 2.17 (m, 2H, CH-O-CH-CH_2), 2.00 (m, 4H, $\text{O}=\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.24 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 0.85 (m, 6H, CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) 203.7 ($\text{CH}=\text{C-C-}\underline{\text{C}}=\text{O}$), 190.4 ($\text{C}=\text{C-}\underline{\text{C}}=\text{O}$), 138.7 ($\underline{\text{C}}=\text{C-C}=\text{O}$), 128.0 ($\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{C}=\text{O}$), 113.3 ($\text{O-}\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$), 100.0 ($\text{O-CH}=\underline{\text{C}}$), 79.1 ($\text{CH-O-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_2$), 73.2 ($\underline{\text{C}}\text{H-O-CH-CH}_2$), 72.4 ($\text{C}=\text{CH-O-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_2$), 53.4 ($\text{CH}=\text{C-}\underline{\text{C}}-\text{C}=\text{O}$), 38.7 (CH_2), 37.5 ($\underline{\text{C}}\text{H-CH-O-}$

CH), 37.2 (CH₂), 36.3 (C=CH-O-CH-CH), 35.1 (CH₂), 32.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 31.3 (CH₂), 29.7 (CH₂), 27.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.0 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 14.0 (CH₃).

IR (KBr) 2926 (CH₃), 2855 (CH₂), 1726 (C=O), 1670 (C=C-C=O), 1273 (C-O-CH=C) 1348 (CH₂-C=C), 722 ((CH₂)₄) cm⁻¹.

EMAR: m/z Calc.(C₂₈H₄₀O₄Na)⁺: 463.2827 ; exp: 463.2810

Aliltributilestaño¹²¹ (18):

Rendimiento: 75%.

Líquido incoloro.

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5.95 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.80 (dd, J₁ = 2.3 Hz, J₂ = 14.8 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.68 (dd, J₁ = 2.1 Hz, J₂ = 9.9 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 1.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH₂=CH-CH₂), 1.50 (m, 6H, Sn-CH₂-CH₂), 1.33 (m, 6H, Sn-CH₂-CH₂), 0.90 (m, 15H, CH₂-CH₃).

IR (KBr): 2957 (CH₃), 2926 (CH₂), 2872 (CH₃), 2855 (CH₂), 1624 (C=C), 1464 (CH₂-CH=CH₂), 879 (CH=CH₂) cm⁻¹.

2-Alil-3-hidroxi metilciclohex-2-enona (19):

A una solución de **15** (17 mg, 0.067 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4 mg, 0.003 mmoles) en THF anhidro (5 mL), se agrega aliltributilestaño (0.02 mL, 0.074 mmoles). La mezcla se lleva a temperatura de reflujo por 6 horas bajo atmosfera de nitrógeno. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos).

Rendimiento: 77%.

Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5.80 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.02 (s, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.37 (d, J = 5.1 Hz, 2H, C=C-CH₂-OH), 3.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂=CH-CH₂), 2.55 (t, J = 6.1 Hz, 2H, C=C-CH₂-CH₂), 2.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H, O=C-CH₂), 2.02 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 198.7 (C=O), 157.2 (HO-CH₂-C=C), 136.4 (C=C-C=O), 123.3 (CH₂-CH=CH₂), 114.6 (CH₂-CH=CH₂), 62.9 (HO-CH₂), 37.8 (C=C-CH₂-CH₂), 27.8 (CH₂=CH-CH₂), 26.9 (CH₂-C=O), 22.3 (CH₂-CH₂-CH₂).

IR (KBr): 3451 (OH), 3092 (C=C), 2883 (CH₂), 1662 (C=O), 1650 (C=C), 1443 (CH₂-CH=CH₂), 1360, 1162, 1085, 690 cm⁻¹.

(4S,5S,6R)-4,5,6-Trihidroxi-2-iodo-4,5-O-isopropiliden-6-metilciclohex-2-enona⁹⁴

(21):

A una solución de **20**⁹⁵ (47 mg, 0.24 mmoles) y DMAP (58 mg, 0.48 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (3 mL) se le añade gota a gota 7.0 mL de una solución 0.05 M de I₂ (90 mg, 0.36 mmoles) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Se calienta a reflujo por 12 hs. Se agrega agua y CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con una solución de HCl 1 N, agua, solución de Na₂S₂O₃ al 10%, agua y finalmente con solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ flash, AcOEt: hexanos, 1:1).

Rendimiento: 77%.

Aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, CH=C-I), 4.80 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, C=CH-CH-O), 4.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH₃-C-CH-O), 1.56 (s, 3H, CH₃-C-C=O), 1.44 (s, 3H, CH₃-C-O-CH), 1.42 (s, 3H, CH₃-C-O-CH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 192.3 (C=O), 153.3 (CH=C-I), 112.1 (O-C-O), 101.6 (C-I), 81.1 (HC-O-C-CH₃), 74.3 (HC-O-C-CH₃), 73.6 (CH₃-C-OH), 27.7 (O-C-CH₃), 26.7 (O-C-CH₃), 23.3 (HO-C-CH₃).

IR (KBr) 3420 (OH), 1701 (C=O) cm⁻¹.

EM m/z (%) 324 (M, 5), 309 (M-CH₃, 6), 237 (32) 223 (94), 127 (I, 4), 115 (100), 96 (39), 59 (33).

AE calc. C 37.06%, H 4.04%, exp. C 36.85%, H 4.20%

[α]_D²⁵ -65.1° (0.29, MeOH)

(4S,5S,6R)-2-(E-Hept-1-enil)-4,5,6-trihidroxi-4,5-O-isopropiliden-6-metilciclohex-2-enona⁹⁴ (22):

29 mg de **21** (0.089 mmoles) se tratan con ácido *trans*-1-heptenilborónico (12 mg, 0.089 mmoles) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5 mg, 0.005 mmoles) y K₂CO₃ (24 mg, 0.178 mmoles) usando una mezcla de THF:H₂O (3:1, 4 mL) como disolvente. Se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno por 10 hs. Se agrega H₂O y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se lava con HCl diluido y se seca con Na₂SO₄. Se

evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 8:2).

Rendimiento: 50%.

Aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.58 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, CH-CH=C-C=O), 6.33 (dt, *J*₁ = 15.8 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 1H, CH₂-CH=CH-C), 6.09 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH₂-CH=CH-C), 4.90 (dd, *J*₁ = 3.9 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 1H, C=CH-CH-O), 4.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH₃-C-CH-O), 2.15 (m, 2H, CH₂-CH=CH-C), 1.51 (s, 3H, CH₃-C-C=O), 1.46 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH=CH), 1.45 (s, 3H, CH₃-C-O-CH), 1.42 (s, 3H, CH₃-C-O-CH), 1.31 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 1.28 (m, 2H, CH₃-CH₂-CH₂), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH₂).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 200.9 (C=O), 137.5 (CH₂-CH=CH), 135.2 (CH=CH-C=C), 134.5 (C=CH-C-O), 123.3 (CH=CH-C), 111.5 (O-C-O), 80.4 (HC-O-C-CH₃), 76.0 (CH₃-C-OH), 71.8 (HC-O-C-CH₃), 33.6 (CH₂-CH₂-CH=CH), 31.8 (CH₃-CH₂), 29.0 (CH₂), 26.8 (HO-C-CH₃), 25.9 (O-C-CH₃), 23.4 (O-C-CH₃), 22.8 (CH₂), 14.4 (CH₂-CH₃).

IR (KBr) 2928 (CH₂), 1701 (C=O), 1630 (C=C-C=C) cm⁻¹.

EM m/z (%) 294 (M, 7), 193 (97), 165 (64), 137 (92), 109 (100), 77 (71), 55 (68).

AE calc. C 69.36%, H 8.90%, exp. C 69.85%, H 8.97%

[α]_D¹⁹ -88.4° (0.22, CH₂Cl₂)

Reacción de Michael sobre 20 para la formación de los compuestos 23 y 24:

A una solución de *p*-toluensulfonato de sodio (189 mg, 1.06 mmoles) en etanol (5 mL), se agrega ácido acético glacial (0.1 mL) y el compuesto **20** (140 mg, 0.71 mmoles). La solución se agita durante 24 hs. Se agrega agua y se extrae con éter dietílico. Se lavan las fases etéreas con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con solución saturada de cloruro de sodio. Se seca con sulfato de magnesio. Se evapora el disolvente a vacío. Los productos se purifican por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 1:1).

(2R,3S,4R)-2,3,4-Trihidroxi-3,4-O-isopropiliden-2-metil-5-(*p*-toluensulfonil)-ciclohexanona (23):

Rendimiento: 6%

Rf: 0.60

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 4.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, SO₂-CH-CH-O), 4.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH₃-C-CH-O), 3.68 (m, 1H, CH-SO₂), 2.86 (m, 2H, CH₂-C=O), 2.49 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.49 (s, 3H, HO-C-CH₃), 1.35 (s, 3H, HC-O-C-CH₃), 1.28 (s, 3H, HC-O-C-CH₃).

(2R,3S,4R)-2,3,4-Trihidroxi-2-metil-5-(*p*-toluensulfonil)-ciclohexanona (24):

Rendimiento: 2%

Rf: 0.30

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.02 (m, 1H, SO₂-CH-CH-O), 4.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH₃-C-CH-O), 3.62 (m, 1H, CH-SO₂), 2.82 (m, 2H, CH₂-C=O), 2.47 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.44 (s, 3H, HO-C-CH₃).

(1S,2R)-3-(2'-Hidroxietyl)-ciclohexa-3,5-dien-1,2-diol¹⁴³ (27):

Obtenido por biotransformación con *E. coli* JM109 (pDTG601) a partir de 2-feniletanol.

Sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 5.98 (m, 1H, C=CH-CH=CH), 5.88 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, CH=CH-CH-OH), 5.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, CH=C-CH₂), 4.39 (m, 1H, CH=CH-CH-OH), 4.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH=C-CH-OH), 3.85 (m, 2H, CH₂-OH), 2.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH=C-CH₂).

Acetato de 2-feniletilo (28):

Rendimiento: 98%.

Líquido incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.26 (dd, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 9.0 Hz, 3H, H_{Ar}), 4.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂-OAc), 2.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂-Ar), 2.07 (s, 3H, CH₃).

Pivalato de feniletilo (30):

Bajo atmósfera de nitrógeno se disuelven 2 mL (0.017 moles) de 2-feniletanol (26) en 150 mL de CH₂Cl₂ anhidro. Se enfría con un baño de hielo. Se agregan 11 mL (0.082 moles) de NEt₃, 5 mL (0.042 moles) de cloruro de pivaloilo y 20 mg de DMAP. Luego de 3 hs. de agitación se agrega CH₂Cl₂ y solución saturada de Na₂CO₃ previamente enfriada hasta pH básico. La fase orgánica se lava con solución saturada de CuSO₄ y

con solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 9:1).

Rendimiento: 85%.

Líquido incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 4.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂-OPiv), 2.96 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂-Ar), 1.25 (s, 9H, CH₃).

Fenilacetaldéido (31):

Bajo atmósfera de nitrógeno se disuelven 2 mL (0.017 moles) de alcohol feniletílico (26) en 10 mL de DMF. Se agregan 5.7 g (0.020 moles) de IBX. Luego de 2hs. de agitación se filtra. Se agrega agua y éter etílico. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 7:3).

Rendimiento: 60%.

Líquido incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 9.78 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, CHO), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 (dd, *J*₁ = 7.0 Hz, *J*₂ = 9.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.72 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H, CH₂).

(1S,2R)-3-Vinilciclohexa-3,5-dien-1,2-diol⁵⁸ (32):

Obtenido por biotransformación con *Pseudomonas putida* F39/D a partir de estireno.

Sólido blanco inestable.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.42 (dd, *J*₁ = 17.6 Hz, *J*₂ = 10.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.01 (m, 2H, C=CH-CH=CH), 5.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH=CH-CH-OH), 5.53 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.22 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.51 (m, 1H, CH=CH-CH-OH), 4.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, C-CH-OH), 2.83 (s ancho, 1H, OH), 1.98 (s ancho, 1H, OH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 137.4 (CH=C-CH=CH₂), 136.3 (CH=CH₂), 132.8 (CH=CH-CH=C), 125.2 (CH=CH-CH=C), 124.1 (CH=CH-CH=C), 114.6 (CH=CH₂), 71.2 (CH=CH-C-OH), 66.1 (CH=C-C-OH).

(1S,2R)-1,2-O-Isopropiliden-3-vinilciclohexa-3,5-dien-1,2-diol¹⁷⁵ (33):

Se disuelven 3 g (0.016 moles) de 32 en 5 mL de dimetoxipropano. Se agrega la mínima cantidad de acetona para disolver. Se enfría en baño de hielo y se agrega una punta de

espátula de ácido *p*-toluensulfónico. Se agita por 3 hs. Se agrega una punta de espátula de NaHCO₃. Se evapora el disolvente a vacío. Se toma en éter dietílico y se extrae con solución saturada de NaHCO₃. Se lava con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ desactivada, hexanos: AcOEt, 9:1).

Rendimiento: 73%.

Líquido incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.45 (dd, *J*₁ = 17.6 Hz, *J*₂ = 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.03 (m, 2H, C=CH-CH=CH), 5.87 (dd, *J*₁ = 9.4 Hz, *J*₂ = 2.9 Hz, 1H, CH=CH-CH-O-C), 5.57 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.24 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.84 (m, 2H, O-CH-CH-O), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 137.0 (CH=CH₂), 134.4 (CH=C-CH=CH₂), 127.5 (CH=CH-CH=C), 124.4 (CH=CH-CH=C), 123.7 (CH=CH-CH=C), 115.4 (CH=CH₂), 106.1 (O-CH-CH₃), 72.9 (CH=CH-C-O), 70.3 (CH=C-C-O), 27.3 (CH₃), 25.4 (CH₃).

2-Vinilfenol (34):

Obtenido por reacción de **33** con catecolborano.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7.40 (dd, *J*₁ = 1.5 Hz, *J*₂ = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (dt, *J*₁ = 1.4 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.93 (m, 2H, CH=CH₂, H_{Ar}), 6.81 (dd, *J*₁ = 0.9 Hz, *J*₂ = 8.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.76 (dd, *J*₁ = 1.3 Hz, *J*₂ = 17.7 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.38 (dd, *J*₁ = 1.3 Hz, *J*₂ = 11.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.08 (s, 1H, OH).

(1S,2S)-3-Bromociclohexa-3,5-dien-1,2-diol¹⁷⁴ (35a):

Obtenido por biotransformación con *Pseudomonas putida* F39/D a partir de bromobenceno.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH=C-Br), 5.96 (dd, *J*₁ = 3.4 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, 1H, CH=CH-CH-OH), 5.85 (m, 1H, C=CH-CH=CH), 4.51 (m, 1H, CH=CH-CH-OH), 4.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, C-CH-OH), 2.78 (s ancho, 2H, OH).

(1S,2S)-3-Iodociclohexa-3,5-dien-1,2-diol⁶⁴ (35b):

Obtenido por biotransformación con *Pseudomonas putida* F39/D a partir de iodobenceno.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH=C-I), 6.05 (dd, $J_1 = 4.6$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H, CH=CH-CH-OH), 5.74 (m, 1H, C=CH-CH=CH), 4.45 (m, 1H, CH=CH-CH-OH), 4.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, C-CH-OH), 2.19 (s ancho, 1H, OH), 1.54 (s ancho, 1H, OH).

(1S,2S)-3-Bromo-1,2-O-isopropilidenciclohexa-3,5-dien-1,2-diol⁷⁹ (36):

Rendimiento: 88%.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH=C-Br), 5.98 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, CH=CH-CH-O-C), 5.89 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H, C=CH-CH=CH), 4.74 (m, 2H, CH-O-C), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃).

(1S,2S)-1,2-O-Isopropiliden-3-iodociclohexa-3,5-dien-1,2-diol¹⁴⁸ (37):

Rendimiento: 85%.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH=C-I), 6.01 (dd, $J_1 = 4.1$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H, CH=CH-CH-O-C), 5.76 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H, C=CH-CH=CH), 4.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, C-CH-O-C), 4.65 (dd, $J_1 = 4.1$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H, CH=CH-CH-O-C), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.41 (s, 3H, CH₃).

Procedimiento general para las reacciones de Heck utilizando cloruro de paladio como catalizador bajo irradiación por microondas (compuestos 41 a 44):

A una solución de bromobenceno (0.05 mL, 0.50 mmoles) y cloruro de paladio (4.4 mg, 0.03 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno en 1 mL del disolvente indicado, se agrega ácido 3-butenico (0.05 mL, 0.50 mmoles), la base indicada (1.25 mmol) y el aditivo indicado (0.05 mmoles). La mezcla de reacción es irradiada en microondas a la temperatura indicada y a 150 watts de potencia por 2 min o más. Se neutraliza con HCl diluido y se extrae con tres porciones de CH₂Cl₂. Se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, AcOEt: hexanos, 1:1).

Ácido (E)-4-fenilbut-3-enoico (41):

Rf: 0.30

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 8.05 (s ancho, 1H, OH), 7.21-7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 6.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, Ar-CH), 6.29 (dt, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 16.0$ Hz, 1H, CH=CH-CH₂), 3.32 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H, CH₂-COOH).

IR (KBr): 3028 (O-H), 1703 (C=O), 1650 (C=C), 1409, 1416 (C-O-H), 1295, 1219, 977 (C=C), 915, 744 (Ar-H), 694 cm^{-1}

Ácido (*E*)-4-fenilbut-2-enoico (42):

Rf: 0.25

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) 7.12-7.32 (m, 6H, H_{Ar} , $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$), 5.86 (m, 1H, $\text{CH}-\text{COOH}$), 3.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, $\text{Ar}-\text{CH}_2$).

Ácido 3-fenilbut-3-enoico (43):

Rf: 0.25

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) 7.20-7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 5.60 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.22 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 3.54 (s, 2H, CH_2).

Ácido 4-fenilbutanoico (44):

Rf: 0.40

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) 9.25 (s, 1H, OH), 7.28-7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.25 (m, 3H, H_{Ar}), 2.72 (dt, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.41 (dt, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.00 (m, 2H, CH_2).

IR (KBr): 2933 (O-H), 1707 (C=O), 1495, 1452, 1412 (C-O-H), 1281, 1239, 1030, 937, 746 (Ar-H), 699 cm^{-1}

(1*S*,2*S*)-1,2-*O*-Isopropiliden-3-tributilestannanilciclohexa-3,5-dien-1,2-diol⁶⁶ (48):

Se disuelve bajo atmósfera de nitrógeno **36** (600 mg, 2.17 mmoles) en 20 mL de tolueno anhidro. Se lleva el sistema a -70°C y se agregan 2.17 mL de una solución de *t*-BuLi 1.5M en pentano. Se agita durante 30 minutos y se agregan 0.9 mL (3.25 mmoles) de cloruro de tributilestaño. Luego de una hora se agrega éter dietílico y solución saturada de NH_4Cl . La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos: AcOEt , 9:1).

Rendimiento: 5%

Aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) 6.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}-\text{Sn}$), 6.01 (dd, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.92 (dd, $J_1 = 4.1$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 4.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{Sn}-\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 4.53 (dd, $J_1 = 4.1$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-$

CH-O-C), 1.51 (m, 6H, Sn- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.38 (s, 6H, C- CH_3), 1.33 (m, 6H, Sn- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 0.90 (m, 15H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

(1S,2R)-3-Alilciclohexa-3,5-dien-1,2-diol⁶⁴ (49):

A una solución de **35b** (323 mg, 1.36 mmoles) en 30 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (236 mg, 0.20 mmoles) y aliltributylestaño (0.46 mL, 1.50 mmoles). Se agita a 35°C bajo nitrógeno por 45 minutos. Se filtra el catalizador. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 flash, AcOEt: hexanos, 7:3).

Rendimiento: 93%

Sólido blanco.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) 5.87 (m, 3H, C= CH-CH=CH , $\text{CH}_2\text{=CH}$), 5.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, C= CH-CH=CH), 5.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.12 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 4.51 (m, 1H, CH=CH-CH-OH), 4.22 (m, 1H, C- CH-OH), 3.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 2.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, OH), 2.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, OH).

(1S,2R)-3-Alil-1,2-O-isopropilidenciclohexa-3,5-dien-1,2-diol (50):

Se mezclan 296 mg (1.95 mmoles) de **49** con 0.6 mL de dimetoxipropano. Se agrega la mínima cantidad de acetona para disolver la mezcla. Se enfría en baño de hielo y se agrega una punta de espátula de *p*-toluensulfonato de piridinio. Se agita por 3 hs. Se agrega una punta de espátula de NaHCO_3 . Se evapora el disolvente a vacío. Se toma en éter dietílico y se extrae con solución saturada de NaHCO_3 . Se lava con solución saturada de NaCl . La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 desactivada con 10% de agua, hexanos: AcOEt, 9:1).

Rendimiento: 73%.

Aceite incoloro

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) 6.00 (dd, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 9.8$ Hz, 1H, C= CH-CH=C), 5.87 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=CH-CH}_2$), 5.84 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, 1H, C= CH-CH=CH), 5.76 (m, 1H, C= CH-CH=CH), 5.15 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, CH=CH_2), 5.13 (m, 1H, CH=CH_2), 4.66 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, 1H, CH-CH-O-C), 4.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, C- CH-O-C), 2.98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 137.0 (CH=C-CH₂), 135.0 (CH₂-CH=CH₂), 124.7 (C=CH-CH=CH), 123.1 (C=CH-CH=CH), 119.3 (C=CH-CH=CH), 117.2 (CH₂-CH=CH₂), 105.5 (O-C-CH₃), 73.5 (C-CH-O-C), 71.5 (CH=CH-CH-O), 37.9 (CH₂-CH=CH₂), 27.1 (CH₃), 25.2 (CH₃).

IR (KBr): 3450, 1653 (CH=CH), 1637 (CH=CH₂), 1379 (CH₂CH=CH₂) 1240, 1049 (O-C-O), 719 (CH=CH) cm⁻¹

[α]_D²⁰: -8.0° (c 0.88, CH₂Cl₂).

EM m/z. (%): 192 (M⁺, 4), 177 (M-CH₃, 6), 134 (81), 119 (37), 107 (75), 91 (100), 78 (41), 65 (25), 51 (20)

AE. C₁₂H₁₆O₂ calc: C, 74.97; H, 8.39. exp: C, 75.35; H, 8.57.

(1R,7S,10R,11S)-1-Alil-4-fenil-10,11-O-isopropiliden-2,4,6-triaza-triciclo

[5.2.2.0^{2,6}]undec-8-en-3,5-diona (51):

Se disuelve **50** (300 mg, 1.56 mmoles) en CH₂Cl₂ y se agrega lentamente y agitando una solución de 4-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona (277 mg, 1.56 mmoles) en CH₂Cl₂. Se agita por 12 hs. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 9:1).

Rendimiento: 31%.

Sólido blanco

PF 132.6 - 133.3 °C

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 7.45 (m, 4H, H_{Ar}), 7.38 (m, 1H, H_{Ar}), 6.35 (dd, J₁ = 5.7 Hz, J₂ = 8.2 Hz, 1H, CH-CH=CH-C), 6.20 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂, CH-CH=CH-C), 5.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.29 (dd, J₁ = 1.9 Hz, J₂ = 10.3 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.13 (m, 1H, C-CH=CH-CH), 4.63 (dd, J₁ = 4.1 Hz, J₂ = 6.9 Hz, 1H, C-CH-O-C), 4.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H, CH-CH-O-C), 3.45 (dd, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 14.4 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.90 (dd, J₁ = 8.6 Hz, J₂ = 14.5 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 155.2 (N-C=O), 154.2 (N-C=O), 134.2 (CH-CH=CH-C), 132.6 (CH₂-CH=CH₂), 129.4 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.0 (CH-CH=CH-C), 126.1 (C_{Ar}), 120.5 (CH₂-CH=CH₂), 112.1 (O-C-O), 75.7 (C-CH-C-O-C), 74.5 (CH-CH-O-C), 64.0 (CH=CH-C), 52.5 (CH=CH-CH-N), 35.5 (CH₂-CH=CH₂), 26.0 (CH₃), 25.8 (CH₃).

IR (KBr): 1717 (N-CO-N), 1385 (CH₂-CH=CH₂), 1084 (O-C-O), 758 (CH=CH₂) cm⁻¹.

[α]_D²⁷: -147.6° (c 0.04, AcOEt).

EM m/z. (%): 192 (C₁₂H₁₆O₂ retro Diels-Alder, 1), 177 (3), 134 (72), 119 (33), 107 (71), 91 (100), 78 (45), 65 (27), 51 (24).

AE. calc. C₂₀H₂₁N₃O₄: C, 65.38; H, 5.76; N, 11.44. exp: C, 64.30; H, 6.50; N, 11.78.

Dihidroxilación de 50 para la formación de 52 y 53:

50 mg (0.26 mmoles) de **50** se disuelven en 25 mL de acetona bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se cubre de la luz y se enfría en un baño de hielo. Se agregan 46 mg (0.39 mmoles) de NMO disueltos en 5 mL de agua. Posteriormente se agrega 0.1 mL de una solución 1% de OsO₄ en *t*-butanol. Se agita durante 12 hs. Se agrega solución saturada de NaHSO₃ y se extrae con AcOEt. Se lava con solución saturada de CuSO₄ y luego con solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 1:1).

(1R,2R,3S,4R)-5-Alil-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (52):

Rendimiento: 26%.

Sólido blanco.

Rf: 0.40

PF: 82.5-84.1 °C.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5.82 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.60 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, C=CH-CH-OH), 5.14 (dd, *J*₁ = 1.0 Hz, *J*₂ = 6.7 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.11 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, C-CH-O-C), 4.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, HO-CH-CH-O-C), 4.28 (m, 1H, HO-CH-CH=C), 3.91 (dd, *J*₁ = 3.7 Hz, *J*₂ = 6.8 Hz, 1H, C-O-CH-CH-OH), 2.97 (dd, *J*₁ = 6.4 Hz, *J*₂ = 16.0 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.90 (dd, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 16.0 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.68 (s ancho, 2H, OH), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 138.4 (CH=C-CH₂), 135.0 (CH₂-CH=CH₂), 124.8 (CH=C-CH₂), 117.8 (CH₂-CH=CH₂), 109.8 (O-C-O), 76.2 (HO-CH-CH-O-C), 74.4 (C-CH-O-C), 71.4 (HO-CH-CH-O-C), 66.7 (C=CH-CH-OH), 38.2 (CH₂-CH=CH₂), 28.3 (CH₃), 26.4 (CH₃).

IR (KBr): 3410 (OH), 2986 (CH₃), 1637 (CH=CH), 1560, 1381 (CH₂CH=CH₂), 1219 (O-C-O), 1055, 918, 513 cm⁻¹.

[α]_D¹⁹: -109.4° (c 0.23, CH₂Cl₂).

GC-MS: 226 (M⁺, 8), 211 (M⁺-CH₃, 26), 185 (M⁺-C₃H₅, 7), 167 (M⁺-C₃H₅-H₂O, 14), 151 (10), 123 (24), 105 (29), 101 (100), 95 (15), 91 (14), 79 (22), 65 (8), 55 (48), 51 (5) m/z.

AE. calc. C₁₂H₁₈O₄: C, 63.70; H, 8.02. exp: C, 63.52; H, 8.19.

(1S,2S,3S,4S)-2-Alil-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (53):

Rendimiento: 17%.

Aceite incoloro.

Rf: 0.20

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.04 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.71 (m, 1H, CH=CH-CH-O-C), 5.62 (dd, *J*₁ = 1.9 Hz, *J*₂ = 10.3 Hz, 1H, CH=CH-CH-OH), 5.28 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.24 (dd, *J*₁ = 2.1 Hz, *J*₂ = 8.0 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.59 (m, 1H, CH=CH-CH-O-C), 4.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, C-CH-O-C), 4.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, HO-CH-CH=CH), 2.67 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 13.9 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.56 (dd, *J*₁ = 5.9 Hz, *J*₂ = 13.9 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.20 (s ancho, 2H, OH), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H CH₃).

Dihidroxiación y acetilación de 50:

50 mg (0.26 mmoles) de **50** se disuelven en 25 mL de CH₂Cl₂ bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se cubre de la luz y se enfría en un baño de hielo. Se agregan 46 mg (0.39 mmoles) de NMO y 0.1 mL de una solución 1% de OsO₄ en *t*-butanol. Se agita durante 15 hs. Se agregan 5 mg de NaHSO₃ y se evapora el disolvente a vacío. Se enfría en baño de hielo y bajo atmósfera de nitrógeno se agregan 10 mL de CH₂Cl₂, 0.4 mL de anhídrido acético y 0.1 mL de NEt₃. Luego de 3 hs. se agrega solución saturada de Na₂CO₃ fría y se extrae con éter etílico. Se lava con solución saturada de CuSO₄ y luego con solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 9:1).

(1R,2R,3R,4R)-1,2-Diacetil-5-alil-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (54):

Rendimiento: 17%.

Aceite incoloro.

Rf: 0.50

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5.81 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.70 (dt, *J*₁ = 1.6 Hz, *J*₂ = 8.9 Hz, 1H, AcO-CH-CH-O-C), 5.65 (dd, *J*₁ = 1.7 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 1H, AcO-CH-CH=C), 5.38 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, C=CH-CH-OAc), 5.18 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.12 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.58 (dd, *J*₁ = 1.5 Hz, *J*₂ = 5.0 Hz, 1H, CH=C-CH-O-C), 4.51 (dd, *J*₁ = 2.4 Hz, *J*₂ = 5.0 Hz,

1H, AcO-CH-CH₂-O-C), 2.90 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂), 2.63 (s, 3H, O=C-CH₃), 2.62 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.43 (s, 3H, O-C-CH₃), 1.30 (s, 3H, O-C-CH₃).

(1S,2S,3S,4S)-1-Acetil-2-alil-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (55):

Rendimiento: 6%.

Aceite incoloro.

Rf: 0.30

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5.91 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.56 (m, 1H, CH=CH-CH-O-C), 5.55 (ddd, $J_1 = 1.1$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, $J_3 = 10.3$ Hz, 1H, CH=CH-CH-OAc), 5.43 (dd, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, 1H, CH-OAc), 5.23 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.23 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.65 (m, 1H, CH=CH-CH-O-C), 4.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, C-CH-O-C), 2.69 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 13.9$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.48 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.16 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H CH₃).

(1S,2S)-1,2-Diacetil-3-iodociclohexa-3,5-dien-1,2-diol¹⁴⁸ (56):

Rendimiento: 68%.

Aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.85 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, CH=C-I), 5.93 (dd, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz, 1H, CH=CH-CH-O-C), 5.87 (dd, $J_1 = 4.7$ Hz, $J_2 = 9.8$ Hz, 1H, C=CH-CH=CH), 4.74 (m, 2H, C-O-CH-CH-O-C), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm) 170.4 (C=O), 170.3 (C=O), 137.4 (CH=C-I), 126.7 (C=CH-CH=CH), 126.1 (C=CH-CH=CH), 94.7 (CH=C-I), 72.2 (I-C-CH-O), 68.2 (CH-CH-O), 21.1 (CH₃), 21.0 (CH₃).

(1R,2R,3S,4S)-3,4-O-Isopropiliden-5-iodociclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol¹⁴⁹ (57):

Rendimiento: 71%.

Aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.33 (dd, $J_1 = 1.1$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, 1H, CH=C-I), 4.57 (dd, $J_1 = 5.0$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, 1H, C-CH-O-C), 4.51 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H, HO-CH-CH-O-C), 4.42 (d, $J_1 = 4.8$ Hz, 1H, C=CH-CH-OH), 4.23 (m, 1H, HO-CH-CH-O-C), 2.73 (s ancho, 2H, OH), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃).

IR (KBr): 3388 (OH), 1630 (CH=CH), 1373, 1233 (O-C-O), 1078, 860 cm⁻¹.

[α]_D²⁷: +8.9° (c 0.25, MeOH).

EM m/z. (%): 279 ($M^+ - H_2O - CH_3$, 12), 237 (58), 207 (27), 155 (25), 127 (3), 111 (100), 81 (33), 65 (43), 53 (31).

(1S,2S)-3-Bromociclohex-3-en-1,2-diol¹⁵⁰ (58):

Rendimiento: 90%.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.23 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, $\underline{C}H=C-Br$), 4.23 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, C- $\underline{C}H-OH$), 3.98 (m, 1H, $CH_2-\underline{C}H-OH$), 2.88 (s ancho, 1H, OH), 2.74 (s ancho, 1H, OH), 2.28 (m, 1H, $C=CH-CH_2-\underline{C}H_2$), 2.11 (m, 1H, $C=CH-CH_2-\underline{C}H_2$), 1.83 (m, 2H, $C=CH-\underline{C}H_2-CH_2$)

(1S,2S,5R,6R)-3-Bromo-1,2-O-isopropiliden-5,6-oxociclohex-3-en-1,2-diol¹⁵¹ (59):

Rendimiento: 88%.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.49 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, $\underline{C}H=C-Br$), 4.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, C- $\underline{C}H-O-C$), 4.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, $CH-\underline{C}H-O-C$), 3.59 (m, 1H, $C=CH-\underline{C}H-O-CH$), 3.33 (dd, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 1H, $CH-O-\underline{C}H-CH-O-C$), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃).

(1S,2R,3S,4S)-5-Bromo-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol¹⁵² (60):

Rendimiento: 80%.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, $\underline{C}H=C-Br$), 4.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, C- $\underline{C}H-O-C$), 4.22 (m, 1H, $HO-CH-\underline{C}H-O-C$), 4.10 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, $C=CH-\underline{C}H-OH$), 3.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, $HO-\underline{C}H-CH-O-C$), 2.91 (s ancho, 2H, OH), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃).

(1R,2R,3S,4S)-5-Bromo-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol⁷⁹ (61):

Rendimiento: 80%.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, $\underline{C}H=C-Br$), 4.70 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, C- $\underline{C}H-O-C$), 4.22 (dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 7.8$ Hz, 1H, $HO-CH-\underline{C}H-O-C$), 4.10 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, $C=CH-\underline{C}H-OH$), 3.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $HO-\underline{C}H-CH-O-C$), 2.78 (s ancho, 2H, OH), 1.56 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃).

(1R,2R,3S,4S)-5-Bromo-1,2,3,4-O-diisopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol¹⁵³ (62):

Rendimiento: 70%.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.09 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H, CH=C-Br), 4.65 (dd, $J_1 = 2.7$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H, C-CH-O-C), 4.58 (m, 3H, C=CH-CH-CH-CH), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃).

(1R,2S,5S,6R)-3,6-Dibromo-1,2-O-isopropilidenciclohex-3-en-1,2,5-tetraol^{154,155} (**63**):

Rendimiento: 81%.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH=C-Br), 4.69 (m, 1H, CH=C-CH-O-C), 4.62 (m, 1H, Br-CH-CH-O-C), 4.29 (m, 2H, Br-CH-CH-OH), 2.99 (s ancho, 1H, OH), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃).

(1R,2S,3S,4S)-5-Bromo-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol^{154,155} (**64**):

Rendimiento: 48%.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.16 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, CH=C-Br), 4.67 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H, CH=C-CH-O-C), 4.56 (dd, $J_1 = 2.6$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz, 1H, HO-CH-CH-O-C), 4.40 (dt, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, 1H, C=CH-CH-OH), 3.73 (dd, $J_1 = 2.6$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz, 1H, C=CH-CH(OH)-CH-OH), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃).

Procedimiento general para la reacción de Stille utilizando calentamiento convencional (compuestos **49**, **52**, **65-69**):

A una solución del correspondiente haluro de vinilo (0.37 mmoles) en 15 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (63 mg, 0.06 mmoles) y aliltributilestaño (0.12 mL, 0.40 mmoles). Se agita bajo nitrógeno a la temperatura indicada. Se filtra el catalizador. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ flash, AcOEt: hexanos).

Procedimiento experimental general para la reacción de Stille utilizando irradiación por microondas (compuestos **49-50**, **52**, **65** y **67**):

A una solución del correspondiente haluro de vinilo (0.37 mmoles) en 2 mL de THF seco bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (63 mg, 0.055 mmoles) y aliltributilestaño (0.12 mL, 0.40 mmoles). La mezcla se irradia en un microondas a 200W de potencia a la temperatura indicada en un tubo de microondas con septo. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ flash, AcOEt: hexanos).

(1S,2R)-3-Alil-1,2-diacetilciclohexa-3,5-dien-1,2-diol¹⁵⁶ (65):

Aceite incoloro.

Rf: 0.30 (AcOEt: hexanos, 1:9).

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.10 (dt, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 5.4$ Hz, 1H, C=CH-CH=CH), 5.94 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, C=CH-CH=CH), 5.81 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.75 (dd, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, 1H, CH-CH=C), 5.61 (m, 1H, CH-CH-OAc), 5.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, C-CH-OAc), 5.14 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.10 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 170.6 (C=O), 170.4 (C=O), 135.9 (CH=C-CH₂), 134.6 (CH₂-CH=CH₂), 126.0 (C=CH-CH=CH), 123.8 (C=CH-CH=CH), 122.6 (C=CH-CH=CH), 117.3 (CH₂-CH=CH₂), 68.6 (C-CH-OAc), 68.3 (CH-CH-OAc), 37.9 (CH₂-CH=CH₂), 21.0 (CH₃), 20.9 (CH₃).

$[\alpha]_D^{27}$: -48.6° (c 0.14, AcOEt).

IR (KBr): 1744 (C=O), 1431 (CH₂CH=CH₂), 1372 (OAc), 1021, 982 (CH=CH), 928, 754 cm⁻¹

EM: 236 (M⁺, 2), 221 (M⁺ -CH₃, 13), 195 (M⁺ -C₃H₅, 6), 192 (1), 153 (42), 111 (100), 94 (49), 77 (17), 65 (20), 51 (14) m/z.

EMAR: m/z Calc.(C₁₃H₁₆O₄Na)⁺: 259.0941; exp: 259.0947

(1S,2R)-3-Alilciclohex-3-en-1,2-diol (66):

Aceite incoloro.

Rf: 0.30 (AcOEt: hexanos, 1:1).

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 5.84 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, CH=C-CH₂-CH=CH₂), 5.11 (s, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 4.02 (m, 1H, C-CH-OH), 3.76 (m, 1H, CH₂-CH-OH), 2.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.20 (m, 1H, C=CH-CH₂-CH₂), 2.07 (m, 1H, C=CH-CH₂-CH₂), 1.76 (m, 2H, C=CH-CH₂-CH₂).

(1S,2R,3S,4R)-5-Alil-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol¹⁵⁶ (67):

Sólido blanco.

Rf: 0.35 (AcOEt: hexanos, 1:1).

PF: 113.7-114.4 °C

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5.85 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.56 (s, 1H, HO-CH-CH=C), 5.12 (dd, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 4.9$ Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.09 (s, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, C-CH-O-C), 4.06 (m, 2H, C-O-CH-CH(OH)-CH-OH) 3.58 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, C-O-CH-CH-OH), 2.96 (dd, $J_1 = 6.2$ Hz, $J_2 = 16.0$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.90 (dd, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 16.0$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 1.50 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 136.4 (CH=C-CH₂), 135.6 (CH₂-CH=CH₂), 128.2 (CH=C-CH₂), 117.0 (CH₂-CH=CH₂), 109.1(O-C-O), 78.2 (HO-CH-CH-O-C), 74.7 (C-CH-O-C), 71.8 (HO-CH-CH-O-C), 69.0 (C=CH-CH-OH), 38.1 (CH₂-CH=CH₂), 28.6 (CH₃), 26.3 (CH₃).

$[\alpha]_D^{27}$: -83.8° (c 0.94, MeOH).

IR (KBr): 3453 (OH), 1372 (CH₂CH=CH₂), 1217 (O-C-O), 1113, 1057, 997, 916, 871, 542 cm⁻¹.

EM: 211 (M -CH₃, 95), 185 (M -C₃H₅, 19), 168 (4), 151 (32), 123 (43), 105 (62), 101 (100), 95 (35), 91 (25), 79 (41), 55 (82), 51 (12) m/z.

EMAR: m/z Calc.(C₁₂H₁₈O₄Na)⁺: 249.1097; exp: 249.1104.

(1R,2R,3R,4R)-5-Alil-1,2:3,4-di-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (68):

Aceite incoloro.

Rf: 0.50 (AcOEt: hexanos, 1:9).

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 5.82 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.48 (m, 1H, CH=C-CH₂), 5.13 (dd, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 9.8$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.10 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 4.57 (m, 3H, C=CH-CH-CH-CH), 4.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, C=CH-CH-CH-CH), 2.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃).

(1R,2S,3S,4R)-5-Alil-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol¹⁵⁶ (69):

Sólido blanco.

Rf: 0.35 (AcOEt: hexanos, 1:1).

PF 63.7-65.1 °C.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5.80 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.50 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, CH=C-CH₂), 5.14 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.10 (s, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.53 (m, 2H, C-CH-CH-O-C), 4.39 (m, 1H, CH(OH)-CH=C), 3.60 (ddd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, $J_3 = 7.7$ Hz, 1H,

C=CH-CH(OH)-CH₂-OH), 2.90 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 2.74 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, OH), 2.55 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, OH), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 1H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 136.8 (CH=C-CH₂), 135.0 (CH₂-CH=CH₂), 125.6 (CH=C-CH₂), 117.4 (CH₂-CH=CH₂), 110.0 (O-C-O), 75.8 (C-CH-O-C), 75.7 (HO-CH-CH-O-C), 74.4 (HO-CH-CH-O-C), 69.3 (C=CH-CH-OH), 37.0 (CH₂-CH=CH₂), 27.4 (CH₃), 26.5 (CH₃).

IR (KBr): 3460, 1638 (CH=CH), 1372 (CH₂CH=CH₂), 1233 (O-C-O), 1153, 1040, 994, 916, 864 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{18}$: -42.5° (c 0.08, MeOH).

EM: 211 (M -CH₃, 12), 168 (M -CH₃ -H₂O, 6), 150 (24), 139 (41), 126 (28), 121 (57), 105 (30), 101 (58), 91 (17), 79 (45), 67 (14), 55 (100) m/z.

EMAR m/z Calc.(C₁₂H₁₈O₄Na)⁺: 249.1097; exp: 249.1092

(1S,2S,3R,4R)-5-Alil-3,4-O-isopropiliden-1,2-di-(*t*-butildimetilsililoxi)-ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (70):

Bajo atmósfera de nitrógeno se disuelven 76 mg (0.34 mmoles) de **67** en la mínima cantidad de DMF (1 mL). Se agregan 74 mg (1.08 mmoles) de imidazol y 162 mg (1.08 mmoles) de TBSCl. Se agita en un baño de hielo por 3 hs. Luego se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con éter dietílico. Se lava con solución saturada de CuSO₄ y solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 9:1).

Rendimiento: 62%.

Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5.80 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.42 (s, 1H, CH=C-CH₂), 5.14 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.10 (s, 1H, CH₂=CH-CH₂), 4.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, C-CH-O-C), 4.04 (m, 2H, C-O-CH-CH-(OSi)-CH-O-Si), 3.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, C-O-CH-CH-O-Si), 2.90 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃), 0.92 (s, 18H, Si-C(CH₃)₃), 0.11 (s, 12H, Si-CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 135.3 (CH=C-CH₂), 134.2 (CH₂-CH=CH₂), 128.6 (CH=C-CH₂), 116.4 (CH₂-CH=CH₂), 109.7 (O-C-O), 78.1 (C=CH-CH-OSi), 75.6 (SiO-CH-CH-O-C), 74.3 (C-CH-O-C), 72.1 (C-O-CH-CH-OSi), 37.5 (CH₂-CH=CH₂), 28.0 (CH₃), 26.2 (Si-C(CH₃)₃), 26.1 (Si-C(CH₃)₃), 26.0 (CH₃), 18.2 (Si-C(CH₃)₃), -0.43 (Si-CH₃).

$[\alpha]_D^{17}$: -80.5° (c 0.15, CH₂Cl₂).

IR (KBr): 2932 (CH₃), 2856 (CH₃), 1640 (CH=CH), 1471 (CH₂CH=CH₂), 1253 (C-CH₃)₃, 1128, 1062 (O-C-O), 837, 777 cm⁻¹.

EM: 454 (M, 1), 439 (M -CH₃, 3), 382 (M -CH₃-*t*-Bu, 4), 379 (7), 339 (M -TBS, 100), 311 (26), 240 (M -TBS -*t*-Bu -C₃H₅, 12), 215 (22), 207 (M -2TBS -H₂O, 72), 179 (17), 146 (M -2TBS -H₂O -C₃H₆, 72), 132 (22), 73 (57) m/z.

Desprotección de **70** con cloruro cúprico:

Se disuelven 70 mg (0.15 mmoles) de **70** en 5 mL de CH₃CN. Se agregan 52 mg (0.31 mmoles) de CuCl₂·H₂O. Se agita a temperatura ambiente por 20 minutos. Se evapora el disolvente a vacío y se purifican los productos por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 9:1).

(1S,2R,3R,4R)-5-Alil-2-(*t*-butildimetilsililoxi)-ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (71**):**

Rendimiento: 21%.

Aceite incoloro.

Rf: 0.20.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5.80 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.54 (m, 1H, CH=C-CH₂), 5.14 (m, 2H, CH₂=CH-CH₂), 4.24 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, C-CH-OH), 3.97 (m, 1H, C=CH-CH-OH), 3.84 (dd, *J*₁ = 6.4 Hz, *J*₂ = 8.9 Hz, 1H, CH-O-Si), 3.59 (m, 1H, Si-O-CH-CH(OH)-CH-OH), 2.95 (dd, *J*₁ = 1.1 Hz, *J*₂ = 6.6 Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂), 2.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, Si-O-CH-CH(OH)-CH-OH), 2.06 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, C-CH-OH), 2.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, C=CH-CH-OH), 0.93 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.16 (s, 6H, Si-CH₃).

(1S,2S,3R,4R)-5-Alil-1,2-di(*t*-butildimetilsililoxi)-ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (72**):**

Rendimiento: 54%.

Aceite incoloro.

Rf: 0.40.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5.82 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.62 (m, 1H, CH=C-CH₂), 5.13 (m, 2H, CH₂=CH-CH₂), 4.53 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, C-CH-OH), 4.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Si-O-CH-CH-OH), 3.97 (m, 1H, C=CH-CH-O-Si), 3.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Si-O-CH-CH-OH), 2.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂), 2.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, OH), 2.20 (s, 1H, OH), 0.91 (s, 18H, Si-C(CH₃)₃), 0.16 (s, 12H, Si-CH₃).

IR (KBr): 3450 (OH), 2940 (CH₃), 2846 (CH₂), 1662 (C=C), 1470 (CH₂), 1374 (CH₂), 1250 (*t*-Bu), 1212 (*t*-Bu), 1120, 1060, 840, 780 cm⁻¹.

(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-5-Alil-3,4-*O*-isopropiliden-1-*p*-nitrobenzoiloxiciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (73):

Se suspenden 287 mg (1.27 mmoles) de **52** en 5 mL de benceno bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregan 600 mg de tamices moleculares 3A. Se agrega trifenilfosfina (366 mg, 1.40 mmoles) y DEAD (243 mg, 1.40 mmoles). Se agita a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agrega ácido *p*-nitrobenzoico (212 mg, 1.27 mmoles) y se agita a temperatura ambiente por 8 hs. Se filtran los tamices moleculares. Se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 1:1).

Rendimiento: 83%.

Sólido blanco

PF: 86.2-88.9°C

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.32 (dd, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 8.27 (dd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.85 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.59 (m, 1H, CH-OPNBz), 5.55 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, CH=C-CH₂), 5.18 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.15 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 4.61 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, C-CH-O-C), 4.21 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz, 1H, CH(OH)-CH-O-C), 3.96 (dt, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H, CH-OH), 3.01 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 2.95 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 2.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, OH), 1.58 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 164.6 (C=O), 150.7 (C_{Ar}), 136.7 (CH=C-CH₂), 135.3 (C_{Ar}), 134.0 (CH₂-CH=CH₂), 131.0 (C_{Ar}), 124.1 (CH=C-CH₂), 123.6 (C_{Ar}), 118.1 (CH₂-CH=CH₂), 110.8 (O-C-O), 77.7 (HO-CH-CH-O-C), 74.4 (CH-OPNBz), 74.2 (C-CH-O-C), 72.5 (CH-OH), 37.9 (CH₂-CH=CH₂), 28.3 (CH₃), 25.9 (CH₃).

$[\alpha]_D^{22}$: +35.2° (c 0.22, AcOEt).

IR (KBr): 3083 (Ar), 1727 (C=O), 1530 (NO₂), 1273, 1107 (O-C-O), 870 (Ar), 719 (Ar) cm⁻¹.

EMAR m/z Calc.(C₁₉H₂₁NO₇Na)⁺: 398.1218; exp: 398.1191

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-5-Alil-3,4-*O*-isopropiliden-1-*p*-nitrobenzoiloxi-2-benzoiloxiciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (74):

A una solución de 76 mg (0.20 mmoles) de **73** en CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de nitrógeno se agregan 0.04 mL (0.30 mmoles) de NEt₃ y 0.03 mL (0.24 mmoles) de BzCl a 0°C. Se agrega una punta de espátula de DMAP y se agita por 12 hs. Luego se diluye con solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Se lava con solución saturada de CuSO₄ y solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 7:3).

Rendimiento: 96%.

Sólido blanco

PF: 126.0-128-5°C

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.23 (dt, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 2H, H_{PNBz}), 8.17 (dt, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 2H, H_{PNBz}), 8.01 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, 2H, H_{Bz}), 7.54 (ddd, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz, $J_3 = 6.9$ Hz, 1H, H_{Bz}), 7.42 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Bz}), 5.88 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.73 (m, 2H, CH-OPNBz, CH-OBz), 5.65 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH=C-CH₂), 5.20 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂), 4.67 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, C-CH-O-C), 4.50 (dd, $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz, 1H, BzO-CH-CH-O-C), 3.10 (dd, $J_1 = 5.9$ Hz, $J_2 = 16.1$ Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 3.00 (dd, $J_1 = 7.4$ Hz, $J_2 = 15.2$ Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 1.62 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 162.3 (C=O), 164.0 (C=O), 150.2 (C_{PNBz}), 137.3 (CH=C-CH₂), 134.2 (CH₂-CH=CH₂), 133.9 (C_{Bz}), 133.3 (C_{Bz}), 131.0 (C_{PNBz}), 129.8 (C_{Bz}), 129.5 (C_{Bz}), 128.4 (C_{Bz}), 123.7 (C_{PNBz}), 123.6 (CH=C-CH₂), 118.3 (CH₂-CH=CH₂), 111.2 (O-C-O), 75.1 (BzO-CH-CH-O-C), 74.4 (C-CH-O-C), 72.7 (BzO-CH-CH-O-C), 72.6 (C=CH-CH-OPNBz), 37.9 (CH₂-CH=CH₂), 28.0 (CH₃), 26.3 (CH₃).

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-5-Alil-3,4-*O*-isopropiliden-1,2-di-*p*-nitrobenzoiloxi-ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (75):

A una solución de 895 mg (2.37 mmoles) de **73** en CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de nitrógeno se agregan 0.66 mL (4.75 mmoles) de NEt₃ y 659 mg (3.55 mmoles) de PNBzCl a 0°C. Se agrega una punta de espátula de DMAP y se agita por 2 hs. Luego se diluye con solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Se lava con solución saturada de CuSO₄ y solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ y se evapora el

disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 6:4).

Rendimiento: 72%.

Aceite amarillo

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.25 (m, 4H, H_{Ar}), 8.17 (m, 4H, H_{Ar}), 5.87 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂), 5.80 (m, 1H, C=CH-CH₂-OPNBz), 5.70 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, C-O-CH-CH₂-OPNBz), 5.64 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH=C-CH₂), 5.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.17 (s, 1H, CH₂-CH=CH₂), 4.70 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, C-CH₂-O-C), 4.50 (dd, *J*₁ = 6.3 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H, PNBzO-CH-CH₂-O-C), 3.07 (dd, *J*₁ = 6.2 Hz, *J*₂ = 16.0 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 3.01 (dd, *J*₁ = 7.7 Hz, *J*₂ = 15.8 Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 1.60 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 164.2 (C=O), 164.1 (C=O), 150.8 (C_{Ar}), 150.7 (C_{Ar}), 137.3 (CH=C-CH₂), 134.9 (C_{Ar}), 134.6 (C_{Ar}), 133.7 (CH₂-CH=CH₂), 131.0 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 123.6 (CH=C-CH₂), 118.4 (CH₂-CH=CH₂), 111.4 (O-C-O), 75.0 (PNBzO-CH-CH₂-O-C), 74.4 (C-CH₂-O-C), 74.1 (PNBzO-CH-CH₂-O-C), 72.5 (C=CH-CH₂-OPNBz), 38.0 (CH₂-CH=CH₂), 28.0 (CH₃), 26.2 (CH₃).

[α]_D²²: +62.3° (c 0.25, AcOEt).

IR (KBr): 3182, 2990, 1742 (C=O), 1620, 1530 (NO₂), 1353 (NO₂), 1282, 1114 (O-C-O), 995 (C=C), 860 (Ar-H), 720 (Ar-H) cm⁻¹.

EMAR m/z Calc.(C₂₆H₂₄N₂O₁₀Na)⁺: 547.1331; exp: 547.1297

(1S,2S,3R,4R)-5-Alil-1-*p*-nitrobenzoiloxi-2-benzoiloxiciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (76):

Se disuelven 115 mg (0.23 mmoles) de **74** en 5 mL de CH₃CN. Se agregan 81 mg (0.48 mmoles) de CuCl₂·H₂O. Se agita a temperatura ambiente por 12 hs. Se agrega solución saturada de NaCl y se extrae con AcOEt. Se seca con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 1:1).

Rendimiento: 65%.

Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{PNBz}), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{PNBz}), 8.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{Bz}), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Bz}), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{Bz}), 5.85 (m, 3H, CH₂=CH-CH₂, CH-OPNBz, CH-OBz), 5.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, CH=C-CH₂), 5.18 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.14 (s, 1H, CH₂-CH=CH₂), 4.32 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, C-CH₂-OH), 3.95 (dd, *J*₁ = 3.9 Hz, *J*₂ = 10.5 Hz, 1H, BzO-CH-CH₂-OH), 3.38 (s ancho,

1H, OH), 3.27 (s ancho, 1H, OH), 3.07 (dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 15.8$ Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂), 2.98 (dd, $J_1 = 7.4$ Hz, $J_2 = 15.7$ Hz, 1H, CH₂=CH-CH₂).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 167.3 (C=O), 164.3 (C=O), 150.7 (C_{Ar}), 140.5 (CH=C-CH₂), 134.9 (C_{Ar}), 134.3 (CH₂-CH=CH₂), 133.6 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 122.7 (CH=C-CH₂), 118.2 (CH₂-CH=CH₂), 73.6 (CH-OPNBz), 72.9 (CH-OBz), 70.5 (BzO-CH-CH-OH), 69.3 (C-CH-OH), 38.5 (CH₂-CH=CH₂).

(1S,2S,3R,4R)-5-Alil-1,2-di-*p*-nitrobenzoiloxiciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (77):

Se disuelven 779 mg (1.48 mmoles) de **75** en 20 mL de CH₃CN. Se agregan 503 mg (2.96 mmoles) de CuCl₂·H₂O. Se agita a temperatura ambiente por 12 hs. Se agrega solución saturada de NaCl y se extrae con AcOEt. Se seca con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 1:1).

Rendimiento: 69%.

Sólido blanco

PF: 104.9-106.7°C

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.24 (m, 4H, H_{Ar}), 8.17 (m, 4H, H_{Ar}), 5.85 (m, 3H, CH₂=CH-CH₂, PNBzO-CH-CH-OPNBz), 5.63 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, CH=C-CH₂), 5.20 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 3.1$ Hz, 1H, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.16 (s, 1H, CH₂-CH=CH₂), 4.35 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, C-CH-OH), 3.98 (m, 1H, PNBzO-CH-CH-OH), 3.03 (m, 4H, CH₂=CH-CH₂, OH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 165.1 (C=O), 164.3 (C=O), 150.8 (C_{Ar}), 150.7 (C_{Ar}), 140.6 (CH=C-CH₂), 134.7 (C_{Ar}), 134.2 (CH₂-CH=CH₂), 130.9 (C_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 122.7 (CH=C-CH₂), 118.4 (CH₂-CH=CH₂), 73.9 (C=CH-CH-OPNBz), 73.3 (PNBzO-CH-CH-OH), 70.2 (PNBzO-CH-CH-OH), 69.2 (C-CH-OH), 38.5 (CH₂-CH=CH₂).

$[\alpha]_D^{22}$: +25.0° (c 0.37, AcOEt).

IR (KBr): 3450 (OH), 1726 (C=O), 1610 (C=C), 1530 (NO₂), 1352 (NO₂), 1281 (OH), 1104 (O-C-O), 956 (C=C), 870 (Ar-H), 845 (Ar-H), 720 cm⁻¹.

(4S,5S,6S)-2-Alil-6-hidroxi-4-*p*-nitrobenzoiloxi-5-benzoiloxiciclohex-2-enona (78):

Se disuelven 38 mg (0.09 mmoles) de **76** en 1 mL de DMF bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregan 29 mg (0.10 mmoles) de IBX. Se agita durante 8hs. Se agrega agua y éter.

La fase orgánica se seca con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 7:3).

Rendimiento: 45%.

Sólido blanco

PF: 125.4-126.7°C

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.24 (dd, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz, 2H, H_{PNBz}), 8.16 (dd, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz, 2H, H_{PNBz}), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Bz}), 7.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Bz}), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Bz}), 6.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, CH=C-CH₂), 6.17 (ddd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, $J_3 = 8.8$ Hz, 1H, CH-OPNBz), 5.81 (m, 2H, CH-OBz, CH₂-CH=CH₂), 5.19 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.16 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 7.1$ Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂), 4.51 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, O=C-CH-OH), 3.69 (s ancho, 1H, OH), 3.14 (m, 1H, CH₂=CH-CH₂).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 195.8 (C=O), 165.6 (Ar-C=O), 164.1 (Ar-C=O), 140.9 (CH=C-CH₂), 138.4 (CH=C-CH₂), 134.1 (C_{Bz}), 133.6 (CH₂-CH=CH₂), 131.1 (C_{Bz}), 129.9 (C_{PNBz}), 129.0 (C_{Bz}), 128.5 (C_{Bz}), 123.7 (C_{PNBz}), 118.8 (CH₂-CH=CH₂), 75.5 (CH-OBz), 74.8 (CH-OH), 72.2 (CH-OPNBz), 32.8 (CH₂-CH=CH₂).

(4S,5S,6S)-2-Alil-6-hidroxi-4,5-di-p-nitrobenzoiloxi-ciclohex-2-enona (79):

Se disuelven 485 mg (1.02 mmoles) de **77** en 5mL de DMF bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregan 342 mg (1.22 mmoles) de IBX. Se agita durante 12hs. Se agrega agua y éter. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 7:3). Rendimiento: 72%.

Aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.35 (m, 4H, H_{Ar}), 8.27 (m, 4H, H_{Ar}), 6.72 (s, 1H, CH=C-CH₂), 6.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C=CH-CH-OPNBz), 5.82 (m, 2H, PNBzO-CH-CH-OH, CH₂-CH=CH₂), 5.20 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂), 4.55 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, O=C-CH-OH), 3.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂=CH-CH₂).

(4S,5S,6R)-2-Alil-6-hidroxi-4,5-di-p-nitrobenzoiloxi-ciclohex-2-enona (80):

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.36 (m, 8H, H_{Ar}), 6.67 (s, 1H, CH=C-CH₂), 6.13 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1H, C=CH-CH-OPNBz), 5.81 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.75 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PNBzO-CH-CH-OH), 5.20 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂), 4.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, O=C-CH-OH), 3.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH₂=CH-CH₂).

(1S,2R,3S,4R)-3,4-O-Isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol¹⁵² (82):

A una solución de 1.17 g (4.4 mmol) de **60** en 100 mL de THF anhidro, se agregan 1.4 mL (5.3 mmoles) de HSnBu₃. La mezcla se lleva a temperatura de reflujo y se agregan 269 mg (1.1 mmoles) de ABCC. Luego de 6 hs. se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 2:8).

Rendimiento: 95%.

Sólido blanco

PF: 115.1-116.3°C.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5.87 (m, 2H, CH=CH), 4.66 (m, 2H, CH=CH-CH-O-C), 4.13 (m, 2H, CH=CH-CH-OH, HO-CH-CH-O-C), 3.62 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, HO-CH-CH-O-C), 2.86 (s ancho, 1H, OH), 2.62 (s ancho, 1H, OH), 1.54 (s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 133.6 (HO-CH-CH=CH), 123.5 (HO-CH-CH=CH), 110.6 (O-C-O), 77.6 (HO-CH-CH=CH), 75.1 (HO-CH-CH-O-C), 72.6 (CH=CH-CH-O-C), 70.4 (HO-CH-CH-O-C), 28.2 (CH₃), 28.2 (CH₃).

(1S,2R,3R,4R)-3,4-O-Isopropiliden-1,2-dibenzoil-ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (83):

A una solución de 776 mg (4.2 mmoles) de **82** en CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de nitrógeno se agregan 1.8 mL (12.5 mmoles) de NEt₃ y 1.2 mL (10.4 mmoles) de BzCl a 0°C. Se agrega una punta de espátula de DMAP y se agita por 12 hs. Luego se diluye con solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Se lava con solución saturada de CuSO₄ y solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 8:2).

Rendimiento: 67%.

Sólido blanco

PF: 92.3-94.5°C.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.01 (m, 4H, H_{Ar}), 7.69 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53 (m, 4H, H_{Ar}), 6.10 (dd, *J*₁ = 1.7 Hz, *J*₂ = 3.5 Hz, 1H, BzO-CH=CH), 6.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, BzO-CH=CH), 5.79 (m, 2H, BzO-CH-CH-OBz), 4.82 (dd, *J*₁ = 4.4 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, 1H, CH=CH-CH-O-C), 4.53 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, BzO-CH-CH-O-C), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 166.2 (C=O), 165.9 (C=O), 134.6 (C_{Bz}), 133.8 (C_{Bz}), 133.1 (BzO-CH-CH=CH), 130.8 (C_{Bz}), 130.2 (C_{Bz}), 129.8 (C_{Bz}), 129.4 (C_{Bz}), 128.9 (C_{Bz}), 128.7

(C_{Bz}), 128.2 (BzO-CH-CH=CH), 111.4 (O-C-O), 75.5 (BzO-CH-CH-O-C), 72.6 (BzO-CH-CH=CH), 72.5 (CH=CH-CH-O-C), 71.4 (BzO-CH-CH-O-C), 28.0 (CH₃), 26.3 (CH₃).

$[\alpha]_D^{20}$: +23.3° (c 0.90, AcOEt).

IR (KBr): 1720 (C=O), 1660 (C=C), 1455, 1427, 1332 (CH₃), 1287, 1120 (O-C-O), 1175 (O-C-O), 752 (Ar-H), 712 (C=C) cm⁻¹.

(1S,2S,3R,4R)-1,2-Dibenzoil-ciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (84):

Se disuelven 2.3 g (5.9 mmoles) de **83** en 40 mL de CH₃CN. Se agregan 2 g (11.8 mmoles) de CuCl₂·H₂O. Se agita a temperatura ambiente por 12 hs. Se agrega solución saturada de NaCl y se extrae con AcOEt. Se seca con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 3:7).

Rendimiento: 59%.

Sólido blanco

PF: 132.7-135.0°C (desc).

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.02 (m, 4H, H_{Ar}), 7.51 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42 (m, 4H, H_{Ar}), 6.09 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 12.3$ Hz, 1H, CH=CH-CH-OH), 5.92 (m, 2H, BzO-CH-CH=CH), 5.78 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, 1H, BzO-CH-CH-OH), 4.48 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, HO-CH-CH=CH), 3.99 (m, 1H, BzO-CH-CH-OH).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 167.3 (C=O), 166.1 (C=O), 133.4 (C_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.4 (CH=CH-CH-OBz), 129.0 (CH=CH-CH-OH), 128.4 (C_{Ar}), 72.9 (BzO-CH-CH-OH), 72.3 (CH=CH-CH-OBz), 70.4 (BzO-CH-CH-OH), 66.8 (CH=CH-CH-OH).

$[\alpha]_D^{20}$: +78.6° (c 0.28, AcOEt).

IR (KBr): 3407 (OH), 1726 (C=O), 1651 (C=C), 1314, 1260 (OH), 1113, 1096, 1070, 705 (Ar-H) cm⁻¹.

(4S,5S,6S)-6-Hidroxi-4,5-dibenzoilciclohex-2-enona (85):

Se disuelven 1.2 g (3.4 mmoles) de **84** en 10 mL de DMF bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregan 1.2 g (4.2 mmoles) de IBX. Se agita durante 8 hs. Se agrega agua y éter. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 1:1).

Rendimiento: 61%.

Sólido blanco

PF: 144.6-146.0°C (desc).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.03 (m, 4H, H_{Ar}), 7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42 (m, 4H, H_{Ar}), 7.05 (dd, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}=\text{O}$), 6.40 (dd, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 6.21 (dt, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OBz}$), 5.87 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 11.2$ Hz, 1H, $\text{BzO}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-\text{OH}$), 4.55 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{HO}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}=\text{O}$), 3.65 (s ancho, 1H, OH).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 196.2 (C=O), 165.8 (Ar-C=O), 165.6 (Ar-C=O), 147.4 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}=\text{O}$), 134.3 (C_{Bz}), 133.8 (C_{Bz}), 130.6 (C_{Bz}), 130.2 (C_{Bz}), 129.2 (C_{Bz}), 128.6 (C_{Bz}), 127.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 75.5 ($\text{HO}-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OBz}$), 75.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OH}$), 71.4 ($\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OBz}$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +182.7° (c 0.58, acetona).

IR (KBr): 3473 (OH), 1721 (C=O), 1690 (C=C), 1652, 1260 (OH), 715 (Ar-H) cm^{-1} .

4-(*p*-Toluensulfonil)-benceno-1,2-diol (**86**):

Sólido blanco

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-SO₂), 7.36 (m, 4H, Ar-CH₃, Ts-C= $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$, Ts-C- $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{OH}$), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH- $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{OH}$), 2.39 (s, 3H, CH₃).

(**4S,5R,6S**)-6-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4,5-dibenzoilciclohex-2-enona (**87**):

Bajo atmósfera de nitrógeno disuelven 67 mg (0.19 mmoles) de **85** en la mínima cantidad de DMF (1 mL). Se agregan 21 mg (0.31 mmoles) de imidazol y 46 mg (0.31 mmoles) de TBSCl. Se agita en un baño de hielo por 12 hs. Luego se diluye con solución saturada de NaCl y se extrae con éter dietílico. Se lava con solución saturada de CuSO₄ y solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 8:2).

Rendimiento: 53%.

Aceite incoloro

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.99 (dt, $J_1 = 1.4$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 4H, H_{Ar}), 7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H, H_{Ar}), 6.92 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}=\text{O}$), 6.27 (dd, $J_1 = 2.5$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$), 6.17 (dt, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz, 1H,

CH=CH-CH₂-OBz), 5.95 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 10.9$ Hz, 1H, BzO-CH₂-CH-O-Si), 4.49 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, Si-O-CH₂), 0.93 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.18 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 195.3 (C=O), 165.9 (Ar-C=O), 165.0 (Ar-C=O), 144.8 (CH=CH-C=O), 133.6 (C_{Bz}), 129.9 (C_{Bz}), 129.8 (C_{Bz}), 129.4 (CH=CH-C=O), 128.8 (C_{Bz}), 128.5 (C_{Bz}), 128.3 (C_{Bz}), 76.3 (CH=CH-CH₂-OBz), 74.9 (CH₂-OSi), 71.7 (SiO-CH₂-CH₂-OBz), 25.6 (Si-(CH₃)₂), -4.4 (Si-C(CH₃)₃), -5.5 (Si-C(CH₃)₃).

IR (KBr): 3422, 2941 (CH₃), 2840, 1721 (C=O), 1650 (C=C), 1462 (CH₃), 1270 (*t*-Bu), 1174, 1092, 830, 706 (Ar-H) cm⁻¹.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-3,4-O-Isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol¹⁵¹ (88):

A una solución de 1 g (3.8 mmol) de **61** en 100 mL de THF anhidro, se agregan 1.4 mL (5.3 mmoles) de HSnBu₃. La mezcla se lleva a temperatura de reflujo y se agregan 269 mg (1.1 mmoles) de ABCC. Luego de 6 hs. se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 2:8).

Rendimiento: 85%.

Sólido blanco

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 5.92 (m, 2H, CH=CH), 4.67 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H, CH=CH-CH₂-OH), 4.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, CH=CH-CH(OH)CH₂-OH), 4.30 (m, 1H, CH=CH-CH₂-O-C), 3.98 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H, HO-CH-CH₂-O-C), 3.38 (s ancho, 2H, OH), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 130.0 (CH=CH), 127.4 (CH=CH), 109.5 (O-C-O), 75.7 (HO-CH-CH₂-O-C), 71.9 (CH=CH-CH₂-OH), 71.1 (CH=CH-CH₂-O-C), 65.9 (HO-CH-CH₂-O-C), 27.9 (CH₃), 25.9 (CH₃).

(4*R*,5*S*,6*S*)-6-Hidroxi-4,5-O-isopropilidenciclohex-2-enona (89):

Se disuelven 220 mg (1.18 mmoles) de **88** en 10mL de DMF bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregan 364 mg (1.30 mmoles) de IBX. Se agita durante 8hs. Se agrega agua y éter. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos: AcOEt, 1:1).

Rendimiento: 54%.

Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.96 (dd, $J_1 = 4.3$ Hz, $J_2 = 10.1$ Hz, 1H, CH=CH-C=O), 6.28 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CH=CH-C=O), 4.85 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1H, CH=CH-CH-O-C), 4.36 (m, 2H, O=C-CH(OH)-CH-O-C), 3.49 (s ancho, 1H, OH), 1.62 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 197.7 (C=O), 141.7 (CH=CH-C=O), 129.2 (CH=CH-C=O), 111.8 (O-C-O), 79.0 (HO-CH-CH-O-C), 75.5 (O=C-CH-OH), 71.3 (CH=CH-CH-O-C), 27.9 (CH₃), 25.9 (CH₃).

(4R,5R,6S)-6-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-4,5-O-isopropilidenciclohex-2-enona (90) (2 diastereómeros):

A una solución de 122 mg (0.66 mmoles) de **89** en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro, se le agregan 0.1 mL (0.99 mmoles) de DHP y 16 mg (0.07 mmoles) de PPTS. Se agita durante 12 hs. se diluye con éter etílico y se lava con solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄ y se purifica por cromatografía en columna (Alúmina, hexanos: AcOEt, 9:1).

Rendimiento: 81%.

Aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.80 (dd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 10.2$ Hz, 1Ha, CH=CH-C=O), 6.75 (dd, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 10.3$ Hz, 1Hb, CH=CH-C=O), 6.14 (d, $J = 10.3$ Hz, 1Hb, CH=CH-C=O), 6.11 (d, $J = 10.2$ Hz, 1Ha, CH=CH-C=O), 4.99 (t, $J = 3.3$ Hz, 1Hb, O-CH-O), 4.88 (t, $J = 3.3$ Hz, 1Ha, O-CH-O), 4.82 (m, 1Ha, 1Hb, CH=CH-CH-O-C), 4.58 (m, 1Ha, 1Hb, O=C-CH-CH-O-C), 4.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 1Ha, O=C-CH-OTHP), 4.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 1Hb, O=C-CH-OTHP), 3.50 (m, 2Ha, 2Hb, O-C-O-CH₂), 1.79 (m, 2Ha, 2Hb, O-CH-CH₂), 1.60 (m, 4Ha, 4Hb, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.54 (s, 3Ha, CH₃), 1.49 (s, 3Hb, CH₃), 1.45 (s, 3Ha, CH₃), 1.43 (s, 3Hb, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 196.2 (C=O, a), 195.2 (C=O, b), 142.2 (CH=CH-C=O, a), 141.7 (CH=CH-C=O, b), 129.7 (CH=CH-C=O, b), 129.4 (CH=CH-C=O, a), 111.3 (O-C-O, a), 111.2 (O-C-O, b), 98.9 (O=C-CH-CH-O-C, a, b), 98.5 (O-CH-O, b), 97.8 (O-CH-O, a), 78.1 (O=C-CH-O-CH, b), 75.8 (O=C-CH-O-CH, a), 71.5 (CH=CH-CH-O-C, b), 71.4 (CH=CH-CH-O-C, a), 62.4 (O-CH-O-CH₂, a), 62.1 (O-CH-O-CH₂, b), 30.3 (O-CH-CH₂-CH₂, a), 30.1 (O-CH-CH₂-CH₂, b), 29.1 (CH₃), 27.9 (CH₃), 26.5 (CH₃), 25.3 (CH₃), 19.7 (CH₂), 19.0 (CH₂), 18.9 (CH₂), 18.8 (CH₂).

IR (KBr): 2870 (CH₂), 1708 (C=O), 1462 (CH₂), 1383, 1230, 1105, 1170 (O-C-O), 1042 (O-C-O), 975, 870 cm⁻¹.

2-(Tetrahidropiran-2-iloxi)-5-(*p*-toluensulfonil)-fenol (91):

Obtenido al ensayar la reacción de Michael de adición de *p*-TsNa sobre **90**.

Aceite amarillo.

¹H RMN (MeOD) δ (ppm): 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-Ar-SO₂), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-Ar-CH₃), 6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, HO-C-CH=C-Ts), 6.64 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, THP-C-CH=CH), 6.33 (dd, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz, 1H, Ts-C-CH=CH), 5.20 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, O-CH-O), 3.64 (m, 1H, O-CH-O-CH₂), 3.51 (m, 1H, O-CH-O-CH₂), 2.46 (s, 3H, CH₃), 1.86 (m, 2H, O-CH-CH₂), 1.60 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C RMN (MeOD) δ (ppm): 156.9 (C-OH), 150.0 (C-Ts), 145.3 (C-SO₂), 133.3 (C-CH₃), 131.2 (HO-C=C-OTHP) 129.4 (CH=C-CH₃), 128.2 (CH=C-SO₂), 123.6 (HO-C-CH=C-Ts), 107.2 (Ts-C-CH=CH-C-OTHP), 103.7 (Ts-C-CH=CH-C-OTHP), 96.6 (O-CH-O), 61.0 (O-CH-O-CH₂), 29.6 (O-CH-CH₂), 24.8 (O-CH₂-CH₂), 20.2 (CH₃), 17.8 (O-CH₂-CH₂-CH₂).

IR (KBr): 3420 (OH), 3010 (Ar-H), 2580, 1664 (C=C), 1462 (SO₂), 1361, 1175, 860 (Ar-H) cm⁻¹.

(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-1,2-Diacetil-5-bromo-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (92):

Una solución de **61** (1 g, 3.8 mmoles) en 20 mL de CH₂Cl₂, se enfría en baño de hielo. Bajo atmósfera de nitrógeno se agregan 1.4 mL (15.9 mmoles) de anhídrido acético y 4.2 mL (30.2 mmoles) de NEt₃. Se agrega una punta de espátula de DMAP. Luego de 2 hs. se agrega solución saturada de Na₂CO₃ fría y se extrae con éter dietílico. Se lava con agua, luego con solución saturada de CuSO₄ y finalmente con solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄. Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO₂ desactivada, hexanos: AcOEt, 7:3).

Rendimiento: 99%.

Aceite incoloro.

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) 6.17 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, CH=C-Br), 5.50 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, C=CH-CH-OAc), 5.40 (dd, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H, AcO-CH-CH-O-C), 4.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH=C-CH-O-C), 4.43 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, AcO-CH-CH-O-C), 2.08 (s, 3H, O=C-CH₃), 2.05 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 170.0 (C=O), 169.8 (C=O), 128.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}-\text{Br}$), 125.1 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{Br}$), 110.8 (O-C-O), 76.6 ($\text{CH}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{C}$), 73.8 (AcO- $\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{C}$), 69.0 (AcO- $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 67.1 ($\text{C}=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OAc}$), 27.6 (CH_3), 26.1 (CH_3), 20.8 ($\text{O}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20.7 ($\text{O}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

IR (KBr): 3460, 3007, 2945 (CH_3), 1752 (C=O), 1654 (C=C), 1387 ($\text{O}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1240 (CH_3), 1233 (CH_3), 1190, 1020, 880, 520 (C-Br) cm^{-1} .

(1R,2R,3R,4R)-1,2-Diacetil-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (93):

A una solución de 640 mg (2.08 mmoles) de **92** en 30 mL de THF anhidro, se agregan 0.67 mL (2.50 mmoles) de HSnBu_3 . La mezcla se lleva a temperatura de reflujo y se agregan 127 mg (0.52 mmoles) de ABCC. Luego de 12 hs. se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos: AcOEt, 8:2). Rendimiento: 73%.

Aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) 6.09 (dd, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 9.9$ Hz, 1H, AcO- $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 5.96 (ddd, $J_1 = 0.9$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, $J_3 = 9.9$ Hz, 1H, AcO- $\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 5.53 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, AcO- $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.20 (dd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, 1H, AcO- $\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{C}$), 4.75 (dd, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 6.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{C}$), 4.46 (dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, 1H, AcO- $\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{C}$), 2.11 (s, 3H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.10 (s, 3H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 170.4 (C=O), 170.2 (C=O), 129.4 (AcO- $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$), 126.7 (AcO- $\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$), 110.1 (O-C-O), 72.9 (AcO- $\underline{\text{C}}\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{C}$), 72.1 ($\text{CH}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{C}$), 71.1 (AcO- $\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 66.1 ($\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{OAc}$), 27.7 (CH_3), 25.8 (CH_3), 21.0 ($\text{O}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 20.9 ($\text{O}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

(1S,2R,3S,4S)-1,2-Diacetil-5-bromo-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (94):

Una solución de **60** (2.37 g, 8.9 mmoles) en 50 mL de CH_2Cl_2 , se enfría en baño de hielo. Bajo atmosfera de nitrógeno se agregan 3.4 mL (35.8 mmoles) de anhídrido acético y 10 mL (71.5 mmoles) de NEt_3 . Se agrega una punta de espátula de DMAP. Luego de 2 hs. se agrega solución saturada de Na_2CO_3 fría y se extrae con éter etílico. Se lava con agua, luego con solución saturada de CuSO_4 y luego con solución saturada de NaCl . Se seca con Na_2SO_4 . Se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 desactivada, hexanos: AcOEt, 7:3).

Rendimiento: 99%.

Aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) 6.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}-\text{Br}$), 5.30 (m, 2H, $\text{AcO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{OAc}$), 4.72 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 4.31 (m, 1H, $\text{AcO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 2.12 (s, 3H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.10 (s, 3H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.57 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 170.3 ($\text{C}=\text{O}$), 169.9 ($\text{C}=\text{O}$), 130.8 ($\text{CH}=\text{C}-\text{Br}$), 121.4 ($\text{CH}=\text{C}-\text{Br}$), 111.7 ($\text{O}-\text{C}-\text{O}$), 77.2 ($\text{CH}=\text{C}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 75.1 ($\text{AcO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 70.5 ($\text{C}=\text{CH}-\text{CH}-\text{OAc}$), 70.3 ($\text{AcO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 27.7 (CH_3), 26.4 (CH_3), 20.9 ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$), 20.8 ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$).

IR (KBr): 3465, 1747 ($\text{C}=\text{O}$), 1656 ($\text{C}=\text{C}$), 1381 ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$), 1230 (CH_3), 1073, 930, 530 ($\text{C}-\text{Br}$) cm^{-1} .

(1S,2R,3R,4R)-1,2-Diacetil-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (95):

A una solución de 1.13 g (3.67 mmoles) de **94** en 60 mL de THF anhidro, se agregan 1.2 mL (4.40 mmoles) de HSnBu_3 . La mezcla se lleva a temperatura de reflujo y se agregan 224 mg (0.91 mmoles) de ABCC. Luego de 12 hs. se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos: AcOEt , 8:2).

Rendimiento: 81%.

Aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm) 6.00 (ddd, $J_1 = 2.2$ Hz, $J_2 = 3.9$ Hz, $J_3 = 10.2$ Hz, 1H, $\text{AcO}-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.79 (dd, $J_1 = 1.1$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, 1H, $\text{AcO}-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.41 (ddd, $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 3.5$ Hz, $J_3 = 8.9$ Hz, 1H, $\text{AcO}-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.27 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, $\text{AcO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 4.69 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 4.26 (dd, $J_1 = 6.2$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, 1H, $\text{AcO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 2.09 (s, 3H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$), 2.07 (s, 3H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 170.6 ($\text{C}=\text{O}$), 170.3 ($\text{C}=\text{O}$), 130.8 ($\text{AcO}-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 124.9 ($\text{AcO}-\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}$), 111.2 ($\text{O}-\text{C}-\text{O}$), 75.4 ($\text{AcO}-\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 72.3 ($\text{C}-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}-\text{OAc}$), 72.9 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}$), 70.7 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-\text{OAc}$), 27.9 (CH_3), 26.2 (CH_3), 21.1 ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$), 20.9 ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$).

IR (KBr): 3420, 1641 ($\text{C}=\text{C}$), 1390 (CH_3), 1260 ($\text{O}-\text{C}-\text{O}$), 1220, 1167, 1094, 1042 ($\text{O}-\text{C}-\text{O}$) cm^{-1} .

Procedimiento general de hidroformilación:

Se carga el reactor con 1.8 mg de *tris* (*o*-*t*-butilfenil)fosfito ($P(OPh^*)_3$) y se realizan 3 ciclos de vacío y cargas de CO/H_2 . Estando el reactor a vacío, se carga con 0.6 mL de una solución de concentración 0.75 mg/mL de $Rh(acac)(CO)_2$ en tolueno. Se lleva a 30 bar de presión con una mezcla de $CO:H_2$ (1:1) a 80°C. Después del periodo de incubación (formación del complejo metálico) se libera la presión y se agrega el sustrato en la mínima cantidad de tolueno seco y degaseado. Se agrega más tolueno hasta llegar a 10 mL. Se lleva a 60 °C y 30 bar por 24hs.

(1R,2R,3R,4R,6R)-1,2-Diacetil-6-formil-3,4-O-isopropilidenciclohexan-1,2,3,4-tetraol (97):

Aceite incoloro.

Rf: 0.60 (AcOEt: hexanos, 1:9).

1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 9.67 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-C=O), 5.64 (dd, $J_1 = 2.9$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, 1H, O=C-CH-CH-OAc), 5.26 (dd, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 5.0$ Hz, 1H, AcO-CH-CH-O-C), 4.41 (dt, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H, CH₂-CH-O-C), 4.18 (dd, $J_1 = 5.0$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz, 1H, AcO-CH-CH-O-C), 2.71 (ddt, $J_1 = 0.6$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, $J_3 = 6.0$ Hz, 1H, O=C-CH), 2.44 (dt, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 15.0$ Hz, 1H, O=C-CH-CH₂), 2.30 (ddd, $J_1 = 3.2$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, $J_3 = 11.0$ Hz, 1H, O=C-CH-CH₂), 2.07 (s, 1H, O=C-CH₃), 2.06 (s, 1H, O=C-CH₃), 1.46 (s, 1H, CH₃), 1.37 (s, 1H, CH₃).

(1R,2R,3R)-3-Acetil-5-formil-1,2-O-isopropilidenciclohex-4-en-1,2,3-triol (98):

Aceite incoloro.

Rf: 0.50 (AcOEt: hexanos, 1:9)

1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 9.53 (s, 1H, H-C=O), 6.74 (s, 1H, CH=C), 5.40 (m, 1H, CH-OAc), 4.71 (m, 1H, AcO-CH-CH-O-C), 4.34 (m, 1H, CH₂-CH-O-C), 3.00 (m, 2H, CH=C-CH₂), 2.09 (s, 1H, O=C-CH₃), 1.45 (s, 1H, CH₃), 1.36 (s, 1H, CH₃).

3,4-Dihidroxibenzoato de metilo (99):

1H RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.55 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.87 (s, 3H, CH₃).

Procedimiento general de aminocarbonilación:

En un autoclave equipado con agitación magnética se colocan 3.3 mg (0.015 mmoles) de Pd(OAc)₂, 7.6 mg (0.029 mmoles) de PPh₃ y 100 mg (0.29 mmoles) de sustrato. Se realizan tres ciclos de vacío/presión de CO. Los sólidos se disuelven en 7 mL de DMF y luego se agregan 0.14 mL (1.06 mmoles) de trietilamina y 1.45 mmoles de la amina apropiada. Se presuriza el autoclave a 30 bar de presión de CO y la mezcla de reacción se agita a 100°C por 24 h. Luego de enfriar y ventear el autoclave, la mezcla de reacción se extrae con agua y éter dietílico. La fase orgánica se neutraliza con solución de HCl 5%. Se seca con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Las amidas resultantes se purifican por cromatografía en columna.

(1S,2R,3R,4R)-1,2-Diacetil-5-*t*-butilcarbamoil-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (100):

Aceite amarillo

Rf: 0.35 (AcOEt: hexanos, 4:6).

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.64 (dt, $J_1 = 0.6$ Hz, $J_2 = 3.8$ Hz, 1H, CH=C), 6.60 (s ancho, 1H, NH), 5.67 (dt, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 3.7$ Hz, 1H, C=CH-CH-OAc), 5.40 (dd, $J_1 = 3.7$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H, C-O-CH-CH-OAc), 4.87 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, CH=C-CH-O-C), 4.44 (dd, $J_1 = 5.8$ Hz, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H, AcO-CH-CH-O-C), 2.07 (s, 3H, O=C-CH₃), 2.05 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.44 (s, 3H, O-C-CH₃), 1.42 (s, 3H, O-C-CH₃), 1.40 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 170.2 (O-C=O), 169.9 (O-C=O), 164.4 (NH-C=O), 134.8 (CH=C-C=O), 131.0 (AcO-CH-CH=C), 110.7 (O-C-O), 73.4 (AcO-CH-CH-O-C), 71.5 (CH=C-CH-O-C), 69.5 (AcO-CH-CH-O-C), 68.2 (C=CH-CH-OAc), 51.4 (C(CH₃)₃), 28.7 (3C, C(CH₃)₃), 27.6 (O-C-CH₃), 26.1 (O-C-CH₃), 20.8 (O=C-CH₃), 20.7 (O=C-CH₃).

(1R,2R,3R,4R)-1,2-Diacetil-5-*t*-butilcarbamoil-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (101):

Aceite amarillo

Rf: 0.35 (AcOEt: hexanos, 4:6).

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.63 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, CH=C), 6.48 (s ancho, 1H, NH), 5.49 (ddd, $J_1 = 1.3$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, $J_3 = 8.9$ Hz, 1H, C=CH-CH-OAc), 5.23 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, C-O-CH-CH-OAc), 4.82 (m, 1H, CH=C-CH-O-C), 4.29 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 9.4$ Hz, 1H,

AcO-CH-CH-O-C), 2.10 (s, 3H, O=C-CH₃), 2.09 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.55 (s, 3H, O-C-CH₃), 1.44 (s, 3H, O-C-CH₃), 1.39 (s, 9H, *t*-Bu).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 170.1 (O-C=O), 170.0 (O-C=O), 163.8 (NH-C=O), 135.0 (AcO-CH-CH=C), 132.3 (CH=C-C=O), 111.9 (O-C-O), 75.5 (AcO-CH-CH-O-C), 71.9 (CH=C-CH-O-C), 71.3 (AcO-CH-CH-O-C), 69.8 (C=CH-CH-OAc), 51.4 (C(CH₃)₃), 28.6 (3C, C(CH₃)₃), 27.9 (O-C-CH₃), 26.3 (O-C-CH₃), 20.8 (2C, O=C-CH₃).

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-1,2-Diacetil-5-fenilcarbamoil-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (102):

Aceite amarillo

Rf: 0.50 (AcOEt: hexanos, 1:9).

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.59 (s ancho, 1H, NH), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.11 (m, 1H, H_{Ar}), 6.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, CH=C), 5.69 (m, 1H, C=CH-CH-OAc), 5.45 (m, 1H, C-O-CH-CH-OAc), 4.93 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH=C-CH-O-C), 4.44 (m, 1H, AcO-CH-CH-O-C), 2.01 (s, 6H, O=C-CH₃), 1.41 (s, 6H, O-C-CH₃).

(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-1,2-Diacetil-5-fenilcarbamoil-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-en-1,2,3,4-tetraol (103):

Aceite amarillo

Rf: 0.50 (AcOEt: hexanos, 1:9).

¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 8.69 (s ancho, 1H, NH), 7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.14 (m, 1H, H_{Ar}), 6.82 (ddd, *J*₁ = 0.6 Hz, *J*₂ = 0.9 Hz, *J*₃ = 3.3 Hz, 1H, CH=C), 5.75 (ddt, *J*₁ = 0.6 Hz, *J*₂ = 0.9 Hz, *J*₃ = 3.3 Hz, 1H, C=CH-CH-OAc), 5.52 (ddd, *J*₁ = 0.8 Hz, *J*₂ = 3.7 Hz, *J*₃ = 6.0 Hz, 1H, C-O-CH-CH-OAc), 5.01 (dt, *J*₁ = 0.6 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz, 1H, CH=C-CH-O), 4.51 (m, 1H, AcO-CH-CH-O-C), 2.08 (s, 3H, O=C-CH₃), 2.07 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.48 (s, 3H, O-C-CH₃), 1.47 (s, 3H, O-C-CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 170.1 (O-C=O), 169.9 (O-C=O), 166.3 (NH-C=O), 137.6 (AcO-CH-CH=C), 133.7 (CH=C-C=O), 133.2 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 124.8 (C_{Ar}), 120.3 (C_{Ar}), 111.7 (O-C-O), 73.6 (AcO-CH-CH-O-C), 71.2 (CH=C-CH-O-C), 69.2 (AcO-CH-CH-O-C), 65.7 (C=CH-CH-OAc), 27.1 (O-C-CH₃), 26.2 (O-C-CH₃), 20.8 (2C, O=C-CH₃).

Referencias:

- (1) Collins, A. N.; Sheldrake, G.; Crosby, J. *Chirality in industry: The commercial manufacture and applications of optically active compounds*; Wiley: Chichester, 1994.
- (2) Koskinen, A. *Asymmetric synthesis of natural products*; Wiley: Chichester, 1993.
- (3) Faber, K. *Biotransformations in organic chemistry.*; Springer-Verlag: New York, 1999.
- (4) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
- (5) Strobel, G. *Microbes Infect.* **2003**, *5*, 535-544.
- (6) Strobel, G.; Daisy, B. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2003**, *67*, 491-502.
- (7) Strobel, G. *Science* **2002**, *296*, 1597-1599.
- (8) Strobel, G. *Can. J. Plant Pathol.* **2002**, *24*, 14-20.
- (9) Marco-Contelles, J.; Molina, M. T.; Anjum, S. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2857-2899.
- (10) Shoji, M.; Hayashi, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3783-3800.
- (11) Li, C.; Johnson, R. P.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5095-5106.
- (12) Lee, J. C.; Strobel, G. A.; Lobkovsky, E.; Clardy, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3232-3233.
- (13) Li, C.; Lobkovsky, E.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10484-10485.
- (14) Li, J. Y.; Harper, J. K.; Grant, D. M.; Tombe, B. O.; Bashyal, B.; Hess, W. M.; Strobel, G. A. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 463-468.
- (15) Harper, J. K.; Barich, D. H.; Hu, J. Z.; Strobel, G. A.; Grant, D. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4609-4614.
- (16) Harper, J. K.; Grant, D. M.; Zhang, Y.; Lee, P. L.; Dreele, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *128*, 1547-1522.
- (17) Mehta, G.; Pan, S. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3985-3988.
- (18) Metha, G.; Pan, S. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3045-3048.
- (19) Kakeya, H.; Onose, R.; Koshino, H.; Yoshida, A.; Kobayashi, K.; Kageyama, S.; Osada, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3496-3497.

- (20) Kakeya, H.; Onose, R.; Yoshida, A.; Koshino, H.; Osada, H. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 829-831.
- (21) Kakeya, H.; Onose, R.; Koshino, H.; Osada, H. *Chem. Commun.* **2005**, 2575-2577.
- (22) Folkman, J. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 4-6.
- (23) Ferrara, N.; Gerber, H.; LeCouter, J. *Nature Medicine* **2003**, *9*, 669-676.
- (24) Gasparini, G. *Drugs* **1999**, *58*, 17-38.
- (25) Kamiyama, H.; Usui, T.; Sakurai, H.; Shoji, M.; Hayashi, Y.; Kakeya, H.; Osada, H. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* **2008**, *72*, 1894-1900.
- (26) Kamiyama, H.; Kakeya, H.; Usui, T.; Nishikawa, K.; Shoji, M.; Hayashi, Y.; Osada, H. *Oncol. Res.* **2008**, *17*, 11-21.
- (27) Shoji, M.; Kishida, S.; Kodera, Y.; Shiina, I.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7205-7207.
- (28) Shoji, M.; Imai, H.; Shiina, I.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1548-1556.
- (29) Beaudry, C. M.; Malerich, J. P.; Trauner, D. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4757-4778.
- (30) Miyake, Y.; Kakeya, H.; Kataoka, T.; Osada, H. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 11213-11220.
- (31) Nagata, S. *Cell* **1997**, *88*, 355-365.
- (32) Kakeya, H.; Miyake, Y.; Shoji, M.; Kishida, S.; Hayashi, Y.; Kataoka, T.; Osada, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3743-3746.
- (33) Shoji, M.; Imai, H.; Mukaida, M.; Sakai, K.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 79-91.
- (34) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Snyder, S. A. *Chem. Commun.* **2003**, 551-564.
- (35) Stocking, E. M.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078-3115.
- (36) Bulger, P. G.; Bagal, S. K.; Marquez, R. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 254-297.
- (37) de la Torre, M. C.; Sierra, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 160-181.
- (38) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The conservation of orbital symmetry*; Academic Press: New York, 1969.
- (39) Li, C.; Porco, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6053-6065.

- (40) Shoji, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 1672-1690.
- (41) Shoji, M.; Yamaguchi, J.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3192-3194.
- (42) Shoji, M.; Kishida, S.; Takeda, M.; Kakeya, H.; Osada, H.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9155-9158.
- (43) Metha, G.; Islam, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3611-3615.
- (44) Li, C.; Bahrdan, S.; Pace, E. A.; Liang, M.; Gilmore, T. D.; Porco, J. A. *J. Org. Lett.* **2002**, *4*, 3267-3270.
- (45) Kuwahara, S.; Imada, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 547-549.
- (46) Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Kallio, R. E. *Biochemistry* **1968**, *7*, 2653-2662.
- (47) Gibson, D. T.; Hensley, M.; Yoshioka, H.; Mabry, T. J. *Biochemistry* **1970**, *9*, 1623-1630.
- (48) Hudlicky, T.; Stabile, M. R.; Gibson, D. T.; Whited, G. M. *Org. Synth.* **1999**, *76*, 77-85.
- (49) Zylstra, G. J.; Gibson, D. T. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 14940-14946.
- (50) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Advances in Asymmetric Synthesis* **1995**, *1*, 271-312.
- (51) Johnson, R. *Org. React.* **2004**, *63*, 117-264.
- (52) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Synlett* **2009**, *5*, 685-703.
- (53) Hudlicky, T.; Gonzalez, D.; Gibson, D. T. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 35-61.
- (54) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3117-3132.
- (55) Hudlicky, T.; Boros, C. H.; Boros, E. E. *Synthesis* **1992**, 174-178.
- (56) Butora, G.; Gum, A. G.; Hudlicky, T.; Abboud, K. A. *Synthesis* **1998**, 275-278.
- (57) Gonzalez, D.; Schapiro, V.; Seoane, G.; Hudlicky, T.; Abboud, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1194.
- (58) Hudlicky, T.; Luna, H.; Barbieri, G.; Kwart, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4735-4741.
- (59) Carrera, I. *Tesis de Doctorado en Química, Universidad de la República* **2010**.
- (60) Brovotto, M.; Schapiro, V.; Cavalli, G.; Padilla, P.; Sierra, A.; Seoane, G.; Suescun, L.; Mariezcurrena, R. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 549-556.

- (61) Schapiro, V. *Tesis de Doctorado en Química, Universidad de la República* **2000**.
- (62) Carrera, I.; Brovotto, M. C.; Seoane, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4095-4107.
- (63) Boyd, D. R.; Hand, M. V.; Sharma, N. D.; Chimia, J.; Dalton, H.; Sheldrake, G. N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, *22*, 1630-1632.
- (64) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Byrne, B.; Hand, M. V.; Malone, J. F.; Sheldrake, G. N.; Blacker, J.; Dalton, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1935-1943.
- (65) Hudlicky, T.; Boros, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 217-220.
- (66) Ley, S.; Redgrave, A. J.; Taylor, S. T.; Ahmed, S.; Ribbons, D. W. *Synlett* **1991**, 741-742.
- (67) Hudlicky, T.; Tian, X.; Konigsberg, K.; Rouden, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4037-4039.
- (68) Bui, V. P.; Nguyen, M.; Hansen, J.; Baker, J.; Hudlicky, T. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 708-713.
- (69) Matveenko, M.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4817-4826.
- (70) Johnson, C. R.; Johns, B. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6046-6050.
- (71) Bellomo, A.; Gonzalez, D.; Stefani, H. A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 1136-1142.
- (72) Wendeborn, S.; De Mesmaeker, A.; Brill, W. K.; Berteina, S. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 215-224.
- (73) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Llamas, N. M.; Malone, J. F.; O'Dowd, C. R.; Allen, C. R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1953-1963.
- (74) Johns, B.; Johnson, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 749-752.
- (75) Johns, B.; Pan, Y.; Elbein, A.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4856-4865.
- (76) Ballard, D. G. H.; Curtis, A.; Shirley, I. M.; Taylor, S. C. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 954-955.
- (77) Ensley, B. D.; Ratzkin, B. J.; Osslund, T. D.; Simon, M. J.; Wackett, L. P.; Gibson, D. T. *Science* **1983**, *222*, 167-169.
- (78) Hudlicky, T.; Seoane, G.; Pettus, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4239-4243.

- (79) Hudlicky, T.; Price, J. D.; Rulin, F.; Tsunoda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9439-9440.
- (80) Hudlicky, T.; Luna, H.; Rulin, F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4683-4687.
- (81) Hudlicky, T.; Natchus, M. G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4740-4746.
- (82) Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9694-9696.
- (83) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Thorpe, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195-1220.
- (84) Banwell, M. G.; Forman, G. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2565-2566.
- (85) Gonzalez, D.; Martinot, T.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3077-3080.
- (86) Banwell, M. G.; Edwards, A. J.; Harfoot, G. J.; Jolliffe, K. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 535-547.
- (87) Vitelio, C.; Bellomo, A.; Brovotto, M.; Seoane, G.; Gonzalez, D. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1773-1778.
- (88) Banwell, M. G.; Loong, D. T. J.; Willis, A. C. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 511-516.
- (89) Omori, A. T.; Finn, K. J.; Leisch, H.; Carrol, R. J.; Hudlicky, T. *Synlett* **2007**, 2859-2862.
- (90) Kokas, O. J.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6444-6451.
- (91) Labora, M.; Pandolfi, E.; Schapiro, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 153-155.
- (92) Bellomo, A.; Giacomini, C.; Brena, B.; Seoane, G.; Gonzalez, D. *Synth. Comm.* **2007**, *37*, 3509-3518.
- (93) Fonseca, G.; Seoane, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1393-1402.
- (94) Labora, M.; Heguaburu, V.; Pandolfi, E.; Schapiro, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 893-895.
- (95) Schapiro, V.; Cavalli, G.; Seoane, G.; Faccio, R.; Mombrú, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2453-2459.
- (96) Brovotto, M.; Seoane, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5776-5785.
- (97) Pinkerton, D. M.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4290-4293.
- (98) Winterfeldt, E. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 827-843.

- (99) Klunder, A.; Zhu, J.; Zwanenburg, B. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1163-1190.
- (100) Borm, C.; Meibom, D.; Winterfeldt, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 887-894.
- (101) Honda, T.; Endo, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2915-2919.
- (102) Hareau, G.; Koiwa, M.; Hanazawa, T.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7493-7496.
- (103) Pandolfi, E.; Comas, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4631-4633.
- (104) Comas, H. *Tesis de Maestría en Química. Universidad de la República.* **2003**.
- (105) Kollár, L. *Modern carbonylation methods*; Wiley-VCH: Alemania, 2008.
- (106) Yoshida, T.; Saito, S. *Chemistry Letters* **1982**, 165-168.
- (107) Cooper, G. K.; Dolby, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *51*, 4675-4678.
- (108) Kondo, K.; Tunemoto, D. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1007-1010.
- (109) Comas, H.; Pandolfi, E. *Synthesis* **2004**, *15*, 2493-2498.
- (110) Urdaneta, N.; Ruíz, J.; Zapata, A. J. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *464*, C33-C34.
- (111) Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, 1999.
- (112) Von Eggens, W.; Zhao, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2430-2437.
- (113) Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, D.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546-14547.
- (114) Colberg, J. C.; Rane, A.; Vaquer, J.; Soderquist, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6065-6071.
- (115) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370-4371.
- (116) Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-126.
- (117) Rasmussen, M.; Leonard, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967** *89*, 5439-5445.
- (118) Ley, S. V.; Whittle, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3301-3304.
- (119) Benhida, R.; Blanchard, P.; Fourrey, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6849-6852.
- (120) Callis, D. J.; Thomas, N. F.; Pearson, D. P. J.; Potter, B. V. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4634-4640.
- (121) Naruta, Y.; Nishigaichi, Y.; Maruyama, K. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1857-1860.

- (122) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301-302.
- (123) Hudlicky, T.; Endoma, M. A. A.; Butora, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2178-2192.
- (124) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5249-5255.
- (125) Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5851-5854.
- (126) Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*; 2nd ed.; University Science Books: California, 1994.
- (127) Krishnu, K.; Krishna, P. R.; Mereyala, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6007-6010.
- (128) Pellissier, H.; Michellys, P. Y.; Santelli, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7577-7586.
- (129) Kang, S. K.; Jung, K. Y.; Chung, J. U.; Namkoong, E. Y.; Kim, T. H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4678-4679.
- (130) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.
- (131) Negishi, E.; Hu, Q.; Huang, Z.; Qian, M.; Wang, G. *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 71-88.
- (132) Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1445-1453.
- (133) Hayes, B. L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the speed of light*, CEM publishing: USA, 2002.
- (134) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250-6284.
- (135) Heck, R. F. *Org. React.* **1982** 27, 345-390
- (136) Heck, R. F.; Noley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320-2322.
- (137) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1786-1790.
- (138) Botella, L.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4360-4369.
- (139) Togninelli, A.; Gevariya, H.; Alongi, M.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4801-4803.
- (140) Li, J.-H.; Wang, D.-P.; Xie, Y.-X. *Synthesis* **2005**, 13, 2193-2197.
- (141) Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1481-1487.
- (142) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, 50, 1.
- (143) Cavalli, G. *Tesis de Magister en Química, Universidad de la República* **1998**.

- (144) Boyd, D. R.; Dorrity, M. R. J.; Hand, M. V.; Malone, J. F.; Sharma, N. D.; Dalton, H.; Gray, D. J.; Sheldrake, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 666-667.
- (145) Kolb, H. C.; Nieuwenhze, M. S. V.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- (146) Français, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2495-2524.
- (147) Zinola, G. *Tesis de Licenciatura en Química, Universidad de la República* **2010**.
- (148) Hudlicky, T.; Olivo, H. F.; McKibben, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5108-5115.
- (149) Entwistle, D. A.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2591-2594.
- (150) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Dalton, H.; Clarke, D. A. *Chem. Commun.* **1996**, 45-46.
- (151) Hudlicky, T.; Rulin, F.; Tsunoda, T.; Luna, H.; Andersen, C.; Price, J. D. *Isr. J. Chem.* **1991**, *31*, 229-238.
- (152) Hudlicky, T.; Luna, H.; Olivo, H. F.; Andersen, C.; Nugent, T.; Price, J. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2907-2917.
- (153) Carless, H. A. J.; Busia, K.; Dove, Y.; Malik, S. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, *21*, 2505-2506.
- (154) Nguyen, B. V.; York, T.; Hudlicky, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8807-8814.
- (155) Nugent, T. C.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 510-520.
- (156) Heguaburu, V.; Sá, M. M.; Schapiro, V.; Pandolfi, E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6787-6790.
- (157) Dominguez, B.; Pazos, Y.; De Lera, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5917-5925.
- (158) Grushin, V. V. *Organometallics* **2000**, *19*, 1888-1900.
- (159) Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5829-5831.
- (160) Yadav, J. S.; Raghavendra, S.; Satyanarayana, M.; Balanarsaiah, E. *Synlett* **2005**, *16*, 2461-2464.
- (161) Xiao, X.; Bai, D. *Synlett* **2001**, *4*, 535-537.
- (162) Cooper, G. K.; Dolby, L. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3414-3416.
- (163) Craig, D.; Pennington, M. W.; Warner, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5815-5818.

- (164) Freixa, Z.; Pereira, M. M.; Bayon, J. C.; Silva, A. M. S.; Salvador, J. A. R.; Beja, A. M.; Paixao, J. A.; Ramos, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1083-1087.
- (165) Peixoto, A.; Pereira, M. M.; Neves, M. G. P.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5593-5595.
- (166) Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Silva, A. M. S.; Foca, C. L.; Bayon, J. C.; Moreno, M. J.; Beja, A. M.; Paixao, J. A.; Silva, M. R. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *275*, 121-129.
- (167) Peixoto, A. F.; Melo, D. S.; Fernandes, T. F.; Fonseca, Y.; Gusevskaya, E. V.; Silva, A. M. S.; Contreras, R. R.; Reyes, M.; Usubillaga, A.; Santos, E. N.; Pereira, M. M.; Bayon, J. C. *Applied Catalysis A: General* **2008**, *340*, 212-219.
- (168) Figueiredo, J. L.; Pereira, M. M.; Faria, J. *Catalysis from theory to applications.*; Universidade de Coimbra: Coimbra, 2008.
- (169) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Roobeek, C. F. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 342-350.
- (170) Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318-3326.
- (171) Takács, A.; Abreu, A. R.; Peixoto, A. F.; Pereira, M. M.; Kollár, L. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1534-1548.
- (172) Takács, A.; Farkas, R.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 61-66.
- (173) Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327-3331.
- (174) Hudlicky, T.; Boros, E.; Boros, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1365-1386.
- (175) Stabile, M. R.; Hudlicky, T.; Meisels, M. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 543-548.

Agradecimientos

A todos los amigos del Departamento de Química Orgánica. Gracias a todos los que me acompañaron en este camino.

Al grupo de la enonas, gracias por todo, porque aprendí mucho con ellos.

A Nacho, Maitia y Ana, gracias por leer el manuscrito y aportar para la realización de esta tesis.

A mi familia y a Carlitos, por apoyarme incondicionalmente todo este tiempo.

A la Dra. Mariette Pereira y al Dr. Marcus Mandolesi, por abrirme las puertas de sus laboratorios y por todo lo que ellos y sus grupos me brindaron. A toda la gente linda que conocí en este mundo del turismo científico, por saber que en cualquier lugar en el que estemos podemos sentirnos como en casa.

A George W. Adum y al *E. coli* team por realizar las biotransformaciones.

A Horacio Pezaroglo, Eleuterio Umpierrez, Gabriel González, Alejandra Rodríguez, Natalia Berta Rossi, Lucía Otero y toda la gente involucrada en realizar los análisis de RMN, IR, masas y análisis elementales. A los compañeros de fisicoquímica que siempre me prestan el polarímetro.

A la Facultad de Química de la Universidad de la República. A todos sus funcionarios.

Al Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas (PEDECIBA). A las secretarías de PEDECIBA Química que son geniales.

A la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII).

A la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC).

A la Asociación de Universidades del Grupo Montevideo (AUGM).

Al Banco Santander.

A la División General de Relaciones y Cooperación de la UdelaR.

A la Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. (UFSC).

A la Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal (UC).