



Síntesis quimioenzimática de anillos THF presentes en acetogeninas

Trabajo presentado por
Juan Carlos Ramos
para aspirar al título de Doctor en Química

Tribunal

Dr. Teodoro Kaufman

Dr. Eduardo Manta

Dra. Carmen Rossini

Dr. Gustavo Seoane
(Director de Tesis)

Dra. Margarita Brovetto
(Director de Tesis)

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Química
Universidad de la República

Marzo 2014

**“Y ahora sólo un camino he de caminar,
cualquier camino que tenga corazón.**

**Atravesando todo su largo sin aliento,
dejando atrás mil razones en el tiempo.”**

Gustavo "Chizzo" Nápoli

A Dédalo “Coco” Grasso

Agradecimientos

Bueno, creo que llegando al final uno se pone a pensar en toda la gente que estuvo por la vuelta y siempre estuvo de tu lado para poder hacer las cosas. Aquí va un recordatorio que puede que me quede corto, voy a intentar que no sea así pero aquí va el intento.

A mi mamá, papá, hermanas y abuela. Por preguntarme cómo me estaba yendo en la vida, sin entender mucho para qué hacía esto, en fin, algún día voy a poder responder esa pregunta, pero lo que sí se es que siempre que los necesiten me van a dar una mano en lo que sea.

A Gustavo. Una persona increíble, no entiendo cómo hace para saber tanto y menos soportar estos años de trabajo aguantándome a mi y mi humor, menos leyendo las cosas que escribo, lo bueno que al final siempre parecía la charla de un bar, aunque estuviésemos hablando de cosas que me costaban horrores de entender y pasar por una sonrisa en cada momento, haciendo el trabajo y el aprendizaje una experiencia divertida por sobretodo, lo cual es muuuuuuuuy importante. Por arrancar un proyecto de la nada escrito en menos de una semana y de allí embarcarnos en un engendro que ha llevado mucho trabajo, ha dado sus frutos y sus dolores de cabeza!

A Margarita. Por sumarse a algo que le copó muchísimo desde un principio, bueno eso con Marga y la química siempre pasa, no es novedad. Lo que sí aprendimos es a llevarnos en todo este tiempo cada uno a su ritmo, más bien me arrastró, y miren que eso tiene importancia jaja, bueno muchísimas gracias por todo lo que me has aportado.

A Nacho. Por compartir a los jefes, la AEQ, el club de la doble vida, las enseñanzas del doctor Cacho, en fin una persona que siempre te aporta algo día a día, un gran amigo.

A Viviana. Se podría decir que si no existiese tendría que ser inventada, única, gracias por siempre hacerme reír, aparte de ser la que me enseñó a hacer columnas, ahí está la culpable...

A Anita. Por esa voz y esas ganas de vivir la vida, una genia como química, pero lo más destacable como persona, te extrañamos Bellomo!!!!

A Fernando. Por la amistad que surgió de salir a antros en la noche jaja, un fenómeno, un artista, medio fantasma, ¿pero quién no lo es?

A Vicky. Una grande, capaz de dar cariño a más no poder, todos deberíamos ser un poco más como vos, diva.

A Maitia. Intendenta!! Intendenta!!! Increíble la manera de hablar de esta persona, otra que habría que hacerle un monumento por lo que es y por cómo me aguento sin pegarme una trompada!! Te queremos blondina!!!

A PaSa. Una mujer con unas ganas de enseñar y de divertirse que siempre te mueven el piso, lástima que prefiera a las pantallitas negras!!

A Paula. Por ser la pionera de la *E. Coli*. Te mereces un monumento por todo el laburo que siempre haces y por compartir muchos años en el laboratorio, con todo lo que lleva KPT, jodas, afterlabs, etc. Compañera online de escritura de tesis, una descarga necesaria je.

A Viro. La JEFA. Sin palabras, una tipa que es una genia en el laboratorio, y para peor le toca laburar al lado mío y nunca me agredió. Gran compañera que siempre está haciendo mil cosas y también tiene un tiempito para todos.

A Migui. Gracias por siempre animar el ambiente y aportar tanta magia en el balonpié. Un laburante de 8 a 8 y extremadamente capaz.

A Peixoto. Gracias por servir de Taxi, y a su mejor cualidad, su Mamá que la verdad es una genia. Gracias, es broma obvio.

A Mariela. Por tantos años de gritos, hacete revisar esa garganta.

A Valeria. Por ser la primera profesora de orgánica que tuve y por ser tan graciosa, lástima que siempre este en el sitio web malanoticia.com je

Al GaSa. Gran compañero de noches de mutantes, el viejo de Alejo y Valentina.

A David y Game. Compaten las iniciales y su pasión por la enseñanza, siempre aportaron con ideas y su experiencia de vida en general.

A Quique. Por ser integrante del papi-fubol que tenemos, sumado a toda la calidez humana que aporta y las charlas que siempre te dejan claro sus claros y excelentes puntos de vista así como una carcajada a cada rato.

A Maru y Elisa. Por compartir proyecto y maldiciones de los anillos THF

Al resto de los integrantes del LSO. Pasando por todas las generaciones, experiencias, los que pasaron, los que están ahora, es increíble cómo pasa el tiempo casi sin darse cuenta, un abrazo para todos.

A todos los compañeros de farmacia. Siempre están ahí al lado y con una solución para cuando uno llega desesperado buscando soluciones jeje

A Guada, Lucía y Vane. Por el club de la doble vida con todo lo que representa y las cosas compartidas en la AEQ, gracias.

A Poe. Por aguantarme la cabeza en el peor momento de la tesis y demás, por siempre querer compartir con un amigo con el mismo grado de terquedad. Por siempre sacudirme la modorra y sacarme a disfrutar de la vida.

A los mismos de siempre. Mis amigos del pago, que siempre estamos en contacto y todavía siguen sin comprender de qué va todo esto, pero siempre me dan para adelante. Son de esas amistades que no se cuestionan nada y siempre te ayudan, a veces te dan ganas de matarlos.

A Germán, Clau y Julito. Por acompañarme a realizar una aventura que nos llevó por muchos lugares hermosos, donde aprendimos de lo bueno que nos pasaba y de lo malo, pero como diría Julito: si, ya tamo ahí... cuando todavía nos faltaban 700km de caminata, nunca me voy a olvidar de esta experiencia y la vamos a repetir. Julito merece una mención especial por lo que me enseñó en mi estadía en Tenerife, un químico excelente y un andalú de pura cepa, siempre contagiando sonrisas.

A los compañeros del IUBO (Tenerife) y UNT (Tucumán). A toda esa gente que me tocó conocer entre estas dos locaciones, excelentes personas y químicos. Gracias a Lilian por enseñarme cómo hacer los ensayos insecticidas, cosa que nunca creí que iba a hacer jeje y a Adriana por la cooperación que ha surgido entre los grupo por el tema compartido entre THF y acetogeninas.

Agradecimientos II.

Facultad de Química- Universidad de la República

PEDECIBA (Programa para el Desarrollo de las Ciencias Básicas)

ANII (Agencia Nacional de Investigación e Innovación)

CSIC (UdelaR)

Universidad de la Laguna, Tenerife, España

Universidad Nacional de Tucumán, Argentina

Índice General

I. Introducción y antecedentes	1
I.1. Introducción	2
I.2. Antecedentes	2
I.2.1. Biotransformación de aromáticos, utilización como sintones	2
I.2.1.1. Generalidades	2
I.2.1.2. Metabolismo de arenos en procariotas	3
I.2.1.3. Aplicaciones de <i>cis</i> -ciclohexadienodios en síntesis asimétrica	5
I.2.2. Acetogeninas: estructuras THF en sistemas de origen natural	9
I.2.2.1. Actividad biológica de acetogeninas	11
I.2.2.1.a. Actividad antitumoral	11
I.2.2.1.b. Actividad insecticida	14
I.2.2.2. Síntesis de acetogeninas	14
I.2.2.2.a. Acetogeninas mono-THF	14
I.2.2.2.b. Acetogeninas con anillos bis-THF adyacentes	20
I.2.2.2.c. Acetogeninas con anillos tris-THF adyacentes	28
I.2.3. Anillos tetrahidrofuránicos	31
I.2.3.1. Síntesis estereoselectiva de anillos THFs	31
I.2.3.1.a. Ciclaciones electrófilas de 3-butenilcarbinos.	33
I.2.3.1.b. Ciclaciones electrófilas de sistemas alílicos	39
I.2.3.2. Actividad biológica de anillos tetrahidrofuránicos	42
I.3. Referencias	44
II. Metodología y objetivos	49
II.1. Metodología	50
II.1.1. Diseño sintético de anillos mono- y bis-THF a partir de arenos	50
II.1.1.a. Formación de anillos <i>cis</i> -THF	51
<i>Formación de anillos cis-THF por haloeterificación</i>	51
<i>Formación de anillos cis-THF por reacción de Tsuji-Trost</i>	52
II.1.1.b. Formación de anillos <i>trans</i> -THF	52
II.1.1.c. Formación de bis-THF	52
II.1.2. Actividad biológica	53
II.2. Objetivos Específicos	53
III. Resultados	54
III.1. Síntesis de anillos <i>cis</i> -THF presentes en acetogeninas	55
III.1.1. Aproximación vía haloeterificación	56
III.1.1.1. Formación de alcoholes homoalílicos cíclicos	56
III.1.1.2. Formación del sistema bicíclico por medio de haloeterificación	58
III.1.2. Ciclación mediada por paladio	61
III.1.2.1. Preparación del acetato alílico 15	61
III.1.2.2. Ciclación del acetato alílico 15	63
<i>Determinación de la estereoquímica (cis)</i>	65
III.2. Síntesis de anillos <i>trans</i> -THF presentes en acetogeninas	67
III.2.1. Preparación del ciclohexeno 19 a partir de bromobenceno	67
III.2.2. Obtención de los sistemas 3-butenilcarbinol, síntesis de 22	68
III.2.3. Estudio de la reacción de ciclación por haloeterificación sobre sistemas 3-butenilcarbinol	68

III.2.3.1. Haloeterificación, dependencia con la fuente de halógeno	69
III.2.3.2. Haloeterificación, dependencia con el disolvente	70
III.2.3.3. Haloeterificación, dependencia con la temperatura	71
III.2.3.4. Haloeterificación, dependencia con la base	72
III.2.3.5. Haloeterificación, variaciones en relación molar de reactivos y utilización de aditivos	73
III.2.3.6. Determinación de la estereoquímica de los anillos THF 23 y 24	74
III.2.3.7. Conclusiones del modelo de ciclación	76
III.2.4. Estudio de haloeterificación sobre sistemas 3-butenilcarbinol modificados	78
III.2.4.1. Modificaciones en el sistema 3-butenilcarbinol a nivel de la estereoquímica del hidroxilo no nucleófilo, ciclación del diol <i>trans</i> 31	79
III.2.4.2. Modificaciones en el sistema 3-butenilcarbinol a nivel de la cadena carbonada, ciclación del diol 15	80
III.2.4.3. Modificaciones en el sistema 3-butenilcarbinol a nivel de la estereoquímica del grupo hidroxilo nucleófilo, ciclación del diol <i>trans</i> 39 . Obtención de anillos (R,R)-THF	81
III.2.4.4. Utilización del grupo isopropilideno como grupo director	84
<i>Consideraciones mecánicas acerca de la intervención del grupo carbonilo en la ciclación</i>	88
II.2.5. Aplicación a la síntesis de otros anillos <i>trans</i> -THF	92
III.3. Formación de sistemas bis-THF	93
III.3.1. Generación del sistema 3-butenilcarbinol en la cadena lateral	93
III.3.1.1. Inserción de la cadena lateral por adición nucleófila	94
III.3.1.1.a. Estudio de la oxidación del grupo iodometilo a aldehído	94
III.3.1.1.b. Estudio de la adición nucleófila a tetrahidrofurancarbaldehídos	99
<i>Identificación de los productos obtenidos en la adición nucleófila a aldehído</i>	102
<i>Separación de los epímeros obtenidos en la adición</i>	105
III.3.1.2. Inserción de la cadena lateral por sustitución sobre un epóxido	109
III.3.1.2.a. Formación del epóxido 78	110
III.3.1.2.b. Formación del epóxido 80	111
III.3.1.2.c. Estudio de la apertura de epóxidos	112
III.3.2. Ciclación de mono-THF funcionalizados en la cadena lateral	114
III.4. Ensayos de actividad biológica	114
III.4.1. Ensayos de interacción con membranas artificiales por FTIR	114
III.4.1.1. Membranas artificiales-vesículas multilaminares	115
<i>Preparación de liposomas</i>	116
<i>Asignación de bandas en el IR</i>	117
<i>Procesamiento de datos</i>	118
III.4.2. Ensayos de actividad insecticida	124
<i>Metodología empleada</i>	125
III.4.3. Ensayos de actividad antiproliferativa	128
III.5. Referencias	132
IV. Conclusiones y trabajo futuro	136
IV. 1. Conclusiones	137
IV.1.1. Síntesis de anillos <i>cis</i> -THF	137
IV.1.2. Síntesis de anillos <i>trans</i> -THF	137
IV.1.3. Aproximación a la síntesis de bis-THF	138
IV.1.4. Actividad biológica de los THF obtenidos	138

IV.2. Trabajo futuro	139
IV.3. Referencias	140
V. Experimental	141
V.1. Generalidades	142
V.2. Protocolos de síntesis	143
V.3. Referencias	182
VI. Espectros seleccionados	183

Índice de Figuras

Figura 1.1. Estructura general de acetogeninas	2
Figura 1.2. Dihidroxilación microbiana de arenos como metodología para síntesis total de productos naturales	3
Figura 1.3. Evolución de la hipótesis sobre el catabolismo de arenos en procariotas	4
Figura 1.4. Metabolismo del p-clorotolueno utilizando <i>P. putida</i>	4
Figura 1.5. Determinación de la estereoquímica relativa del toluenodiol 7	5
Figura 1.6. Determinación de la estereoquímica absoluta del toluenodihidrodiol 7	5
Figura 1.7. Aducto 11 usado para confirmar la estereoquímica absoluta del sistema diol mediante difracción de rayos X	5
Figura 1.8. Estructura general de acetogeninas	10
Figura 1.9. Ejemplos de configuración de los núcleos THF de algunas acetogeninas	11
Figura 1.10. Ejemplo de necrosis en células tratadas con squamocina	12
Figura 1.11. Modelo de la conformación de las acetogeninas en su interacción con el complejo I de la membrana mitocondrial	13
Figura 1.12. Síntesis de longifolicina (Marshall, 1998)	15
Figura 1.13. Síntesis de corossolina (Tanaka, 1996)	16
Figura 1.14. Síntesis de Giganterocina A (Shi, 2000)	17
Figura 1.15. Síntesis de solamina (Mioskowski, 2004)	18
Figura 1.16. Síntesis de cis-solamina (Brown, 2004)	19
Figura 1.17. Síntesis formal de cis-solamina (Donohoe, 2005)	19
Figura 1.18. Síntesis formal de cis-solamina (Stark, 2006)	20
Figura 1.19. Síntesis formal de parviflorina (Hoye, 1996)	21
Figura 1.20. Síntesis total de asimicina (Marshall, 1997)	22
Figura 1.21. Síntesis total de asimicina (Roush, 2005)	23
Figura 1.22. Síntesis total de uvaricina (Sinha y Keinan, 1998)	24
Figura 1.23. Síntesis formal de uvaricina, Burke, 2001	25
Figura 1.24. Síntesis total de rollidecina C y D (Sinha y Keinan, 2001)	26
Figura 1.25. Síntesis formal de membranacina (Lee, 2005)	27
Figura 1.26. Síntesis de trilobacina (Sinha, 1996 y Mootoo, 2002)	28
Figura 1.27. Síntesis de (17S, 18S)-goniocina (Sinha, 1997)	29
Figura 1.28. Síntesis total de goniocina y ciclogoniodenina T (Sinha y Keinan, 1998)	30
Figura 1.29. Clasificación de metodologías de formación de THF	32
Figura 1.30. Formación de THFs por halociclación a partir de 3-butenilcarbinoles	33
Figura 1.31. Ciclación de derivados de azúcares por iodoeterificación (Freeman, 1985)	34
Figura 1.32. Haloeterificación dirigida por grupo isopropilideno en sistemas diol (Mootoo, 1998)	34
Figura 1.33. Formación de THFs por mercurociclación a partir de 3-butenilcarbinoles	36
Figura 1.34. Formación de bis-THFs por mercurociclación (Amouroux, 1981)	36
Figura 1.35. Formación de THFs por ciclomercuriación (Fraser, 2002)	36
Figura 1.36. Formación de THFs por ciclomercuriación (Mohapatra, 2006)	37
Figura 1.37. Formación de THFs por selenociclación	38
Figura 1.38. Ciclaciones por selenoeterificación (Vukicevic, 1991)	38
Figura 1.39. Ciclaciones catalizadas por oro (Aponick, 2008)	40
Figura 1.40. Ciclaciones catalizadas por paladio (Rein, 2000)	41
Figura 1.41. Ciclaciones catalizadas por paladio (Burke, 2001)	41
Figura 1.42. Ciclaciones en medio ácido de hidroxilos alílicos (Brovetto, Seoane, 2008)	42

Figura 2.1. Estructura general de acetogeninas	50
Figura 2.2. Análisis retrosintético de los sistemas tetrahidrofuránicos presentes en acetogeninas	51
Figura 2.3. Formación de anillos <i>cis</i> -THF por haloeterificación a partir de bromobenceno	52
Figura 2.4. Formación de anillos <i>cis</i> -THF por ciclación con paladio	52
Figura 2.5. Formación de anillos <i>trans</i> -THF por haloeterificación a partir de bromobenceno	53
Figura 2.6. Análisis retrosintético de la formación de sistemas bis-THF	53
Figura 3.1. Análisis retrosintético I, hacia anillos <i>cis</i> -THF 2,5 sustituidos	55
Figura 3.2. Análisis retrosintético II, hacia anillos <i>cis</i> -THF 2,5 sustituidos	56
Figura 3.3. Síntesis de 3 y 4	56
Figura 3.4. Síntesis del sistema cíclico 7	57
Figura 3.5. Formación de sistema cíclico 8	57
Figura 3.6. Frecuencia de estructuras bicíclicas reportadas	60
Figura 3.7. Halocicloeterificación de Masamune sobre sistemas ciclohexénicos	60
Figura 3.8. Propuesta de racionalización de los resultados obtenidos por Masamune	61
Figura 3.9. Obtención del compuesto 12	62
Figura 3.10. Obtención del aldehído 13	62
Figura 3.11. Obtención del acetato alílico 15	62
Figura 3.12. Estereocontrol en la reacción de Tsuji-Trost	63
Figura 3.13. Formación de 18	65
Figura 3.14. Correlaciones en espectros nOe y COSY para el derivado 18	66
Figura 3.15. Análisis retrosintético de anillos <i>trans</i> -THF 2,5 sustituidos	67
Figura 3.16. Formación de 19	68
Figura 3.17. Ozonólisis reductiva y olefinación para dar el compuesto 21	68
Figura 3.18. Obtención del sistema 3-butenilcarbinol, compuesto 22	68
Figura 3.19. Parámetros a optimizar en la haloeterificación de 22	69
Figura 3.20. Variación conformacional en los anillos THF, forma sobre (S), forma twist (T), y la forma plana original (P)	75
Figura 3.21. Formación de 25 y confirmación de estructuras de 23 y 24	76
Figura 3.22. Experimentos de nOe para 25 y 26	76
Figura 3.23. Condiciones optimizadas en estudio sobre el modelo de ciclación	77
Figura 3.24. Obtención de anillos THF (<i>S,S</i>) y (<i>S,R</i>) a partir de bromobenceno	77
Figura 3.25. Espectro de ¹ H RMN de un ejemplo de mezcla de productos 23:24	78
Figura 3.26. Sistemas 3-butenilcarbinol objetivo para estudio de la haloeterificación	78
Figura 3.27. Formación de la función <i>trans</i> -ciclohexenodiol	79
Figura 3.28. Ruta sintética hacia 30	79
Figura 3.29. Obtención de los anillos 32 y 33 a partir del diol <i>trans</i> 31	80
Figura 3.30. Obtención de anillos THF 2,3,5 sustituidos por iodoeterificación	80
Figura 3.31. Formación del precursor 36	81
Figura 3.32. Síntesis del diol 39	82
Figura 3.33. Síntesis de anillos THF 41 y 42	83
Figura 3.34. Síntesis de anillos THF 23 y 24 a partir de 2	83
Figura 3.35. Síntesis de anillos THF 41 y 42 a partir de 2	84
Figura 3.36. Bases de la selectividad <i>trans</i> usando el grupo acetónido como director	85
Figura 3.37. Interacción propuesta entre yodonio y carbonilo en la ciclación de 21	86
Figura 3.38. Reducción de 21 y formación de derivados 44	86
Figura 3.39. Migración propuesta del grupo isopropilideno para formar 48	88

Figura 3.40. Síntesis estereocontrolada del THF 48 a partir del bromodiol 2	88
Figura 3.41. Posible asistencia anquimérica del grupo éster en la ciclación	89
Figura 3.42. Propuesta de mecanismo de ciclación incorporando ^{18}O	90
Figura 3.43. Resultado de la reacción de ciclación usando H_2^{18}O	90
Figura 3.44. Propuesta de interacción carbonilo-iodonio	91
Figura 3.45. Formación de anillos (<i>R,R</i>) <i>trans</i> -THF presentes en acetogeninas	92
Figura 3.46. Formación de anillos <i>trans</i> -THF 2,3,5-trisustituidos	93
Figura 3.47. Análisis retrosintético de anillos bis-THF, rutas A y B	94
Figura 3.48. Oxidación de la cadena lateral para obtener los aldehídos 60:61	95
Figura 3.49. Obtención de los aldehídos 60:61	96
Figura 3.50. Estrategias para la obtención del aldehído 63	96
Figura 3.51. Obtención del aldehído 63 a partir de 2	98
Figura 3.52. Obtención del aldehído 65	98
Figura 3.53. Obtención del aldehído 65 a partir de 2	98
Figura 3.54. Análisis retrosintético hacia sistemas bis-THF a partir de 60:61 y 63	99
Figura 3.55. Intentos de adición de reactivos de Grignard sobre 60:61	99
Figura 3.56. Formación de los derivados de Mosher 68 y 69	102
Figura 3.57. Conformación preferida de los derivados a analizar	102
Figura 3.58. Espectro de la mezcla 68:69	104
Figura 3.59. Ejemplos de adición a aldehídos similares	105
Figura 3.60. Resolución enzimática de la mezcla obtenida en la reacción de Grignard	106
Figura 3.61. Cromatograma de la acetilación enzimática al inicio	107
Figura 3.62. Cromatogramas correspondientes al inicio y 7 días de reacción	107
Figura 3.63. Preparación de los ésteres 71 y 72	108
Figura 3.64. Ejemplo de cromatograma de la mezcla de ésteres 71:72 en las condiciones ensayadas	109
Figura 3.65. Inserción selectiva de la cadena lateral por apertura de epóxidos	110
Figura 3.66. Formación del THF 62	110
Figura 3.67. Formación del precursor común 74	111
Figura 3.68. Formación de derivados tosilados 75 y 76	111
Figura 3.69. Formación del epóxido (<i>R</i>)- 78	111
Figura 3.70. Formación del epóxido (<i>S</i>)- 80	112
Figura 3.71. Apertura del epóxido 80	114
Figura 3.72. Formación de bis-THF	114
Figura 3.73. Representación de la transición de la fase gel (L_g) a la fase líquidocristalina (L_q)	116
Figura 3.74. Proceso de preparación de MLV	116
Figura 3.75. THF ensayados para la interacción con membranas artificiales por FTIR	118
Figura 3.76. Larvas de <i>S. frugiperda</i>	124
Figura 3.77. Ciclo de vida de <i>S. frugiperda</i>	125
Figura 3.78. Anillos THF utilizados en los ensayos de actividad insecticida	127
Figura 3.79. Estructuras ensayadas frente a la inhibición de crecimiento <i>in vitro</i>	130
Figura 4.1. Síntesis de anillos THF 16 y 17	137
Figura 4.2. Síntesis de anillos THF 23 y 24	137
Figura 4.3. Síntesis de anillos <i>trans</i> -THF 48 , 51 y 53	138
Figura 4.4. Propuesta de obtención de anillos bis-THF	139
Figura 4.5. Posibles centros a modificar para la mejora de la actividad inhibitoria	139

Índice de Tablas

Tabla 1.1. Ejemplos de síntesis con sintones obtenidos por dihidroxilación mediante TDO	6
Tabla 1.2. Ciclaciones por iodoeterificación (Bartlett, 1981)	33
Tabla 1.3. Ciclaciones por haloeterificación organocatalizadas (Lee, 2007)	35
Tabla 1.4. Ciclaciones por selenoeterificación (Freeman, 1987)	38
Tabla 1.5. Ciclaciones por titanociclación (Hosomi, 1996)	39
Tabla 3.1. Condiciones de ciclación ensayadas para la formación del bicyclo	58
Tabla 3.2. Condiciones de ciclación en la ciclación de Tsuji-Trost	64
Tabla 3.3. Efecto de la fuente de halogenonio en la ciclación	70
Tabla 3.4. Efecto de disolvente en la ciclación	71
Tabla 3.5. Efecto de la temperatura en la ciclación	72
Tabla 3.6. Efecto de la base en la ciclación	73
Tabla 3.7. Efecto de aditivos, agentes coordinantes, equivalentes de base	74
Tabla 3.8. Optimización de la inversión de Mitsunobu sobre 37	82
Tabla 3.9. Ciclación de 22 mediante iodoeterificación	85
Tabla 3.10. Ciclación de los derivados 44	87
Tabla 3.11. Formación de los aldehídos 60:61	96
Tabla 3.12. Formación del alcohol 62	97
Tabla 3.13. Formación del aldehído 63	97
Tabla 3.14. Formación de carbinoles 66 y 67	101
Tabla 3.15. Comparación de las señales observadas en ¹ HRMN entre los dos derivados	103
Tabla 3.16. Apertura del epóxido 78	113
Tabla 3.17. Relaciones DPPC/THF, máxicas y molares	119
Tabla 3.18. Frecuencias de estiramiento del grupo C=O(libre e hidratado) en sistemas THF/DPPC, estado gel a T = 25°C	119
Tabla 3.19. Frecuencias correspondientes al estiramiento antisimétrico y simétrico del grupo PO ₂ ⁻ , en sistemas THF/DPPC, estado gel a T = 25°C	120
Tablas 3.20. Frecuencias correspondientes a los estiramientos antisimétrico y simétrico de los grupos CH ₃ , CH ₂ y deformación del grupo CH ₂ , en sistemas THF/DPPC, estado gel a T = 25°C	120
Tablas 3.21. Frecuencias correspondientes a los estiramientos antisimétrico y simétrico de los grupos CH ₃ , CH ₂ y deformación del grupo CH ₂ , en sistemas THF/DPPC, estado gel a T = 25°C	121
Tabla 3.22. Frecuencias de estiramiento del grupo C=O en sistemas THF/DPPC, estado líquido cristalino a T = 50°C	122
Tabla 3.23. Frecuencias correspondientes al estiramiento antisimétrico y simétrico del grupo PO ₂ ⁻ , en sistemas THF/DPPC, estado líquido cristalino a T = 50°C	122
Tabla 3.24. Frecuencias correspondientes a los estiramiento antisimétrico y simétrico de los grupos CH ₃ , CH ₂ y deformación del grupo CH ₂ , en sistemas THF/DPPC, estado líquido cristalino a T = 50°C	123
Tabla 3.25. Frecuencias correspondientes a los estiramiento antisimétrico y simétrico de los grupos CH ₃ , CH ₂ y deformación del grupo CH ₂ , en sistemas THF/DPPC, estado líquido cristalino a T = 50°C	123
Tabla 3.26. Efectos antialimentarios y tóxicos de anillos THF sobre <i>S. frugiperda</i>	127
Tabla 3.27. Índices nutricionales de anillos THF sobre <i>S. frugiperda</i>	128

Tabla 3.28. Actividad (GI_{50}) de estándares en el rango micromolar	129
Tabla 3.29. Actividad (GI_{50}) de estándares en el rango nanomolar	129
Tabla 3.30. Actividad (GI_{50}) de los derivados THF ensayados en el rango micromolar	131

Índice de Espectros Seleccionados

Compuestos (16 y 17) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	184
Compuesto (20) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	185
Compuesto (21) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	186
Compuesto (22) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	187
Compuestos (23 y 24) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	188
Compuesto (25) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	189
Compuesto (26) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	190
Compuesto (28) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	191
Compuesto (29) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	192
Compuestos (34 y 35) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	193
Compuesto (36) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	194
Compuesto (39) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	195
Compuesto (44a) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	196
Compuesto (44b) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	197
Compuesto (44c) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	198
Compuesto (45) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	199
Compuesto (46) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	200
Compuesto (47) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	201
Compuesto (50) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	202
Compuesto (51) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	203
Compuesto (52) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	204
Compuesto (53) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	205
Compuestos (66 y 67) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	206
Compuestos (68 y 69) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	207
Compuesto (78) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	208
Compuesto (80) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	209
Compuesto (82) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	210
Compuesto (83) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	211
Compuesto (85) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	212
Compuestos (86-89) ¹ H RMN y ¹³ C RMN	213

Tabla de Abreviaturas

ABCC	1,1'-Azobisciclohexancarbonitrilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BnBr	Bromuro de bencilo
d	Doblete
dba	Dibenzalacetona
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-eno
dd	Doblete de doblete
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMP	2,2-dimetoxipropano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMS	Sulfuro de dimetilo
DMSO	Dimetil sulfóxido
DNBCl	Cloruro de 3-5-dinitrobenzoilo
DPPC	Dipalmitoilfosfatidilcolina
HPLC	Cromatografía líquida a alto rendimiento
HRMS	Espectro de masa de alta resolución
Hex	Hexano
IDCP	$I(\text{Colidina})_2\text{ClO}_4$
Im	Imidazol
IBX	Ácido 2-iodoxibenzoico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KHMDS	Hexametildisilazano de potasio
MLV	Vesículas multilaminares
MTPACl	Cloruro de 1-metoxi-1-(trifluorometil)fenilacetilo
MS	Espectro de masa
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
nOe	Nuclear Overhauser effect
PAD	Azodicarboxilato de potasio

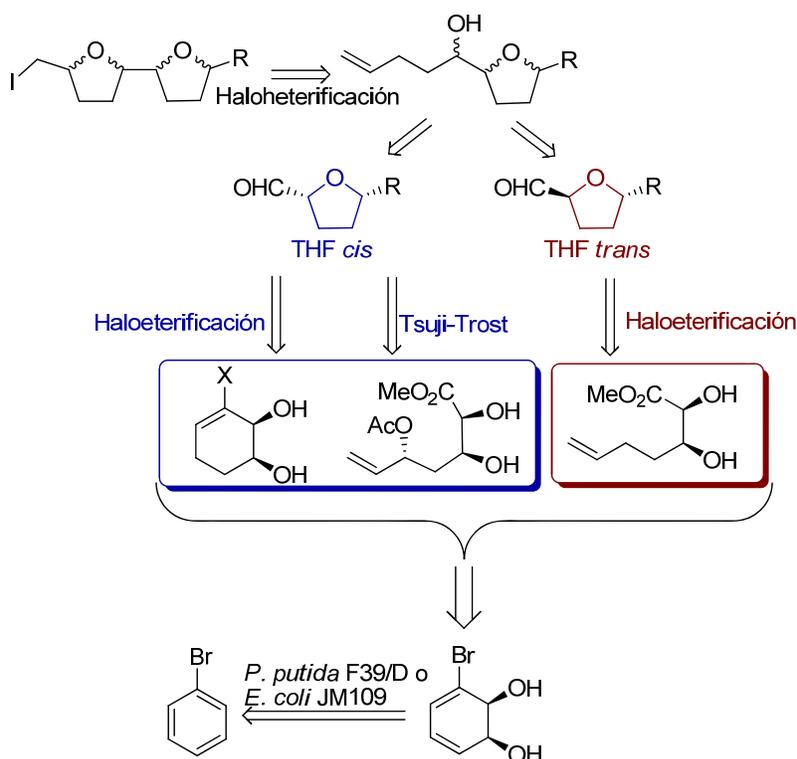
PCC	Clorocromato de piridinio
PNBCl	Cloruro de <i>para</i> -nitrobenzoílo
PNBOH	Ácido <i>para</i> -nitrobenzoico
<i>p</i> TsOH	Ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
q	Cuarteto
RMN	Resonancia magnética nuclear
rpm	revoluciones por minuto
s	Singulete
t	Triplete
T.A.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBSCl	Cloruro de dimetil- <i>tert</i> -butilsililo
TBSOTf	Triflato de dimetil- <i>tert</i> -butilsililo
TDO	Tolueno dioxigenasa
TDSCl	Cloruro de dimetiltexilsililo
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano

Resumen

La dihidroxilación enzimática de compuestos aromáticos es una metodología de amplio uso en síntesis orgánica, produciendo ciclohexadienodiol quirales que actúan como sintones en la preparación de una variada gama de compuestos, principalmente polioxygenados. El trabajo desarrollado a lo largo de esta tesis se enmarca en un proyecto que utiliza los *cis*-ciclohexadienodiol para la síntesis de estructuras oligo-tetrahidrofuránicas análogas a las encontradas en acetogeninas anonáceas. Estructuralmente, estos productos naturales contienen un núcleo central formado por uno, dos y hasta tres anillos THF 2,5-disustituidos adyacentes. A su vez estas estructuras presentan un amplio espectro de actividad biológica (antihelmíntica, antimalárica, antibiótica, inmunosupresora, leishmanicida y antitumoral, entre otras).

La metodología estudiada se basa en el uso de ciclohexadienodiol quirales para la preparación de anillos tetrahidrofuránicos (monómeros) mediante ciclaciones electrófilas, como haloeterificaciones y ciclaciones mediadas por Pd. Estos monómeros son usados para elaborar estructuras más complejas (bis-THF) usando la misma reacción de haloeterificación, a través de rutas sintéticas lineales y rutas convergentes. Se trata de desarrollar una estrategia iterativa y eficiente que usa reactivos simples.

El análisis retrosintético del presente trabajo propone la síntesis de los sistemas centrales de acetogeninas con uno o dos anillos THF a partir de *cis*-bromociclohexadienodiol obtenido por biotransformación de bromobenceno



Los anillos *cis*-THF 2,3,5 trisustituídos se estudiaron a partir del sistema 3-butenilcarbinol acetilado en la posición alílica, el cual fue obtenido a partir de bromobenceno en 7 pasos con un 37 % de rendimiento. Mediante la reacción de Tsuji-Trost, se obtuvieron los anillos *cis* con buena diastereoselectividad.

Con el objetivo de obtener los anillos *trans*-THF, se realizó un estudio exhaustivo de la reacción de haloeterificación en sistemas 3-butenilcarbinol, sintetizados a partir de bromobenceno con un 52% de rendimiento en 5 pasos de reacción. El estudio se realizó variando diferentes parámetros de reacción como ser: fuente de halógeno, disolvente, temperatura, dependencia con la base, relación de reactivos y agentes coordinantes. En todos los casos se obtuvo preponderantemente un anillo *trans*-THF, siendo las mejores condiciones de reacción el uso de I₂ y K₂CO₃ en tolueno a temperatura ambiente, obteniéndose el anillo con un 79%.

Asimismo, se logró desarrollar una metodología de síntesis de anillos *trans*-THF con 100% de diastereoselectividad a partir del sistema 3-butenilcarbinol, en 6 pasos de síntesis y 47% de rendimiento global; este trabajo fue publicado en una revista con referato.

Luego de obtenido el primer anillo se procedió a la formación de los sistemas bis-THF mediante el alargamiento de la cadena lateral y posterior ciclación usando el método de haloeterificación optimizado. Para ello, se estudió la funcionalización de la cadena lateral en los anillos obtenidos, utilizando dos estrategias para la formación de la misma: a) reacción de Grignard, y b) apertura de epóxidos.

Los estudios de adición de Grignard se realizaron sobre los anillos *trans*-THF con la función aldehído en su cadena lateral, obteniéndose una mezcla epimérica de alcoholes con una selectividad 7:3. Sobre la mezcla se ensayó la reacción de haloeterificación formándose un conjunto de sistemas bis-THF con baja selectividad.

Los estudios de apertura de epóxidos en la cadena lateral de los anillos *trans*-THF no produjeron el producto de adición deseado sino productos de apertura mediada por halógenos.

En el área de actividad biológica, se realizaron estudios de la actividad insecticida y de inhibición del crecimiento sobre líneas celulares tumorales, obteniéndose resultados prometedores para algunos de los anillos estudiados. Los mismos permitirán continuar los estudios de actividad de nuevas estructuras THF, modificando las mismas de una manera racional.

I. Introducción y antecedentes

I.1. Introducción

En los productos naturales, la presencia de anillos THF es preponderante en las acetogeninas de anonáceas, metabolitos secundarios que se encuentran exclusivamente en la familia *Annonaceae*.^{1,2} La estructura general de estos compuestos naturales se presenta en la Figura 1.1, donde se destaca en la parte central la presencia de uno, dos, o tres anillos THF 2,5-disustituidos.

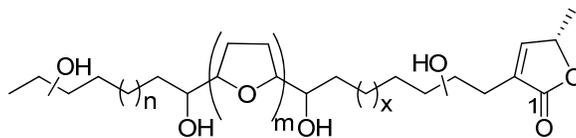


Figura 1.1- Estructura general de acetogeninas

Las acetogeninas presentan un amplio rango de actividad biológica, incluyendo actividad antihelmíntica, antimalárica, antibiótica, inmunosupresora, leishmanicida y antitumoral;³⁻⁶ presentando perfiles de desarrollo muy prometedores.

La actividad de estos compuestos y derivados sintéticos ha sido estudiada, pero las estructuras THF por sí solas con diferentes estereoquímicas presentan un área de estudio que ha sido poco explorada.

Es debido a esta posibilidad que el sistema de uno o varios anillos THF y su potente actividad llamó nuestra atención. Se estudió la preparación de anillos THF presentes en estos compuestos en forma estereoselectiva partiendo de sintones quirales obtenidos mediante biotransformación de aromáticos. Esta metodología es ampliamente usada en síntesis asimétrica y nuestro laboratorio tiene experiencia en su aplicación.

I.2. Antecedentes

I.2.1. Biotransformación de aromáticos, utilización como sintones

I.2.1.1. Generalidades

En los últimos años se ha desarrollado una multitud de métodos para obtener productos ópticamente puros, impulsados no solamente por el interés académico sino también por la presión comercial en forma de normas y regulaciones acerca de la calidad de productos farmacéuticos y agroquímicos. La preparación de sintones de manera eficiente con una alta pureza enantiomérica está dentro de las miras del sector industrial, utilizando las reacciones enzimáticas se pueden generar estructuras con un alto valor sintético con un bajo costo de producción. En esta área, la dihidroxilación asimétrica de compuestos aromáticos para la producción de sintones homoquirales ocupa un lugar destacado.⁷ La biotransformación de compuestos aromáticos simples por medio de cepas mutantes de *Pseudomonas* (F 39/D) y

organismos recombinantes (*E. coli* JM109 pDTG601) generan la dihidroxilación catalizada por dioxigenasas y generan un sistema diol *cis*, Figura 1.2, que se han utilizado en diferentes tipos de síntesis de compuestos de origen natural o sintéticos, por ejemplo, óxidos de ciclohexeno, ciclitoles y derivados, diferentes tipos de azúcares, polímeros e incluso sistemas tetrahydrofuránicos como los que se refiere en este trabajo.⁸

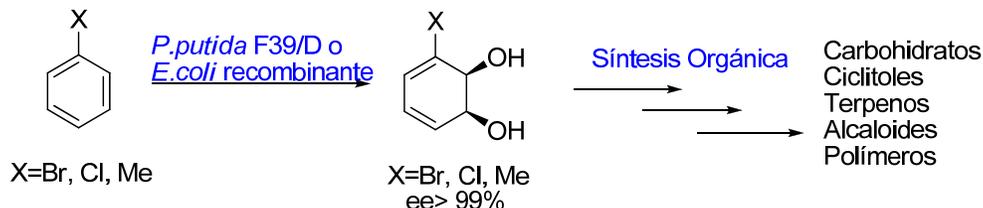


Figura 1.2- Dihidroxilación microbiana de arenos como estrategia quimioenzimática para síntesis total de productos naturales

I.2.1.2. Metabolismo de arenos en procariontas

Es sabido desde principios del siglo pasado que existen microorganismos que metabolizan benceno, entre otros aromáticos como fuente de carbono. En 1957, Haccius y Helfrich identifican al catecol, **1**, como metabolito principal de la fermentación de benceno por *Nocardia corallina*.⁹ La primera hipótesis metabólica proponen que **1** se forma a través de fenol como intermedio, Figura 1.3. Sin embargo, en 1961 Marr y Stone observan que *Pseudomonas aeruginosa* y *Mycobacterium rhodochrous*, no son capaces de oxidar fenol a catecol pero sí de metabolizar al benceno,¹⁰ postulando como intermedio catabólico el *trans*-1,2-dihidroxiciclohexa-3,5-dieno, **2**, que sería obtenido por hidrólisis del epóxido **3**, Figura 1.3.¹⁰ Sin embargo, en 1968, Gibson propone que *Pseudomonas putida* produce catecol a través del *cis*-1,2-dihidroxiciclohexa-3,5-dieno, **4**, basándose en la observación de que la velocidad de consumo de oxígeno durante la biotransformación era considerablemente más alta para **4** que para **2**.¹¹ Es así que se establece como hipótesis del metabolismo de arenos una dioxigenación del anillo aromático, para formar **4** y una posterior deshidrogenación para obtener catecol, Figura 1.3.

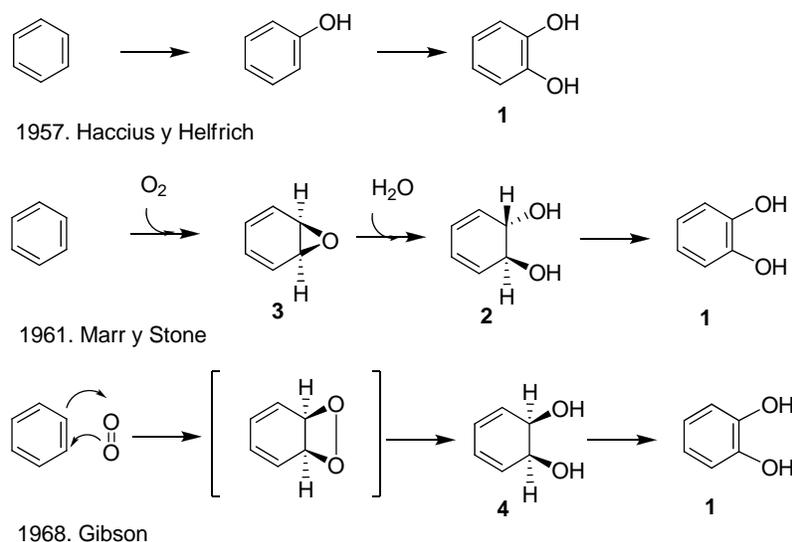


Figura 1.3- Evolución de la hipótesis sobre el catabolismo de arenos en procariotas

Gibson también describe la oxidación de halobencenos a sus correspondientes catecoles halogenados en posición 3 por *P. putida*.¹² Cuando utiliza como sustrato *p*-clorotolueno, aísla dos metabolitos identificados como (+)-*cis*-3-cloro-6-metilciclohexa-3,5-dieno-1,2-diol, **5**, y 3-cloro-1,2-dihidroxi-6-metilbenceno, **6**, Figura 1.4.

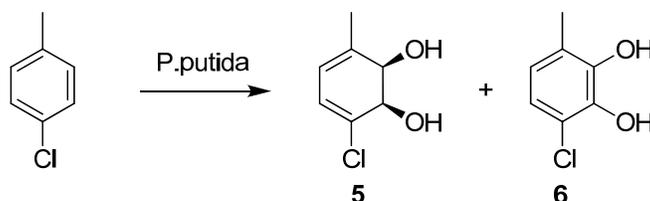


Figura 1.4- Metabolismo del *p*-clorotolueno utilizando *P. putida*

Para probar su hipótesis inicial de dioxigenación del anillo aromático con oxígeno molecular, Gibson realiza experimentos con $^{18}\text{O}_2$ como única fuente de oxígeno.¹³ El análisis del espectro de masas del *cis*-ciclohexadienodiol obtenido revela la incorporación de dos átomos de oxígeno marcado, y se propone que provienen de una sola molécula de O_2 .

En 1970, Gibson aísla una cepa mutante de *P. putida* que en presencia de tolueno acumula en el medio de cultivo (+)-*cis*-3-metilciclohexa-3,5-dieno-1,2-diol, **7**, y la denomina *Pseudomonas putida* F39/D.¹⁴ Para la determinación de la estereoquímica relativa de los hidroxilos en **7** se acetiló y condensó con anhídrido maleico para producir el anhídrido 1-metil-2,3-diacetoxibiciclo(2,2,2)-7-hexen-5,6-dicarboxílico, **8**, Figura 1.5. Una hidrogenación posterior genera el compuesto **8a**, cuyo espectro de ^1H RMN revela una relación *syn* entre los protones vecinales H_A y H_B .

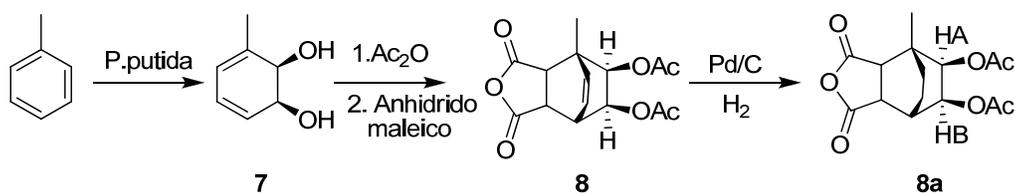


Figura 1.5- Determinación de la estereoquímica relativa del toluenediol 7

La determinación de la estereoquímica absoluta de **7** se realiza inicialmente mediante su transformación química en el ácido metiladípico, compuesto con configuración absoluta reportada, Figura 1.6. La hidrogenación de **7** produce los compuestos *cis,trans*- y *cis,cis*-3-metilciclohexano-1,2-diol, **9a** y **9b** respectivamente, los cuales son purificados como sus monobenzoatos en C1. Luego, su hidrólisis permite obtener **9b** puro el que es oxidado con el reactivo de Jones para obtener ácido (*R*)-(-)-metiladípico, asignando la estereoquímica absoluta del toluenedihidrodiol **7** como 1*S*, 2*R*.^{15,16}

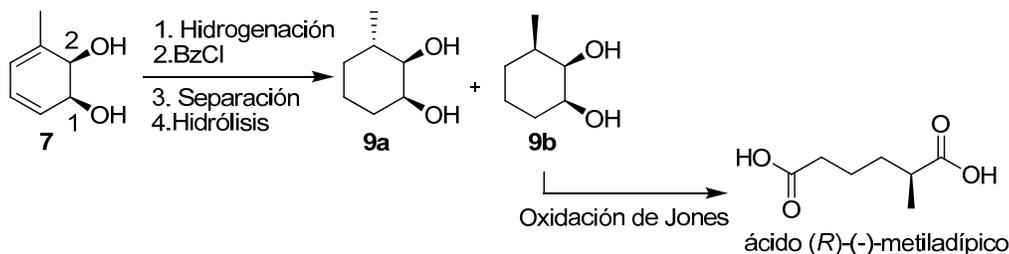


Figura 1.6- Determinación de la estereoquímica absoluta del toluenedihidrodiol 7

Posteriormente se confirma esta configuración absoluta por difracción de rayos X del aducto de Diels Alder **11**, formado entre el diacetato **10** y 4-(*p*-bromofenil)-1,2,4-triazolina-3,5-diona, Figura 1.7.¹⁷

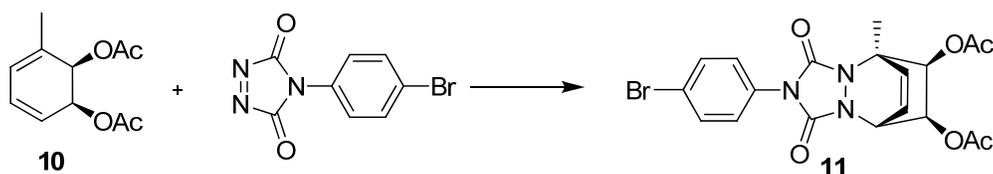


Figura 1.7- Aducto **11** usado para confirmar la estereoquímica absoluta del sistema diol mediante difracción de rayos X

I.2.1.3. Aplicaciones de *cis*-ciclohexadienodiolos en síntesis asimétrica

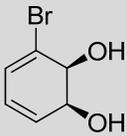
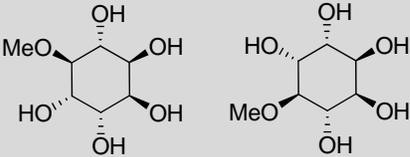
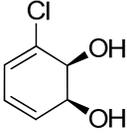
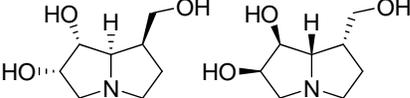
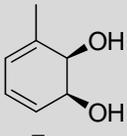
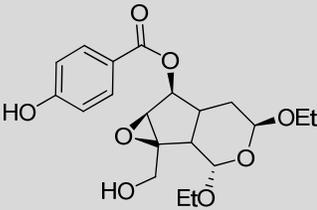
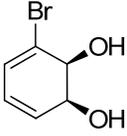
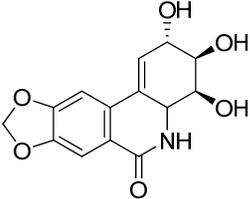
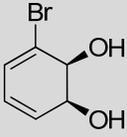
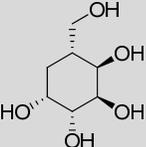
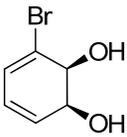
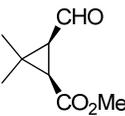
El mayor indicador de la gran utilidad de los *cis*-ciclohexadienodiolos como sintones homquirales, es el gran número de publicaciones que los usan para realizar síntesis totales asimétricas de productos naturales durante los últimos 25 años. En muchos casos se demuestra que se logran síntesis más cortas y eficientes utilizando *cis*-ciclohexadienodiolos como material de partida respecto a otras estrategias utilizadas

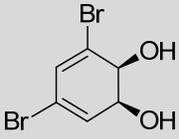
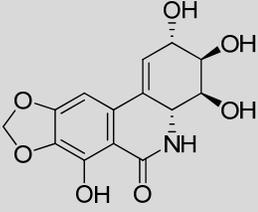
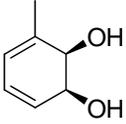
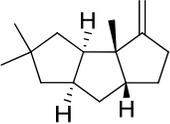
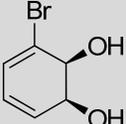
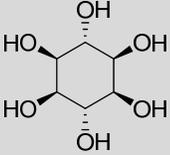
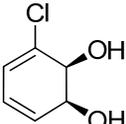
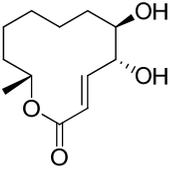
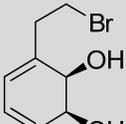
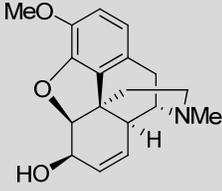
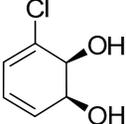
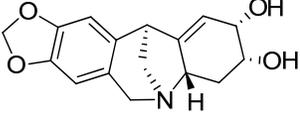
para la preparación de dichos productos.

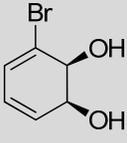
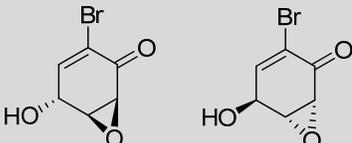
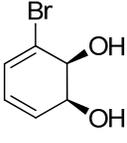
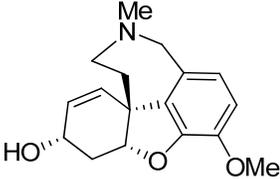
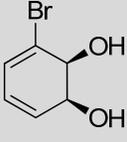
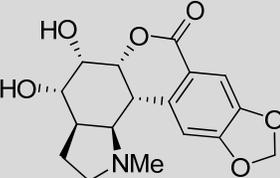
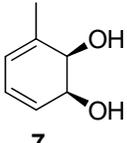
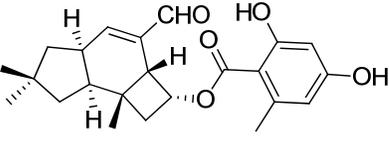
En la Tabla 1.1, se resumen cronológicamente síntesis seleccionadas a partir de estos dioles.¹⁸ Es importante destacar la diversidad estructural de los productos sintetizados utilizando esta metodología para la introducción de quiralidad, pudiéndose seleccionar el areno de partida más conveniente.

Tabla 1.1. Ejemplos de síntesis con sintones obtenidos por dihidroxilación mediante TDO

Entrada	Diol de Partida	Producto	Autor (año)	Ref.
1	4	 polipropileno	Taylor (1983)	¹⁹
2	12	 Índigo	Gibson (1983)	²⁰
3	7	 PGE _{2x}	Hudlicky (1988)	²¹
4	13	 Zeylena	Hudlicky (1989)	²²

5	 <p>14</p>	 <p>(+) y (-) pinitol</p>	Hudlicky (1990)	23
6	 <p>15</p>	 <p>(+) y (-) trihidroxiheliotridano</p>	Hudlicky (1990)	24
7	 <p>7</p>	 <p>especionina</p>	Hudlicky (1992)	25
8	 <p>14</p>	 <p>licoricidina</p>	Hudlicky (1992)	26
9	 <p>14</p>	 <p>Pseudo-β-D-altropiranososa</p>	Hudlicky (1995)	27
10	 <p>14</p>		Banwell (1996)	28

11	 <p>16</p>	 <p>narciclasina</p>	Hudlicky ²⁹ (1999)
12	 <p>7</p>	 <p>(-)-hirustina</p>	Banwell ³⁰ (2004)
13	 <p>14</p>	 <p><i>epi</i>-inositol</p>	Gonzalez ³¹ (2004)
14	 <p>15</p>	 <p>(-)-cladospolide</p>	Banwell ³² (2005)
15	 <p>17</p>	 <p>(+)-codeína</p>	Hudlicky ³³ (2007)
16	 <p>15</p>	 <p>(+)-nangustina</p>	Banwell ³⁴ (2008)

17	 <p>14</p>	 <p>(-) y (+) bromoxona</p>	Schapiro ^{35,36} (+) y (-) Banwell (-) (2009)
18	 <p>14</p>	 <p>(+) galantamina</p>	Banwell ³⁷ (2010)
19	 <p>14</p>	 <p>(+) clividina</p>	Banwell ³⁸ (2011)
20	 <p>7</p>	 <p>(+)-armillarivina</p>	Banwell ³⁹ (2013)

I.2.2. Acetogeninas: estructuras THF en sistemas de origen natural

En los productos naturales, la presencia de anillos THF es preponderante en las acetogeninas de anonáceas, metabolitos secundarios que se encuentran exclusivamente en la familia *Annonaceae*, que comprende más de 130 géneros y 2300 especies.^{1,2} Hasta el año 2005 se conocían más de 400 acetogeninas anonáceas aisladas de 51 especies de plantas diferentes.³ Esta diversidad molecular contrasta con su similitud estructural, ya que todas presentan una estructura general de 35 o 37 átomos de carbono, consistente en un núcleo central con uno, dos, o tres anillos THF 2,5-disustituídos (y muy rara vez 2,3,5-trisustituídos), de los que parten dos cadenas laterales hidrocarbonadas, una de las cuales termina en un residuo 4-metil- γ -lactona.

Las cadenas laterales se unen generalmente mediante carbonos hidroxilados y también pueden encontrarse otras funciones oxigenadas (alcoholes, acetatos, cetonas) y menos frecuentemente dobles enlaces a lo largo de las mismas, Figura 1.8.

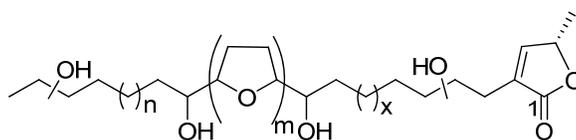


Figura 1.8- Estructura general de acetogeninas

Las acetogeninas de anonáceas se clasifican, de acuerdo a la presencia y ubicación de los anillos THF, en seis subclases: a) con anillos mono-THF, b) con anillos bis-THF adyacentes; c) con anillos bis-THF no adyacentes; d) con anillos tetrahidropiránicos; e) con anillos tri-THF, y f) sin anillos THF.

Las más abundantes presentan anillos bis-THF adyacentes, flanqueados por sendos grupos hidroxilo de las cadenas laterales. Aunque es posible una gran variedad de isómeros según la estereoquímica relativa de las funciones oxigenadas (alcoholes en *eritro* o *treo* respecto a los anillos, anillos *cis* o *trans*, disposición *eritro* o *treo* entre los anillos adyacentes), en las acetogeninas de anonáceas predominan ampliamente las disposiciones *trans/treo/trans* entre los anillos, existiendo también disposiciones *cis/treo/trans*, pero es muy rara la relación *eritro* entre los anillos adyacentes (hay menos de 5 ejemplos descritos, en la Figura 1.9 se presenta una de ellas, la trilobina).

Asimismo, los hidroxilos de la cadena lateral pueden disponerse en *treo* (mayormente) o en *eritro* respecto al anillo adyacente, Figura 1.9. En cuanto a la subclase conteniendo tres anillos THF, se conocen muy pocos ejemplos, uno de ellos es la (+)-goniocina, cuya configuración se presenta en la Figura 1.10. Recientemente se han descrito acetogeninas de anonáceas con anillos THF oxigenados en posición 3, como asimitrina, mucoxina y salzmanolina, Figura 1.9.^{2,3}

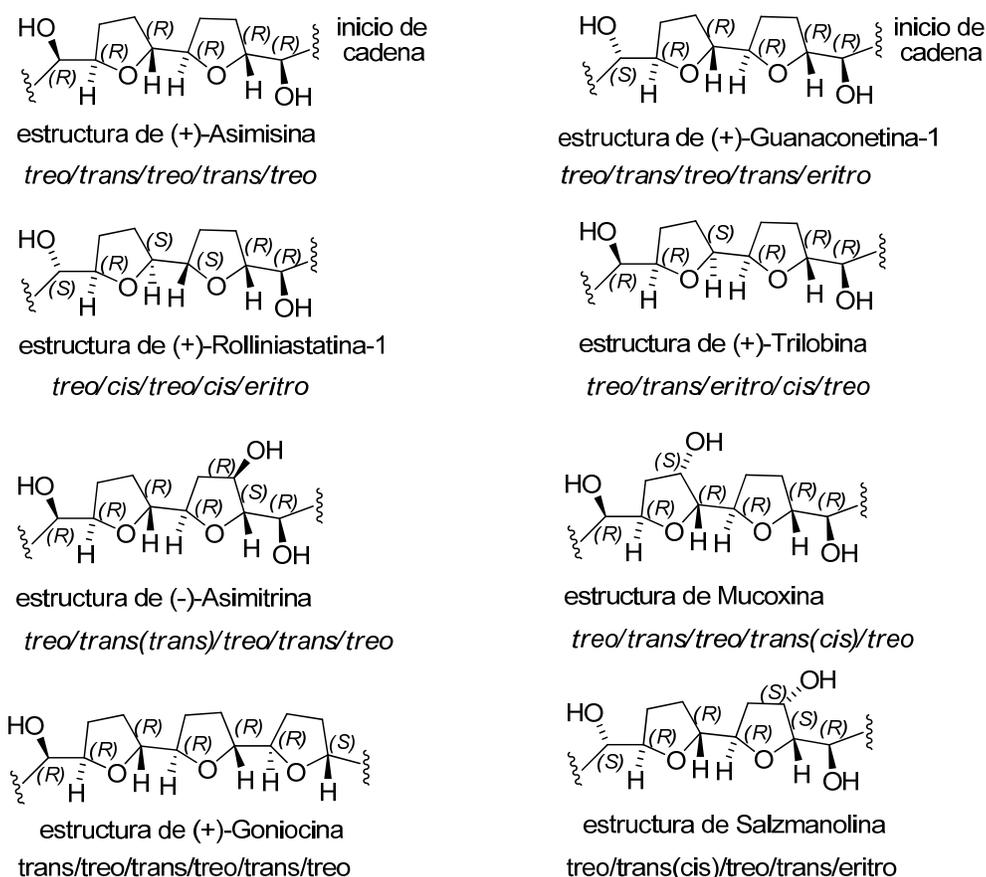


Figura 1.9- Ejemplos de configuración de los núcleos THF de algunas acetogeninas

I.2.2.1. Actividad biológica de acetogeninas

Las acetogeninas de anonáceas presentan un amplio rango de actividad biológica, incluyendo actividad antihelmíntica, antimalárica, antibiótica, inmunosupresora, leishmanicida y antitumoral.³⁻⁶

I.2.2.1.a. Actividad antitumoral

Para esta actividad se considera que su blanco celular es la NADH-ubiquinona oxidoreductasa, el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial.⁴⁰ La inhibición por parte de las acetogeninas de la transferencia electrónica a nivel de la oxidoreductasa afecta a la producción de ATP, lo que puede conducir a la muerte celular mediante un mecanismo de necrosis. Existe en la literatura estudios de la inhibición de esta oxidoreductasa en células cancerígenas y células normales, observándose valores de inhibición mayores para las células tumorales, incluso para líneas celulares con resistencia múltiple a los fármacos.^{41,42}

Estudios recientes sugieren la participación de un mecanismo adicional, que incluye la expresión de genes pro-apoptóticos. Las fases de crecimiento celular en que actúan es la fase G1 principalmente, además de afectar la fase S, lo que podría explicar su alta potencia (en algunos casos, mucho más potentes que la adriamicina).⁴³

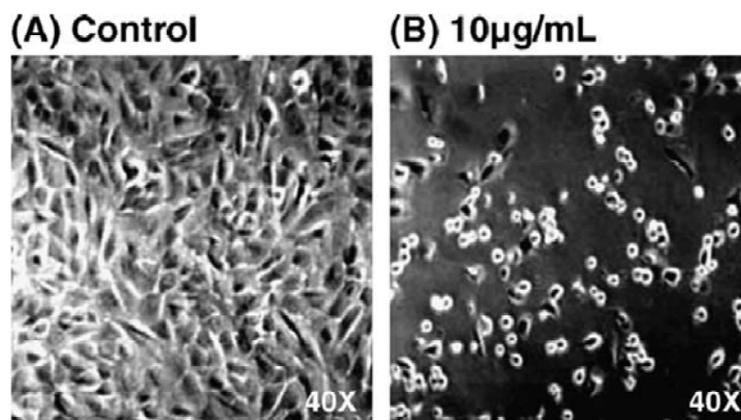


Figura 1.10- Ejemplo de necrosis en células tratadas con squamocina

Si bien existen varias correlaciones de estructura-actividad antitumoral, en algunos casos los resultados no son concordantes cuando se amplía al conjunto de acetogeninas estudiadas, ⁴⁴⁻⁴⁶ por lo que es deseable la continuación de estudios en esta dirección a pesar de las dificultades dadas por la escasa disponibilidad de productos aislados de fuentes naturales.

La hipótesis de acción de las acetogeninas a nivel de la cadena respiratoria se basa en su unión a la membrana, con el sistema de anillos con hidroxilos adyacentes, la parte más polar de la estructura, funcionando como el anclaje en la interfase membrana-medio acuoso. Por otra parte, la cadena lateral similar a un ácido graso se ubica maximizando las interacciones con los fosfolípidos constituyentes de la membrana. El butenólido, el residuo que interacciona con el complejo I inhibiéndolo, se ubica en uno de los extremos de la estructura, siendo la interacción de un espaciador apolar el responsable de la aproximación al sitio de acción, el complejo I, según se esquematiza en la Figura 1.11.^{47,48} En este esquema es difícil de racionalizar la mayor actividad exhibida por las acetogeninas que presentan dos anillos THF en su estructura,³ lo que lleva a pensar en una posible interacción extra de las estructuras THF en el mecanismo de acción.

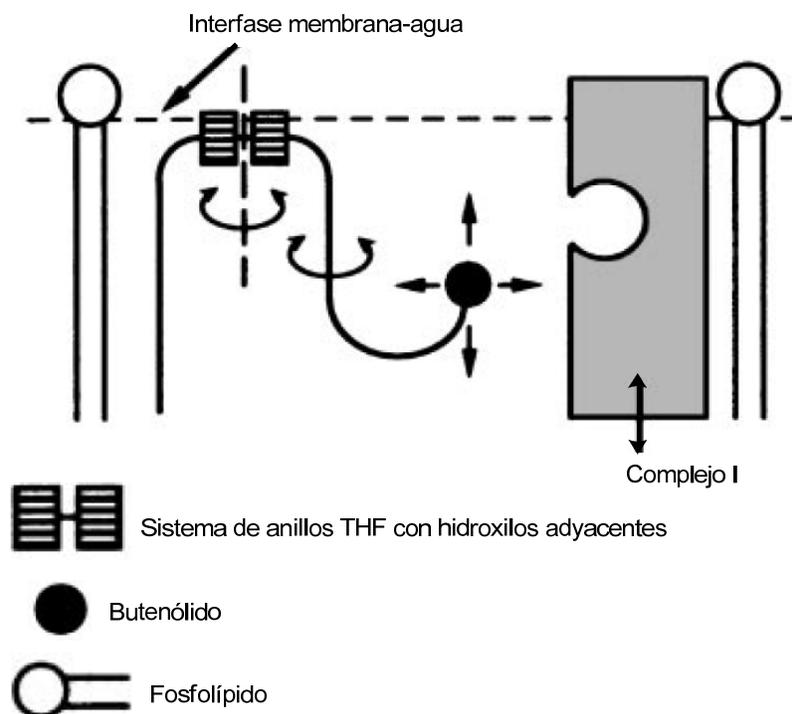


Figura 1.11- Modelo de la conformación de las acetogeninas en su interacción con el complejo I de la membrana mitocondrial

Como forma de racionalizar la relación estructura-actividad de este tipo de compuestos y tratando además de aumentar su actividad y selectividad se estudió:

a) el intercambio de la cadena lateral saturada por otra función butenólido con el mismo largo de cadena. Se observó que esta modificación no ofrecía un aumento de la actividad, independientemente de presentar dos cadenas con butenólido, dos farmacóforos en su estructura.⁴⁸ A su vez en este mismo estudio se vio que la actividad no dependía de la estereoquímica de los anillos tetrahydrofuránicos presentes en la estructura de acetogeninas bis-THF; ni de la estereoquímica del metilo presente en el butenólido.⁴⁸

b) la actividad de las unidades de sistemas bis-THF y butenólido, encontrándose que por sí solas no llegan a tener actividad; esto reafirma la conclusión de necesitarse las dos unidades unidas por un espaciador lipofílico.⁴⁸

c) el intercambio de las funciones tetrahydrofuránicas por funciones éteres o catecoles, produciendo una disminución de la potencia de las estructuras.⁴⁶

d) se ha intercambiado recientemente los residuos tetrahydrofuránicos por derivados de azúcares y se han obtenido derivados con actividad antitumoral.⁴⁹

e) derivatizando las funciones hidroxílicas libres de las acetogeninas se encontró que la presencia de grupos acetato modula la potencia de las acetogeninas. Como las acetogeninas son un grupo de compuestos prometedor como antitumorales se siguen buscando estrategias para disminuir la toxicidad.⁵⁰

Dentro del conocimiento acumulado sobre el modo de interacción sobre el complejo I por parte de las acetogeninas, se sabe que el sitio de acción es amplio espacialmente y se cree tiene múltiples sitios de unión,^{51,52} lo cual se podría pensar en diferentes formas de interacción en moléculas complejas como las acetogeninas.

Como conclusión la máxima actividad del sistema reside en la presencia del butenólido, una porción polar con uno o más anillos tetrahidrofuránicos y cadenas laterales lipofílicas de tamaño óptimo para el espaciado.

I.2.2.1.b. Actividad insecticida

Se ha estudiado su actividad insecticida para el control de plagas que afectan la producción agrícola. Existen en la bibliografía varios reportes sobre la actividad de acetogeninas en insectos de las siguientes especies: *Spodoptera littoralis*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Myzus persicae*,⁵³ *S. frugiperda* y *Oncopeltus fasciatus*.^{54,55}

La actividad estudiada se basa en ensayos de consumo de la sustancia activa por ingesta de una dieta estándar en el estadio larvario, con búsqueda de una alta toxicidad para bajas concentraciones del compuesto. Se han obtenido excelentes resultados a concentraciones muy bajas.

I.2.2.2. Síntesis de acetogeninas

I.2.2.2.a. Acetogeninas mono-THF

Diferentes metodologías se han reportado hasta el momento para la síntesis de anillos tetrahidrofuránicos presentes en acetogeninas.⁵⁶⁻⁵⁸ Algunas de ellas se han utilizado de manera eficiente para lograr ya sea una unidad tetrahidrofuránica (acetogeninas mono-THF) o más de una para sistemas bis y tris-THF de origen natural. Se detallan a continuación las metodologías a presentar:

- 1) Formación de anillos vía S_N2 , utilizando buenos grupos salientes en medio básico, síntesis de Williamson (síntesis de longifolicina).
- 2) Formación de anillos vía apertura exo de epóxidos por funciones oxigenadas en medio ácido (síntesis de corosolina), o por metodología de Mukayama (síntesis de giganterocina A).
- 3) Formación de anillos por metátesis de Grubbs (síntesis de solamina).
- 4) Formación de anillos por oxidación mediada por óxidos de Mn, Os, Ru (síntesis de *cis*-solamina)

- Síntesis total de longifolicina

Dentro de la síntesis de anillos tetrahidrofuránicos este ejemplo de síntesis total utiliza una metodología ampliamente usada en la literatura, la formación del nuevo enlace éter por reacción de Williamson. La clave de esta estrategia es la formación previa de los centros estereogénicos y la regioselectividad del proceso de ciclación demuestra ser adecuada para la formación de estos sistemas, quedando demostrado

por la cantidad de reportes sobre los mismos.

La longifolicina fue aislada originalmente de las hojas y ramas de *Asimina longifolia* en 1996 por el grupo de McLaughlin.⁵⁹ En 1998 el grupo de Marshall reportó la síntesis total de longifolicina, Figura 1.12.⁶⁰ Para ello se partió del intermedio avanzado **18**, construido previamente con todos los centros estereoquímicos protegidos y funcionalizados, que tras ser tratado con fluoruro de tetrabutilamonio promovió la formación del anillo THF central por desplazamiento S_N2 del grupo tosilado, dando **19**. El agregado del resto butenólido con el THF **20** fue alcanzado mediante la inserción de la cadena propargílica quiral, que por medio de una hidrocarbonilación catalizada por Pd produce la lactona **23**. Tras la desprotección final en medio ácido se obtiene el compuesto natural **24**, longifolicina, que coincide con la información espectroscópica del producto obtenido por extracción de la fuente natural.

Con esta estrategia se producen los anillos THF deseados de manera selectiva, pero puede que la funcionalización de las cadenas precursoras a la ciclación necesiten varios pasos de síntesis.

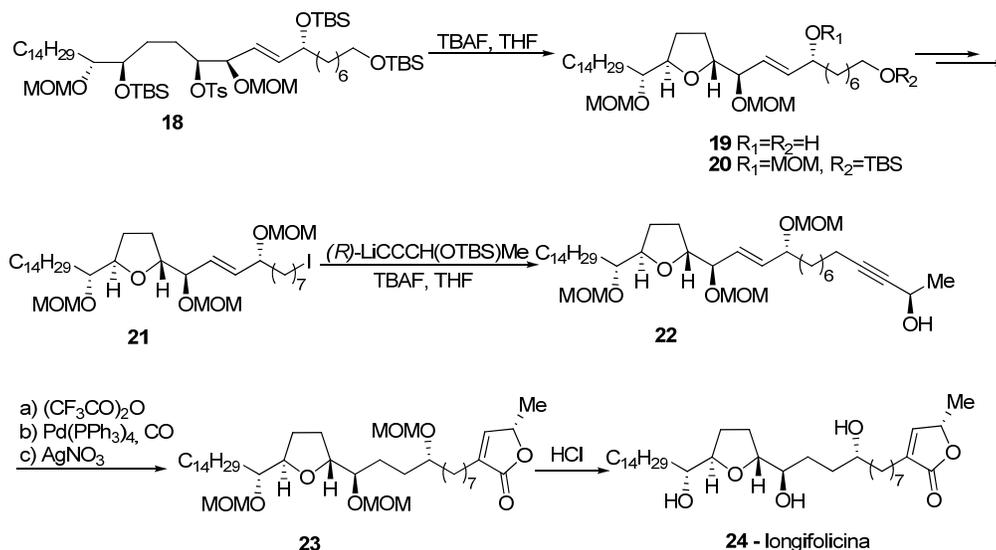


Figura 1.12- Síntesis de longifolicina (Marshall, 1998)

- Síntesis total de corossolina

La corossolina fue aislada originalmente de las semillas de *Annona muricata* en 1991.⁶¹ Se dedujo su estereoquímica absoluta por la técnica desarrollada por Mosher, salvo para la posición C-8. Queriendo elucidar esta posición los grupos de Wu^{62,63} y Tanaka⁶⁴ reportaron la síntesis de estos epímeros. La síntesis comenzó con 1-iododecano, **25**, y 5-(tetrahidropiran-2-iloxi)pent-1-ino, **26**, como precursores, los cuales tras 7 pasos de reacción (una secuencia de alquilación, oxidación-Wittig, reducción y epoxidación asimétrica de Sharpless) produjeron el epóxido **27**, Figura 1.13. La dihidroxilación asimétrica realizada con AD-mix-β sobre **27** con la subsecuente ciclación ácida con ácido alcanforsulfónico produjo el precursor

tetrahidrofuranico **28**. Este anillo se transformó en el alquino **29** tras una secuencia de 10 pasos, que incluyó la transformación de la función diol en un epóxido terminal y posterior apertura con trimetilsililacetiluro de litio. Por otra parte, la lactona **32** proviene de la alquilación del ioduro **30** con el enolato de sodio de la lactona **31**, seguido de desprotección. A partir de la lactona **32** se producen los epóxidos **33** y **34** de manera estereoselectiva. A partir de ambos epóxidos y la sal de litio correspondiente del alquino **29** se obtienen los compuestos **35** y **36**. Tras la comparación de la información espectroscópica con lo descrito para la estructura aislada, se confirma la estereoquímica R en el hidroxilo en la posición 8, siendo la estructura **36** la correspondiente a la aislada de *Annona muricata*.

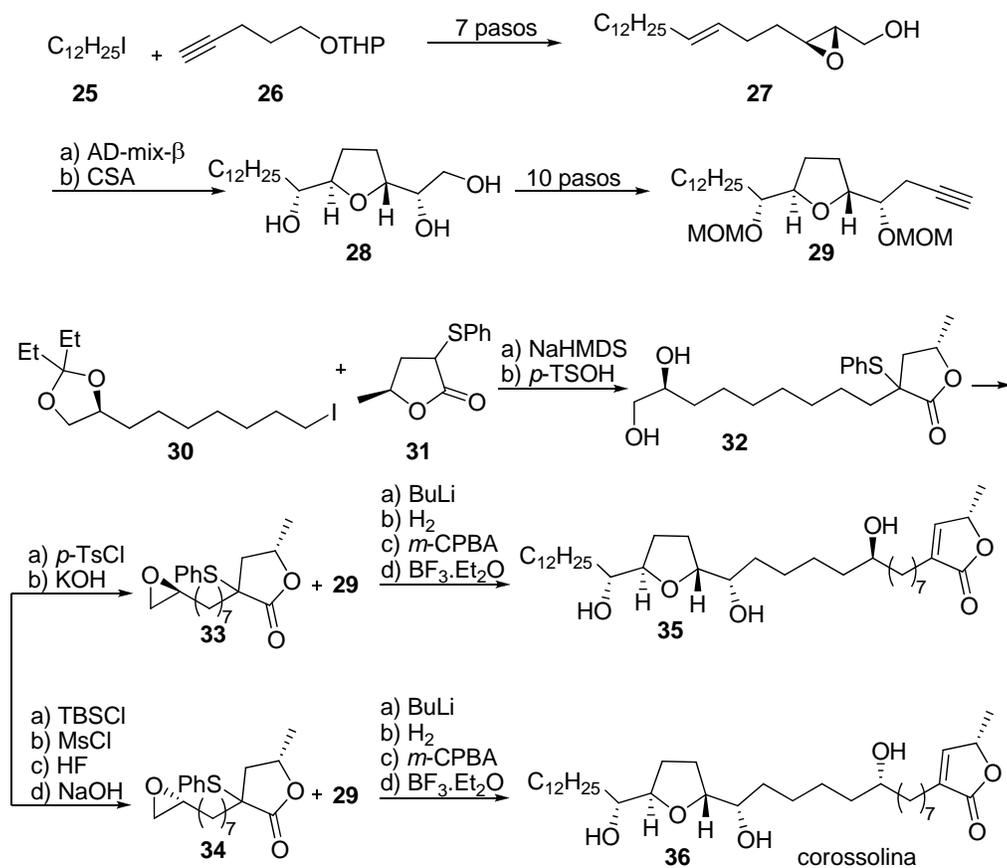


Figura 1.13- Síntesis de corrossolina (Tanaka, 1996)

- Síntesis total de giganterocina A

La giganterocina A es una estructura aislada de *Goniothalamus gigantus* por McLaughlin en 1991,⁶⁵ presentando una interesante citotoxicidad selectiva frente a diferentes líneas tumorales. El grupo de Shi reportó la primera síntesis total de Giganterocina A en el año 2000 utilizando otra estrategia de desplazamiento de epóxido para la síntesis del THF central.⁶⁶ Se partió de 1,4-diclorobuteno, **37**, y tras 4 pasos de reacción incluyendo la introducción de quiralidad en las funciones oxigenadas mediante una dihidroxilación asimétrica de Sharpless, se obtuvo **38**, Figura 1.14. Sobre este compuesto se generó el anillo THF *trans* mediante la metodología de

formación de epóxidos desarrollada por Mukaiyama⁶⁷ bajo catálisis dirigida por cobalto; produciendo el compuesto **39**. Sucesivas transformaciones generan el aldehído **40**, que tras reacción de Wittig con la sal de fosonio **41** y posterior secuencia de reducciones y desprotecciones produce la estructura objetivo **42**.

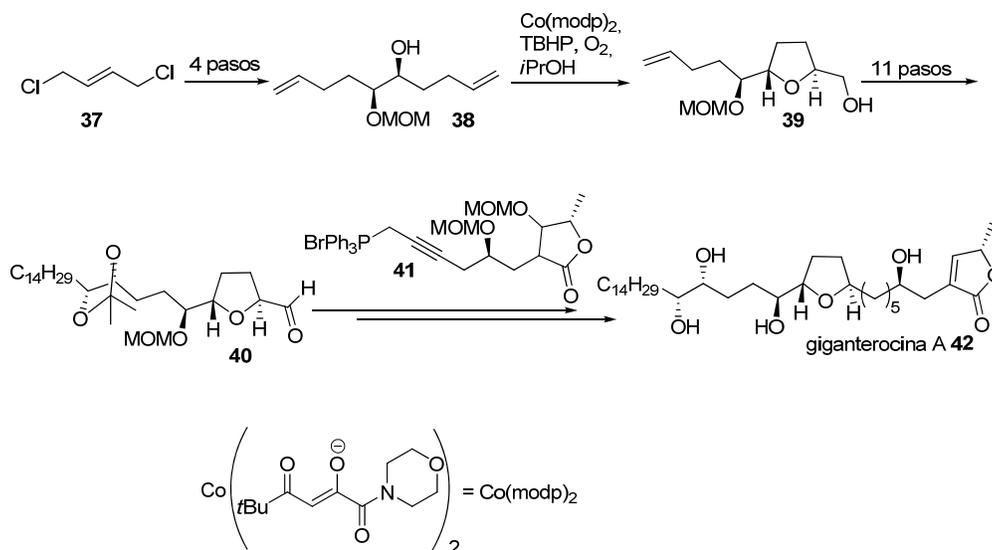


Figura 1.14- Síntesis de Giganterocina A (Shi, 2000)

!
!

- Síntesis total de solamina

La Solamina es una acetogenina mono-THF aislada de semillas de *Annona muricata*.⁶⁸ Una de las síntesis totales se realizó por el grupo de Mioskowski⁶⁹ utilizando catalizadores de rutenio, demostrando esta herramienta su versatilidad incluso para este tipo de estructuras, Figura 1.15. El alcohol alílico **45**, así como el epóxido **48** se obtuvieron partiendo del alcohol propargílico **42**, utilizando rutas similares que involucran reducción selectiva de la función alquino y la formación de epóxidos utilizando la metodología de epoxidación de Sharpless. Con **45** y **48** se sintetizó el esqueleto central de la Solamina por acople por desplazamiento del alcohol **45** sobre el epóxido **48**, catalizado por cobre, dando **49**. El tratamiento de **49** con el catalizador de Grubbs ($\text{RuCl}_2(=\text{C}(\text{H})-\text{Ph})(\text{PCy}_3)(\text{IMes})$), después de la protección del grupo hidroxilo libre, brindó el producto **50**, derivado de la RCM, con altos rendimientos. La hidrogenación del deshidrofurano **50**, cambio de grupos protectores e iodación del alcohol primario produjo la estructura **51**, que se hizo reaccionar con el enolato de la lactona **31** para dar **52**. La secuencia termina tras la oxidación y eliminación del grupo conteniendo azufre, así como la remoción de los grupos protectores para dar la solamina, **53**.

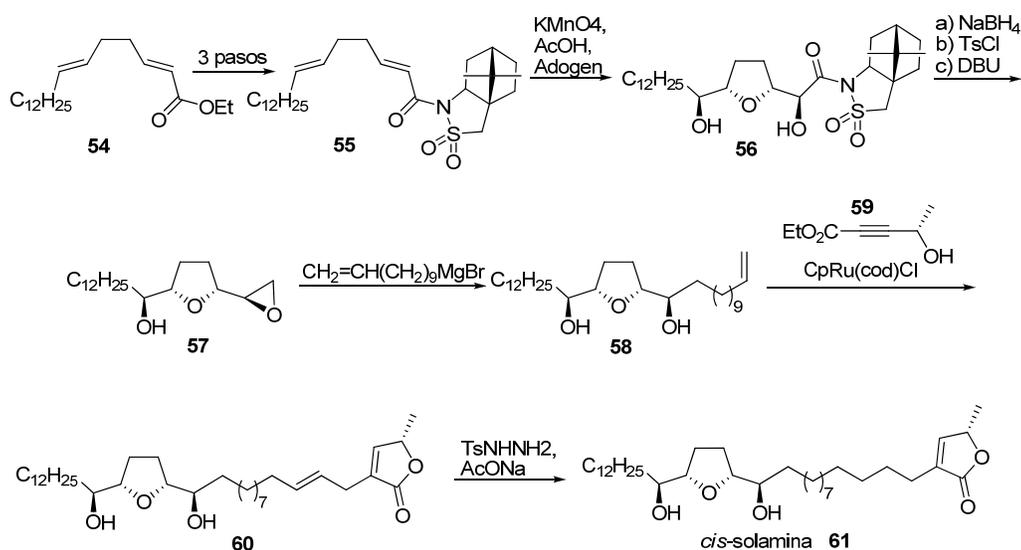


Figura 1.16- Síntesis de *cis*-solamina (Brown, 2004)

Esta aproximación sintética destaca por su elegancia y formación de centros estereogénicos sin utilizar grupos protectores; en la literatura hay un ejemplo similar en la síntesis formal de este mismo compuesto por Donohoe en 2005.⁷² En este reporte la ciclación para la formación del THF se realizó con tetróxido de osmio en cantidades catalíticas dando al precursor **63** con altos rendimientos. En este caso la interacción entre el sistema diol, el tetróxido de osmio y la olefina hacen que reacción se dé sólo por una cara, lo que explica el por qué se obtiene **63** de manera exclusiva, Figura 1.17.

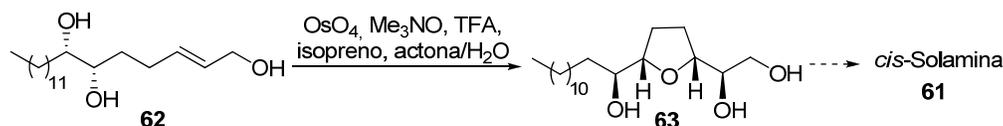


Figura 1.17- Síntesis formal de *cis*-solamina (Donohoe, 2005)

En el año 2006 se registra otra síntesis de la *cis*-Solamina realizada por el grupo de investigación bajo el mando de Stark.⁷³ Constituye otro ejemplo de ciclación oxidativa de manera estereoselectiva como paso clave, en este caso catalizada por tetróxido de rutenio, Figura 1.18. En la ruta sintética parten del (*E,E,E*)-1,5,9-ciclododecatrieno **64** de origen comercial, que sometido a condiciones oxidativas es convertido en el dieno **65**. Tras proteger las funciones hidroxilo se obtiene **66**, que es oxidado en presencia de las especies oxidadas de rutenio generadas *in-situ* para producir el THF **67**. La posterior desimetrización de la mezcla obtenida es realizada por la lipasa Amano AK para dar el triol **68**. En dos pasos a partir de **68** se obtiene rápidamente la estructura central de la acetogenina **69**, la cual se transforma en hemiacetal por reducción con hidruro de isobutilaluminio y reacciona con el iluro derivado de **70** para dar el THF **71**. Finalmente, al igual que otros autores, se introduce el butenólido usando la reacción Alder-eno catalizada por rutenio, y la posterior reducción de los alquenos menos impedidos produce la estructura natural

de la *cis*-solamina. Esta ruta sintética es otro ejemplo del uso de óxidos de metales pesados para la formación de estos sistemas *cis*-THF funcionalizados.

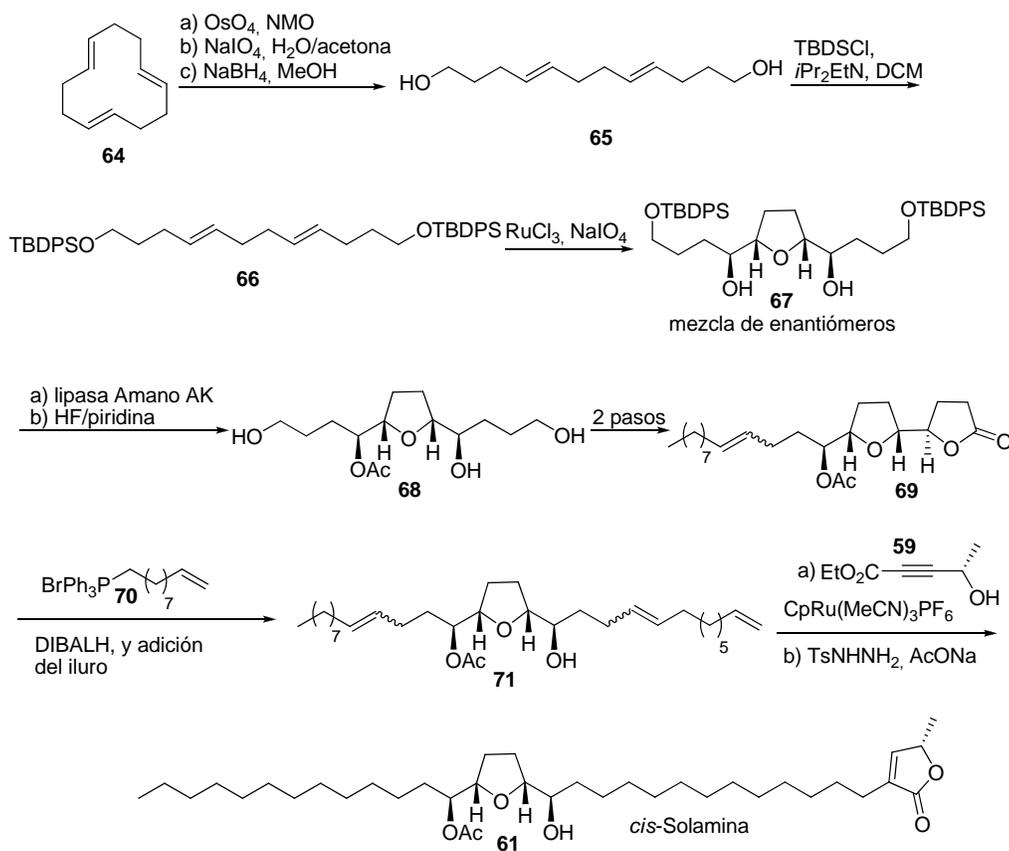


Figura 1.18- Síntesis formal de *cis*-solamina (Stark, 2006)

I.2.2.2.b. Acetogeninas con anillos bis-THF adyacentes

- Síntesis total de parviflorina

La acetogenina bis-THF parviflorina fue aislada por McLaughlin de *Asimina parviflora*⁷⁴ y *Annona bullata*⁷⁵, demostrando tener una alta actividad citotóxica con selectividad para ciertas líneas celulares de tumores sólidos. En 1996 el grupo de Hoye alcanzó la primer síntesis total de este compuesto natural partiendo de 1,5,9-ciclododecatrieno, **64**, como precursor inicial, Figura 1.19. En pocos pasos, que implicaron una ruptura oxidativa, olefinación de Wittig y reducción, se preparó el diol **72**, que presenta una estructura de alcohol bis-állico. Posteriormente se introdujeron cuatro centros quirales por epoxidación asimétrica de Sharpless, para dar **73**. Tras la protección de los hidroxilos terminales se generó el diol con la estereoquímica deseada por medio de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless, y tras una cascada en medio ácido se obtuvo el sistema bis-THF **74**, compuesto con simetría C_2 , que permite una síntesis bidireccional a partir de sus cadenas laterales. Tras cinco pasos de funcionalización en las cadenas laterales se obtuvo **75**, estructura base de la acetogenina. El alcohol propargílico **77**, obtenido de 1,4-bis(5-hexeniloxi)benzeno **76** en 7 pasos, fue convertido en el butenólido **78** tras ser

reducido en presencia de Red-Al, tratamiento con iodo y carbonilación catalizada por paladio. La remoción del resto aromático fue seguida por una oxidación en condiciones de Swern y reacción de Takai para dar el ioduro vinílico terminal **79**.

El acople final entre los fragmentos **75** y **79** se realizó en condiciones catalizadas por paladio dando la estructura insaturada **80**, que se redujo por hidrogenación de Wilkinson y se desprotegió para dar la estructura **81** que se corresponde con la obtenida de fuentes naturales, (+)-parviflorina.

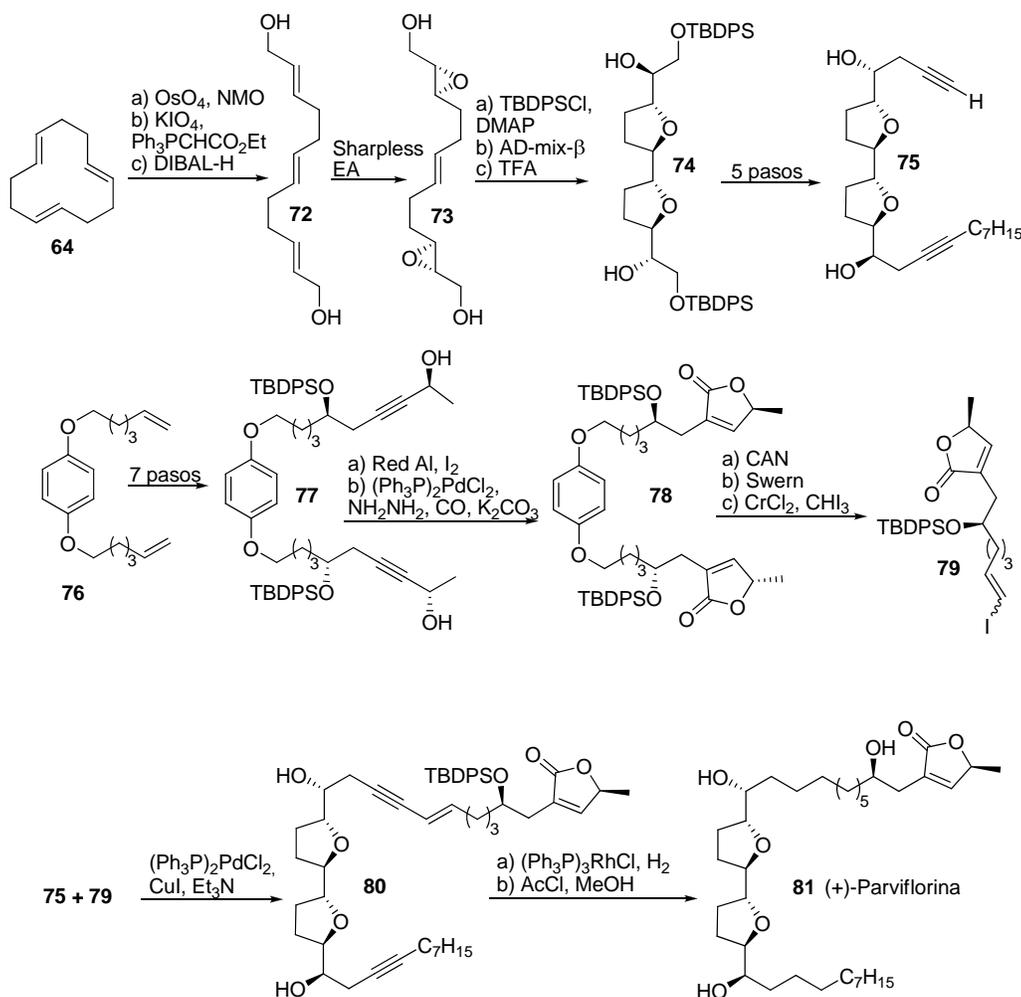


Figura 1.19- Síntesis formal de parviflorina (Hoye, 1996)

- Síntesis total de asimicina

La acetogenina bis-THF asimicina, aislada del árbol pawpaw *Asimina triloba* fue sintetizada por Marshall en 1997 con el uso múltiple de la metodología de Williamson en los sistemas THF centrales.^{76,77}

La síntesis total se reportó a partir de un dialdehído derivado de (*S,S*)-tartrato, **84**, y el estannano **83**, Figura 1.20, los cuales fueron acoplados con InCl_3 dando el doble aducto, diol **85**. Tras la introducción de las funciones tosilato y la desprotección con

floruro de tetrabutilamonio se genera el medio básico para el desplazamiento de Williamson múltiple que genera los anillos THF presentes en **86**. La monotosilación seguida de hidrogenólisis con LiBEt_3H dio el alcohol **87**, sobre el cual se intercambi6 la función hidroxílica por yodo y se acopl6 con el di-vinilcianocuprato de litio para dar la olefina **88**, que se transform6 en el ep6xido **89** en tres pasos. Mediante la adici6n de (*R*)-litio-2-(OTBS)-3-butino como paso clave y manipulaci6n de grupos protectores se produjo el trifluoroacetato **90**, que por carbonilaci6n gener6 el buten6lido **91**. La liberaci6n de los grupos protectores dio la acetogenina **92**, asimicina. La sntesis se basa en reacciones de Williamson para la formaci6n de los THF, carbonilaci6n para la formaci6n del buten6lido y destaca la generaci6n de centros quirales por acoples con estannanos.

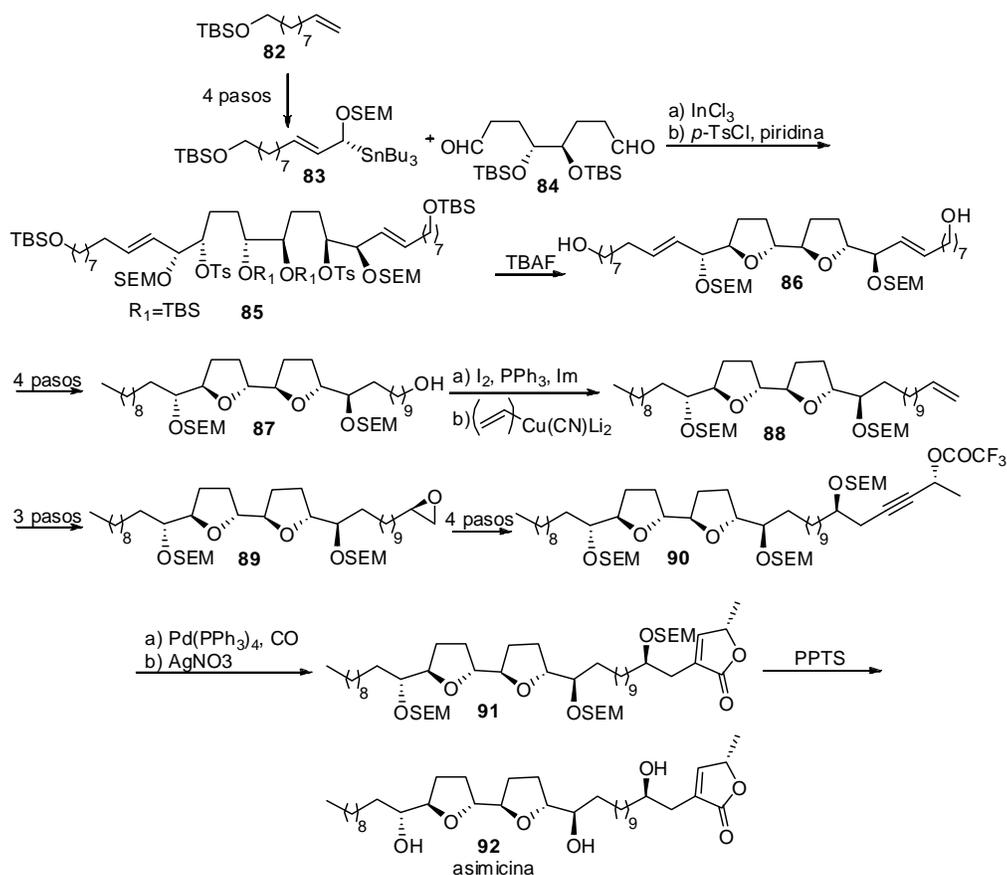


Figura 1.20- Síntesis total de asimicina (Marshall, 1997)

En el año 2005 se report6 la sntesis de asimicina por el grupo de Roush,⁷⁸ que realiz6 el cierre de los THF por medio de dos anulaciones secuenciales [3+2] interviniendo alilsilanos y aldehídos funcionalizados, Figura 1.21. Utilizando el alilsilano funcionalizado **93** y α -benciloxiacetaldehído, **94**, bajo SnCl_4 y control por quelaci6n, se obtuvo el 2,5-*trans*-THF **95**. La remoci6n del grupo bencilo y la posterior oxidaci6n produjo el aldehído **96**. La reacci6n de **96** con el alilsilano funcionalizado **97** dio sistema altamente funcionalizado de bis-THF **98**, con la misma metodología empleada anteriormente y con un alto estereocontrol. La remoci6n de

todos los grupos sililados dio **99** que, siguiendo lo reportado por Marshall, produjo el compuesto natural **92**, asimicina.

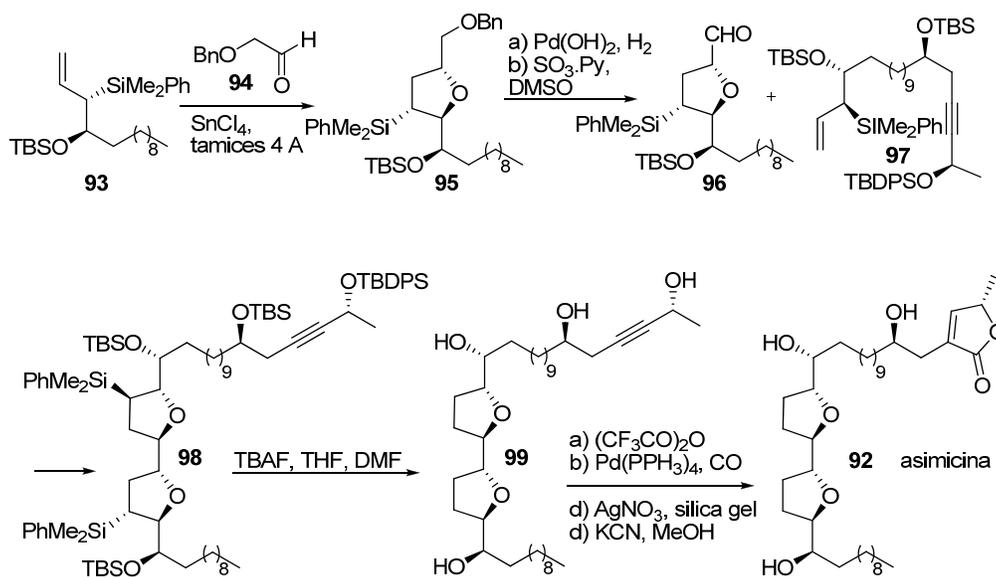


Figura 1.21- Síntesis total de asimicina (Roush, 2005)

- Síntesis total de uvaricina

La uvaricina es una acetogenina especial en términos históricos ya que fue el primer compuesto con un sistema bis-THF adyacente, aislado en el año 1982, de *Uvaria acuminata*.⁷⁹ En 1998 se reportó su primer síntesis total.⁸⁰ La estrategia sintética utilizada, Figura 1.22, consta de la formación de un esqueleto carbonado con todas las funciones oxigenadas debidamente dispuestas, **101**, obtenido tras una secuencia que utilizó reacciones de Wittig y dihidroxilación asimétrica de Sharpless, partiendo del éster de origen comercial **100**. A partir de **101** y mediante la reacción de Williamson se construyeron los anillos THF por desplazamiento múltiple de los mesilatos y se obtuvo el sistema bis-THF **102**. Tras seis pasos de reacción se alcanzó el alquino terminal **103**, que se acopló, en condiciones de Sonogashira, con el ioduro vinílico **104** que contiene la función butenólido final. Tras el acople, la reducción de las insaturaciones y finalmente la oxidación del sulfuro con posterior eliminación térmica produjo el compuesto natural **105**, uvaricina.

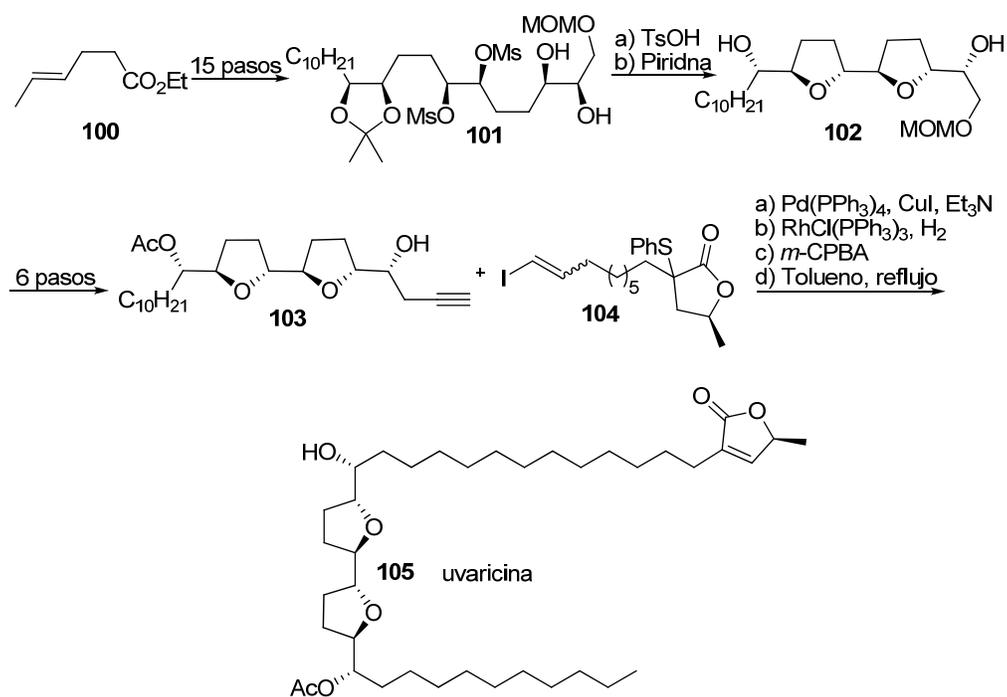


Figura 1.22- Síntesis total de uvaricina (Sinha y Keinan, 1998)

En el año 2001 el grupo de Burke reportó la síntesis de un intermedio de síntesis de la uvaricina.⁸¹ Trabajando sobre el estudio de ciclaciones mediadas por paladio, partiendo del sistema diol **106** y utilizando diversos ligandos para obtener una alta diastereoselectividad en el ataque, se alcanzó la síntesis del fragmento **107**. La fosfina que se utilizó fue (R,R)-DPPBA, con la que se obtuvo una doble ciclación completamente diastereoselectiva, Figura 1.23. La utilización de esta fosfina quiral supone un avance en la formación de sistemas *trans/treo/trans* o *cis/treo/cis* presente en varias acetogeninas con sistemas bis-THF centrales, el estudio de la reacción se comenta en la sección I.2.3.1. La reacción del compuesto **107** con AD-mix- β y posterior aumento en el largo de la cadena lateral brinda el triol conocido **108**, partícipe en la síntesis total de uvaricina.⁸⁰ En comparación con la síntesis de uvaricina reportada por Sinha y Keinan, utilizando la catálisis con paladio se alcanza rápidamente el sistema bis-THF con una excelente diastereoselectividad.

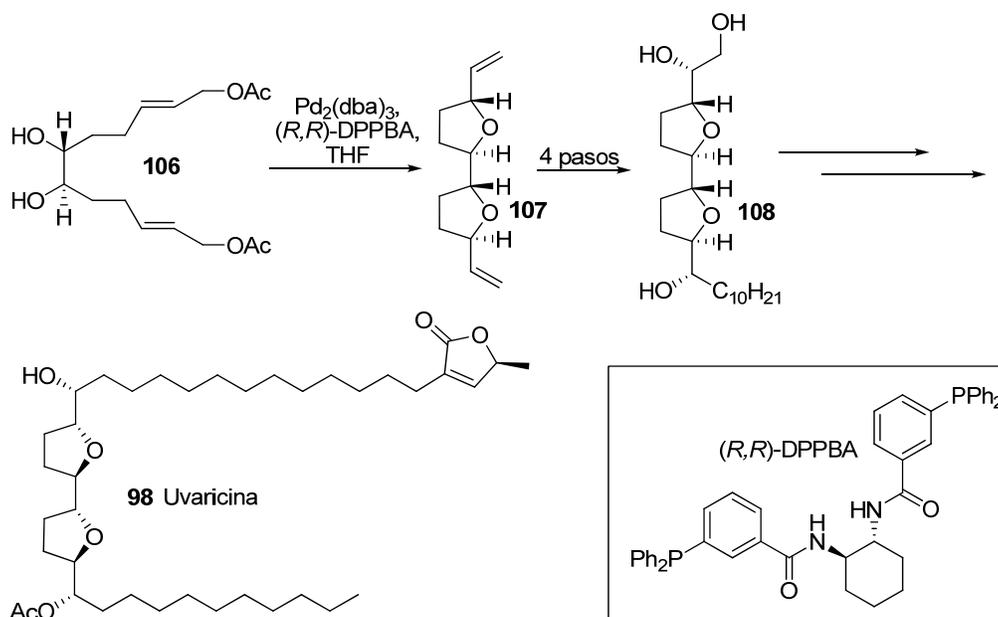


Figura 1.23- Síntesis formal de uvaricina, Burke, 2001

- Síntesis total de rollidecinas C y D

La rollidecina C y la rollidecina D fueron descubiertas en extractos de hojas de *Rollinia mucosa*.⁸² En el año 2001 Sinha y Keinan⁸³ desarrollaron una síntesis total de estos compuestos, Figura 1.24. Se utilizó la reacción de Wittig para el acople entre el iluro resultante de **109** y los aldehídos conteniendo el butenólido y con distintos largos de cadena (**110** y **111**) para cada compuesto final, y se obtuvieron las cadenas insaturadas **112** y **113**. El acetal se removió selectivamente con TMSBr y las estructuras **114** y **115** se ciclaron con $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ReO}_3$ en anhídrido trifluoroacético generando los sistemas bis-THF **116** y **117** con una alta diastereoselectividad. Tras la hidrogenación y desprotección final se alcanzaron las estructuras **118** y **119** que son respectivamente las estructuras de los compuestos naturales rollidecina C y D. En esta síntesis se observa la aplicación de la ciclación mediada por óxidos de alta valencia de metales de transición, Re_2O_7 , reiterada en el paso clave de formación de otros sistemas complejos de bis-THF.

!

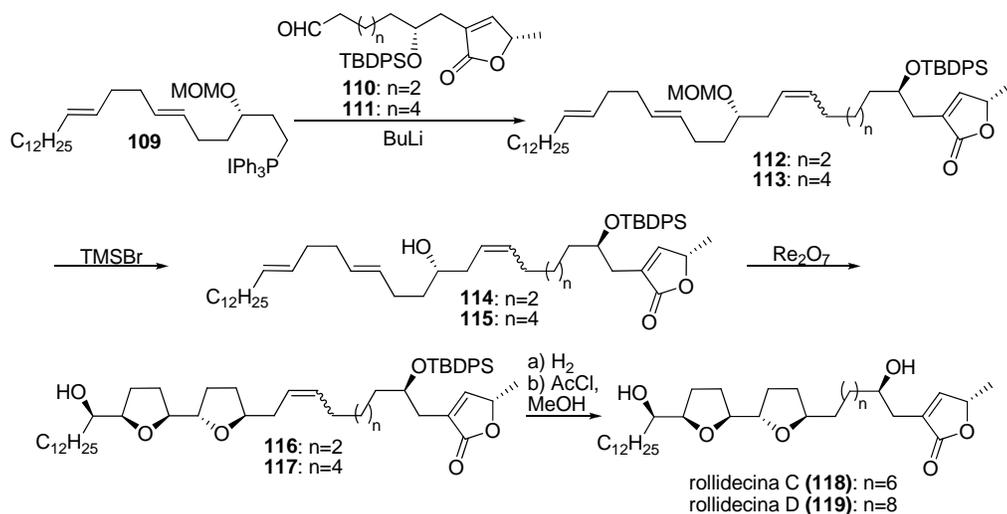


Figura 1.24- Síntesis total de rollidecina C y D (Sinha y Keinan, 2001)

- Síntesis total de membranacina

Otra acetogenina bis-THF, membranacina, fue aislada de las semillas de la fruta del árbol *Rollinia mucosa* en el año 1993.⁸⁴ En 2005 se reportó la síntesis total de este compuesto, por Lee.⁸⁵ La síntesis utilizó como paso clave la formación de los anillos de cinco miembros por medio de ciclaciones radicalarias, dirigidas por sulfóxidos quirales debidamente preparados. El alcance de esta metodología permite la síntesis de anillos *cis* con una alta diastereoselectividad.

El yoduro quiral **120**, Figura 1.25, se cicló dando el *cis*-THF **121** en condiciones de reacción promovidas por hidruro de tributilestano en presencia de trietilborano, con una excelente diastereoselectividad (99:1). Posteriormente se preparó el sistema para la segunda ciclación en seis pasos de reacción que constaron de un rearrreglo de Pummerer, introducción de una cadena carbonada de manera estereoselectiva con organoestannanos, iodación e introducción del auxiliar quiral sulfóxido. La formación del segundo anillo se realizó de la misma manera y con excelente rendimiento y diastereoselectividad, donde se alcanzó el bis-THF **123**. Al alcanzar este punto la secuencia continuó con la extensión de la cadena lateral en un extremo y la formación de un sistema vinílico terminal, estructura **124**, que sirve para el acople por metátesis de olefinas, mediado por el catalizador de Grubbs de segunda generación, con el resto γ -lactónico **125**. En pasos subsiguientes de hidrogenación y eliminación del grupo sulfuro se alcanzó la estructura natural correspondiente a la (+)-membranacina, **126**.

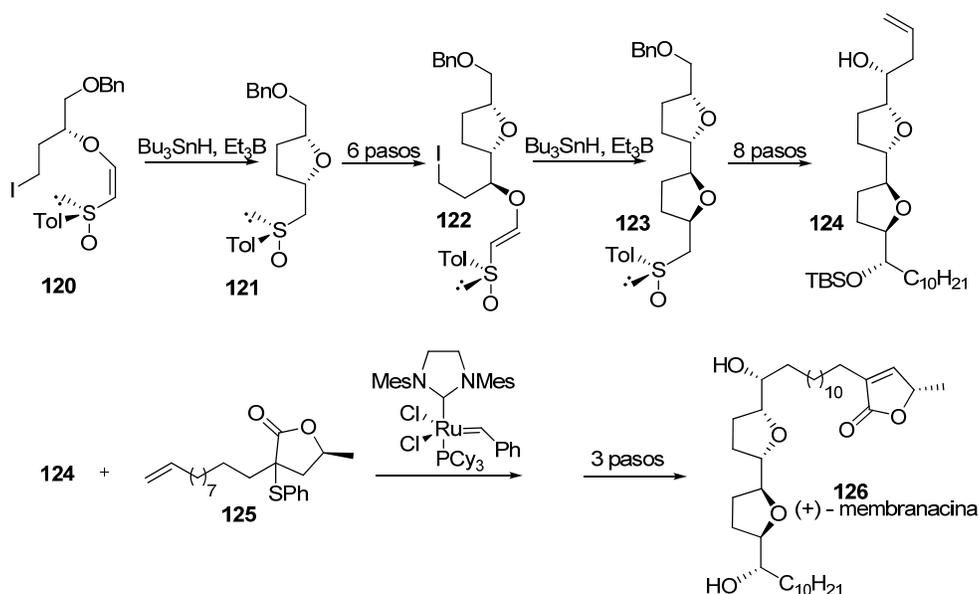


Figura 1.25- Síntesis formal de membranacina (Lee, 2005)

- Síntesis de trilobacina

La acetogenina trilobacina, aislada del tallo de *Asimina triloba*, fue la primera en ser aislada con un sistema bis-THF adyacente con una configuración *treo-trans-eritro-cis-treo*.⁸⁶

En el año 1996 fue reportada la síntesis total de este compuesto, por Sinha.⁸⁷ Años más tarde se reportó la síntesis formal de Trilobacina por parte del grupo de Mootoo,⁸⁸ que tenía como novedad la introducción de la halociclación para la formación de sistemas THF presentes en estos compuestos.

Mootoo partió del dialdehído **127**, obtenido de la ruptura oxidativa de 2,5-ciclooctadieno, Figura 1.26, se alcanzó los alcoholes alílicos **128**, por alilación de los aldehídos con el reactivo de Grignard correspondiente. La estructura poliénica **129** se sintetizó por medio de un rearrreglo térmico de tipo Claisen usando ortoacetato de etilo y posterior reducción con hidruro de isobutilaluminio. La introducción de la quiralidad en este sistema se realizó por medio de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless y se protegieron los dioles para generar **130** como producto mayoritario. La iodoeterificación se obtuvo con los grupos acetónidos presentes para favorecer la diastereoselectividad, en presencia de $\text{I}^+(\text{colidina})_2\text{ClO}_4$, obteniendo el compuesto deseado, **131**, con buen rendimiento y completa diastereoselectividad. La secuencia continuó con oxidación del alcohol a aldehído para formar el alqueno **132** por olefinación de Wittig. El segundo anillo tetrahidrofuránico se obtuvo por desprotección de los acetales y desplazamiento del ioduro por el hidroxilo activado mediante el óxido de dibutilestaño, dando el bis-THF **133**. La hidrogenación posterior de **133** dio el compuesto conocido proveniente del reporte del grupo de Sinha en la síntesis de la trilobacina del año 1996.⁸⁷ La estructura natural se completa luego de seis pasos de reacción dando finalmente la trilobacina **136**. La síntesis de este sistema se destaca por la utilización de dos metodologías: iodoeterificación y desplazamiento de Williamson, en pocos pasos de síntesis.

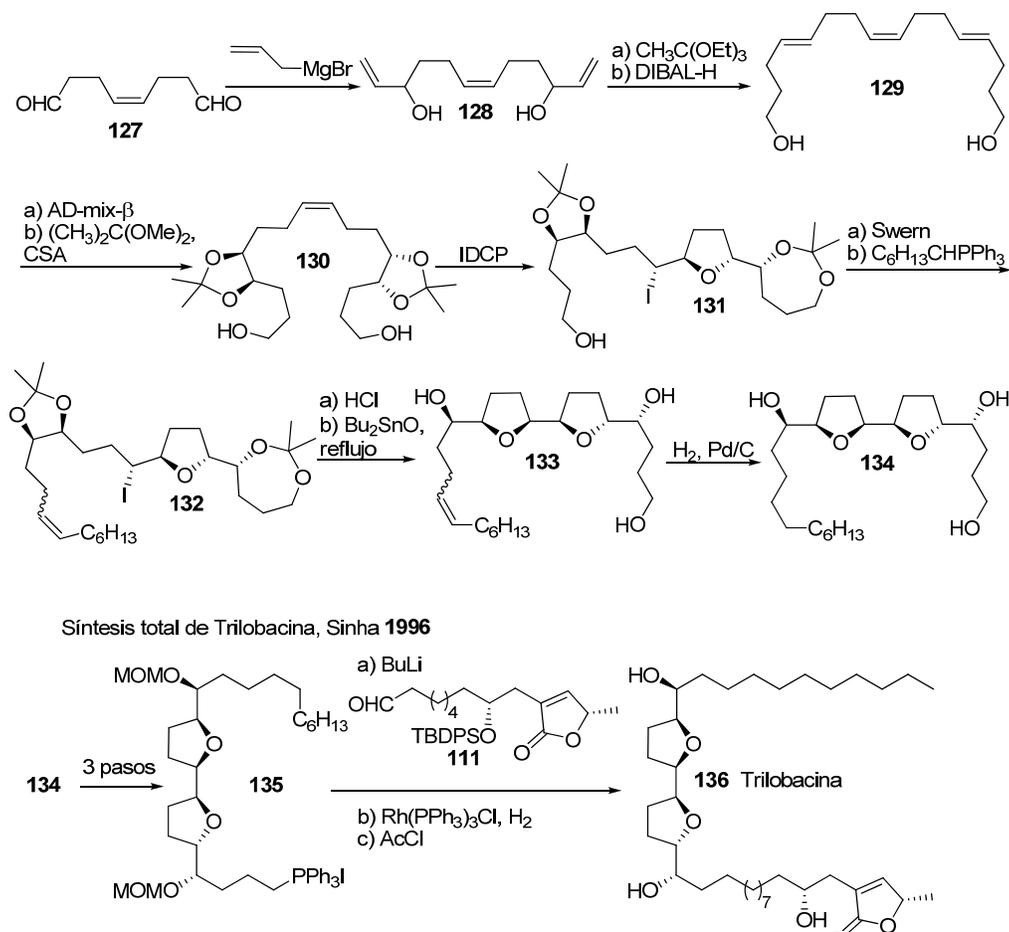


Figura 1.26- Síntesis de trilobacina (Sinha, 1996 y Mootoo, 2002)

I.2.2.2.c. Acetogeninas con anillos tris-THF adyacentes

- Síntesis total de (17*S*, 18*S*)-goniocina

La goniocina, **137**, fue aislada de *Goniobalamus giganteus* en 1994,⁸⁹ siendo la primera acetogenina con tres anillos THF adyacentes, inaugurando una nueva subclase de acetogeninas, Figura 1.27. La estructura propuesta para goniocina, **137**, se basó en los desplazamientos de ¹H RMN, ¹³C RMN y la espectroscopia de masas. En el año 1997 Sinha reportó que los sistemas *trans*-4,8,12-trien-1-ol reaccionaban con especies de renio (VII) generando un solo isómero de tris-THF⁹⁰, y se trabajó en la síntesis del compuesto natural, goniocina. Sorpresivamente, cuando se preparó el alcohol funcionalizado **139** y se llevó a cabo la reacción se observó la formación del producto tris-THF *trans-treo-cis-treo-cis-treo* en vez del deseado *trans-treo-trans-treo-trans-treo*. De esta manera, utilizando CF₃CO₂ReO₃ con anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto **140**, que con posterior iodación y formación de sal de fosfonio, **141**, fue acoplado con el aldehído **142** para dar el alqueno **143**. Finalmente, una secuencia de hidrogenación y desprotección produjo la acetogenina no natural (17*S*, 18*S*)-goniocina, **144**!

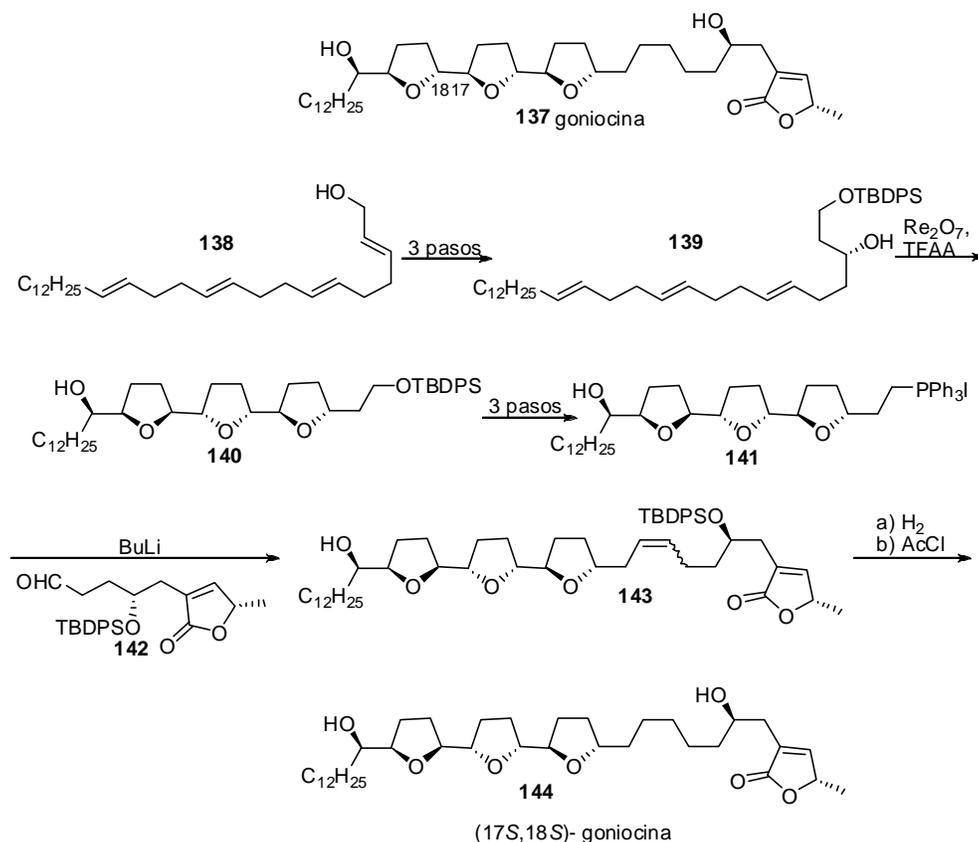


Figura 1.27. Síntesis de (17*S*, 18*S*)-goniocina (Sinha, 1997)

- Síntesis total de goniocina

En el año 1998 el grupo de Sinha y Keinan logró la síntesis total de goniocina y un derivado sintético, Figura 1.28.⁹¹ Utilizando la ciclación oxidativa del análogo protegido **145** en $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{ReO}_3$ y lutidina, lograron la síntesis de un anillo tetrahydrofuránico *trans* que luego de la protección dio **146**. La segunda tanda de ciclaciones se realizó con la reacción de Williamson múltiple, utilizando sobre **146** la dihidroxilación de Sharpless y mesilación para producir el dimesilato **147**, el cual tras la desprotección del acetónido y los grupos sililéteres, y calentando el sistema en piridina, produjo el producto deseado *trans*-tris-THF, **148**. La cadena lateral conteniendo el butenólido fue formada por olefinación de Wittig con el aldehído **142** para dar el alqueno **150**. Posterior hidrogenación selectiva y remoción de los grupos protectores generan el producto final que corresponde a la estructura natural de goniocina, **137**. También los autores sintetizaron el derivado sintético ciclogoniodenina T, **151**, obtenido a partir del enantiómero de **145** y siguiendo el mismo procedimiento de síntesis. La comparación de los espectros de los derivados de Mosher de las dos estructuras sintetizadas con respecto a la obtenida por extracción de la fuente natural confirma la estructura de la goniocina inicialmente propuesta.

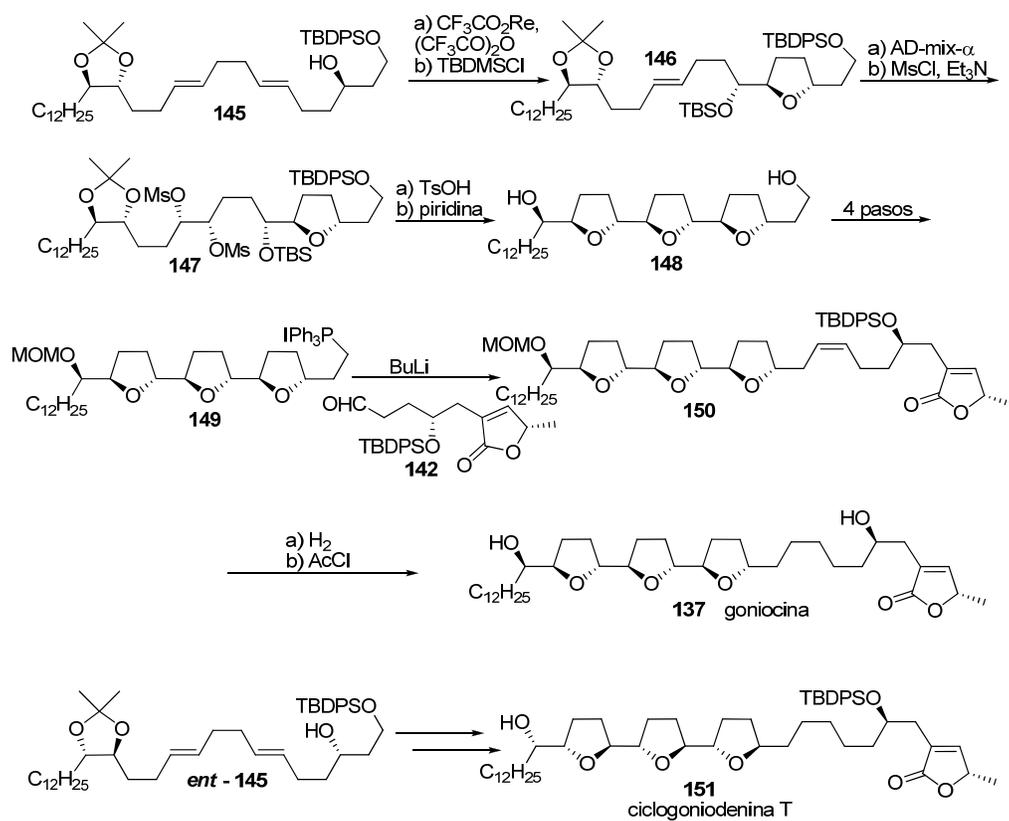


Figura 1.28- Síntesis total de goniocina y ciclogoniodenina T (Sinha y Keinan, 1998)

I.2.3. Anillos tetrahidrofuránicos

I.2.3.1. Síntesis estereoselectiva de anillos THFs

Existen diferentes metodologías de síntesis de anillos THFs,⁹²⁻⁹⁴ las cuales pueden clasificarse según el procedimiento utilizado para formar la nueva estructura cíclica, Figura 1.29, estas son:

a) Métodos oxidativos, oxidación catalizada por KMnO_4 , RuO_4 , OsO_4 , titanio (II), vanadio (V), cobalto (II), renio (VII)

b) Adición y reducción de γ -lactonas utilizando NaBH_3CN , Et_3SiH e hidrogenación catalítica.

c) Desplazamiento de epóxidos por funciones hidroxílicas en medio ácido.

d) Ciclación de 1,4-dioles, ciclodeshidratación de catalizadas por FeCl_3 y $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, desplazamiento por metodología de Williamson.

e) Substitución nucleofílica de γ -lactoles, sustitución con nucleófilos catalizados por ácidos de Lewis.

f) Preparación de anillos THF 2,5-disustituídos mediante metátesis de olefinas.

g) Ciclaciones mediadas por radicales utilizando β -alcoxiacrilatos, cetonas, β -alcoxivinílicas, sulfóxidos β -alcoxivinílicos, sulfonas β -alcoxivinílicas como aceptores de radicales.

h) Ciclación de γ -hidroxiacrilatos en medio básico por adición de Michael.

i) Ciclaciones electrófilas de 3-butenilcarbinolos con iodo, mercurio, selenio, titanio; ciclación de sistemas alílicos por paladio, oro y condiciones en medio ácido;

En esta tesis se han desarrollado las metodologías de tipo i que involucran ciclaciones electrófilas. Debido a ello estas serán los únicos procedimientos a desarrollar a continuación.

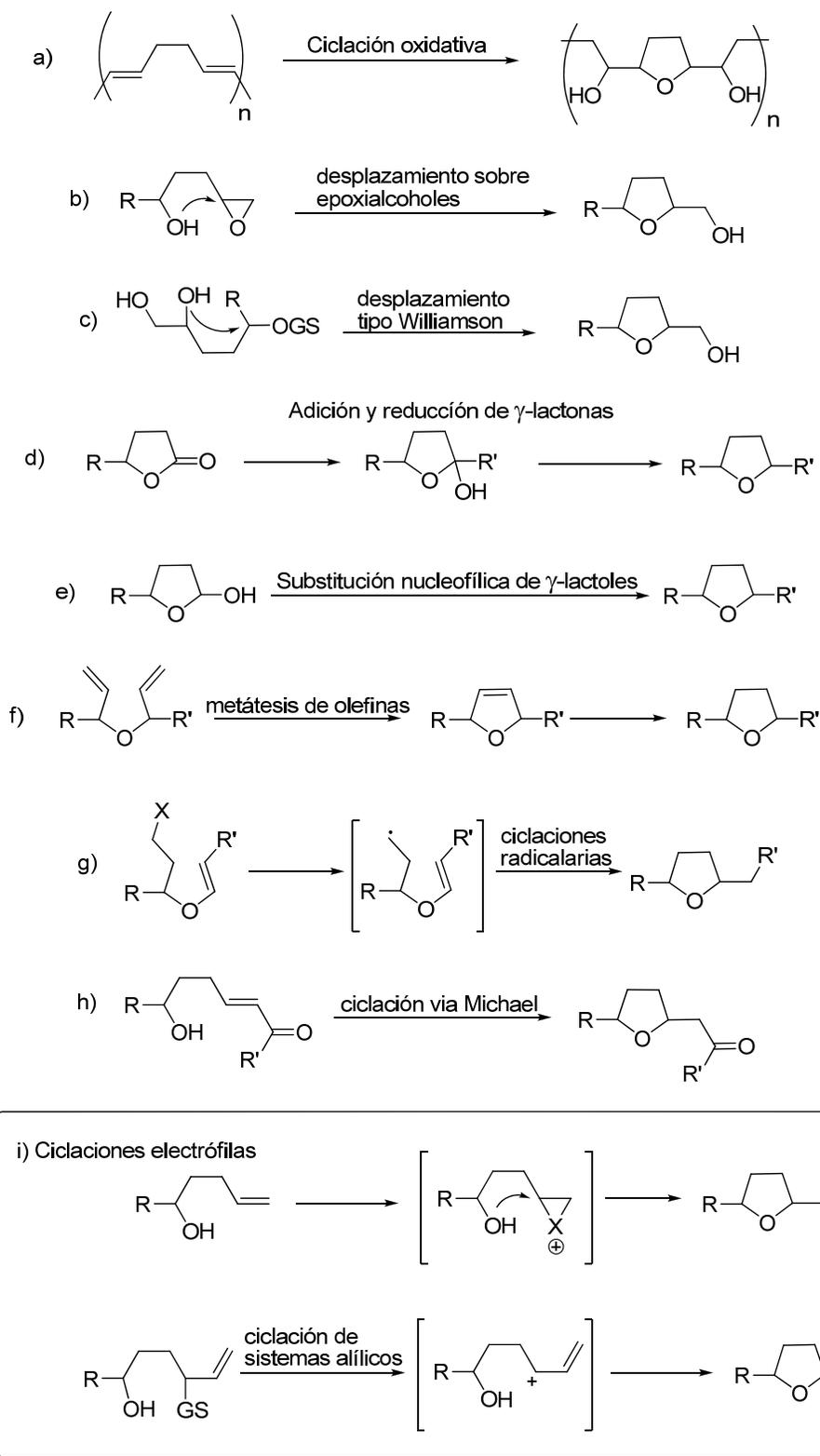


Figura 1.29-Clasificación de metodologías de formación de THF

I.2.3.1.a. Ciclaciones electrófilas de 3-butenilcarbinoles

• Haloeterificaciones

Estudiada en la década de los 80' por Bartlett,⁹⁵ las haloeterificaciones es una metodología simple y conveniente para alcanzar estructuras tetrahidrofuránicas 2,5-disustituídas de tipo **153** a partir de 3-butenilcarbinoles. En ella se utilizan I₂, Br₂, NIS, NBS Como agentes dadores de halogenonio en presencia de una base como NaHCO₃, Figura 1.30.

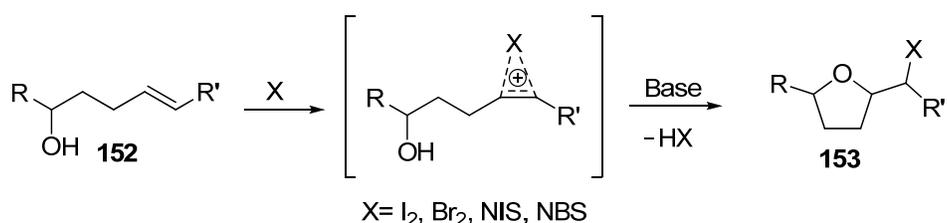


Figura 1.30-Formación de THFs por halociclación a partir de 3-butenilcarbinoles

Bartlett y colaboradores en el año 1981,⁹⁵ estudiaron los sistemas 3-butenilcarbinoles con el hidroxilo libre y protegido como éter encontrando que la presencia de grupos protectores afectaban la diastereoselectividad de la ciclación. Para el hidroxilo libre la selectividad para los productos *trans* **156**, Tabla 1.2, y cuando estaban protegidos se obtenía mayor selectividad hacia el compuesto *cis* **155**, mostrando una dependencia con la voluminosidad del éter de partida. De esta forma los éteres de 2,6-diclorobencilo y *tert*-butilo son los que producen los resultados más destacados en cuanto a la diastereoselectividad.

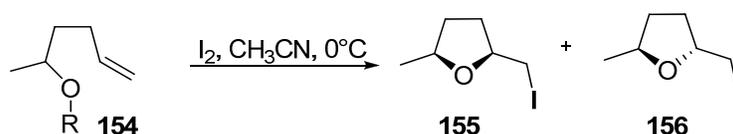


Tabla 1.2- Ciclaciones por iodoeterificación (Bartlett, 1981)

Entrada	R	155/156	Rendimiento
1	H	1/2	66 %
2	metilo	1/2	15%
3	bencilo	2/1	60%
4	2,6-diclorobencilo	21/1	63%
5	<i>tert</i> -butilo	28/1	91%

En 1985, Freeman y colaboradores⁹⁶ encontraron que la estereoquímica del doble enlace tenía influencia en la regio- y estereoselectividad de la reacción. Usando sistemas derivados de azúcares, Figura 1.31, se comprobó que la ciclación del isómero *Z* del éster **157** produce el anillo **158** exclusivamente. Para el isómero *E*, **159**, la reacción sólo produce el anillo **160**. Utilizando las mismas condiciones de reacción para el alcohol derivado, **161**, se obtiene una mezcla de **162** (*cis*) y **163** (*trans*) con

pobre diastereoselectividad (60:40), sin embargo para el isómero *E*, **164**, sólo se observa el producto de apertura 6-endo dando el anillo de 6 miembros **165**. La falta de control estereoquímico en esta reacción la ha relegado a un segundo plano para la formación de anillos tetrahidrofuránicos.

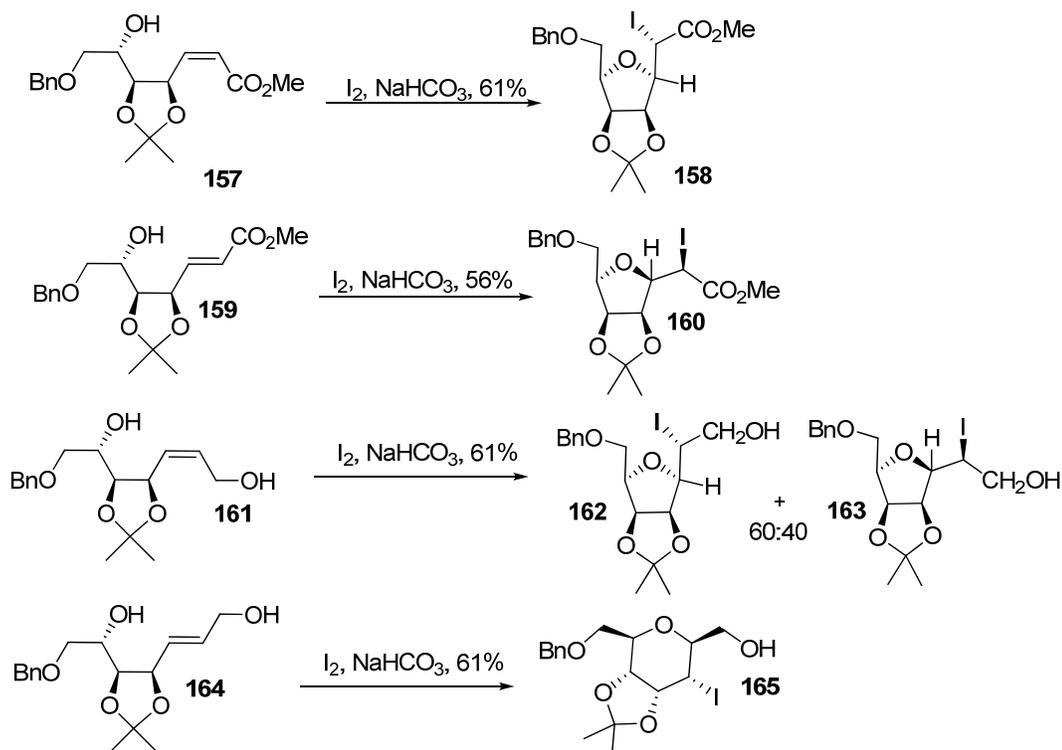


Figura 1.31- Ciclación de derivados de azúcares por iodoeterificación (Freeman, 1985)

Por otra parte, Mootoo y colaboradores^{101,102} han realizado este tipo de ciclaciones en sistemas de dioles protegidos con grupos isopropilideno, generando estructuras tetrahidrofuránicas con una alta diastereoselectividad *trans*, debido al efecto estérico del grupo protector que desfavorece la formación del isómero *cis*, Figura 1.32.^{97,98} Esta información es complementaria a la observada por Bartlett, ya que con ambas metodologías se alcanzan selectivamente los isómeros *trans* y *cis*.

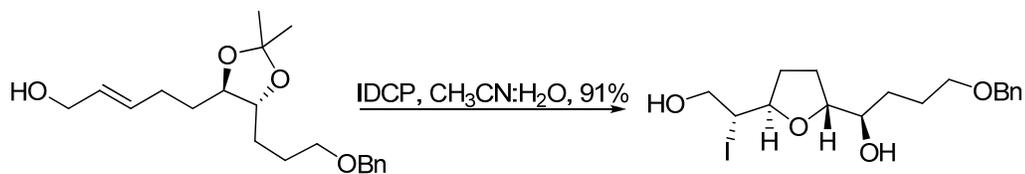


Figura 1.32- Haloeterificación dirigida por grupo isopropilideno en sistemas diol (Mootoo, 1998)

Dentro del reciente interés por el uso de reacciones organocatalizadas, Lee y colaboradores⁹⁹ han intentado el uso de L-prolina para inducir diastereoselectividad en los productos finales, tanto en condiciones de reacción básicas como ácidas. Los resultados presentados en la Tabla 1.3, muestran buenos rendimientos, tanto para

iodociclaciones como para bromociclaciones, sin embargo la diastereoselectividad no se ha podido racionalizar, llegando en algún caso a 94:6 *trans:cis*, no encontrando diferencias entre bromo y iodo.

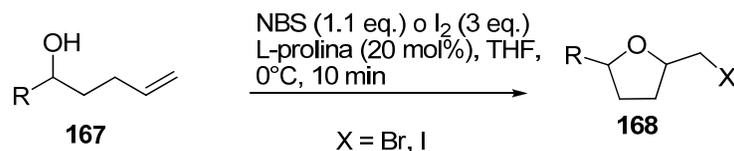


Tabla 1.3. Ciclaciones por haloeterificación organocatalizadas (Lee, 2007)

Entrada	R	L-prolina-NBS Rend.% (<i>cis:trans</i>)	L-prolina-I ₂ Rend.% (<i>cis:trans</i>)
1		98% (24:66)	97% (30:70)
2		94% (30:70)	83% (34:66)
3		94% (6:94)	96% (25:75)
4		99% (35:65)	99% (30:70)
5		99% (28:72)	93% (23:77)
6		98% (27:73)	99% (24:76)
7		98% (24:76)	92% (51:49)
8		94% (30:70)	76% (36:64)
9		94% (30:70)	61% (39:61)
10		86% (26:74)	88% (45:55)
11		99% (27:73)	98% (22:78)
12		95% (31:69)	90% (44:56)

• Mercurociclaciones

Las mercurociclaciones es una metodología menos utilizada que las haloeterificaciones, esto se debe a los problemas inherentes a la utilización del metal pesado y a las escasas ventajas que existen en cuanto a diastereoselectividad para la formación de anillos, Figura 1.33.

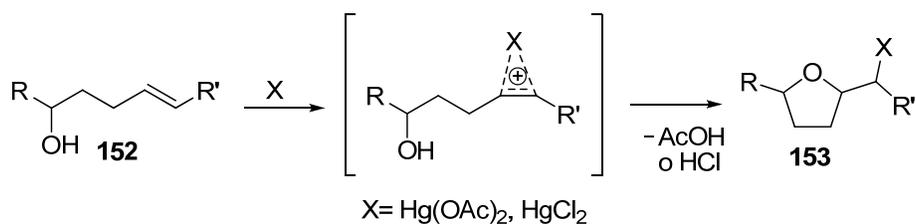


Figura 1.33- Formación de THFs por mercurociclación a partir de 3-butenilcarbinoles

En 1981, Amouroux y colaboradores¹⁰⁰ lograron sintetizar sistemas bis-THF utilizando la mercurociclación para la formación del segundo anillo a partir de estructuras del tipo **169**, Figura 1.34. Utilizando Hg(OAc)₂ se logró una diastereoselectividad de 90:10 a favor del isómero *trans* **170**. En este reporte se ensayó también la ciclación sobre el epímero en el hidroxilo de **169** y se observó el mismo comportamiento hacia el compuesto *trans*.

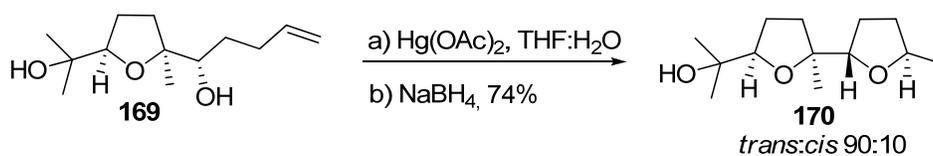


Figura 1.34- Formación de bis-THFs por mercurociclación (Amouroux, 1981)

Asimismo, en el año 2002, Fraser y colaboradores¹⁰¹ obtuvieron el (+)-ácido nonáctico y su epímero utilizando esta metodología, partiendo de hidroxi-Z-alquenos, **171** y **173**, conteniendo una alcanforsultama como auxiliar quiral. Cuando el hidroxi-Z-alqueno **171** fue sometido a condiciones de ciclación en presencia de Hg(OAc)₂ en diclorometano, se formaron los anillos tetrahidrofuranicos en una relación diastereomérica 9:91, siendo el mayoritario el anillo *cis* **172**. Para las mismas condiciones de reacción y partiendo del epímero **173** se obtuvo una relación diastereomérica de 84:16, siendo en este caso el anillo *trans* **174** el mayoritario, Figura 1.35.

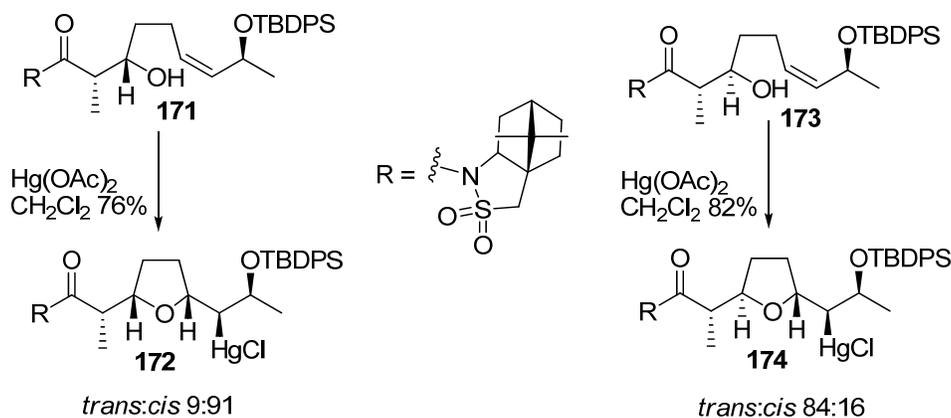


Figura 1.35- Formación de THFs por ciclomercuriación (Fraser, 2002)

Como conclusión de este trabajo el autor indica que la causa de la diastereoselectividad observada puede depender de la relación *eritro/trans* del material de partida. Una racionalización alternativa para la relación observada para el caso de la ciclación de **174**, puede estar dada por una probable interacción desfavorable pseudo-axial de carácter estérico, entre la sultama de la cadena lateral y la especie mercurial intermedia.

Otro ejemplo de ciclación diastereoselectiva con mercurio fue reportado por Mohapatra y colaboradores en el año 2006,¹⁰² en la síntesis de mucoxina. Partiendo de D-glucosa se preparó un compuesto 3-butenil carbinol, **175**, que en presencia de HgCl₂ en agua a temperatura ambiente generó una mezcla de anillos *cis:trans* (75:25), **176:177**, Figura 1.36. Cuando la reacción se realizó en condiciones anhidras en THF como disolvente la diastereoselectividad cambió de tal forma que no se observó el producto *cis*, siendo el THF **177** el único producto de la reacción, con un excelente rendimiento. Tal cambio drástico en la formación de los productos se atribuyó a una interacción favorable entre el éter bencílico y la especie electrofílica favoreciendo el ataque del hidroxilo vecino. Cuando la función bencílica fue removida y la reacción se realizó en diclorometano, se observó nuevamente la formación mayoritaria del compuesto *trans* pero no con tan alta diastereoselectividad.

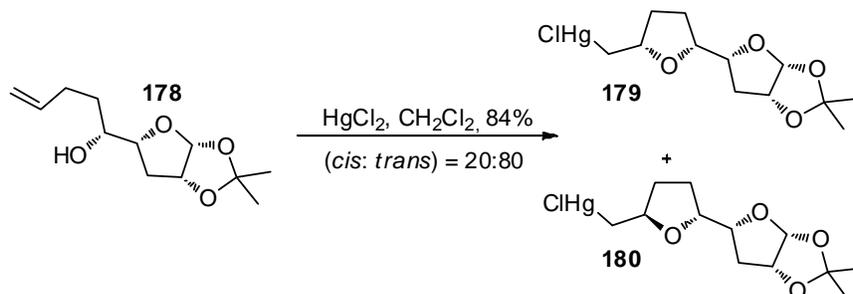
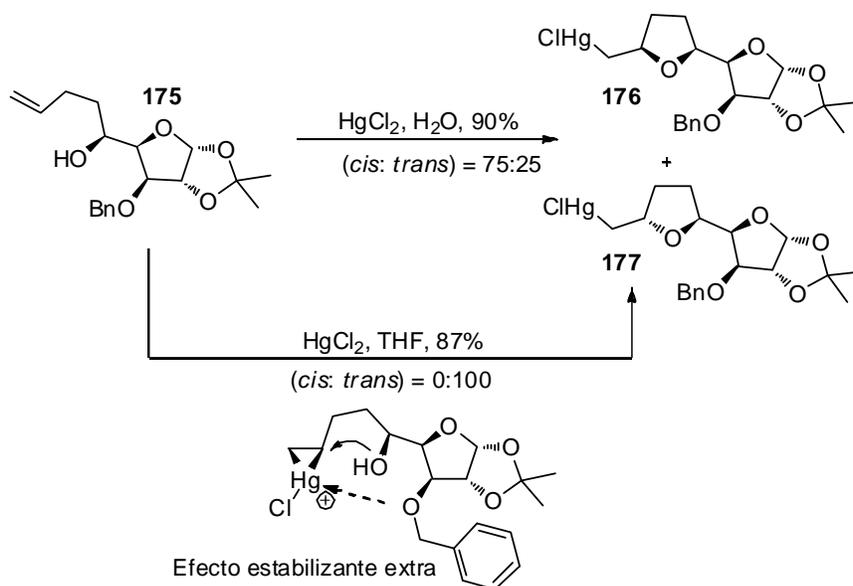


Figura 1.36- Formación de THFs por ciclomercuriación (Mohapatra, 2006)

- Selenociclaciones

Las selenociclaciones son otra metodología de síntesis de anillos THF, compartiendo la reactividad descrita para los ejemplos anteriores, Figura 1.38, aunque su uso es mucho menos frecuente.

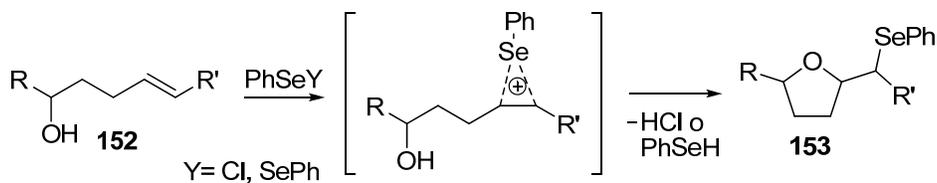


Figura 1.37- Formación de THFs por selenociclación

Los 3-butenil carbinolos como **181** pueden ser tratados con PhSeCl a -78°C en THF para dar los selenoderivados **182** y **183**, los compuestos *trans* y *cis* correspondientes, en una relación 40:60 y rendimiento moderado. Lo interesante se observa al agregar K_2CO_3 , ya que el compuesto *cis* se ve favorecido ampliamente hasta alcanzar una diastereoselectividad opuesta de 85:15, Tabla 1.4.¹⁰³

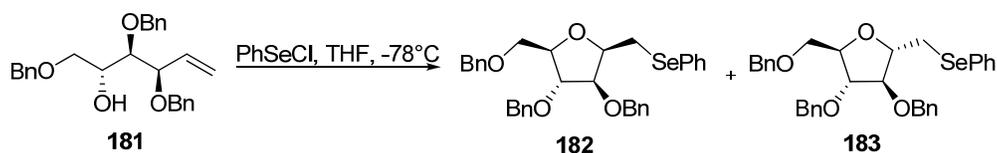


Tabla 1.4- Ciclaciones por selenoeterificación (Freeman, 1987)

Entrada	Condiciones	Rendimiento	Relación 182:183
1	PhSeCl	46 %	40:60
2	PhSeCl, K_2CO_3	48 %	85:15

En 1991 Vukicevic¹⁰⁴ utilizó difenilselenuro como reactivo, la diastereoselectividad obtenida en un sistema simple como el alcohol **182** mostró cierta preferencia por la formación del anillo *trans* **184** en una relación 25:75 (*cis:trans*), con un rendimiento moderado, Figura 1.38.

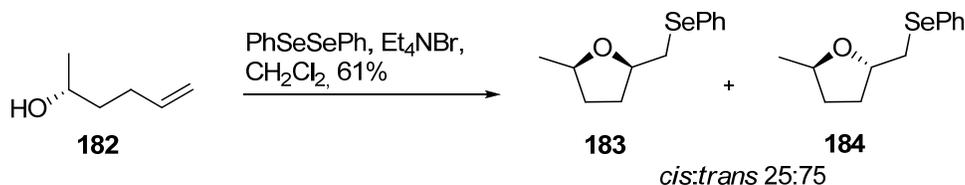


Figura 1.38- Ciclaciones por selenoeterificación (Vukicevic, 1991)

- Titanociclaciones

En el año 1996, Hosomi y colaboradores¹⁰⁵ estudiaron la ciclación de alcoholes con un grupo silano del tipo **185**, pretendían acceder a anillos THF 2,5-disustituídos por

ciclación catalizada por titanio. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.5, para los estudios realizados se obtuvo el anillo *trans* **186** mayoritariamente con rendimientos moderados a muy buenos y diastereoselectividades muy buenas para todos los casos. Se puede ver que el uso de TiCl_4 en cantidades catalíticas (5% mol.) promueve la desprotonación y coordinación del oxígeno del hidroxilo con titanio. El protón liberado es captado luego por la olefina generando el centro electrófilo de la ciclación. Los autores argumentan que la alta diastereoselectividad *trans* es debido a que en intermedio de reacción no se genera repulsión entre el grupo silano y el oxígeno coordinado al titanio. Esta repulsión está presente en el intermedio que genera el anillo *cis* por lo cual se observa la menor proporción de los compuestos **187**.

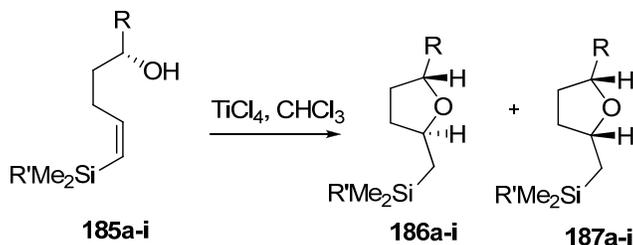


Tabla 1.5- Ciclaciones por titanociclación (Hosomi, 1996)

Entrada	Reactivo		TiCl_4 , TA	
	R	R'	Rend. 186-187	Rel. 186:187
1	Ph	Me	88%	86:14
2	C_6H_{13}	Me	86%	82:18
3	<i>i</i> -Pr	Me	73%	87:13
4	Ph	Ph	89%	90:10
5	C_6H_{13}	Ph	89%	86:14
6	<i>i</i> -Pr	Ph	92%	92:8
7	Ph	H	84%	96:4
8	C_6H_{13}	H	82%	91:9
9	<i>i</i> -Pr	H	68%	93:7

I.2.3.1.b. Ciclaciones electrófilas de sistemas alílicos

- Aureociclaciones

Un área de estudio que ha tenido mucho desarrollo en nuevas reacciones es la química del oro. En el año 2008, Aponick y colaboradores¹⁰⁶ desarrollaron ciclaciones de anillos de cinco y seis miembros utilizando la aureociclación como metodología.

Partiendo de alcoholes alílicos del tipo **188** se estudió la reacción de ciclación con $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgOTf}$ como catalizador observándose que se lograba ciclar utilizando apenas sólo un 1% del catalizador con respecto a otras metodologías que se utilizan entre 5% y 10%, Figura 1.39. En el estudio se observó la formación del isómero *cis* **186** de manera mayoritaria frente a **189** (5:1) a temperatura ambiente. Este resultado fue optimizado al trabajar a -50°C , aumentando la diastereoselectividad.

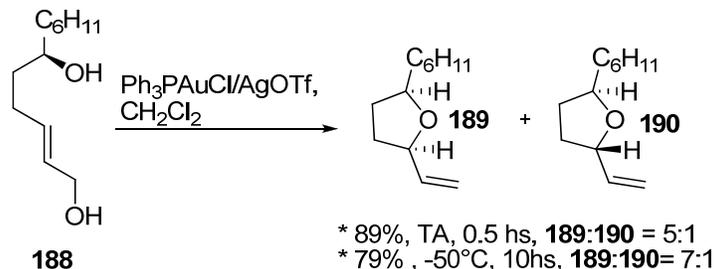


Figura 1.39- Ciclaciones catalizadas por oro (Aponick, 2008)

- **Ciclaciones mediadas por paladio**

En los últimos años se ha trabajado mucho con la química del paladio en diferentes tipos de reacciones, y las ciclaciones para la formación de sistemas tetrahydrofuránicos con alta diastereoselectividad no han quedado por fuera de la investigación.

En el año 2000, Rein y colaboradores^{107,108} reportaron la formación del *cis*-THF **192** vía una sustitución alílica intramolecular en la olefina **191**, catalizada por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y neocuproina (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) en THF, Figura 1.40. Bajo las mismas condiciones pero utilizando el éster **193** se obtiene únicamente el isómero *trans* **194**, donde la estereoquímica del doble enlace es *E*. Estas reacciones transcurren con una alta eficiencia y con retención de la configuración absoluta del estereocentro alílico para **191**, en el otro caso **193** ocurre una isomerización del π -(*Z*)-alilo paladio hacia la forma más estable *E*.

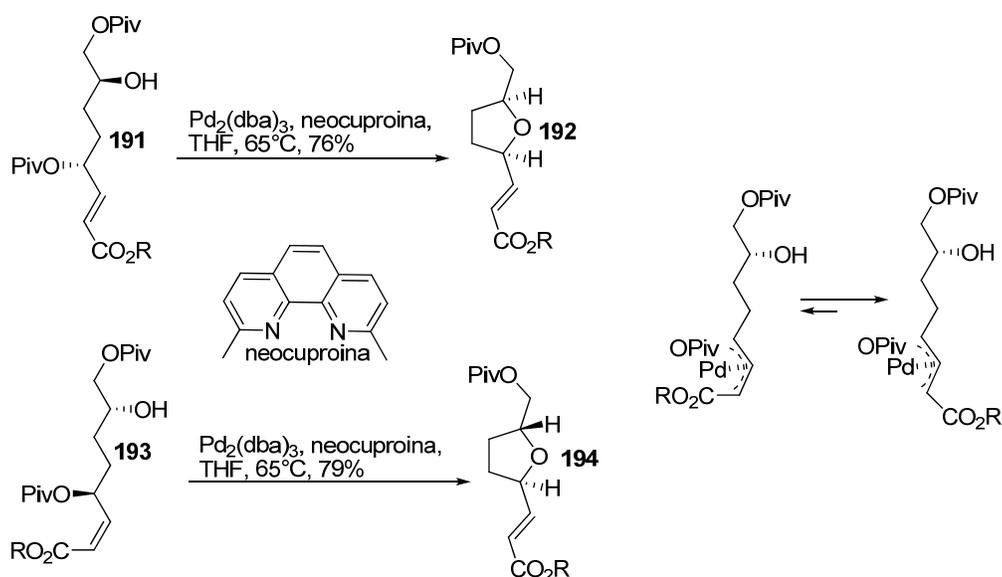


Figura 1.40- Ciclaciones catalizadas por paladio (Rein, 2000)

Durante la síntesis formal de la uvaricina, el diacetato alílico **106** reacciona con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ para dar el sistema altamente funcionalizado **107** con una diastereoselectividad excelente, originada en el uso de la fosfina quirral. Si se utiliza trifenilfosfina como ligando la diastereoselectividad disminuye notoriamente para dar una mezcla de tres compuestos **107:191:192**, Figura 1.41.⁸¹

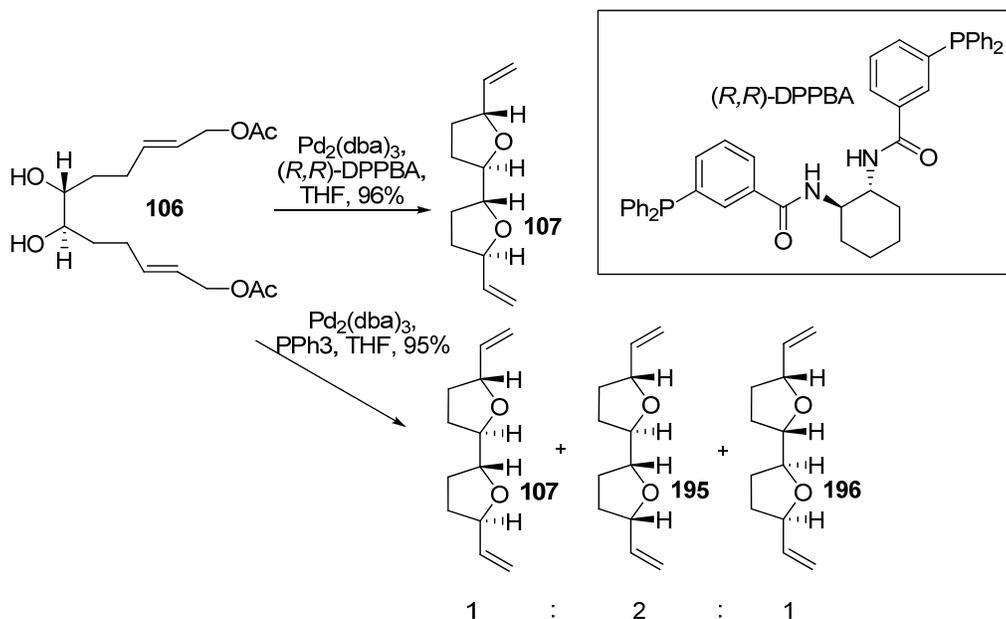


Figura 1.41- Ciclaciones catalizadas por paladio (Burke, 2001)

Se demuestra aquí la potencia del método en la formación de sistemas complejos con una alta diastereoselectividad, pero totalmente dependiente de los ligandos que se utilicen y la forma de transmitir la quiralidad de los mismos al resultado final de la reacción.

- **Ciclaciones mediadas por ácidos**

Dentro de la experiencia del grupo y de los reportes de la literatura existen experiencias de formación de anillos THF a partir de hidroxilos alílicos en medio ácido. Además la ciclación de anillos THF a partir de los *cis*-ciclohexadienodiolos es reportada por primera vez por la Dra. Brovetto durante su tesis doctoral.^{109,110} En ella se realizó un estudio intensivo de la formación de anillos THF por medio de ciclación en medio ácido de las funciones hidroxialílicas, Figura 1.42. La reacción en diferentes condiciones ácidas dio una mezcla variable de los anillos THF **197** a **201**, partiendo de sistemas protegidos y desprotegidos. Este resultado es debido a que la función alcohol alílica, es propensa a liberarse en el medio ácido dejando un carbocatión estabilizado. El ataque nucleofílico por parte de otra función hidroxílica genera los anillos.

Los resultados obtenidos, en cuanto a la diastereoselectividad del ataque, para la formación de los anillos tetrahidrofuránicos van desde 50:50 hasta 90:10 para mezclas *cis:trans* de anillos, Figura 1.42.

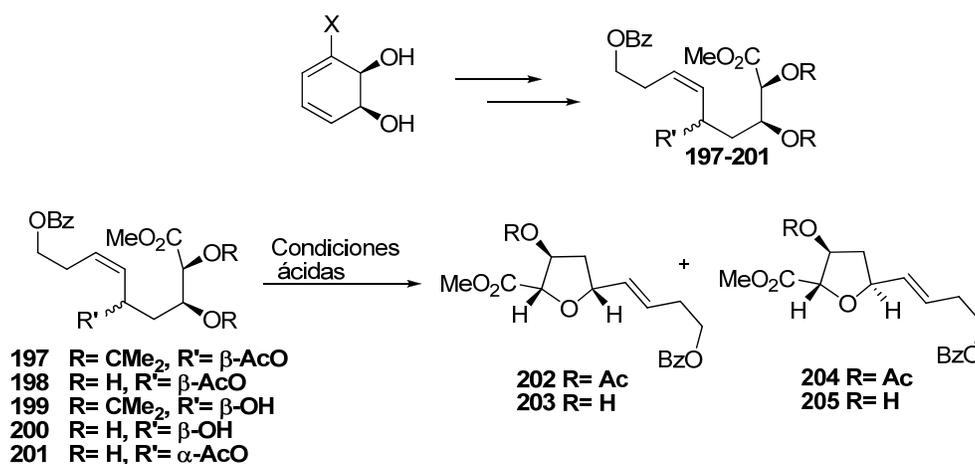


Figura 1.42- Ciclaciones en medio ácido de hidroxilos alílicos (Brovetto, Seoane, 2008)

Si bien este comportamiento es errático para las condiciones observadas éste nos impulsó a estudiar la generación de este tipo de anillos a partir de los dioles obtenidos por biotransformación. El enfoque del nuevo estudio implica la búsqueda de un control en la diastereoselectividad para la formación de estos anillos, así como la simplificación de los sistemas presentes en acetogeninas.

I.2.3.2. Actividad biológica de anillos tetrahidrofuránicos

Existen pocos reportes en la literatura que correlacionen la actividad biológica de sistemas tetrahidrofuránicos simples, como unidades independientes; a pesar de la frecuencia con que estos motivos estructurales aparecen en compuestos naturales bioactivos.

Se ha descrito la actividad citotóxica de sistemas THF 2,5 disustituídos similares a los hallados en las acetogeninas, que aunque presentan una relativa simpleza sintética muestran una marcada actividad. Dentro de este mismo estudio, la actividad contra microorganismos gram + y gram – fue nula.¹¹¹

I.3. Referencias

- (1) Alali, F. Q.; Liu, X.-X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504.
- (2) Kladi, M.; Vagias, C.; Papazafiri, P.; Brogi, S.; Tafi, A.; Roussis, V. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 190.
- (3) Bermejo, A.; Figadere, B.; Zafra-Polo, M. d. C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D. *Nat. Prod. Reports* **2005**, *22*, 269.
- (4) McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1311.
- (5) Zafra-Polo, M.; Figadere, B.; Gallardo, T.; Tormo, J.; Cortes, D. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1087.
- (6) Schlie, M. A. G.; Esquinca, A. R. G.; Cazáres, L. M. L. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* **2009**, *8*, 245.
- (7) Ager, D.; East, M. *Asymmetric Synthetic Methodology* **1995**, CRC press: Boca Raton.
- (8) Gaménara, D.; Seoane, G.; Saenz-Méndez, P.; María, P. D. d. *Redox Biocatalysis: Fundamentals and Applications*; Wiley: New Jersey, 2012.
- (9) Haccius, B.; Helfrich, O. *Arch Mikrobiol* **1957**, *28*, 394.
- (10) Marr, E. K.; Stone, R. W. *J. Bacteriol.* **1961**, *81*, 425.
- (11) Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Kalliol, R. E. *Biochemistry* **1968**, *7*, 2653.
- (12) Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Schuld, C. L.; Kalliol, R. E. *Biochemistry* **1968**, *7*, 3795.
- (13) Gibson, D. T.; Cardini, G. E.; Maseles, F. C.; Kallio, R. E. *Biochemistry* **1970**, *9*, 1631.
- (14) Gibson, D. T.; Hensley, M.; Yoshioka, H.; Mabry, T. J. *Biochemistry* **1970**, *9*, 1626.
- (15) Ziffer, H.; Jerina, D. M.; Gibson, D. T.; Kobal, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4048.
- (16) Wong, C. F.; Auee, E.; LaLonde, R. T. *J. Org. Chem* **1970**, *35*, 517.
- (17) Gibson, D. T.; Kobak, V. M.; Garza, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4420.
- (18) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Synlett* **2009**, *5*, 685.
- (19) Ballard, D. G. H.; Courtis, A.; Shirley, I. M.; Taylor, S. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 954.
- (20) Ensley, B. D.; Ratzkin, B. J.; Osslund, T. D.; Simon, M. J.; Wackett, L. P.; Gibson, D. T. *Science* **1983**, *222*, 167.
- (21) Hudlicky, T.; Luna, H.; Barbieri, G.; Kwart, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4735.
- (22) Hudlicky, T.; Seoane, G.; Pettus, T. *J. Org. Chem* **1989**, *54*, 4239.
- (23) Hudlicky, T.; Rulin, F.; Tsunoda, T.; Price, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9439.
- (24) Hudlicky, T.; Luna, H.; Price, J. D.; Rulin, F. *J. Org. Chem* **1990**, *55*, 4883.
- (25) Hudlicky, T.; Natchus, M. G. *J. Org. Chem* **1992**, *57*, 4740.
- (26) Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9694.
- (27) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Thorpe, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195.

- (28) Banwell, M. G.; Forman, G. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2565.
- (29) Gonzalez, D.; Martinot, T.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3077.
- (30) Banwell, M. G.; Edwards, A. J.; Harfoot, G. J.; Jolliffe, K. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 535.
- (31) Vitelio, C.; Bellomo, A.; Brovotto, M.; Seoane, G.; Gonzalez, D. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1773.
- (32) Banwell, M. G.; Loong, D. T. J.; Willis, A. C. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 511.
- (33) Omori, A. T.; Finn, K. J.; Leisch, H.; Carroll, R. J.; Hudlicky, T. *Synlett* **2007**, 2859.
- (34) Kokas, O. J.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6444.
- (35) Labora, M.; Pandolfi, E. M.; Schapiro, V. *Tet. Asymm.* **2010**, *21*, 153.
- (36) Pinkerton, D. M.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2009**, 4290.
- (37) Banwell, M. G.; Ma, X.; Karunaratne, O. P.; Willis, A. C. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 1437.
- (38) White, L. V.; Schwartz, B. D.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6250.
- (39) Schwartz, B. D.; Matoušová, E.; White, R.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1934.
- (40) Lewis, M.; Arnason, J.; Philogene, B.; Rupprecht, J. K.; McLaughlin, J. L. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1993**, *45*, 15.
- (41) Oberlies, N. H.; Croy, V. L.; Harrison, M. L.; McLaughlin, J. L. *Cancer Lett.* **1997**, *115*, 73.
- (42) Morré, D.; Cabo, R.; Farley, C.; Oberlies, N.; McLaughlin, J. L. *Life Sci.* **1995**, *56*, 343.
- (43) Yuan, S.; Chang, H.; Chen, H.; Kuo, F.; Liaw, C.; Su, J.; Wu, Y. *Life Sci.* **2006**, *78*, 869.
- (44) Tormo, J.; DePedro, N.; Royo, I.; Barrachina, I.; Zafra-Polo, M. C.; Cuadrillero, C.; Hernández, P.; Cortes, D.; Peláez, F. *Oncol. Res.* **2005**, *15*, 129.
- (45) Landolt, J. L.; Ahammadsahib, K. I.; M., H. R.; Barr, R.; Crane, F. L.; Buerck, N. L.; McCabe, G. P.; McLaughlin, J. L. *Chem. Biol. Interact.* **1995**, *98*, 1.
- (46) Kojima, N.; Tanaka, T. *Molecules* **2009**, *14*, 3621.
- (47) Tormo, J.; Estornell, E.; Gallardo, T.; Gonzalez, M. C.; Cavé, A.; Granell, S.; Cortes, D.; Zafra-Polo, M. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 681.
- (48) Kuwabara, K.; Takada, M.; Iwata, J.; Tatsumoto, K.; Sakamoto, K.; Iwamura, H.; Miyoshi, H. *Eur. J. Biochem.* **2000**, *267*, 2538.
- (49) Bachan, S.; Tony, K. A.; Kawamura, A.; Montenegro, D.; Joshi, A.; Garg, H.; Mootoo, D. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6554.
- (50) Chahboune, N.; Barrachina, I.; Royo, I.; Romero, V.; Saez, J.; Tormo, J.; De Pedro, N.; Estornell, E.; Zafra-Polo, M. C.; Peláez, F.; Cortes, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1089.
- (51) Okun, J. G.; LuÈmmen, P.; Brandt, U. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 2625.

- (52) Friedrich, T.; Van Heek, P.; Leif, H.; Ohnishi, T.; Forche, E.; Kunze, B.; Jansen, R.; Trowitzsch-Kienast, W.; HÖfle, G.; Reichenbach, H.; Weiss, H. *Eur. J. Biochem.* **1994**, *219*, 691.
- (53) Guadaño, A.; Gutiérrez, C.; de la Peña, E.; Cortes, D.; González-Coloma, A. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 773.
- (54) Álvarez Colom, O.; Neske, A.; Popich, S.; Bardón, A. *J. Pest. Sci.* **2007**, *80*, 63.
- (55) Colom, O.; Barrachina, I.; Mingol, I.; Mas, M. C.; Sanz, P.; Neske, A.; Bardón, A. *J. Pestic. Sci.* **2008**, *81*, 85.
- (56) Makabe, H.; Konno, H.; Miyoshi, H. *Curr. Drug Discovery Technol.* **2008**, *5*, 213.
- (57) Li, N.; Shi, Z.; Tang, Y.; Chen, J.; Li, X. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 48.
- (58) Spurr, I. B.; Brown, R. C. D. *Molecules* **2010**, *15*, 460.
- (59) Ye, Q.; Alfonso, D.; Evert, D.; McLaughlin, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 537.
- (60) Marshall, J. A.; Jiang, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1493.
- (61) Cortes, D.; Myint, S. H.; Laurens, A.; Hocquemiller, R.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 8.
- (62) Yao, Z.-J.; Wu, Y.-L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 157.
- (63) Yao, Z.-J.; Wu, Y.-L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1170.
- (64) Makabe, H.; Tanimoto, H.; Tanaka, A.; Oritani, T. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2229.
- (65) Fang, X.-P.; Rupprecht, J. K.; Alkofah, A.; Hui, Y.-H.; Liu, Y.-M.; Smith, D. L.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. *Heterocycles* **1991**, *32*, 11.
- (66) Wang, Z.-M.; Tian, S.-K.; Shi, M. *Chirality* **2000**, *12*, 581.
- (67) Inoki, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 67.
- (68) Hla Myint, S.; Cortes, D.; Laurens, A.; Hocquemiller, R.; Leboeuf, M.; Cavé, A.; Cotte, J.; Quéro, A.-M. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3335.
- (69) Prestat, G.; Baylon, C.; Heck, M.-P.; Grasa, G. A.; Nolan, S. P.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5770.
- (70) Gleye, C.; Duret, P.; Laurens, A.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 576.
- (71) Cecil, A. R. L.; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3715.
- (72) Donohoe, T. J.; Butterworth, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 4844.
- (73) Göksel, H.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3433.
- (74) Ratnayake, S.; Gu, Z.-M.; Miesbauer, L. R.; Smith, D. L.; Wood, K. V.; Evert, D. R.; McLaughlin, J. L. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 287.
- (75) Gu, Z.; Fang, X.; Zeng, L.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. *Heterocycles* **1993**, *36*, 2221.
- (76) Rupprecht, J. K.; Chang, C.; Cassady, J. M.; McLaughlin, J. L. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1197.
- (77) Marshall, J. A.; Hinkle, K. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5989.
- (78) Tinsley, J. M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10818.
- (79) Jolad, S. D.; Hoffmann, J. J.; Schram, K. H.; Cole, J. R.; Tempesta, M. S.; Bates, R. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1356.

- (80) Yazbak, A.; Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5863.
- (81) Burke, S. D.; Jiang, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1953.
- (82) Marshall, J. A.; Piettre, A.; Paige, M. A.; Valeriote, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1780.
- (83) D'Souza, L. J.; Sinha, S. C.; Lu, S.-F.; Keinan, E.; Sinha, S. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5255.
- (84) Saez, J.; Sahpaz, S.; Villaescusa, L.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Cortes, D. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 351.
- (85) Keum, G.; Hwang, C. H.; Kang, S. B.; Kim, Y.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10396.
- (86) Zhao, G.; Hui, Y.; Rupprecht, J. K.; McLaughlin, J. L.; Wood, K. V. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 347.
- (87) Sinha, S. C.; Sinha, A.; Yazbak, A.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7640.
- (88) Dabideen, D. R., Zheming; Mootoo, David, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2077.
- (89) Gu, Z.-m.; Fang, X.-p.; Zeng, L.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5367.
- (90) Sinha, S. C.; Sinha, A.; Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12014.
- (91) Sinha, S. C.; Sinha, A.; Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4017.
- (92) Harmange, J.-C. F., Bruno *Tet. Asym.* **1993**, *4*, 1711.
- (93) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261.
- (94) Jalce, G.; Franck, X.; Figadère, B. *Tet. Asym.* **2009**, *20*, 2537.
- (95) Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963.
- (96) Freeman, F.; Robarge, K. D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1943.
- (97) Zhang, H. M., David R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8134.
- (98) Zhang, H.; Seepersaud, M.; Seepersaud, S.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2049.
- (99) Lee, A. S.-Y.; Tsao, K.-W.; Chang, Y.-T.; Chu, S.-F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6790.
- (100) Amouroux, R.; Folefoc, G.; Chastrette, F.; Chastrette, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2259.
- (101) Fraser, B.; Perlmutter, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2896.
- (102) Mohapatra, D. K.; Mohapatra, S.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5943.
- (103) Freeman, F.; Robarge, K. D. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 1.
- (104) Vukićević, R.; Konstantinovic, S.; Mihailovic, M. L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 859.
- (105) Miura, K.; Hondo, T.; Okajima, S.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 487.
- (106) Aponick, A.; Li, C.-Y.; Biannic, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 669.
- (107) Vares, L.; Rein, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2611.
- (108) Vares, L.; Rein, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7226.

- (109) Brovetto, M., Tesis doctoral, Facultad de Química, UdelaR, Abril 2006.
- (110) Brovetto, M.; Seoane, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5776.
- (111) Krauss, J.; Unterreitmeier, D.; Antlsperger, D. *Arch. Pharm.* **2003**, *336*, 381.

II. Metodología y objetivos

II.1. Metodología

De acuerdo a lo mencionado en la sección de antecedentes las acetogeninas tienen una estructura base, Figura 2.1, que presenta uno o varios anillos THF de diferentes configuraciones y conectividades, predominando los anillos (*R,R*)-*trans* y las uniones *treo* entre ellos.

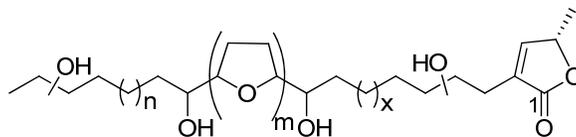


Figura 2.1- Estructura general de acetogeninas

Teniendo en cuenta la alta actividad que presentan los compuestos naturales y el desafío sintético que representa la formación de anillos THF diastereoselectivamente, se plantea la síntesis de anillos THF con las estereoquímicas naturales (frecuentes y menos frecuentes) a partir de *cis*-bromociclohexadienodiolos obtenidos por biotransformación de bromobenceno.

II.1.1. Diseño sintético de anillos mono- y bis-THF a partir de arenos

Los objetivos sintéticos de esta tesis son la síntesis de diversos sistemas mono- y bis-THF presentes en acetogeninas a partir de bromobenceno, el análisis retrosintético se muestra en la Figura 2.2. A partir de *cis*-ciclohexadienodiolos quirales obtenidos por dihidroxilación enzimática de arenos, los mismos son manipulados químicamente para dar en primera instancia mono-THF. Para la ciclación se proponen metodologías de haloeterificación para la preparación de los anillos *cis* como *trans*. Adicionalmente se propone la reacción de Tsuji-Trost para la preparación de los anillos *cis*-THF.

Luego de obtenidos los sistemas mono-THF éstos se manipulan para poder introducir un sistema 3-butenilcarbinol en la cadena lateral, el cual será ciclado mediante la metodología de haloeterificación optimizada anteriormente, accediendo a la formación de sistemas bis-THF.

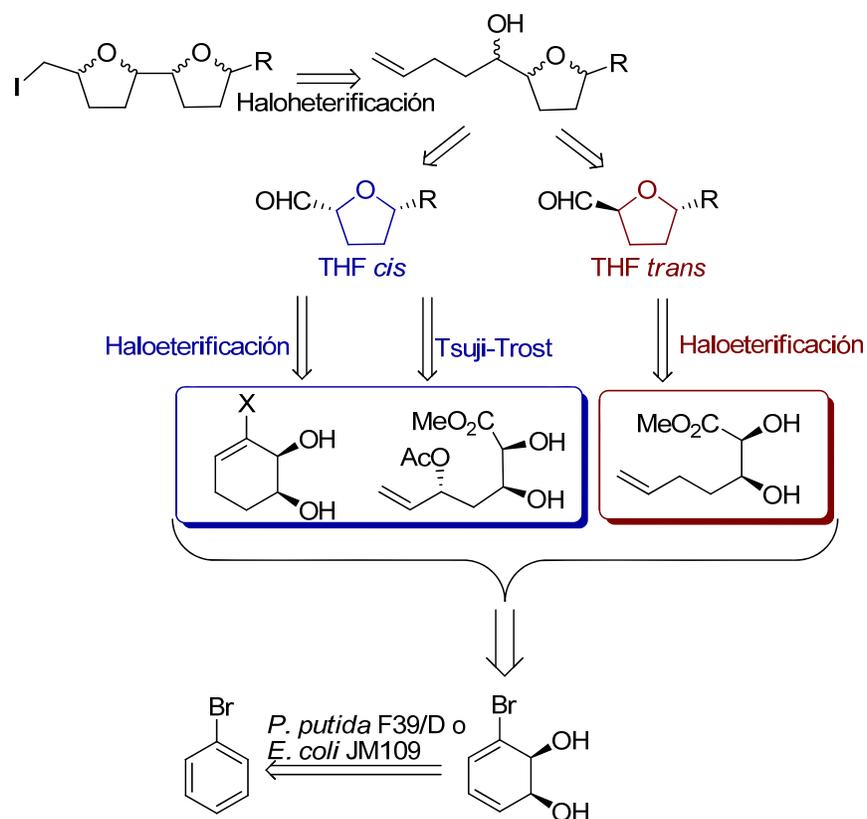


Figura 2.2- Análisis retrosintético de los sistemas tetrahidrofuránicos presentes en acetogeninas

II.1.1.a. Formación de anillos *cis*-THF

La síntesis de anillos *cis* basa en dos estrategias de ciclación diferentes mediadas por haloeterificación o por reacción de Tsuji-Trost.

Formación de anillos cis-THF por haloeterificación

Partiendo del *cis*-bromociclohexadienodiol obtenido por biotransformación se plantea la formación de estructuras ciclohexénicas del tipo **A** para estudiar la reacción de haloeterificación que conduzca a la formación del biciclo **B**; el cual en pocos pasos se puede convertir en un *cis*-THF con las cadenas laterales diferenciadas mediante ruptura oxidativa del biciclo, Figura 2.3.

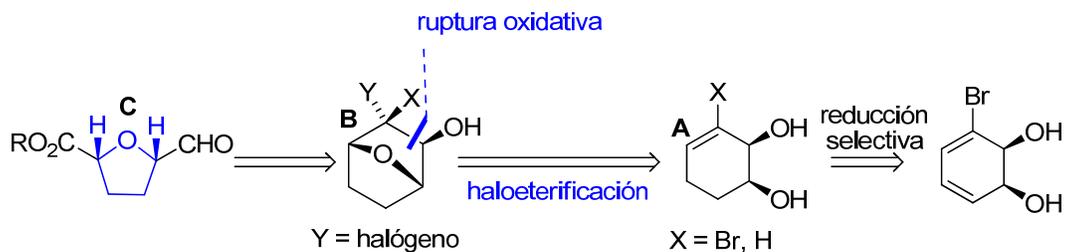


Figura 2.3- Formación de anillos *cis*-THF por haloeterificación a partir de bromobenceno

Formación de anillos cis-THF por reacción de Tsuji-Trost

Para el estudio de ciclación catalizada por paladio (reacción de Tsuji-Trost), Figura 2.4, es necesario tener un sistema alílico acíclico como precursor, sistema de tipo **E**. Para ello se plantea su síntesis partiendo del compuesto cíclico **D** mediante un paso clave de ruptura oxidativa. El precursor **D** se puede obtener a partir de *cis*-bromociclohexadienodiol de manera estereoselectiva por reacción de Prevost sobre el doble enlace menos sustituido y posterior deshalogenación. El estudio de la ciclación del compuesto **E** prevé una selectividad *cis* para la formación del THF **F**, que presenta una función hidroxilo, la cual posteriormente si se desea se puede remover. Mediante esta estrategia se llega a *cis*-THFs 2,5 ó 2,3,5-trisustituídos que también están presentes en las estructuras naturales.

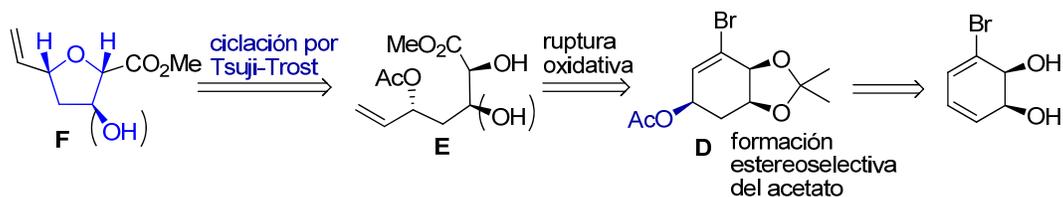


Figura 2.4- Formación de anillos *cis*-THF por ciclación con paladio

II.1.1.b. Formación de anillos *trans*-THF

Partiendo del diol obtenido por biotransformación se alcanza mediante una reducción selectiva el ciclohexeno **G**, que tras ruptura oxidativa se transforma en el 3-butenilcarbinol **H**, Figura 2.5. Sobre esta estructura se plantea un estudio exhaustivo de las condiciones de haloeterificación necesarias para la formación estereoselectiva de los anillos *trans* de tipo **I**.

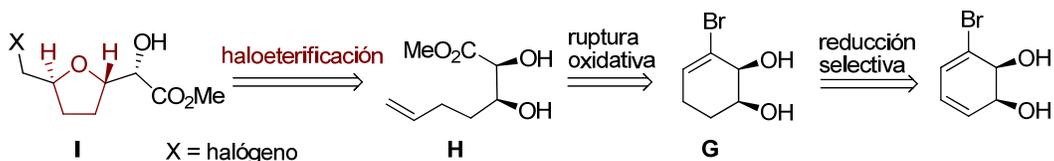


Figura 2.5- Formación de anillos *trans*-THF por haloeterificación a partir de bromobenceno

II.1.1.c. Formación de bis-THF

Una vez obtenidas las estructuras de los diversos THFs, se pretende la generación de un segundo anillo. Esto implica la formación de una cadena 3-butenilcarbinol en las posiciones laterales de los THFs ya sintetizados y posteriormente la ciclación de la misma por medio de las condiciones de haloeterificación ya estudiadas, Figura 2.6. Para incorporar el sistema 3-butenilcarbinol en la cadena lateral se debe generar una función aldehído contigua al anillo THF. Ésta requiere el uso de diferentes estrategias según el tipo de cadena lateral del anillo de partida.

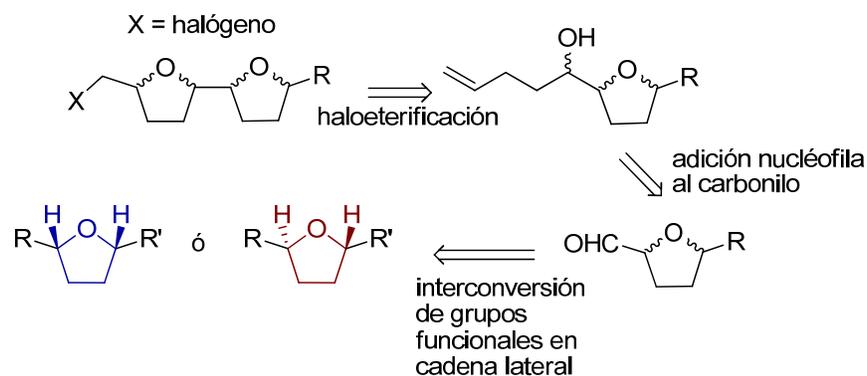


Figura 2.6- Análisis retrosintético de la formación de sistemas bis-THF

II.1.2. Actividad biológica

La actividad biológica de las estructuras sintetizadas se evalúa ensayando la actividad insecticida y la inhibición del crecimiento celular en diferentes líneas celulares tumorales.

II.2. Objetivos Específicos

De acuerdo a la sección anterior se pueden enumerar los siguientes cuatro objetivos específicos para la presente tesis:

- a. Uso de *cis*-bromociclohexadienodiol para la preparación de anillos THF *cis* y *trans*.
- b. Estudio de la reacción de haloeterificación para la formación estereoselectiva de anillos *cis*- y *trans*-THF y la reacción de Tsuji-Trost para la preparación de anillos *cis*-THF.
- c. Síntesis de sistemas bis-THF por ciclación (haloeterificación) en anillos THF funcionalizados con cadenas 3-butenilcarbinol.
- d. Evaluación biológica de los compuestos generados, en particular la actividad insecticida e inhibitoria del crecimiento celular.

III. Resultados

La presentación de los resultados experimentales de esta tesis incluye una sección sintética y una evaluación posterior de la actividad biológica. En la sección sintética se describe en primera instancia los estudios realizados para la preparación de anillos mono-THF, tanto *cis* como *trans*; posteriormente se presenta la aproximación realizada para la síntesis de sistemas bis-THF.

III.1. Síntesis de anillos *cis*-THF presentes en acetogeninas

Para alcanzar las estructuras mono-THF de configuración *cis* se diseñaron dos estrategias retrosintéticas, desarrolladas a continuación, Figuras 3.1 y 3.2.

Estrategia retrosintética I, preparación de mono-THF por iodoeterificación

De acuerdo a esta estrategia, como indica la Figura 3.1, la preparación de anillos *cis*-THF 2,5-disustituídos a partir de bromo *cis*-ciclohexadienodiol implica las siguientes etapas clave:

- obtención del sistema homoalílico necesario para los estudios de ciclación mediante la reducción regioselectiva del doble enlace distal al bromo. En esta etapa se plantea la preparación de diferentes compuestos ciclohexénicos, de tipo **A**, con una función hidroxilo en posición homoalílica,
- formación del sistema bicíclico **B** mediante una reacción de haloeterificación sobre los diferentes anillos homoalílicos y
- regeneración de la olefina en el sistema bicíclico, para formar anillos de tipo **C**. Con este sistema formado, tras una ruptura oxidativa sobre el doble enlace se obtendría el anillo *cis*-THF **D**, con las cadenas laterales diferenciadas.

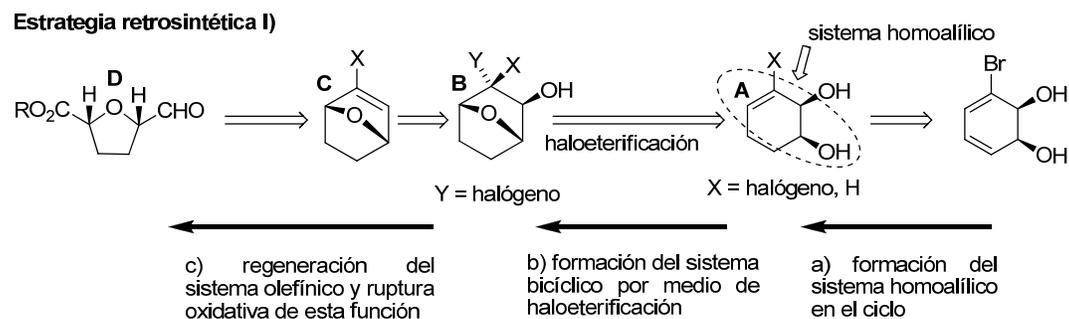


Figura 3.1- Análisis retrosintético I, hacia anillos *cis*-THF 2,5 sustituidos

Estrategia retrosintética II, preparación de mono THF mediante ciclación catalizada por paladio

De acuerdo a esta estrategia, como indica la Figura 3.2, la síntesis de anillos *cis*-THF 2,5-disustituídos a partir de bromo *cis*-ciclohexadienodiol implica las siguientes etapas clave:

- obtención del sistema acetato alílico **E**, necesario para la ciclación mediada por paladio. La introducción de la función acetato estereoselectiva se realiza a partir de un derivado

sintético de bromo *cis*-ciclohexadienodiol,

b) formación del THF de tipo **F** de manera estereoselectiva por ciclación con paladio y

c) reducción del éster para obtener la función aldehído en **G**, necesaria para la introducción de la cadena lateral.

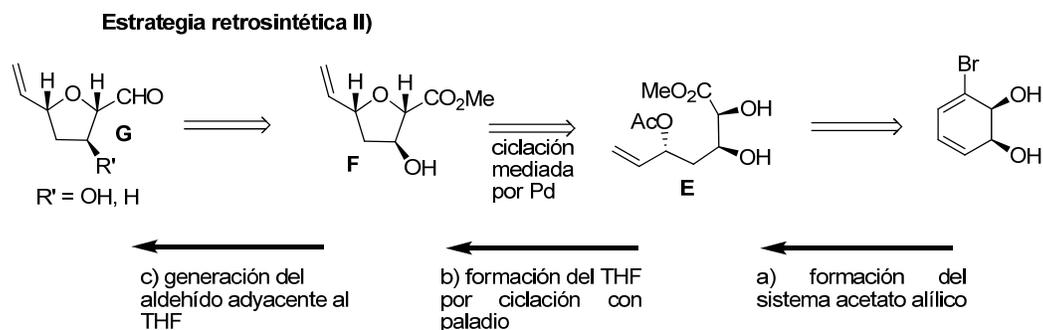


Figura 3.2- Análisis retrosintético II, hacia anillos *cis*-THF 2,5 sustituidos

III.1.1. Aproximación vía haloeterificación

III.1.1.1. Formación de alcoholes homoalílicos cíclicos

En el marco de la estrategia A anteriormente presentada, se debe sintetizar el biciclo **C**, Figura 3.1. Para ello es necesaria la formación de los alcoholes homoalílicos **3**, **4**, **7** y **8** para el estudio de las condiciones de ciclación.

La síntesis comenzó con la biotransformación de bromobenceno **1** por medio de *Pseudomonas putida* F39/D o *Escherichia coli* JM109 (pDTG601) para dar el *cis*-bromociclohexadienodiol **2**, a partir de este compuesto se obtuvieron los diferentes sistemas homoalílicos, derivados ciclohexénicos **3** y **4**, Figura 3.3, sobre los que se realiza el estudio de formación del biciclo **B**, Figura 3.1.

La primera etapa de la secuencia implicó la reducción selectiva de la olefina distal al bromo presente en el ciclo, la misma se realizó de manera eficiente usando la diimida formada *in situ* por la descomposición en medio ácido del azodicarboxilato de potasio (PAD). Luego de 24 horas de reacción se obtuvo el bromodiol **3** con un 90% de rendimiento. A partir de este compuesto se sintetizó su análogo deshalogenado **4**, mediante una reacción de deshalogenación radicalaria utilizando hidruro de tributil estaño. En estas condiciones se obtuvo el compuesto **4** con un rendimiento del 90%.

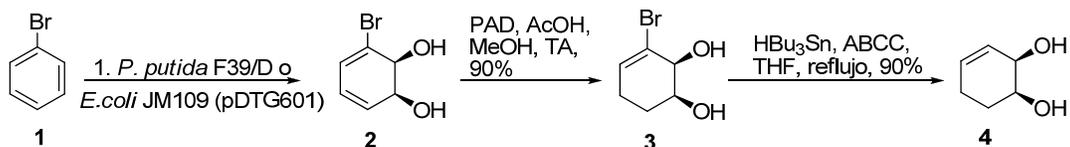


Figura 3.3- Síntesis de **3** y **4**

Los siguientes pasos de la secuencia sintética implicaron la protección selectiva del alcohol en alfa al doble enlace en los sistemas **3** y **4**. Debido a que se parte de un sistema diol donde la protección diferencial del alcohol alílico no siempre se da con buenos rendimientos, nos planteamos realizar primero la protección del alcohol homoalílico (menos impedido) con un grupo voluminoso para posteriormente proteger el alcohol alílico. Una remoción posterior del grupo voluminoso presente en el alcohol homoalílico nos dejaría el compuesto deseado con el alcohol en alfa protegido.

Partiendo de **3** se realizó una protección selectiva del hidroxilo menos impedido en el sistema diol, usando un grupo voluminoso sililado (texilo). La reacción fue regioselectiva y se obtuvo el compuesto **5** con 80% de rendimiento; una metilación posterior del grupo hidroxilo libre en la posición alfa permitió obtener el compuesto **6** con un 75% de rendimiento. Mediante la remoción del grupo sililado, en condiciones estándar usando fluoruro de tetrabutilamonio, el compuesto **6** fue transformado en **7** con un 91% de rendimiento, Figura 3.4.



Figura 3.4- Síntesis del sistema cíclico **7**

De manera análoga a la formación del ciclohexeno **4**, la formación del ciclohexeno **8** tuvo lugar mediante la eliminación del bromo en **7**, mediante una deshalogenación radicalaria utilizando nuevamente hidruro de tributil estaño. Así, el compuesto **8** fue obtenido con un 87% de rendimiento, Figura 3.5.

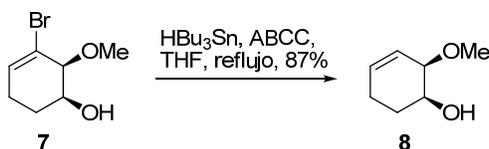


Figura 3.5- Formación de sistema cíclico **8**

III.1.1.2. Formación del sistema bicíclico por medio de haloeterificación

La ciclación se ensayó sobre los sistemas homoalílicos **3**, **4**, **7** y **8**, usando diferentes condiciones de reacción: fuente de electrófilo, base, disolvente y temperatura, Tabla 3.1.

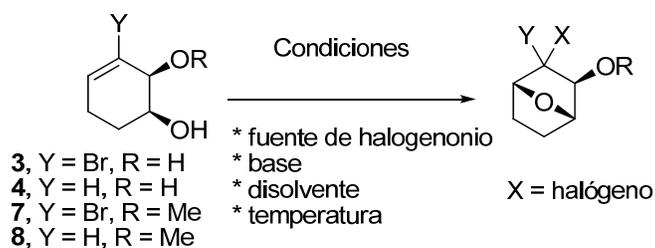


Tabla 3.1- Condiciones de ciclación ensayadas

Entrada	Reactivo	Condiciones	Rendimiento	Producto
1	3	NaIO ₄ , NaHSO ₃ , CH ₃ CN	-	Descomposición
2	3	I ₂ , NaHCO ₃ , CH ₃ CN	Trazas	9
3	3	I ₂ , Ag ₂ O, CH ₃ CN	35%	
4	4	I ₂ , NaHCO ₃ , CH ₃ CN	-	
5	4	Et ₃ N, PhSeCl, CH ₃ CN, reflujo	-	No reacciona
6	7	I ₂ , K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN	-	No reacciona
7	7	I ₂ , NaHCO ₃ , Ph ₂ Se ₂ , CH ₃ CN	-	No reacciona
8	7	Et ₃ N, PhSeCl, CH ₃ CN	-	No reacciona
9	7	I ₂ , DBU, CH ₂ Cl ₂	-	No reacciona
10	7	NIS, DBU, CH ₂ Cl ₂	-	No reacciona
11	7	NIS, DBU, CH ₂ Cl ₂ , reflujo	-	No reacciona
12	7	I ₂ , DBU, CH ₂ Cl ₂ reflujo	-	No reacciona
13	7	NIS, DBU, DCE, reflujo	-	No reacciona
14	7	I ₂ , K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN, reflujo	-	No reacciona
15	8	I ₂ , K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN, reflujo	-	No reacciona
16	8	NIS, DBU, CH ₃ CN, reflujo	-	No reacciona
17	8	NIS, DBU, CH ₂ Cl ₂ , reflujo	-	No reacciona
18	8	NIS, DBU, THF, reflujo	-	No reacciona

Partiendo del diol **3**, entrada 1, para las condiciones reportadas de generación del ion hipoyodito *in situ* (NaIO_4 , NaHSO_3 , CH_3CN),¹ sólo se observaron productos de descomposición por cromatografía en capa fina. Los mismos pueden deberse a productos de ruptura oxidativa del sistema diol presente frente al periodato de sodio utilizado.

Nuevamente el diol **3**, entrada 2, se sometió a otras condiciones de ciclación reportadas, utilizando yodo como fuente de iodonio en un disolvente polar aprótico.² En este caso solamente se aisló el compuesto **9**, proveniente de la oxidación del alcohol alílico, como se describe en la bibliografía.³ Debido a los resultados anteriores se decidió ensayar la ciclación de **3** en presencia de óxido de plata, lo que permitiría aumentar la nucleofilia del hidroxilo y aumentar el carácter electrofílico del iodonio formado por la interacción con el ion Ag^+ , entrada 3. Nuevamente no se observaron los resultados buscados, obteniéndose la cetona **9** con un mayor rendimiento.

Para el compuesto **4**, Los estudios de ciclación ensayados no fueron fructíferos (entradas 4 a 6). Cuando se estudiaron condiciones clásicas de ciclación con I_2 como fuente de iodonio y NaHCO_3 como base utilizando CH_3CN como disolvente,² se recuperó el material de partida sin observarse en este caso productos de oxidación. Otras condiciones ensayadas implicaron el uso de cloruro de fenilselenio como electrófilo, entrada 5, pero aquí tampoco se observó reacción.^{4,5}

Aparte de las condiciones utilizadas en los ensayos de ciclación sobre **3** y **4**, se estudiaron nuevas condiciones. En la entrada 7 se ensayó la iodoeterificación catalizada por difenildiselenuro como forma de aumentar la interacción olefina-iodonio,⁶ en la entrada 8 se utilizó cloruro de fenilselenio y tampoco se apreció un ataque a la especie electrofílica olefina-selenonio. En las entradas 9 y 10 se utilizó una base más fuerte, DBU (1,8-Diazabicycloundec-7-eno), sin obtener reacción. También se modificó el dador de halogenonio, N-iodosuccinimida (entrada 10) y el disolvente (entradas 11 a 14), buscando con el cambio de disolvente de acetonitrilo, diclorometano a dicloroetano, aumentar la energía del sistema, realizando el ensayo a reflujo, sin obtener los resultados esperados.

Por otra parte, el sistema homoalílico deshalogenado **8** también fue sometido a diferentes condiciones de ciclación, con yodo y N-iodosuccinimida como fuentes de iodonio, carbonato de potasio y DBU como bases, y acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano y dioxano como disolventes a reflujo, pero en ningún caso se obtuvo la iodoeterificación esperada.

En resumen, a pesar de las diferentes condiciones de ciclación estudiadas no se observó avance del sistema hacia el producto bicíclico deseado para ninguno de los sistemas homoalílicos de partida.

Los resultados obtenidos mostraron que existe un impedimento importante en la formación de los sistemas bicíclicos a partir de los sustratos estudiados (alcoholes homoalílicos cíclicos) a pesar de lo reportado en la literatura donde se obtienen los biciclos derivados a partir de sistemas similares, Figura 3.6. En todos los casos presentes en la literatura se parte de sistemas que pueden ubicar el hidroxilo nucleófilo en posición axial

preferentemente. Un ejemplo de iodoeterificación se reporta en el año 2000 mediante la generación *in situ* de hipiodito,¹ o en el año 2010 por la formación de un epóxido y posterior ciclación en medio básico.⁷ Otro ejemplo que mantiene esta característica es el ataque a un enol eter utilizando cloruro de iodonio, en este caso el hidroxilo es forzado a colocarse en la posición axial por la presencia del anillo piperidínico que se dispone en posición ecuatorial,⁸ Figura 3.6.

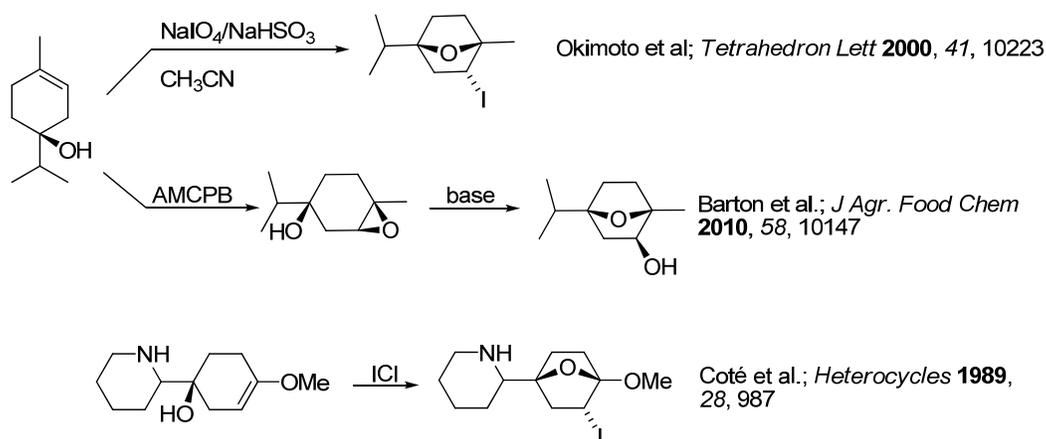


Figura 3.6- Frecuencia de estructuras bicíclicas reportadas

Si bien los reportes de la literatura nos llevaron a postular los ensayos de ciclación estudiados, el hecho de no haber obtenido el bicyclo deseado puede explicarse a partir de los resultados observados por Masamune.⁹ Este investigador reporta estudios de haloeterificación con NBS sobre una mezcla de sistemas ciclohexénicos que difieren en la posición del doble enlace, Figura 3.7.

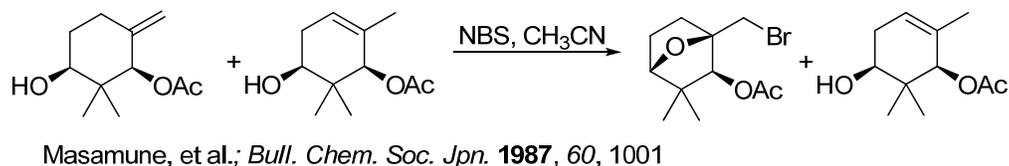


Figura 3.7 – Halocicloeterificación de Masamune sobre sistemas ciclohexénicos

A pesar de que Masamune no discute el resultado final de la transformación, éste puede explicarse debido a la existencia de un impedimento de posible carácter estereoelectrónico en el momento de ciclar. Considerando ambos sistemas ciclohexénicos con el doble enlace endo- y exo-cíclico, Figura 3.8, surgen algunas consideraciones al comparar sus estados de transición hacia el producto de ciclación:

- para el doble enlace exocíclico la formación del ion halogenonio y la disposición tipo bote que debe adoptar el sistema para el ataque nucleofílico del grupo

hidroxilo y posterior formación del biciclo, no presenta mayores interacciones desfavorables (ni estéricas ni estereoelectrónicas).

- b) no sucede lo mismo para el sistema con doble enlace endocíclico, ya que la disposición bote que debe adoptar el ion halogenonio para hacer posible el ataque del hidroxilo presenta un impedimento estereoelectrónico importante. Habiendo una interacción desfavorable entre el grupo hidroxilo y los orbitales del halogenonio, es difícil que el sistema se disponga adecuadamente para formar el biciclo.

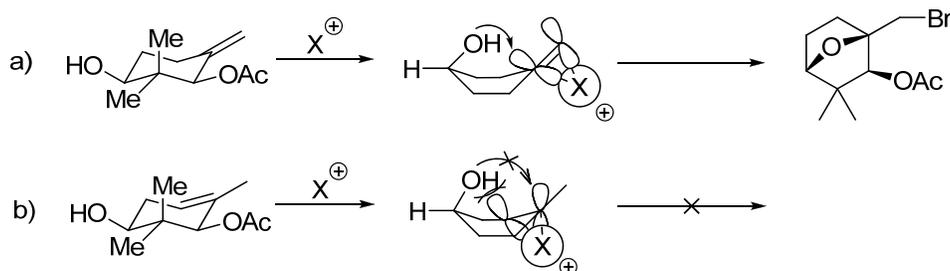


Figura 3.8 – Propuesta de racionalización de los resultados obtenidos por Masamune

Si comparamos los sistemas por nosotros estudiados y los de Masamune, nos encontramos en una situación similar al caso b), por lo que los resultados desfavorables en la formación del biciclo pueden explicarse de la misma forma.

Ante las dificultades encontradas en esta aproximación hacia los *cis*-THF, se presenta a continuación la estrategia II, que utiliza como paso clave una ciclación mediada por paladio sobre acetato alílico acíclicos.

III.1.2. Ciclación mediada por paladio

III.1.2.1. Preparación del acetato alílico 15

Con el fin de obtener los anillos *cis*-THF, se postuló la estrategia II, Figura 3.2. La misma implicó como primer paso la obtención del acetato alílico **15** sobre el cual se estudió la ciclación mediada por paladio. Para la obtención de **15**, se partió del *cis*-bromociclohexadienodiol **2**, sobre el cual se protegió el sistema diol con una función isopropilideno, en presencia de una mezcla de dimetoxipropano:acetona y ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador para obtener el acetónido **10** con un rendimiento de 95%, Figura 3.9. En la siguiente etapa se introdujo la función acetato, requerida finalmente para la ciclación mediada por paladio. Para ello se llevó a cabo sobre **10** la reacción estereoselectiva de Prevost,¹⁰ obteniéndose el compuesto **11** con un 100% de regioselectividad y 90% de rendimiento.

La posterior deshalogenación en condiciones radicalarias anteriormente usadas permitió alcanzar el compuesto **12** con excelente rendimiento, Figura 3.9.

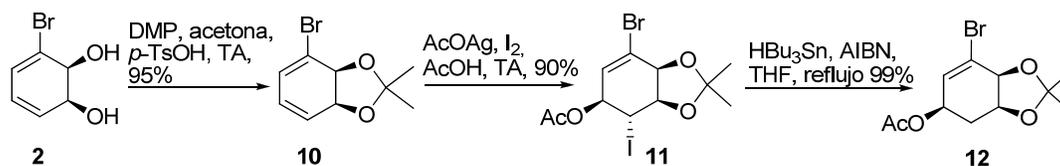


Figura 3.9- Obtención del compuesto **12**

A partir del compuesto **12** se realizó la ruptura oxidativa de la olefina por ozonólisis utilizando: a) O_3 en diclorometano:metanol, en presencia de $NaHCO_3$ a $-78^\circ C$ y b) Me_2S como reductor, que son condiciones ampliamente ensayadas en nuestro laboratorio.¹¹ La formación del aldehído-éster se logra utilizando la mezcla de disolventes diclorometano:metanol y la presencia del alcohol en exceso asegura la formación del éster metílico. La utilización de base es necesaria para neutralizar el ácido bromhídrico liberado luego de la formación del éster a partir del bromuro de ácido. En estas condiciones el aldehído **13** es obtenido con un rendimiento de 80%, Figura 3.10.

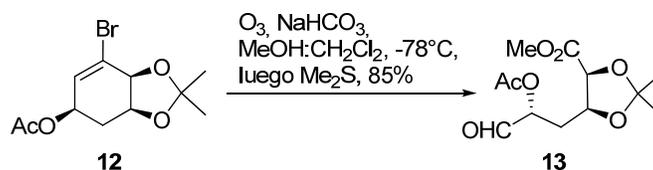


Figura 3.10- Obtención del aldehído **13**

Una vez obtenido el aldehído **13**, rápidamente se transformó en la olefina **14** utilizando a las condiciones de Wittig-Boden,¹² Figura 3.11. La desprotección del grupo isopropilideno sobre **14** se realizó en presencia de cloruro cúprico para dar el diol **15**, con un rendimiento de 75%.

Si bien las condiciones generalmente utilizadas para desproteger este grupo sobre estos sistemas es el uso de resina Dowex- H^+ -100, éstas no dieron los resultados esperados ya que se observó la desprotección del grupo acetato junto con el isopropilideno. Por esta razón estas condiciones no fueron utilizadas.

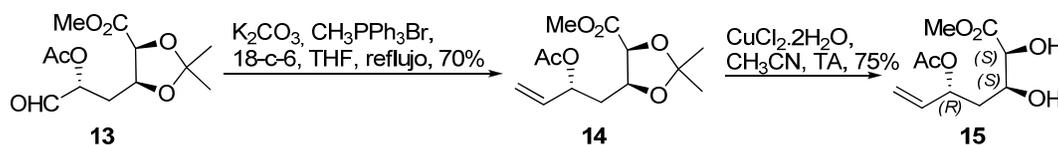


Figura 3.11- Obtención del acetato alílico **15**

III.1.2.2. Ciclación del acetato alílico **15**

Teniendo el acetato alílico **15** se estudió la reacción de Tsuji-Trost¹³ para obtener el anillo *cis*-THF. El stereocontrol de la reacción de Tsuji-Trost está dado por dos factores:

- la diastereoselectividad en el ataque del paladio al grupo saliente (GS) y por tanto, la estereoquímica que trae el grupo saliente; y
- el ataque del nucleófilo a la función Pd- η -alilo; el cual depende del tipo de nucleófilo que se utilice, Figura 3.12.¹⁴

Luego de la eliminación reductiva del metal, según el tipo de nucleófilo se puede obtener un compuesto con retención o inversión de la configuración sobre el carbono sustituido.

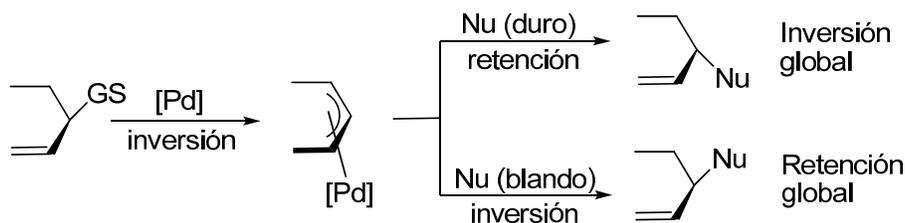


Figura 3.12- Stereocontrol en la reacción de Tsuji-Trost

En la primera etapa (a), siempre el ataque del paladio se da por la cara opuesta al grupo saliente, el paladio ingresa al sistema generando una primera inversión de configuración sobre el carbono atacado ya que el sistema Pd- η -alilo formado deja al paladio en la cara opuesta al grupo saliente. La segunda etapa implica el ataque por parte de un nucleófilo (b), si el nucleófilo es duro, el ataque al sistema se da sobre el paladio, generando luego de la eliminación reductiva un compuesto final que presenta inversión global de configuración en el carbono sustituido. Pero para nucleófilos blandos el ataque se realiza sobre la cadena carbonada que sostiene al metal, obteniéndose un compuesto final con retención global de configuración en el carbono atacado, luego de la eliminación reductiva del paladio.

Para el caso del acetato alílico **15** el sistema presenta dos características que prevén una selectividad para la formación del anillo *cis*-THF:

- la estereoquímica del grupo acetato saliente es la correcta (*R*) para el ataque sobre este centro por parte del hidroxilo nucleófilo ubicado en alfa al éster
- el grupo hidroxilo es un nucleófilo suficientemente blando como para obtener una retención global en el mecanismo de reacción.

La reacción de Tsuji-Trost se ensayó sobre **15** variando las fuentes de paladio, los ligandos (fosfinas, que pueden afectar el carácter electrónico del metal y la voluminosidad) y los aditivos utilizados (bases, estannanos); los resultados se presentan en la Tabla 3.2.

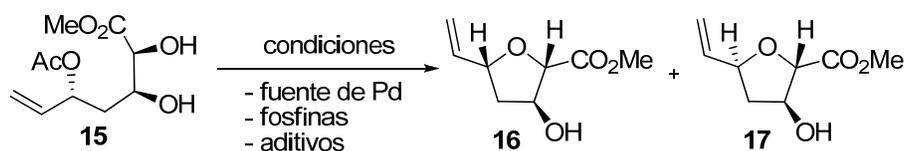


Tabla 3.2- Condiciones de ciclación ensayadas

Entrada	Condiciones	Tiempo	Relación 16:17	Rendimiento
1	Pd ₂ (dba) ₃ , PPh ₃ , THF, reflujo	1	85:15	95%
2	Pd ₂ (dba) ₃ , P(4-MeOPh) ₃ , THF, reflujo	2	76:24	53%
3	Pd ₂ (dba) ₃ , PBu ₃ , THF, reflujo	6	89:11	67%
4	Pd ₂ (dba) ₃ , dppe, THF, reflujo	2	77:23	65%
5	Pd ₂ (dba) ₃ , P(4-MeOPh) ₃ , piridina, tolueno, reflujo	1	55:45	40%
6	Pd ₂ (dba) ₃ , PPh ₃ , NaH, THF, reflujo	1	86:14	90%
7	Pd(PPh ₃) ₄ , THF, reflujo	3	60:40	70%
8	Pd(PPh ₃) ₄ , NaH, Bu ₃ SnCl, THF, reflujo	48	Descomposición	-----

La relación de productos fue calculada por ¹H RMN, se utilizaron 0,10 equivalentes de catalizador de paladio y 0,20 equivalentes de fosfina.

En las entradas 1 a 4, Tabla 3.2, se ensayaron diferentes ligandos para la optimización de la reacción, utilizando en todos los casos Pd₂(dba)₃ como catalizador.¹⁵ Para la entrada 1, se utilizó trifenilfosfina y al cabo de una hora de reacción se obtuvo exclusivamente una mezcla de anillos **16:17**, con un rendimiento de 95% y una relación de productos de 85:15, no siendo posible la separación de los compuestos por cromatografía en columna. En las entradas 2 y 4, se utilizó P(4-MeOPh)₃¹⁵ y la difosfina dppe (1,2-bis(difenilfosfino)etano) observándose una disminución en la diastereoselectividad y en el rendimiento de la reacción. Cuando se utilizó tributilfosfina (entrada 3) la diastereoselectividad del ataque aumentó hacia el anillo *cis*, obteniéndose la mezcla **16:17** en una proporción 89:11, pero el rendimiento disminuyó a 67%.

En la entrada 5 se ensayó una de las condiciones optimizadas en un reporte de ciclaciones similares,^{15,16} (Pd₂(dba)₃, P(4-MeOPh)₃, piridina, tolueno), pero sobre nuestro sistema dio un bajo rendimiento de 40% y una diastereoselectividad muy baja de 55:45.

Al agregar una base (hidruro de sodio) para desprotonar el hidroxilo responsable del ataque, entrada 6, se observó muy poca variación con respecto a la entrada 1, disminuyendo el rendimiento a 90%.

Cuando se cambió la fuente de paladio por Pd(PPh₃)₄ se observó una disminución en la diastereoselectividad de la reacción (60:40 en la relación de productos **16:17**) con un rendimiento de 70%, entrada 7.

En la entrada 8 se ensayaron condiciones reportadas por Williams y colaboradores,¹⁷ que utilizando Bu_3SnCl y NaH obtienen altas diastereoselectividades al formarse un eter con la especie de estaño, generando al momento de ciclar un carga estérica mayor. Lo observado en estas condiciones para el sistema **15** fue la descomposición del material de partida.

Teniendo en cuenta que el carácter del nucleófilo es blando y que estaría favorecida la formación del anillo *cis*, se considera que la formación del anillo *trans* está dada por la equilibración de las especies de paladio en el mecanismo de formación de los sistemas Pd- η -alilo.^{18,19} Se ha reportado que la posición que adopta inicialmente el metal puede variar y al hacerlo posibilita los ataques sobre la cara no deseada. Los resultados obtenidos sugieren la equilibración parcial de las especies de paladio en el mecanismo de reacción, siendo el caso de las entradas 1, 3 y 6 donde este proceso se encuentra en menor proporción ya que se obtienen la mayor diferencia en la relación de productos *cis:trans*.

Como conclusión, las condiciones de ciclación de la entrada 1 fueron las mejores ya que se obtuvo una mezcla de anillos **16:17** con alta diastereoselectividad hacia los anillos *cis* (85:15) y con muy buen rendimiento, 95%.

Determinación de la stereoquímica (cis)

Para la identificación stereoquímica, ya que la mezcla **16:17** era inseparable por cromatografía en columna, se decidió intentar su separación mediante la esterificación de los alcoholes como dinitrobenzoatos. Llevada a cabo la reacción de esterificación y habiendo partido de una mezcla 85:15 de los anillos **16:17**, sólo se obtuvo de manera pura el éster **18** correspondiente al diastéromero mayoritario, Figura 3.13.

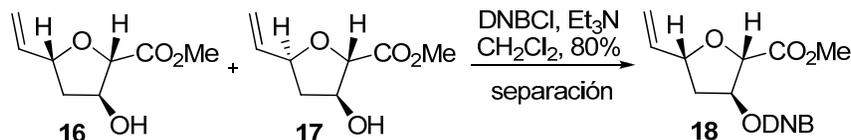


Figura 3.13- Formación de **18**

Sobre el compuesto **18**, Figura 3.14, se realizaron experimentos de nOe (nuclear Overhauser effect),²⁰ esperando observar un realce en los protones cabeza de puente del anillo que confirmara la estructura *cis*. Lo observado fue un pequeño realce en las señales de los protones en las posiciones 2 y 5 (0,7%), lo cual apuntaría a la estructura *cis*. No obstante, existe una relación similar entre el nOe observado para las señales de los protones en posiciones 2 y 3 (0,7%), lo que impide realizar la asignación usando estos experimentos. Sin embargo, experimentos de espectroscopía bidimensional ¹H-¹H (COSY) mostraron un

pequeño acople entre los protones 2 y 5, que puede asignarse a un acoplamiento en W, exclusivo de los anillos *cis* sustituidos. En base a esta evidencia y a lo descrito en la literatura para estas ciclaciones se asignó la stereoquímica *cis* para el producto mayoritario.

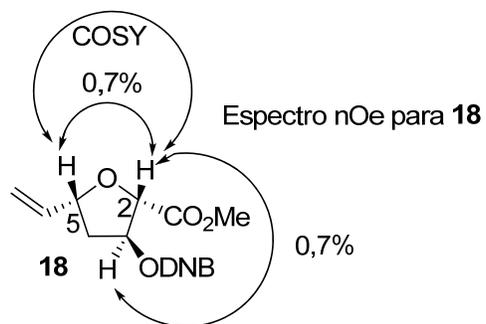


Figura 3.14- Correlaciones en espectros nOe y COSY para el derivado **18**

III.2. Síntesis de anillos *trans*-THF presentes en acetogeninas

Esta aproximación plantea el estudio de mono-THF partiendo de sustratos acíclicos provenientes de *cis*-bromociclohexadienodiol. En la Figura 3.15 se presenta el análisis retrosintético de la ruta propuesta para la síntesis de mono THF.

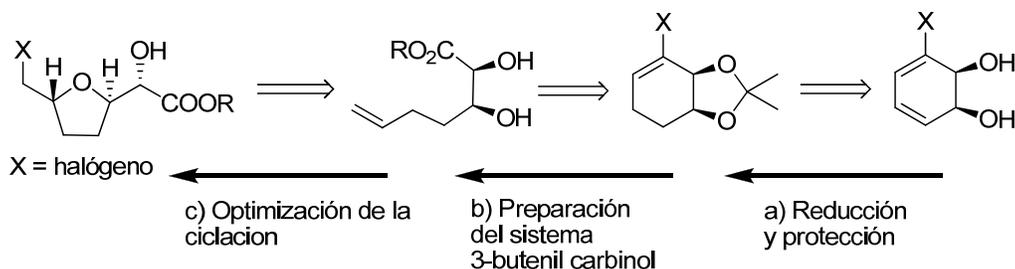


Figura 3.15- Análisis retrosintético de anillos *trans*-THF 2,5 sustituidos

La estrategia presenta como pasos claves:

- obtención de los sistemas ciclohexénicos sobre los que se llevará a cabo una ruptura oxidativa del doble enlace, obteniéndose sustratos de cadena abierta que serán posteriormente funcionalizados. Este paso involucra la protección del sistema diol de partida, y la reducción selectiva de la olefina menos sustituida del sistema diénico;
- obtención de los sistemas 3-butenilcarbinol a partir del sistema ciclohexénico. Para ello se debe llevar a cabo una ozonólisis del doble enlace, olefinación del aldehído obtenido y desprotección del sistema diol; y
- la formación de sistemas THF mediante un estudio exhaustivo de la ciclación por medio de la haloeterificación. En este paso se pretende estudiar el comportamiento de la reacción variando diferentes factores como ser: sustrato, fuentes de halogenonio, utilización de bases, aditivos, temperatura y agentes coordinantes del sistema diol. A través de dicho estudio se busca obtener de manera estereoselectiva diferentes estereoquímicas para los anillos formados.

III.2.1. Preparación del ciclohexeno **19** a partir de bromobenceno

Al igual que en la sección III.1, para obtener los sistemas ciclohexénicos de interés se partió de bromobenceno como reactivo inicial de la ruta sintética, el cual por medio de un proceso de biotransformación generó el diol **2**. Posterior reducción selectiva de **2**, con azodicarboxilato de potasio (PAD) en presencia de ácido acético, permitió obtener el bromodiol **3**. Finalmente se obtuvo el compuesto protegido **19**, con un rendimiento de 81% en dos etapas de reacción, Figura 3.16.²¹

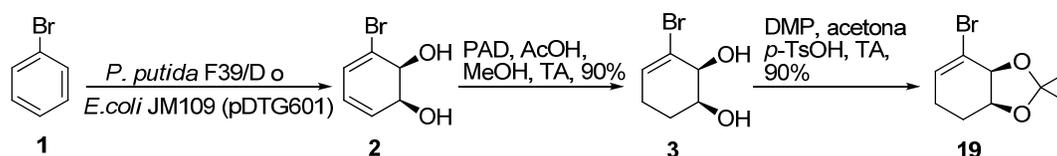


Figura 3.16- Formación de 19

III.2.2. Obtención de los sistemas 3-butenilcarbinol, síntesis de 22

A partir del compuesto **19** se realizó la ruptura oxidativa de la olefina por ozonólisis en condiciones reductoras, obteniéndose el aldehído-éster **20**, con un rendimiento de 80%, Figura 3.17.

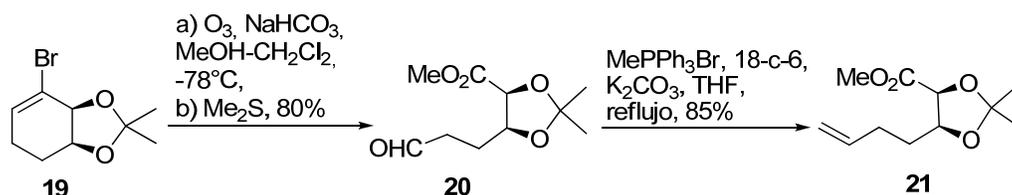


Figura 3.17- Ozonólisis reductiva y olefinación para dar el compuesto 21

La olefinación se logró en condiciones de Wittig-Boden con un rendimiento de 85%, para dar el compuesto **21**, obteniéndose de esta manera el precursor del sistema 3-butenilcarbinol necesario para la ciclación.

La desprotección del compuesto **21** se realizó en presencia de la resina Dowex-H⁺-100, y tras una hora de refluxo se obtuvo el diol **22** con un excelente rendimiento de 95%, Figura 3.18.

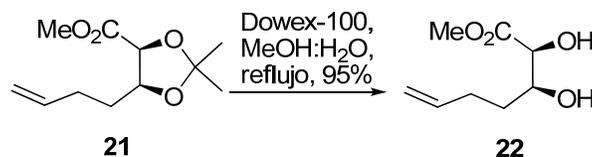


Figura 3.18- Obtención del sistema 3-butenilcarbinol, compuesto 22

III.2.3. Estudio de la reacción de ciclación por haloeterificación sobre sistemas 3-butenilcarbinol

Para la obtención de los mono-THF se propuso una reacción de haloeterificación sobre sistemas 3-butenilcarbinol. Dicha reacción fue estudiada en forma exhaustiva variando diferentes parámetros como ser: dador de halogenonio, disolvente, temperatura, aditivos y diferentes sistemas 3-butenilcarbinol, Figura 3.19.

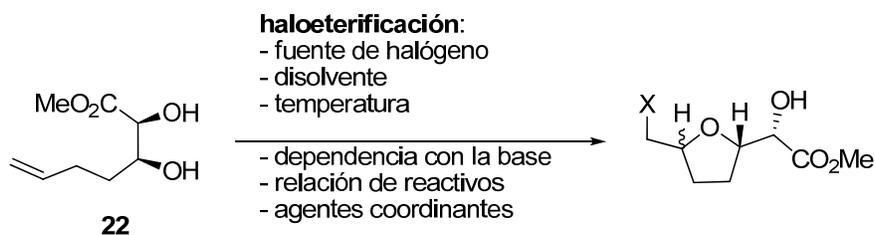


Figura 3.19- Parámetros a optimizar en la haloeterificación de **22**

Para sistemas similares al compuesto **22**, 3-butenilcarbinoles con el diol libre, las haloeterificaciones reportadas en diferentes condiciones dan mayoritariamente los anillos *trans*-THF frente a los isómeros *cis*;^{2,22} por lo que se buscó la obtención de *trans*-THF en el estudio sobre nuestro sistema.

III.2.3.1. Haloeterificación, dependencia con la fuente de halógeno

Para el estudio de la ciclación se eligieron como condiciones modelo un disolvente polar aprótico (CH₃CN) y carbonato de potasio como base, de acuerdo a lo reportado en la literatura.²³ Se comenzó por estudiar la dependencia de la reacción frente a diferentes fuentes de halógeno, para lo cual se ensayó la reacción utilizando NIS, NBS, NCS e I₂ molecular, Tabla 3.3. La mayor reactividad del sistema se observó con los dadores de iodo y bromo, obteniéndose en ambos casos los anillos *trans*-THF, **23**, y *cis*-THF, **24**, entradas 1, 2 y 4. Cuando se utilizó NCS como dador de halogenonio (entrada 3) no se obtuvo ningún resultado a pesar de las diferentes condiciones de temperatura ensayadas. La mejor relación diastereomérica de anillos *trans:cis* fue obtenida cuando se usó I₂ como fuente de halogenonio (entrada 4), siendo 80:20 la relación diastereomérica (**23:24**).

Como los compuestos **23:24** demostraron ser inseparables en condiciones normales de purificación en nuestro laboratorio (columna cromatográfica en sílica flash con diversas fases móviles), la relación diastereomérica entre ellos fue determinada por ¹H RMN utilizando las integraciones de las señales a δ=4.02 ppm y δ=4.13 ppm, correspondientes a los protones del nuevo enlace eter formado beta al halógeno en cada anillo, Figura 3.25.

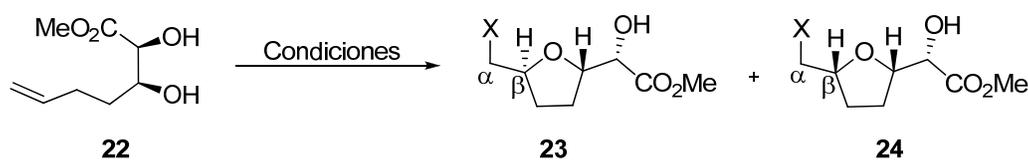


Tabla 3.3- Efecto de la fuente de halogenonio en la ciclación.

Entrada	Condiciones	Rendimiento	Tiempo (h)	Relación 23:24
1	NIS, K ₂ CO ₃ , MeCN, 0°C	70%	0.1	75:25
2	NBS, K ₂ CO ₃ , MeCN, 0°C	72%	6	73:27 (X= Br)
3	NCS, K ₂ CO ₃ , MeCN, 0°C a reflujo	-	24	No reacciona
4	I ₂ , K ₂ CO ₃ , MeCN, 0°C	75%	0.1	80:20

La relación de productos fue calculada por ¹H RMN, se utilizaron 2 equivalentes de fuente de halogenonio y 1 equivalente de base.

III.2.3.2. Haloeterificación, dependencia con el disolvente

Una vez elegido el I₂ como la mejor fuente de halógeno (entrada 4), Tabla 3.3, se continuó el estudio de haloeterificación variando el disolvente, Tabla 3.4. Para ello se probaron disolventes con diferentes polaridades como MeCN, DMF, CH₂Cl₂, THF, tolueno y hexanos. De la comparación de los resultados obtenidos para los diferentes disolventes ensayados puede concluirse que si bien en todos los casos se obtienen como únicos productos de reacción los anillos THF (**23:24**), la relación diastereomérica obtenida no sigue un patrón definido. Por lo que la polaridad del disolvente no afectaría la relación de anillos THF.

A nivel del rendimiento de la reacción no se ven cambios importantes para los diferentes disolventes ya que en la mayoría de los casos están comprendidos entre 72 y 79%; a no ser para la DMF que produjo un bajo rendimiento de 39%, entrada 2. El mejor rendimiento se obtuvo con el uso de tolueno, entrada 5.

Si se comparan las velocidades de reacción respecto a las constantes dieléctricas de los disolventes nuevamente los resultados son erráticos, no encontrándose una relación coherente. De la comparación de las entradas 3 y 4 se obtuvo rendimientos similares, 73-72%, y relación de anillos **23:24** iguales (75:25), pero las velocidades de reacción fueron muy diferentes cuando se utilizó CH₂Cl₂, 24 horas, y THF, 6 horas. Algo similar se observó al comparar las entradas 5 y 6, los rendimientos de reacción fueron prácticamente iguales, 78%, pero para el tolueno la reacción ocurrió en la mitad del tiempo y con una mayor relación diastereomérica que para el uso de hexanos. En este último caso, entrada 6, la reacción fue la más lenta y se obtuvo la peor relación diastereomérica (67:33). En cambio cuando se utilizó CH₃CN, entrada 1, se observó una muy buena relación de productos (80:20) y la mayor velocidad de reacción.

El uso de tolueno (entrada 5), dio la mejor diastereoselectividad (85:15) en 24 horas de reacción con un buen rendimiento de 79%. Buscando mejorar estos resultados y con el

objetivo de favorecer el desarrollo de cargas en el medio de reacción se ensayó la ciclación utilizando tolueno saturado en agua, entrada 7, pero se obtuvo un descenso en la diastereoselectividad (75:25).

Como los mejores resultados en términos de rendimiento y selectividad se obtuvieron con acetonitrilo y con tolueno (entradas 1 y 5, respectivamente), estas condiciones de reacción se utilizaron para continuar los estudios de optimización de la temperatura.

Finalmente podemos concluir que no existe una correlación entre la polaridad del disolvente y la diastereoselectividad de la reacción.

Tabla 3.4- Efecto de disolvente en la ciclación

Entrada	Condiciones	Constante dieléctrica (20°C) ²⁴	Rendimiento	Tiempo (h)	Relación 23:24
1	I ₂ , K ₂ CO ₃ , MeCN, 0°C	38,8	75%	0.1	80:20
2	I ₂ , K ₂ CO ₃ , DMF, TA	36,7	33%	3	75:25
3	I ₂ , K ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , TA	9,1	73%	24	75:25
4	I ₂ , K ₂ CO ₃ , THF, TA	7,6	72%	6	75:25
5	I ₂ , K ₂ CO ₃ , Tolueno, TA	2,4	79%	24	85:15
6	I ₂ , K ₂ CO ₃ , Hexanos, TA	1,9	78%	48	67:33
7	I ₂ , K ₂ CO ₃ , Tolueno (húmedo, TA)	-	78%	24	75:25

La relación de productos fue calculada por ¹H RMN, se utilizaron 2 equivalentes de fuente de halogenonio y 1 equivalente de base.

III.2.3.3. Haloeterificación, dependencia con la temperatura

La ciclación fue ensayada a diferentes temperaturas utilizando I₂, K₂CO₃ y tolueno o CH₃CN como condiciones de reacción, Tabla 3.5, ya que éstas fueron las que mostraron mejores rendimientos y diastereoselectividades. Usando tolueno como disolvente, a diferentes temperaturas (entradas 2, 4 y 5):

a) no se observaron cambios en la relación de **23:24**, lo que podría indicar que las energías de activación para estas reacciones no se diferencian de manera apreciable en las condiciones de estudio, y

b) a menor temperatura se observó una disminución del avance de reacción recuperándose el material de partida cuando la ciclación se ensayó a -20°C (entrada 4).

El mismo perfil de dependencia se observó cuando se utilizó CH₃CN como disolvente; la relación diastereomérica de los anillos no se ve afectada con la temperatura del sistema, pero sí el tiempo de reacción, siendo muy rápida a 0°C y muy lenta a -20°C.

Tabla 3.5- Efecto de la temperatura en la ciclación

Entrada	Condiciones	Rendimiento	Tiempo (h)	Relación 23:24
1	I ₂ , K ₂ CO ₃ , MeCN, 0°C	75%	0.1	80:20
2	I ₂ , K ₂ CO ₃ , Tolueno, TA	79%	24	85:15
3	I ₂ , K ₂ CO ₃ , MeCN, -20°C	70%	72	80:20
4	I ₂ , K ₂ CO ₃ , Tolueno, -20°C	47%	72	85:15
5	I ₂ , K ₂ CO ₃ , Tolueno, reflujo	42%	24	85:15

La relación de productos fue calculada por ¹H RMN, se utilizaron 2 equivalentes de fuente de halogenio y 1 equivalente de base

En resumen, los mejores resultados de estos ensayos se obtuvieron cuando la ciclación se realizó con acetonitrilo como disolvente a 0°C y con tolueno a TA, con buenos rendimientos; no observándose una dependencia de la diastereoselectividad con la temperatura de reacción.

III.2.3.4. Haloeterificación, dependencia con la base

La dependencia de la reacción respecto a la base fue ensayada con bases orgánicas e inorgánicas. Para las bases inorgánicas se usaron diferentes contraiones.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 3.6. Para las entradas 1 a 4 se utilizaron como base KHMDS, DBU, NaH, K₂CO₃; la reacción se llevó a cabo con I₂ como fuente de halógeno y CH₃CN como disolvente. A partir de los resultados obtenidos se observó que el rendimiento de la reacción disminuye con la fuerza creciente de la base sin afectar mayormente la relación diastereomérica de anillos (**23:24**). La ausencia de base, entrada 5, afecta principalmente el tiempo de reacción; disminuyendo levemente el rendimiento y la diastereoselectividad. De estos resultados se puede concluir que si bien la base es necesaria ya que aumenta el rendimiento y la velocidad de la reacción, su capacidad de variar la nucleofilia del hidroxilo no afecta la relación diastereomérica de los anillos obtenidos.

Por otra parte, con el fin de estudiar cómo afecta el contraión del carbonato a la reacción se ensayó la misma utilizando K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, CaCO₃, PbCO₃ y CdCO₃, como bases. Se observó que la relación de anillos no se apartó de 80:20 y que los rendimientos de reacción fueron similares; obteniéndose un mayor rendimiento cuando se utilizó Na₂CO₃ como base, entrada 6. Las velocidades de reacción se vieron afectadas sólo cuando se usó PbCO₃ y CdCO₃ (entradas 9 y 10). La disminución de la velocidad, en estos casos, puede deberse a problemas de solubilidad de las bases.

Finalmente se puede concluir que las mejores condiciones de ciclación se obtienen para K₂CO₃ o Na₂CO₃ como base, habiendo utilizado siempre un equivalente de las mismas. Es necesario entonces estudiar cómo afectan los equivalentes de base a la velocidad de reacción lo que se presenta a continuación.

Tabla 3.6- Efecto de la base en la ciclación

Entrada	Condiciones	Rendimiento	Tiempo (h)	Relación 23:24
1	I ₂ , K ₂ CO ₃ , MeCN, TA	75%	0.1	80:20
2	I ₂ , KHMDS, MeCN, TA	43%	24	75:25
3	I ₂ , NaH, MeCN, TA	50%	0.5	80:20
4	I ₂ , DBU, MeCN, TA	60%	24	82:18
5	I ₂ , MeCN, TA	67%	24	73:27
6	I ₂ , Na ₂ CO ₃ , MeCN, TA	81%	0.1	80:20
7	I ₂ , Cs ₂ CO ₃ , MeCN, TA	73%	0.1	80:20
8	I ₂ , CaCO ₃ , MeCN, TA	72%	0.1	80:20
9	I ₂ , PbCO ₃ , MeCN, TA	73%	2	80:20
10	I ₂ , CdCO ₃ , MeCN, TA	72%	1	80:20

La relación de productos fue calculada por ¹H RMN, se utilizaron 2 equivalentes de fuente de halogenio y 1 equivalente de base.

III.2.3.5. Haloeterificación, variaciones en relación molar de reactivos y utilización de aditivos

Hasta el momento los mejores condiciones de haloeterificación encontradas suponen el uso de I₂ (2 equivalentes), K₂CO₃ (1 equivalente) y CH₃CN a temperatura ambiente, obteniéndose una relación de anillos **23:24** de 80:20, con un rendimiento de 75% en una reacción rápida de menos de 10 minutos. Para completar el estudio de la reacción resta modificar los equivalentes de I₂, de base, estudiar el uso de aditivos y agentes coordinantes del sistema diol, Tabla 3.7. Los aditivos suelen usarse como agentes externos que pueden afectar los estados de transición involucrados en el mecanismo de la reacción,^{25,26} y los cationes coordinantes del sistema diol pueden afectar la estereoselectividad de la reacción modificando la capacidad de aproximación de los hidroxilos al centro electrofílico en el ataque.

Los cambios en los equivalentes de base y/o de iodo, entradas 1 a 3, apenas generaron modificaciones en la estereoselectividad de la reacción, estando la diferencia de valores dentro del error experimental.

El uso de aditivos como AgNO₃²⁵ y Pd²⁶, entradas 4 y 5, no mejoraron los resultados y en ambos casos se observó una baja en el rendimiento de la reacción, así como en la estereoselectividad.

En cuanto al estudio de agentes coordinantes del sistema diol, entradas 6 a 9) el mismo se llevó a cabo utilizando PhB(OH)₂,²⁷ CuCl₂,^{28,29} CuSO₄²⁹ y montmorillonita³⁰ (silicatos). En todos los casos se observó un descenso de la velocidad de reacción, del rendimiento, así como una leve variación en la diastereoselectividad.

Tabla 3.7- Efecto de aditivos, agentes coordinantes, equivalentes de base

Entrada	Condiciones	Rendimiento	Tiempo (h)	Relación 23:24
1	I ₂ , K ₂ CO ₃ (0.5 eq), MeCN, TA	77%	0.25	78:22
2	I ₂ , K ₂ CO ₃ (2.0 eq), MeCN, TA	75%	0.1	76:24
3	I ₂ (5 eq), K ₂ CO ₃ (3 eq), Tolueno, TA	75%	0.75	80:20
4	I ₂ , AgNO ₃ , MeCN, TA	70%	1	70:30
5	I ₂ , Pd ₂ (dba) ₃ , Tolueno, TA	38%	18	72:28
6	CuCl ₂ , I ₂ , K ₂ CO ₃ , MeCN, TA	70%	3	74:26
7	PhB(OH) ₂ , I ₂ , K ₂ CO ₃ , MeCN, TA	66%	24	78:22
8	CuSO ₄ , I ₂ , K ₂ CO ₃ , MeCN, TA	64%	3	78:22
9	Montmorillonita, I ₂ , K ₂ CO ₃ , MeCN, TA	52%	12	78:22

La relación de productos fue calculada por ¹H RMN, se utilizaron 2 equivalentes de fuente de halogenio y 1 equivalente de base en los casos que no se especifica

III.2.3.6. Determinación de la estereoquímica de los anillos THF 23 y 24

La determinación inequívoca de la estereoquímica presente en los anillos THF 23 y 24 se realizó inicialmente utilizando técnicas espectroscópicas, junto con experimentos de nOe (nuclear Overhauser effect)²⁰ sobre estos anillos y sobre derivados de los mismos. Lamentablemente los resultados obtenidos no fueron concluyentes, no pudiéndose identificar los anillos *cis* y *trans* mediante estos estudios. Según datos de la bibliografía la asignación de la estereoquímica en los ciclos de 5 miembros por espectroscopía de RMN tiene sus limitaciones.^{11,31,32} En especial la asignación mediante las constantes de acoplamiento en los sistemas THF sin sustituyentes suele ser un problema, debido a la facilidad de transición entre las formas conformacionales sobre y twist que puede adoptar el anillo. En la Figura 3.20³² se presentan los diferentes conformeros que suelen adoptar estas estructuras.

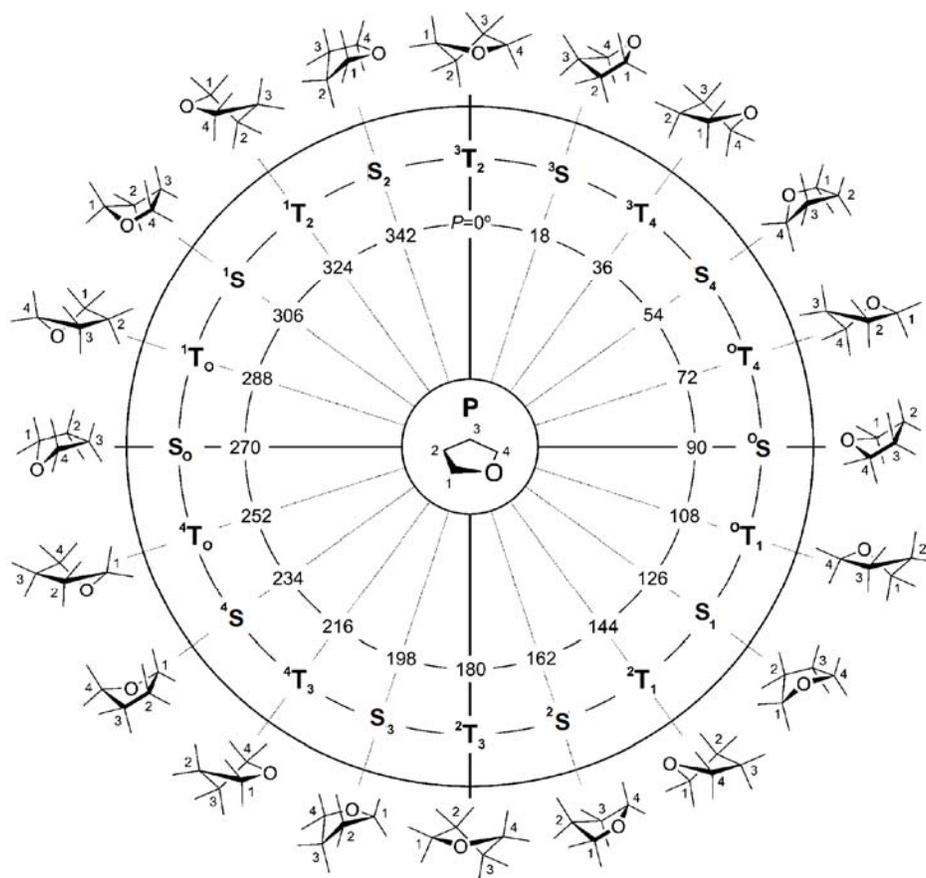


Figura 3.20- Variación conformacional en los anillos THF, forma sobre (S), forma twist (T), y la forma plana original (P)

Para poder solucionar la problemática presentada se decidió usar una reacción química que fuese selectiva para uno de los isómeros. Dada la diferencia en la disposición geométrica del anillo *cis* respecto al *trans*, en presencia de una base adecuada se esperaría que el anillo *cis* diera una reacción intramolecular de tipo S_N2 , formando el biciclo **25**, Figura 3.21. Este ataque implicaría el desplazamiento del yoduro terminal por parte de la función hidroxilo libre. Para ello se tomó una mezcla de los anillos en una relación 75:25 y se la hizo reaccionar en presencia de DBU en diclorometano, Figura 3.21. Tras dos días de reacción, el seguimiento por cromatografía en capa fina no mostraba ningún avance, pero al purificar la mezcla de partida y realizar su espectro de RMN, se observaron nuevas señales y la desaparición de las señales correspondientes al anillo minoritario presente inicialmente en la mezcla de partida. Para aislar el nuevo compuesto formado en las condiciones de generación del biciclo, la mezcla inseparable se esterificó con cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo y así se pudo separar para dar el éster **26** y el biciclo **25**.

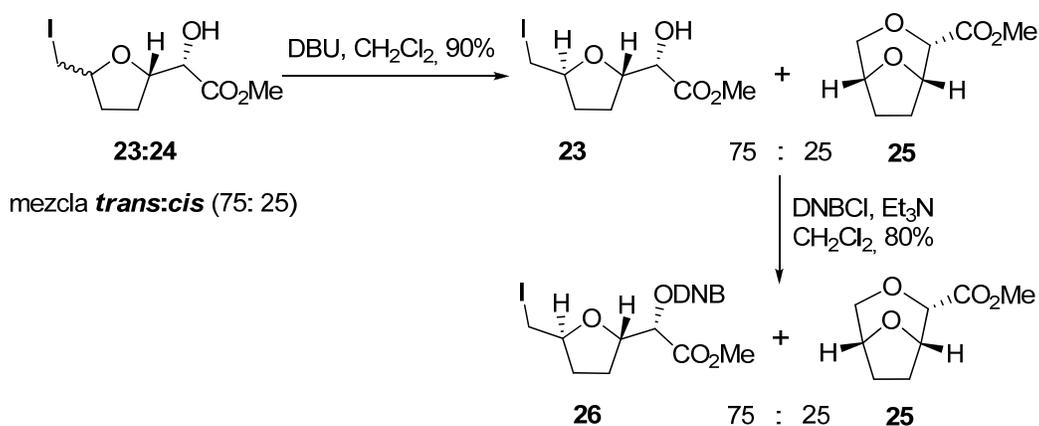


Figura 3.21- Formación de **25** y confirmación de estructuras de **23** y **24**

Los datos espectroscópicos de **25** y **26** junto con los estudios de nOe realizados para estos compuestos, Figura 3.22, permitieron asignar en forma inequívoca la estequímica de ambos anillos, siendo el anillo *trans* el que se obtiene de manera mayoritaria y el anillo *cis* el minoritario.

Experimentos de nOe para **25** y **26**



Figura 3.22- Experimentos de nOe para **25** y **26**

Como ensayo complementario a las condiciones de ciclación antes optimizadas y para descartar la hipótesis de una posible equilibración o intercambio entre las especies THF en las condiciones de reacción, se realizó el siguiente estudio: luego de obtenido el compuesto **26**, se removió el grupo dinitrobenzoato para obtener nuevamente el anillo **23** *trans*. Una vez obtenido el compuesto puro **23**, fue sometido a las condiciones de ciclación (Tolueno, I₂, K₂CO₃), recuperándose el compuesto **23** incambiado. Este resultado permitió descartar la hipótesis de un intercambio entre las especies THF.

III.2.3.7. Conclusiones del modelo de ciclación

Luego de los estudios realizados y dado los resultados obtenidos las mejores condiciones para el modelo de ciclación por medio de iodoeterificación en sistemas 3-butenilcarbinol con el grupo diol libre fueron:

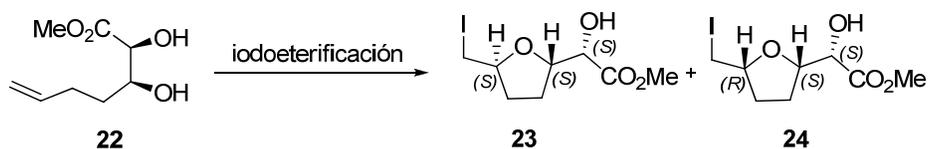


Figura 3.23- Condiciones optimizadas en estudio sobre el modelo de ciclación

- I_2 , Na_2CO_3 , MeCN, (0,1 hs), TA, con un rendimiento de 81% de una mezcla 80:20 de **23:24**
- I_2 , K_2CO_3 , Tolueno, (24 hs), TA, con un rendimiento de 79% de una mezcla 85:15 de **23:24**

De esta manera se alcanza mayoritariamente el anillo *trans* (*S,S*) y minoritariamente el anillo *cis* (*S,R*) mediante una nueva ruta quimioenzimática a partir de bromobenceno, Figura 3.24.

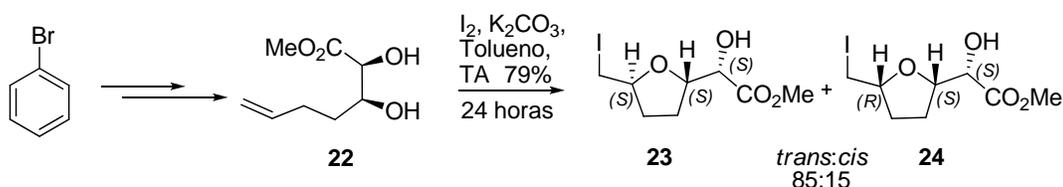


Figura 3.24- Obtención de anillos THF (*S,S*) y (*S,R*) a partir de bromobenceno

La Figura 3.25 presenta un espectro obtenido para la mezcla **23:24** *trans:cis* en relación 79:21, allí se aprecia nítidamente la diferencia entre las señales correspondientes al protón del nuevo centro estereogénico formado, protones e y e'. Como se explicó en la sección III.2.1.3 a través de la relación entre la integración de estas señales se ha podido determinar en todos los casos la relación diastereomérica de los anillos formados.

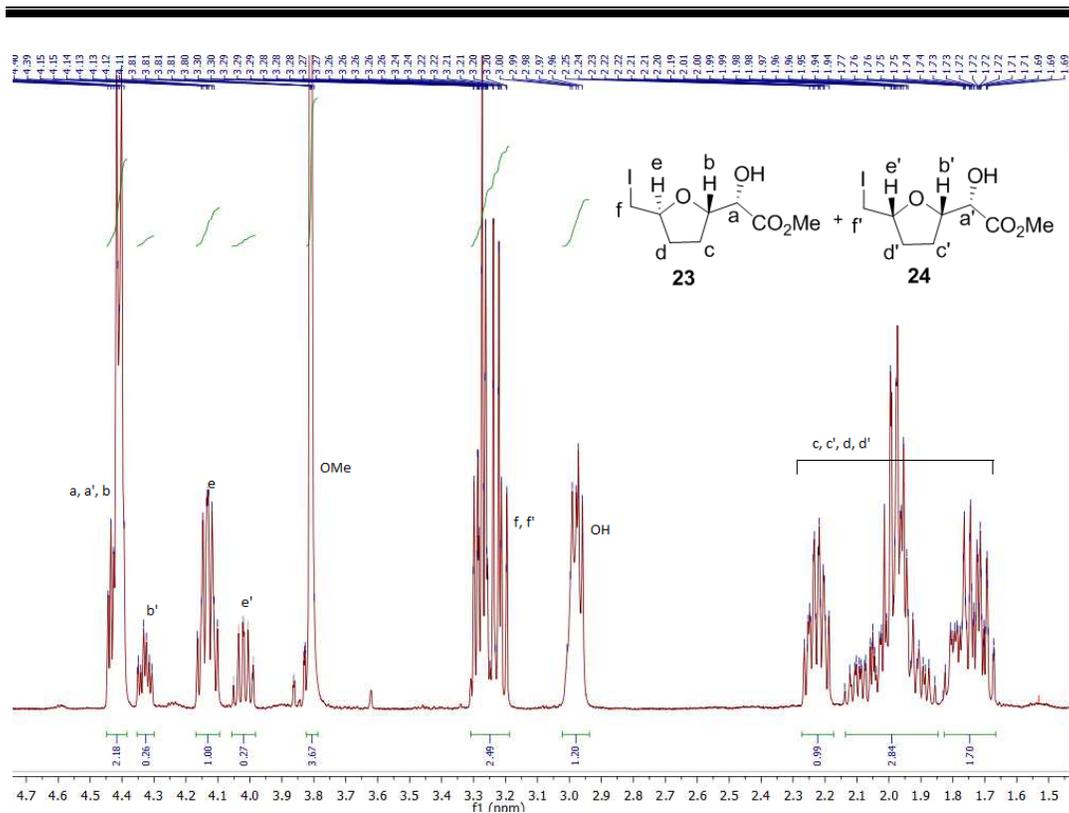


Figura 3.25- Espectro de ^1H RMN de un ejemplo de mezcla de productos 23:24

III.2.4. Estudio de haloeterificación sobre sistemas 3-butenilcarbinol modificados

Considerando que la selectividad de la ciclación puede verse influenciada por la estructura del sistema 3-butenilcarbinol se decidió ensayar la reacción sobre sistemas 3-butenilcarbinol modificados. Estas modificaciones se realizaron a nivel de:

- la estereoquímica de la función hidroxilo no nucleófila,
- posible sustituyente presente en la cadena carbonada,
- la estereoquímica de la función hidroxilo nucleófila y
- uso de grupos protectores de la función diol, Figura 3.26.

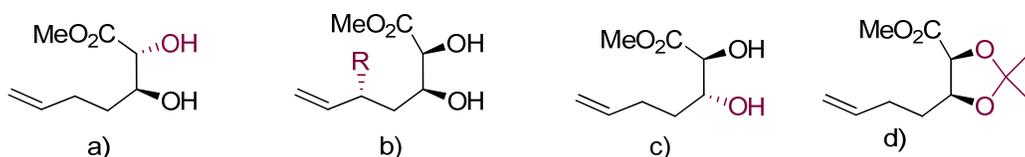


Figura 3.26- Sistemas 3-butenilcarbinol objetivo para estudio de la haloeterificación

III.2.4.1. Modificaciones en el sistema 3-butenilcarbinol a nivel de la estereoquímica del hidroxilo no nucleófilo, ciclación del diol *trans* 31

Para preparar el diol **31**, Figura 3.29, es necesario invertir el alcohol alílico en el compuesto de partida **3**. Según lo reportado,³³ a partir del compuesto **3** se puede lograr un sistema diol *trans* utilizando la metodología desarrollada por Mitsunobu. Es así que el compuesto **3** fue sometido a las condiciones de Mitsunobu en benceno como disolvente, obteniéndose la inversión selectiva del alcohol alílico con un 60% de rendimiento, dando el derivado esterificado **27**. Posteriormente se protegió la función hidroxilo libre, mediante la formación de un éter sililado. Dado el impedimento estérico, la reacción de protección se llevó a cabo a mayor temperatura, obteniéndose el compuesto **28** con un 75% de rendimiento, Figura 3.27.

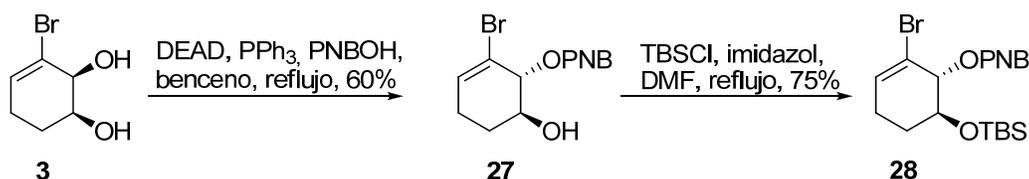


Figura 3.27- Formación de la función *trans*-ciclohexenodiol

La ruta sintética continuó con la ozonólisis en condiciones reductivas de **28**, de manera análoga a la sección III.2.2., utilizando las mismas condiciones y se obtuvo el aldehído de interés, **29**, con un rendimiento de 40%, Figura 3.28. La olefina **30** fue sintetizada con un bajo rendimiento, 30%, en las condiciones de Wittig-Boden a partir de **29**.

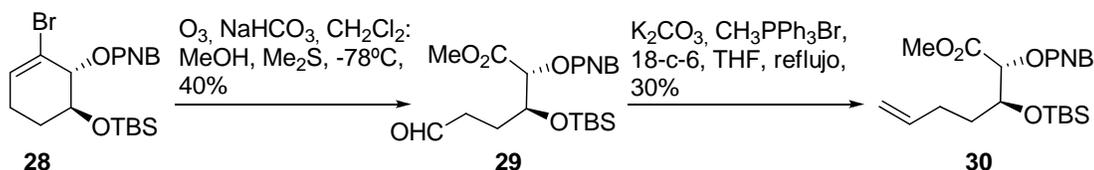


Figura 3.28- Ruta sintética hacia 30

La desprotección de la olefina **30** se realizó con fluoruro de tetrabutilamonio, para liberar la función hidroxilo responsable de la ciclación en el sistema 3-butenilcarbinol en estudio. Si bien las condiciones utilizadas son selectivas para los grupos sililados, en nuestro caso se observó la formación del diol **31**, con un 90% de rendimiento, Figura 3.29. La inesperada remoción de la función éster puede deberse a la presencia de agua en el reactivo comercial, sumado a la poca estabilidad del grupo en este sistema.

Teniendo el diol *trans* **31**, éste se sometió a las condiciones óptimas de ciclación determinadas previamente. Nuevamente se obtuvo una mezcla de compuestos *trans:cis*,

32:33, con la misma diastereoselectividad observada para el sistema 3-butenilcarbinol de tipo diol *cis* y con un rendimiento del 75%, Figura 3.29.

Estos resultados mostrarían que la estereoquímica del grupo hidroxilo no nucleófilo no afecta la relación diastereomérica de los anillos.

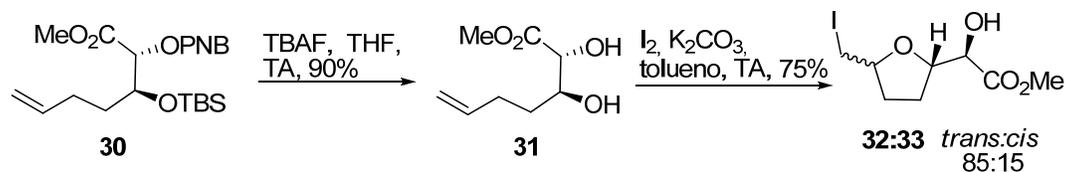


Figura 3.29- Obtención de los anillos 32 y 33 a partir del diol *trans* 31

III.2.4.2. Modificaciones en el sistema 3-butenilcarbinol a nivel de la cadena carbonada, ciclación del diol 15

Con el objetivo de estudiar cómo afectaría a la ciclación la presencia de un sustituyente en posición alfa al doble enlace en la cadena carbonada del sistema 3-butenilcarbinol, se estudió la ciclación sobre el compuesto **15**, Figura 3.30. La obtención de este compuesto fue descrita en la sección III.1.2.1.

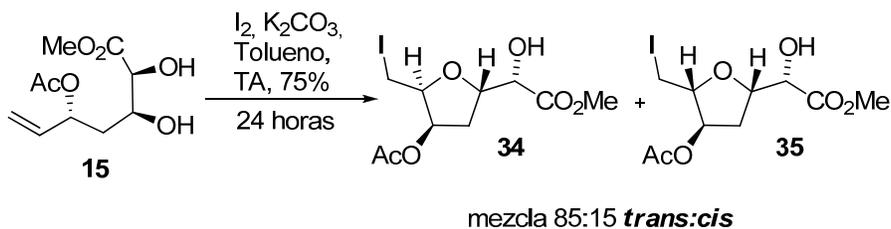


Figura 3.30- Obtención de anillos THF 2,3,5 sustituidos por iodoeterificación

Se ensayó la ciclación sobre **15** en las condiciones optimizadas en la sección III.2.3. Se obtuvo una mezcla de anillos *trans:cis*, compuestos **34:35** en una relación 85:15 y un rendimiento de 75%.

Estos resultados son similares a los anteriormente obtenidos para los otros sistemas 3-butenilcarbinol ensayados, por lo que nuevamente la modificación realizada (la presencia de un sustituyente en alfa al doble enlace) no afecta la formación de los anillos *trans:cis*.

III.2.4.3. Modificaciones en el sistema 3-butenilcarbinol a nivel de la estereoquímica del grupo hidroxilo nucleófilo, ciclación del diol *trans* 39. Obtención de anillos (*R,R*)-THF

La frecuencia en que los anillos *trans*-THF se presentan en las acetogeninas es notoriamente mayor que con respecto a las estructuras *cis*, y dentro de estos anillos *trans* la configuración más común es la (*R,R*)-THF. Entonces, y ante los resultados obtenidos, se decidió generar estas estructuras a partir de un sistema 3-butenilcarbinol con el diol *trans*, compuesto **39**, Figura 3.33, sistema en el cual se ha modificado la estereoquímica del hidroxilo nucleófilo.

Se planteó la inversión del hidroxilo distal del éster metílico, que es el nucleófilo que interviene en la ciclación, para alcanzar las estructuras THF-(*R,R*). Para ello se intentó una protección selectiva del sistema diol usando un grupo sililado, obteniéndose una mezcla separable de monoésteres, predominando el producto deseado, **36**, con un rendimiento de 46%, junto con el sistema protegido en la posición 3, **37**, en un 24% de rendimiento de producto aislado, Figura 3.31.

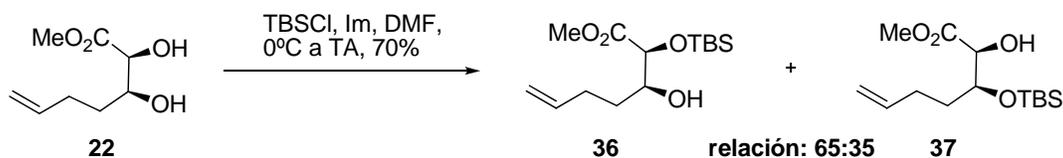


Figura 3.31- Formación del precursor **36**

Con el éster **36** se ensayaron diferentes condiciones de inversión del alcohol utilizando el protocolo de Mitsunobu. En la tabla 3.8 se presentan los resultados obtenidos para las diferentes condiciones ensayadas.

La reacción se ensayó utilizando diferentes disolventes, azodicarboxilatos y fosfinas siempre a reflujo, y utilizando el ácido *p*-nitrobenzoico. Cuando se utilizó trifenilfosfina como reactivo no se apreció avance en la reacción (entradas 1 a 5), al usarse una fosfina menos impedida y más nucleófila (tributilfosfina) en benceno se observó la formación del producto **38** (entradas 6 y 7). Las mejores condiciones se observaron para la tributilfosfina, utilizando DIAD en benceno, obteniéndose **38** con un 55% de rendimiento, entrada 7.

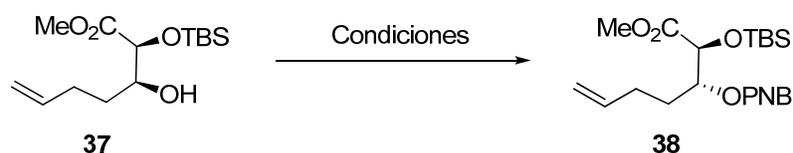


Tabla 3.8- Optimización de la inversión de Mitsunobu sobre 37

Entrada	Fosfina	Azodicarboxilato	Disolvente	Rendimiento
1	PPh ₃	DEAD	Benceno	No hay reacción
2	PPh ₃	DEAD	THF	No hay reacción
3	PPh ₃	DIAD	Benceno	No hay reacción
4	PPh ₃	DIAD	THF	No hay reacción
5	PPh ₃	DEAD	Et ₂ O	No hay reacción
6	PBu ₃	DEAD	Benceno	45%
7	PBu ₃	DIAD	Benceno	55%

Sobre **38** se procedió a la desprotección de los alcoholes. Cuando se ensayó la desprotección en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio, en forma similar a lo descrito para el isómero **31**, sección III.2.4.1, se obtuvo el sistema diol libre, dando **39** con un 75% de rendimiento, Figura 3.32. Debido al bajo rendimiento global para la obtención de **39** a partir de **22**, representando un 19% en los tres pasos (protección, inversión, desprotección), se intentó la inversión directa sobre el sistema diol en el compuesto **22**. La reacción se realizó utilizando las mejores condiciones de la tabla 3.8, correspondientes a la entrada 7. Para nuestra sorpresa el sistema reaccionó selectivamente invirtiendo nuevamente el alcohol deseado, el cual se encuentra más alejado de la función éster, sin la formación de otros productos. De esta manera se pudo obtener **40** con un rendimiento de 51%. La selectividad encontrada podría adjudicarse a la formación de un enlace de hidrógeno entre el carbonilo del éster y el hidroxilo adyacente, lo que disminuiría su nucleofilia en ese medio ácido de reacción. La desprotección del éster **40** se llevó a cabo utilizando carbonato de potasio y metanol, obteniéndose el diol **39** con un rendimiento de 80%, Figura 3.32. Esta nueva opción sintética de inversión del alcohol presentó un rendimiento global de 41% en dos pasos a partir de **22**. El aumento en el rendimiento y la disminución de las etapas de reacción hacen a esta ruta más favorable que la anteriormente ensayada.

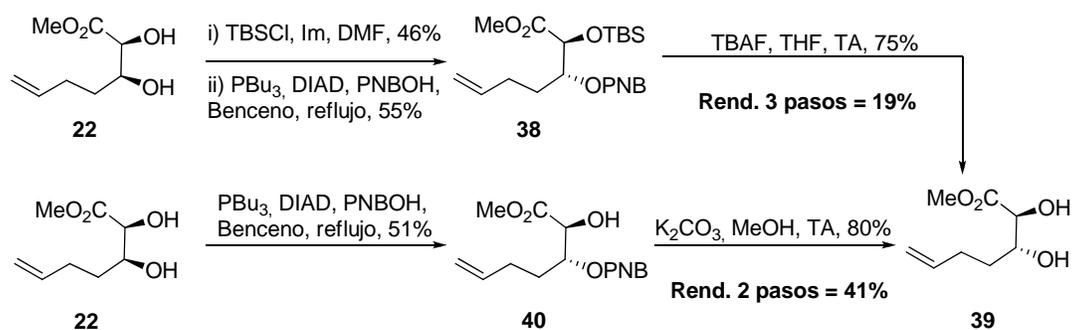


Figura 3.32- Síntesis del diol 39

La síntesis de los anillos a partir del diol **39** se realizó usando las condiciones optimizadas, I_2 , K_2CO_3 , tolueno, temperatura ambiente, obteniéndose los anillos **41** y **42**, en una relación *trans:cis* 82:18, Figura 3.33.

De esta manera se obtiene mayoritariamente el isómero (*R,R*)-*trans* y minoritariamente el (*R,S*)-*cis* mediante una nueva ruta quimioenzimática a partir de bromobenceno.

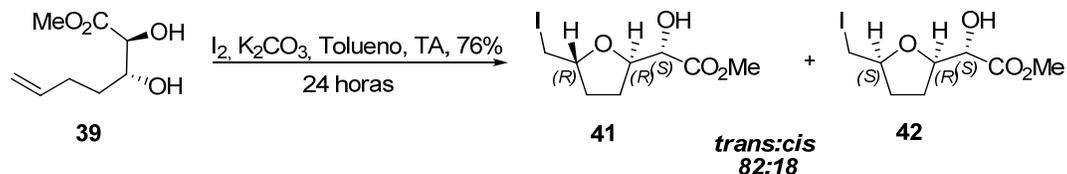
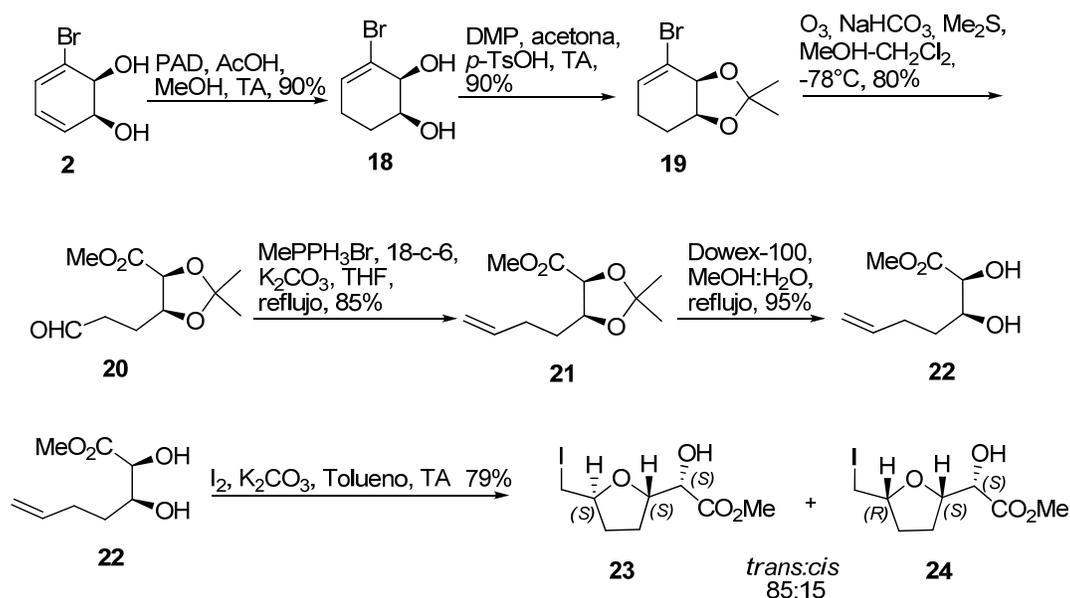


Figura 3.33- Síntesis de anillos THF **41** y **42**

En resumen, se prepararon anillos THF (*S,S*)-*trans* y (*R,R*)-*trans*, ambos obtenidos como mezclas con pequeñas proporciones de los isómeros *cis* correspondientes:

- Se sintetizaron los tetrahidrofuranos **23** (*S,S*) y **24** (*S,R*) (mezcla 85:15) en 6 pasos de reacción con un rendimiento global del 41%, Figura 3.34.



Rend. global 6 pasos = 41%

Figura 3.34- Síntesis de anillos THF **23** y **24** a partir de **2**

- A partir de la ruta sintética mostrada en la Figura 3.34 se prepararon los tetrahidrofuranos **41** (*R,R*) y **42** (*R,S*) (mezcla 82:18) en 8 pasos de reacción con un rendimiento global del 16% a partir del bromodiol **2**, Figura 3.35.

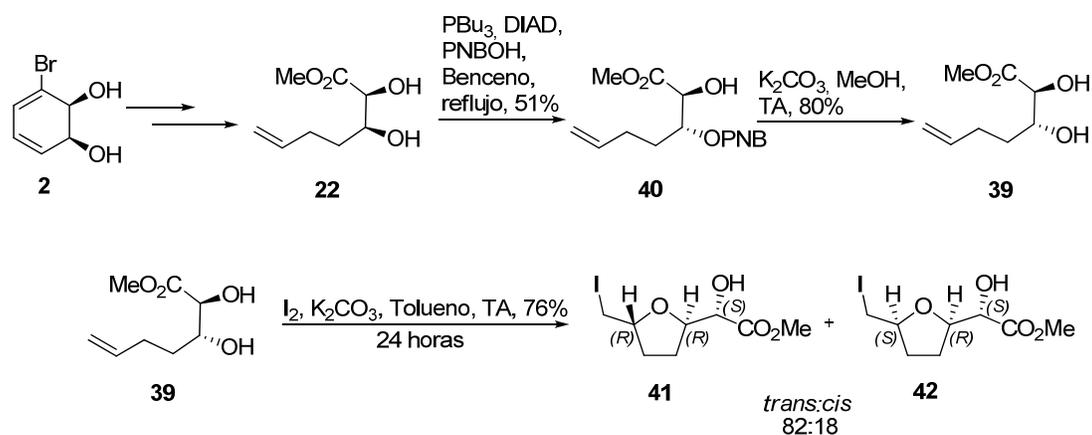


Figura 3.35- Síntesis de anillos THF 41 y 42 a partir de 2

III.2.4.4. Utilización del grupo isopropilideno como grupo director

Para estudiar el efecto del uso de grupos protectores sobre el hidroxilo nucleófilo se ensayó la ciclación del diol protegido con el grupo isopropilideno, **21**, ya que en la bibliografía existen descripciones de ciclaciones de este tipo.^{23,34} Cuando se utilizó I(colidina)₂ClO₄ (IDCP), como dador de iodonio.³⁵⁻³⁹ y acetonitrilo como disolvente, entrada 1, Tabla 3.9, no se observó avance de reacción.

La reacción también se ensayó usando acetonitrilo con 1% de agua, a diferentes temperaturas. A temperatura ambiente (entrada 2), se obtuvo una mezcla de compuestos **23:24** en una relación 10 a 1, relación superior a la observada anteriormente. Para este caso también se observó la formación de una mezcla diastereomérica de iodohidrinas **43**.

Al disminuir la temperatura de la reacción la diastereoselectividad de formación de los anillos de interés se mantuvo en la relación antes observada (entradas 2, 3 y 4), mientras que la formación de **43** se vio reducida tanto a -10°C así como para -20°C, (entrada 4), pasando de una proporción de 40% del total de productos (entrada 2) a un 18% (entrada 4). La velocidad de reacción se ve notoriamente afectada con la temperatura, necesitando 48 horas a -20°C para alcanzar conversiones similares a las obtenidas a 0,2 horas a TA (entradas 4 y 2).

Para las condiciones de temperatura más baja, -40°C en la entrada 5, no se aprecia avance alguno de ninguno de los productos observados anteriormente, aún usando una mayor proporción de agua en el medio de reacción.

De los resultados obtenidos se concluye que las mejores condiciones se observan a -10°C y utilizando un 1% de agua. Dado que la formación de los anillos involucra una especie carboxonio, el agua es necesaria ya que la misma actúa como nucleófilo a nivel del carbono del carboxonio, liberando acetona y los anillos correspondientes.

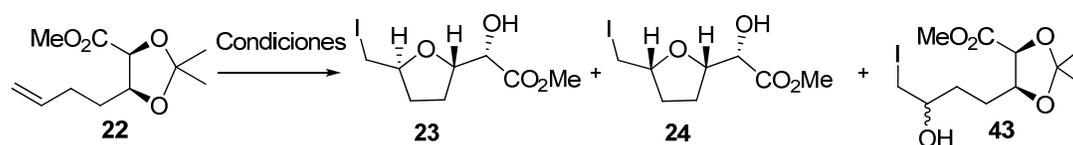


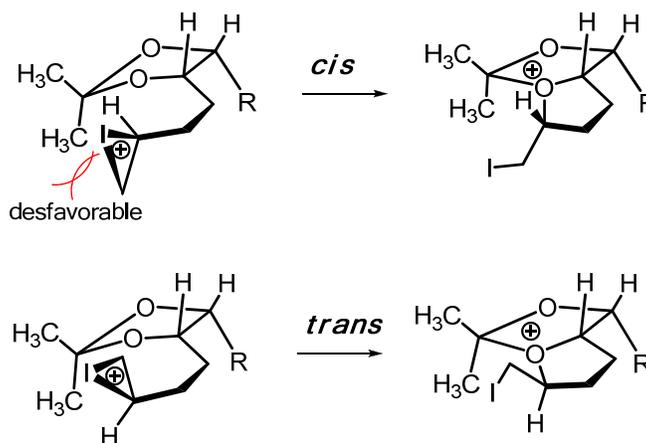
Tabla 3.9- Ciclación de 22 mediante iodoeterificación

Entrada	Conditions	Tiempo (h)	Rendimiento	23:24:43
1	IDCP, CH ₃ CN -20°C → TA	48	No reacciona	
2	IDCP, CH ₃ CN:H ₂ O (99:1), TA	0.2	70%	10:1:5
3	IDCP, CH ₃ CN:H ₂ O (99:1), -10°C	24	70%	10:1:3
4	IDCP, CH ₃ CN:H ₂ O (99:1), -20°C	48	65%	10:1:2
5	IDCP, CH ₃ CN:H ₂ O (95:5), -40°C	48	No reacciona	

La relación de productos fue calculada por ¹HRMN, la relación diastereomérica de **43** es 6:4 para las entradas 2 a 4

Los resultados obtenidos en cuanto a la selectividad no se ajustan a lo reportado para iodociclaciones de sistemas similares, tanto en la quimioselectividad (no es habitual un porcentaje significativo de halohidrinas) como en la estereoselectividad (Mootoo y colaboradores han reportado una completa selectividad *trans*).³⁸

Las bases de la estereoselectividad son explicadas por Mootoo, para sistemas conteniendo el grupo isopropilideno, mediante una interacción desfavorable del iodonio con uno de los grupos metilo en la conformación que lleva al THF *cis*. Esta interacción se elimina mediante un giro del enlace sigma que sostiene el iodonio, originando una conformación más estable que conduce al THF *trans*, Figura 3.36.

Figura 3.36-Bases de la selectividad *trans* usando el grupo acetónido como director

En nuestro caso, la principal diferencia con los sistemas reportados por Mootoo es la presencia del grupo éster (en la cadena lateral R). Por tanto se puede postular una interacción estabilizante entre el iodonio y el grupo éster⁴⁰⁻⁴³ que origina una proporción del isómero *cis* mayor que la esperada. Esta interacción propuesta ocurre sólo para la conformación que brinda el isómero *cis*, Figura 3.37, impulsando el resultado de la transformación hacia el isómero impedido por la interacción estérica antes explicada.

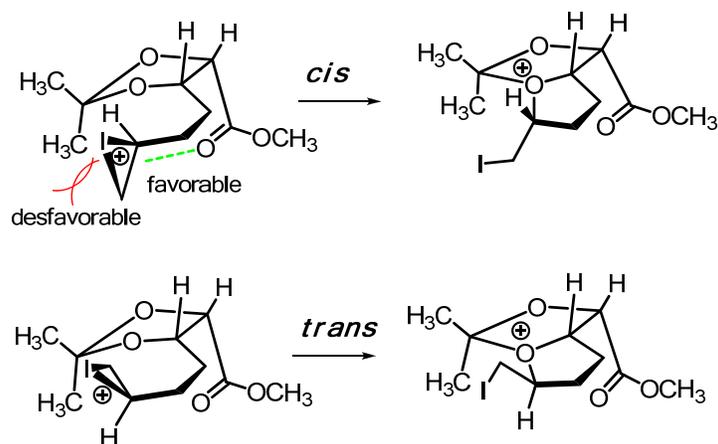


Figura 3.37- Interacción propuesta entre iodonio y carbonilo en la ciclación de 21

Teniendo presente la hipótesis sobre la existencia de una interacción estabilizante entre el iodonio y el grupo éster, en especial por la presencia del carbonilo, que origina una mayor proporción del isómero *cis*, nos planteamos eliminar esa interacción cambiando al grupo éster por un grupo alcohol o eter y estudiar su ciclación. Para ello se redujo el compuesto 21 hasta el alcohol 44a, Figura 3.38, mediante el uso de hidruro de litio y aluminio como reductor, con un 85% de rendimiento.

Tras obtener 44a, se decidió preparar dos estructuras protegidas con funciones eter en el alcohol; una con un grupo sililado que genera 44b con un rendimiento excelente de 99% y otra con una función bencilo, produciendo el análogo 44c con un 80% de rendimiento.

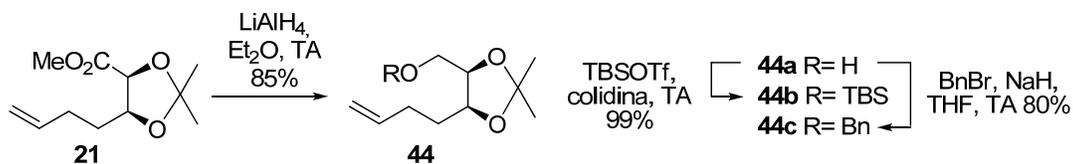


Figura 3.38- Reducción de 21 y formación de derivados 44

Las condiciones modelo utilizadas para la ciclación fueron las de la entrada 3 de la tabla anterior, usando IDCP y una mezcla 99:1 acetonitrilo:agua a -10°C . Para nuestro agrado la ciclación sobre los compuestos 44a, 44b y 44c produjo únicamente anillos *trans* con una diastereoselectividad de 100%. En la Tabla 3.10 se muestran los resultados obtenidos; en la

entrada 1 la ciclación del derivado **44b** produjo el anillo THF **45** con un rendimiento de 41%. En la entrada 2 se observó la formación exclusiva del anillo *trans* **46** con un rendimiento de 80% partiendo del eter **44c**. Cuando se cicló el compuesto **44a** con el hidroxilo primario sin proteger, se observaron dos productos, **47** (32% rendimiento) y **48** con un rendimiento de 37%. Este último producto obtenido por el ataque de la función hidroxilo libre sobre el grupo isopropilideno, Figura 3.39.

Estos resultados mostraron que la hipótesis era correcta, reforzando la idea de que el carbonilo del grupo éster estabiliza la formación del anillo *cis*.

Tratando de mejorar el rendimiento del producto de **48**, ya que resultó una manera elegante de obtener el anillo puro y protegido para etapas posteriores, se realizó la reacción en condiciones totalmente anhidras, entrada 4. En estas condiciones se obtuvo una completa migración del grupo isopropilideno obteniendo el THF **48** con 96% de rendimiento.

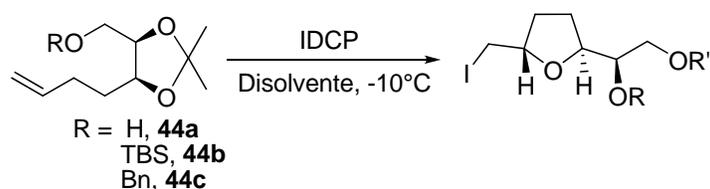
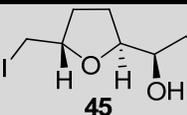
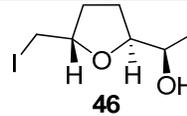
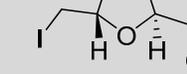
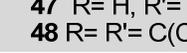
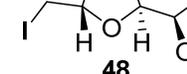


Tabla 3. 10- Ciclación de los derivados **46**

Entrada	Reactivo	Disolvente	Tiempo (h)	Producto y rendimiento
1	44b	CH ₃ CN:H ₂ O (99:1)	0,3	 45 41%
2	44c	CH ₃ CN:H ₂ O (99:1)	0,25	 46 80%
3	44a	CH ₃ CN:H ₂ O (99:1)	0,25	 47 R= H, R'= H, 32%  48 R= R'= C(CH ₃) ₂ , 37%
4	44a	CH ₃ CN	0,25	 48 96%

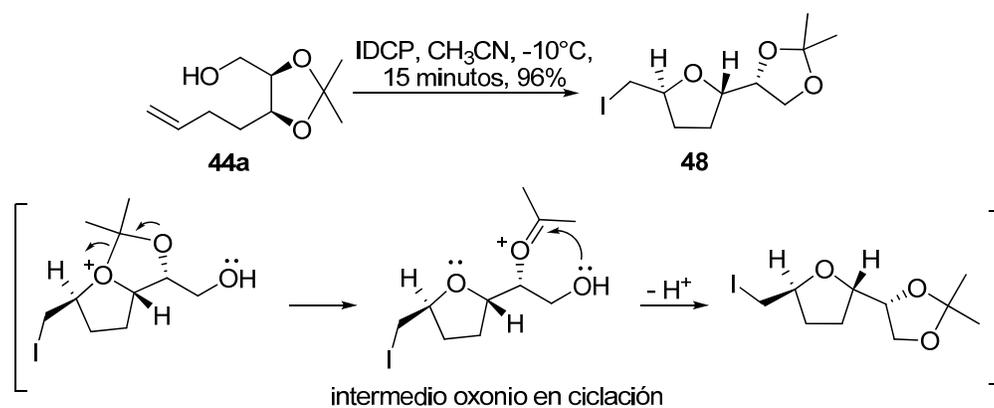


Figura 3.39- Migración propuesta del grupo isopropilideno para formar 48

Resumiendo, con estos resultados se alcanzó **48** de manera diastereoselectiva y con muy buen rendimiento (47%) tras 6 pasos de reacción, Figura 3.40. Cabe destacar que el estudio de esta metodología fue publicado en una revista referada.⁴⁴

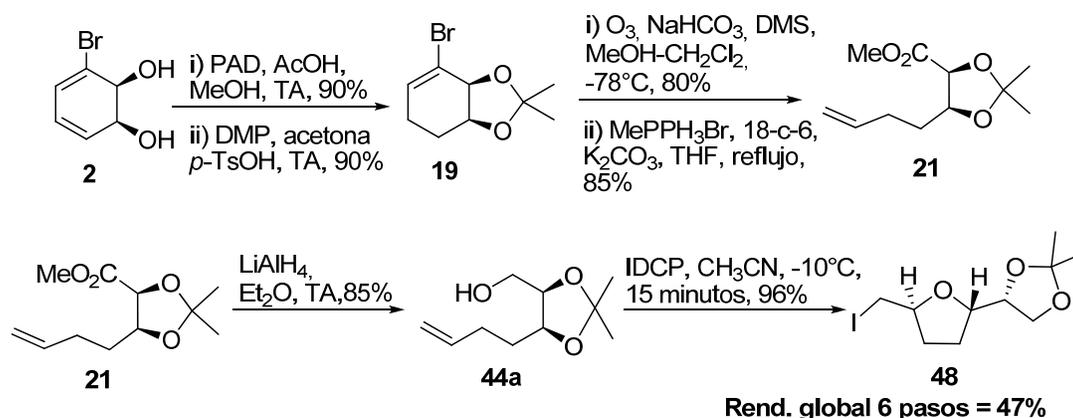


Figura 3.40- Síntesis estereocontrolada del THF 48 a partir del bromodiol 2.

Consideraciones mecanísticas acerca de la intervención del grupo carbonilo en la ciclación

Como se mencionó anteriormente, la ciclación del compuesto **21** presentó una quimio- y estereoselectividad menor a la esperada, produciendo cantidades significativas de iodohidrinás y una selectividad *trans:cis* muy buena pero no completa, según los resultados de la Tabla 3.9. Por otra parte, cuando se convierte el grupo éster en otro grupo oxigenado (alcohol **44a**, o éter bencilado **44c**, o sililado **44b**) se obtiene completa quimio- y estereoselectividad (no se observa ninguna iodohidrina ni anillo *cis*, Tabla 3.10) Asimismo, la presencia del grupo éster enlentece significativamente las velocidades de ciclación (ver las entradas 3 de las tablas 3.9 y 3.10) donde se indica que para el compuesto **21** (éster) se requieren tiempos mucho mayores para obtener los mismos avances de reacción a la misma

temperatura, referidos al compuesto **44a**. Estos resultados sugieren un involucramiento del carbonilo del grupo éster en los mecanismos que transcurren por formación del ion iodonio. Considerando los resultados, la interacción del grupo éster con el ion iodonio debería explicar la menor velocidad de ciclación y la disminución de la quimioselectividad (hay formación de iodohidrinas) y de la estereoselectividad de la ciclación. Esta interacción podría ser una verdadera asistencia anquimérica del grupo éster, mediante la formación de un ciclo de 7 miembros (ion carboxonio, Figura 3.41) que luego podría evolucionar hacia los anillos THF (ruta b) o hacia la formación de iodohidrina (ruta a). Alternativamente, la interacción sugerida podría ser tan débil como una simple estabilización del ion iodonio (sin formación de enlace covalente) a través de un desplazamiento de densidad electrónica del grupo dador de electrones (carbonilo) a los orbitales vacíos del átomo de yodo.^{10,45}

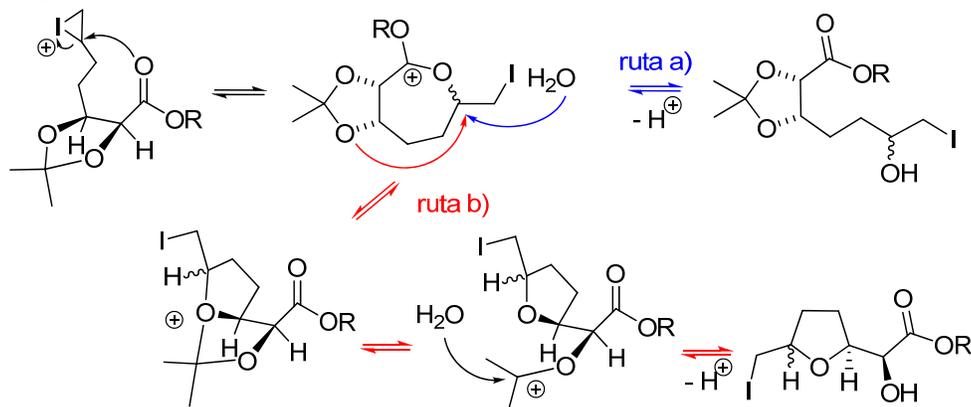


Figura 3.41- Posible asistencia anquimérica del grupo éster en la ciclación

A efectos de comprobar la hipótesis de asistencia anquimérica indicada en la Figura 3.41 se realizó un experimento de ciclación sobre el compuesto **21** en las condiciones de la entrada 2 de la Tabla 3.9, usando agua marcada en un 10% con el isótopo ^{18}O (IDCP, $\text{MeCN}:\text{H}_2^{18}\text{O}$ (99:1), TA). Si se diera la formación del anillo de 7 miembros, éste podría ser atacado intramolecularmente por el grupo protector (conduciendo a productos de ciclación, sin marcar) y también intermolecularmente por el agua marcada, evolucionando a iodohidrinas o regenerando el grupo éster, pero conteniendo un oxígeno marcado, Figura 3.42. Si no se formara el anillo de 7 miembros, el oxígeno marcado se incorporaría solamente al grupo hidroxilo de las iodohidrinas **43**, mediante el mecanismo común.

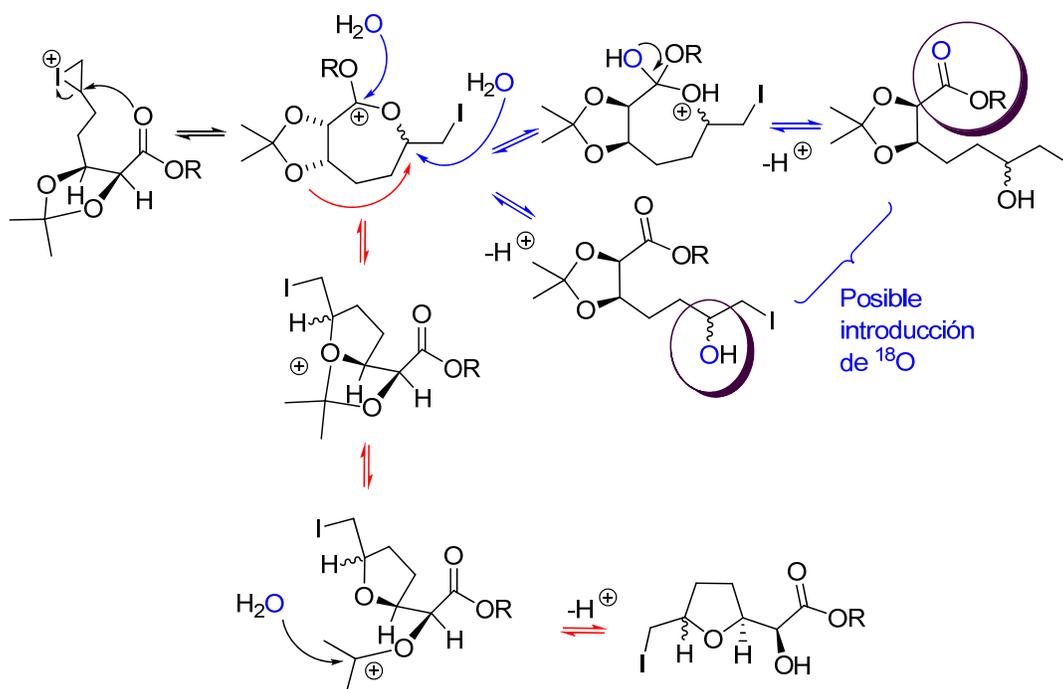


Figura 3.42- Propuesta de mecanismo de ciclación incorporando ^{18}O

Una vez finalizada la reacción, los productos fueron separados y analizados por GC-MS, Figura 3.43 (ver sección Experimental). El análisis mostró que en la mezcla de anillos **23:24** no se introdujo oxígeno marcado (de acuerdo a lo previsto), y se observó la incorporación de ^{18}O en las iodohidrinas **43**, que presentaron picos correspondientes a diferentes fragmentaciones del ion $M+2$. El estudio de estas fragmentaciones mostró que el grupo éster no presentaba incorporación de ^{18}O , ya que los fragmentos correspondientes a la pérdida del éster ($M-\text{CO}_2\text{Me}$) presentaban picos con oxígeno marcado, indicando que la incorporación se había producido en otra parte de la molécula, o sea en la región del hidroxilo. La comparación de los datos de fragmentaciones relevantes obtenidos para las halohidrinas **43** sin marcar y marcadas (con agua marcada con 10% de ^{18}O) es la siguiente: MS m/z (%) **43***: 345, 344, 343 (9, 10, 100, $M^+ - \text{CH}_3$), 301, 300, 299 (5, 4, 13, $M^+ - \text{CO}_2\text{Me}$); **43**: 344, 343 (10, 100, $M^+ - \text{CH}_3$), 300, 299 (2, 13, $M^+ - \text{CO}_2\text{Me}$).

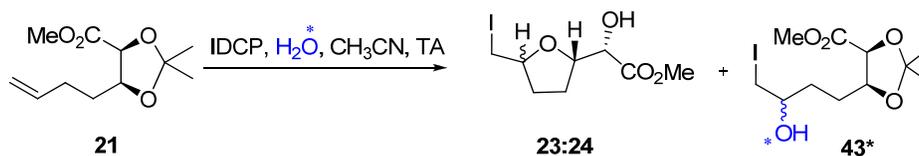


Figura 3.43- Resultado de la reacción de ciclación usando H_2^{18}O

De acuerdo a lo indicado en la Figuras 3.42 y 3.43, este resultado permite descartar la hipótesis de una asistencia anquimérica del grupo éster con formación de un anillo de 7 miembros, ya que la incorporación de ^{18}O se realizó exclusivamente en el grupo hidroxilo de las iodohidrinas. Sin embargo, es notorio que el grupo éster tiene una influencia significativa desde el punto de vista mecanístico, que afecta la cinética y diastereoselectividad del ataque y la formación de las halohidrinas subproducto, **43**. Considerando los datos obtenidos, y mediante una cuidadosa inspección de modelos moleculares para la ciclación de anillos *cis*- y *trans*-THF, se postula que todos los resultados generados son compatibles con la presencia de una interacción estabilizante entre los orbitales del carbonilo y del átomo de yodo, que genera una geometría que aleja al átomo de oxígeno en el grupo diol protegido del centro electrófilo del yodonio, Figura 3.44.

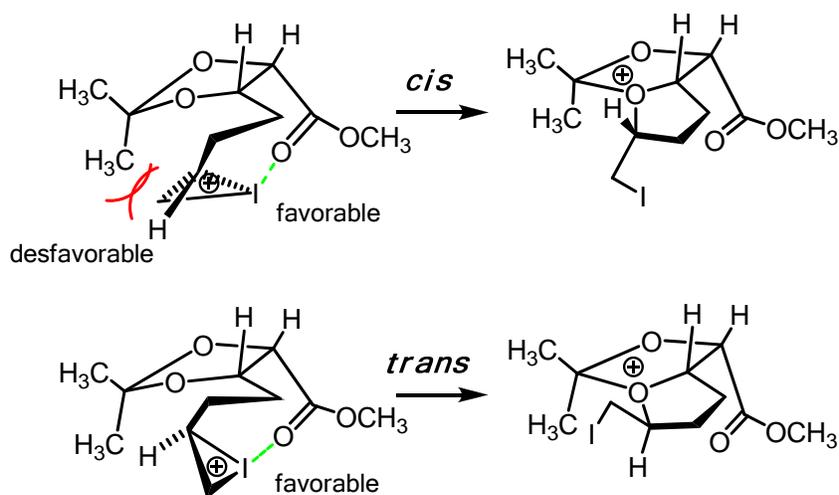


Figura 3.44- Propuesta de interacción carbonilo-yodonio

Esta disposición enlentece la velocidad de formación de anillos, haciéndola comparable a la de formación de iodohidrinas. La velocidad de formación de halohidrinas es más lenta que la de ciclación, ya que su formación se detectó solamente en la reacción del éster **21** con IDCP, en acetonitrilo:agua 99:1 (entradas 2-4, Tabla 3.9). De esta forma se pueden racionalizar los datos cinéticos y la pérdida de quimioselectividad cuando se cicla el éster, ya que el enlentecimiento de la reacción permite la competencia de reacciones más lentas. En cuanto a la diastereoselectividad, la inspección de los modelos sugiere que para formar el anillo *trans* el movimiento de átomos debe ser mayor que para el anillo *cis*, con el consiguiente requerimiento de energía. Por esta razón, en este caso se observa una proporción de anillo *cis* mayor a la obtenida en ausencia del grupo éster.

En la formación de las iodohidrinas **43** se obtiene una mezcla epimérica 6:4, que no indica una preferencia para la formación estereoselectiva de estos subproductos.

III.2.5. Aplicación a la síntesis de otros anillos *trans*-THF

Dada la completa selectividad obtenida en las ciclaciones en ausencia del grupo éster, se estudió su uso en la preparación de sistemas (*R,R*) *trans*-THF y anillos 2,3,5-trisustituidos, como los encontrados en productos naturales. Para ello, se preparó el diol **39** (Figura 3.32) y se lo protegió con el grupo isopropilideno en condiciones estándares para obtener **49**, que fue reducido sin inconvenientes usando varios equivalentes de hidruro de litio y aluminio para dar el alcohol **50** con un buen rendimiento (90%). La ciclación transcurrió de la misma manera que para el análogo (*S,S*), dando un solo producto, **51**, con un excelente rendimiento (96%). Por tanto, se obtuvo el anillo (*R,R*) *trans*-THF **51** con un rendimiento global de 17% a partir del *cis*-bromociclohexadienodiol **2** y en una secuencia de 10 pasos de reacción, Figura 3.45.

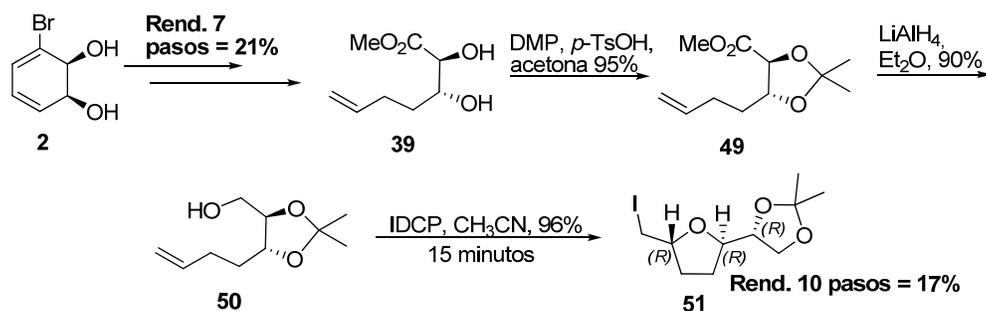


Figura 3.45- Formación de anillos (*R,R*) *trans*-THF presentes en acetogeninas

Otros sistemas importantes a obtener son los anillos THF 2,3,5-trisustituidos: los mismos fueron estudiados a partir de la olefina **14**. Sobre ella se intentó realizar una reducción selectiva del éster metílico terminal frente al grupo acetato presente. Con LiAlH_4 no se logró la selectividad deseada, incluso tratando de moderar la reactividad con la temperatura. La utilización de borohidruro de sodio en condiciones estándar no brindó ningún producto, pero al realizar la reducción en presencia de resina Amberlyst A15, se obtuvo el compuesto **52** con un rendimiento del 68%, Figura 3.46, recuperándose 20% del material de partida **14**. Estas condiciones se asemejan a lo descrito en la literatura para la reducción de cetonas impedidas.⁴⁶

Una vez obtenido el compuesto **52**, éste fue sometido a las condiciones ya estandarizadas para la formación de los anillos *trans*-THF, y sorprendentemente la reacción presentó muy poco avance hacia el anillo **53** (31% de rendimiento), incluso al aumentar la cantidad de IDCP agregada, recuperándose el alcohol **52** incambiado en un 58% de rendimiento luego de 24 horas de reacción a temperatura ambiente.

Al ensayarse la reacción sobre el éster **13** la reacción no dio los compuestos de ciclación en 24 horas de reacción. Este resultado, sumado a la lenta formación del anillo **53** indica que la presencia del grupo acetilo genera un impedimento estérico importante que afecta marcadamente la reacción de ciclación cuando el grupo isopropilideno está presente en el sistema 3-butenil carbinol.

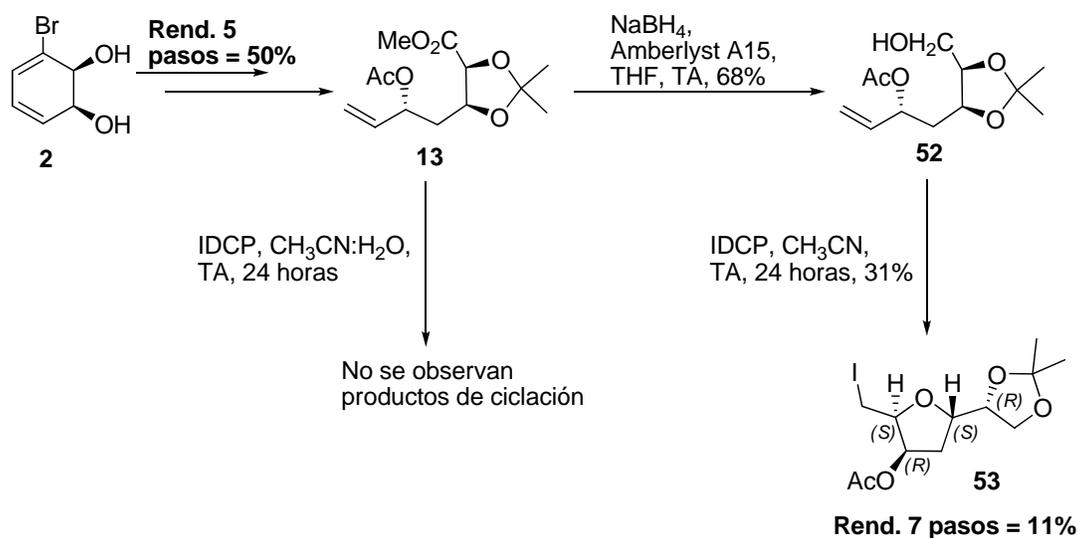


Figura 3.46- Formación de anillos *trans*-THF 2,3,5-trisustituídos

III.3. Formación de sistemas bis-THF

III.3.1. Generación del sistema 3-butenilcarbinol en la cadena lateral

De acuerdo a los objetivos del trabajo y al análisis retrosintético mostrado en la sección III.2, se pretende diseñar una metodología iterativa de formación de anillos THF por iodoeterificación. La misma implica la generación del sistema 3-butenilcarbinol en las cadenas laterales de los anillos sintetizados para así poder realizar sucesivas reacciones de haloeterificación. Con el mismo objetivo y con el fin de aumentar la flexibilidad sintética es deseable que el sistema 3-butenilcarbinol pueda ser generado a elección en ambas cadenas laterales del anillo. En la Figura 3.47 se presentan las dos rutas retrosintéticas A y B que se postulan para poder lograr insertar el nuevo sistema 3-butenil carbinol en el anillo THF ya existente del tipo **23:24**, **48** y **51**.

La ruta A implica la incorporación del sistema 3-butenil carbinol en el extremo iodado de los anillos **23:24**, **48** y **51**. Los pasos claves de la misma son la conversión del grupo iodometilo en una función aldehído y posterior adición nucleófila de un reactivo organometálico homoalílico, mediante una reacción de Grignard. Dejando finalmente en ese extremo del anillo la cadena 3-butenil carbinol, con el grupo hidroxilo libre, el cual puede presentar diferentes estereoquímicas.

En la ruta B se trabaja sobre la cadena lateral de los anillos que presenta dos átomos de carbono oxigenados (grupo 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolilo) en **48**, **51** y **53**). Para la formación del sistema 3-butenil carbinol se propone transformar la función diol en un epóxido y posteriormente realizar sobre él una apertura con un reactivo organometálico alílico. Aquí también, al igual que en la ruta A, se podrá obtener finalmente el nuevo sistema 3-butenil carbinol con dos posibles estereoquímicas en el grupo hidroxilo. Estas estereoquímicas provendrían de los dos epóxidos formados al inicio de la ruta.

A continuación se presentan los resultados para cada estrategia de los compuestos **23:24**, **48** y **51** en la ruta A y **48** en la ruta B.

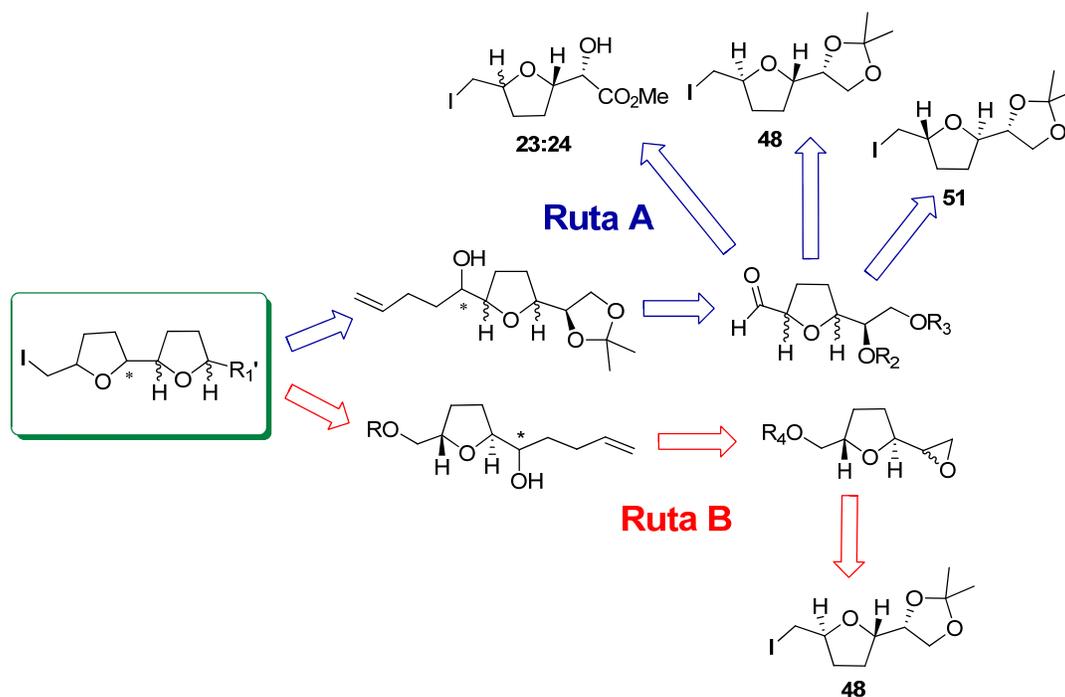


Figura 3.47- Análisis retrosintético de anillos bis-THF, rutas A y B

III.3.1.1. Inserción de la cadena lateral por adición nucleófila

Para llevar a cabo la inserción de la cadena lateral vía adición nucleófila, se postula la ruta retrosintética A. La misma presenta, en su secuencia sintética, dos etapas claves:

- la transformación del iodometilo en una función aldehído y
- la reacción de adición nucleófila al grupo carbonilo.

Esta ruta se realizó sobre los anillos **23:24**, **48** y **51**.

III.3.1.1.a Estudio de la oxidación del grupo iodometilo a aldehído

En una primera aproximación y trabajando con la mezcla de anillos **23** y **24** se plantean dos estrategias diferentes, la transformación directa hacia el aldehído, o bien la oxidación en varias etapas, pasando por la función hidroxilo.

Para trabajar con la mezcla de anillos **23** y **24** se requiere proteger la función hidroxilo libre, que interfiere en estas reacciones. Para ello se utilizó un eter de silicio, que con un excelente rendimiento (99%) bloquea esta posición dando la mezcla de compuestos **54:55** manteniendo la relación diastereomérica, Figura 3.48.

A partir de **54:55** las condiciones más satisfactorias encontradas para la sustitución del iodo por un grupo hidroxilo se obtuvieron a través de una secuencia de dos reacciones. Así, la

reacción de desplazamiento S_N2 con acetato de cesio como nucleófilo en dimetilformamida a 90°C ⁴⁷ dio una mezcla epimérica de compuestos **56:57** con un rendimiento moderado de 65%. Luego, la remoción del acetato se realizó en condiciones ya practicadas sobre otros ésteres y produjo **58:58** con un 85% de rendimiento, Figura 3.48.

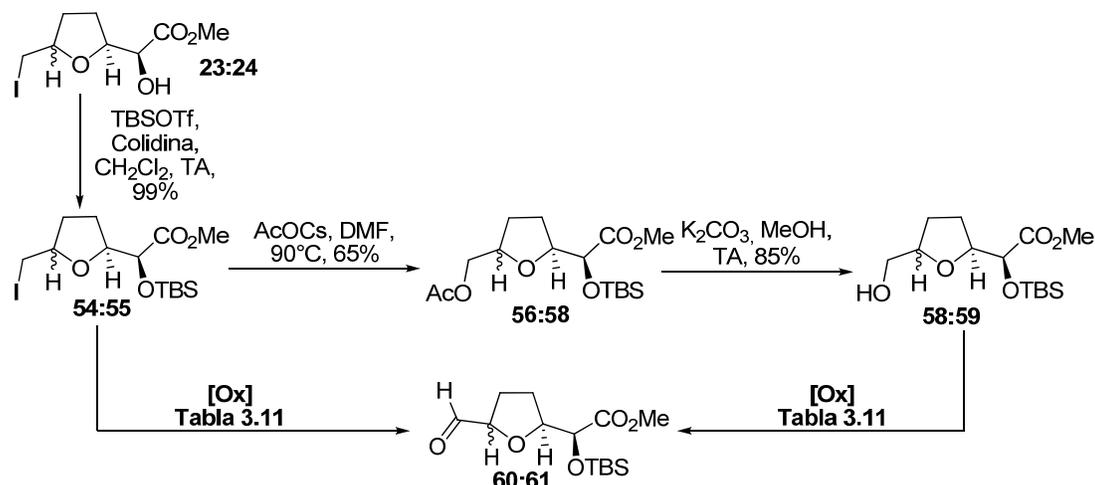


Figura 3.48- Oxidación de la cadena lateral para obtener los aldehídos **60:61**

La preparación de los aldehídos **60:61** por oxidación de **54:55** y **58:59** fue estudiada utilizando diferentes condiciones, Tabla 3.11.

Con dióxido de manganeso, entrada 1, no se obtuvo producto y se recuperó la mezcla **58:59**. En las entradas 2 y 3 se obtuvo la mezcla de aldehídos **60:61** pero con rendimientos bajos (20% y 30%) utilizando en la entrada 2 la reacción de Parikh-Doering^{48,49} y en la entrada 3, oxidación usando IBX (ácido 2-iodoxibenzoico).^{50,51} No obstante, utilizando PCC⁵² como oxidante se obtuvo la mezcla deseada de aldehídos con un buen rendimiento de 80%, entrada 4.

Para el caso de la transformación directa de la función ioduro a aldehído se utilizó la reacción de Kornblum,^{53,54} que, en un paso, consta de una oxidación mediada por dimetilsulfóxido a altas temperaturas. Realizando la reacción a 150°C por 20 minutos se obtuvo la mezcla de aldehídos con un rendimiento bajo del 35%, entrada 5. Si se comparan los rendimientos globales de obtención de **60:61** a partir de **23:24**, mediante ambas secuencias, se puede observar que para la secuencia en etapas el rendimiento global es de 44% en tres pasos, mientras que el rendimiento de la secuencia en una sola etapa es de 35%. Si bien este valor es inferior, implica la transformación en una sola etapa de reacción por lo que se elige como metodología de trabajo.

Tabla 3.11- Formación de los aldehídos 60:61

Entrada	Reactivos	Condiciones	Tiempo (h)	Rendimiento de 60:61
1	58:59	MnO ₂ , CH ₂ Cl ₂ , TA	24	0%
2	58:59	SO ₃ .Py, Et ₃ N, DMSO, CH ₂ Cl ₂ , TA	24	20%
3	58:59	IBX, DMF, TA	5	30%
4	58:59	PCC, CH ₂ Cl ₂ , TA	2	80%
5	54:55	NaHCO ₃ , DMSO, 150°C	0,3	35%

Finalmente, se obtuvieron los aldehídos **60:61** a partir del diol **2** mediante 8 pasos de reacción, manteniendo la relación diastereomérica 85:15 de los anillos THF, con un rendimiento de 14%, Figura 3.49.

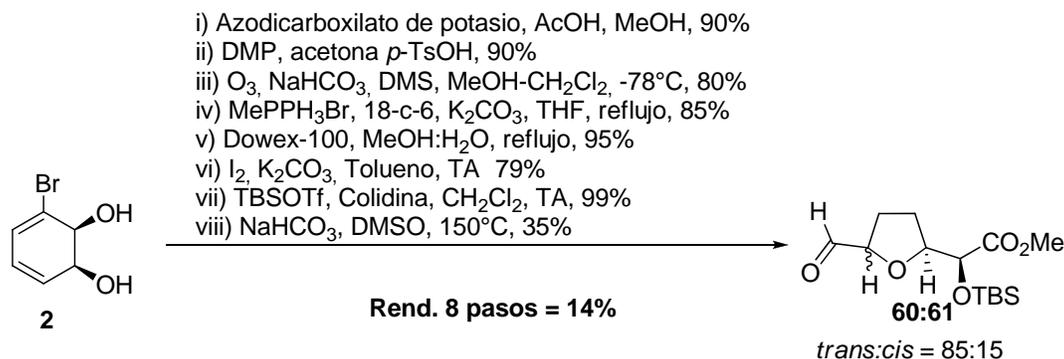


Figura 3.49- Obtención de los aldehídos 60:61

Un estudio equivalente al realizado para los anillos **23:24** se llevó a cabo sobre el anillo *trans*-THF **48**, Figura 3.50.

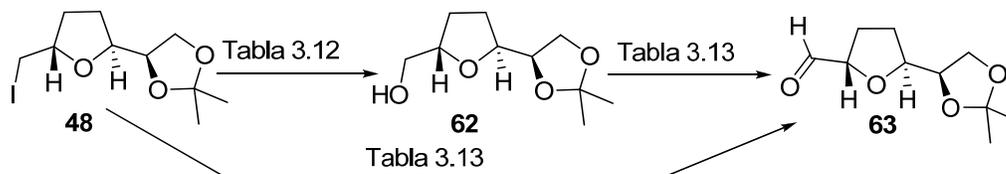


Figura 3.50- Obtención del aldehído 63

Los resultados obtenidos para la formación del alcohol **62** se presentan en la Tabla 3.12. Cuando se procedió a sustituir la función ioduro usando acetato de cesio a 90°C en

dimetilformamida, y tras la desprotección del grupo acetato, se obtuvo el alcohol **62** con un rendimiento de 30% en los dos pasos, entrada 1. Dado el bajo rendimiento obtenido se ensayaron otras condiciones usando superóxido de potasio como nucleófilo.^{51,52} Cuando la reacción se realizó en benceno-THF como disolventes, entrada 2, se obtuvo un rendimiento de 30% del alcohol deseado, al igual que en la entrada 1 pero en un solo paso. El resultado se mejoró sustancialmente al llevarse a cabo la reacción con superóxido de potasio en una mezcla de disolventes THF-DMSO,^{52,53} entrada 3, obteniéndose **64** en un rendimiento de 70%.^{54,55}

Tabla 3.12- Formación del alcohol 62

Entrada	Condiciones	Tiempo (h)	Rendimiento de 62
1	i) AcOCs, DMF, 90°C ii) K ₂ CO ₃ , MeOH, TA	1, 1	30%
2	KO ₂ , 18-c-6, Benceno-THF, TA	4	30%
3	KO ₂ , 18-c-6, DMSO-THF, TA	1	70%

Para la formación del aldehído **63** se muestran los resultados obtenidos en la Tabla 3.13.

Cuando se ensayó la oxidación usando IBX o PCC como oxidantes, entrada 1 y 2, se obtuvieron bajos rendimientos de reacción, 12% y 26% respectivamente. La oxidación utilizando la reacción de Swern⁵⁶ fue la que dio mejores resultados, obteniéndose el aldehído **63** con un rendimiento de 70%, entrada 3. Al igual que para los anillos **23:24** se estudió la oxidación directa del iodometilo a aldehído en el anillo **48**. En este caso las condiciones de Kornblum, entrada 4, no dieron los resultados esperados, obteniéndose trazas del aldehído **63**.

Ante los buenos resultados obtenidos para la transformación del iodometilo a alcohol y luego a aldehído, se decidió usar esta metodología para obtener a **63**, a partir del anillo **48**.

Tabla 3.13- Formación del aldehído 63

Entrada	Reactivo	Condiciones	Tiempo (h)	Rendimiento de 63
1	62	IBX, DMF, TA	4	12%
2	62	PCC, CH ₂ Cl ₂ , TA	24	26%
3	62	(COCl) ₂ , DMSO, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , -70°C	1	70%
4	48	NaHCO ₃ , DMSO, 150°C	0,3	Trazas

En resumen, se obtuvo el aldehído **63**, el cual presenta de una estructura tetrahidrofuránica de configuración *trans* (*S,S*), con un rendimiento global de 23% en ocho pasos de reacción a partir del bromodiol **2**, Figura 3.51.

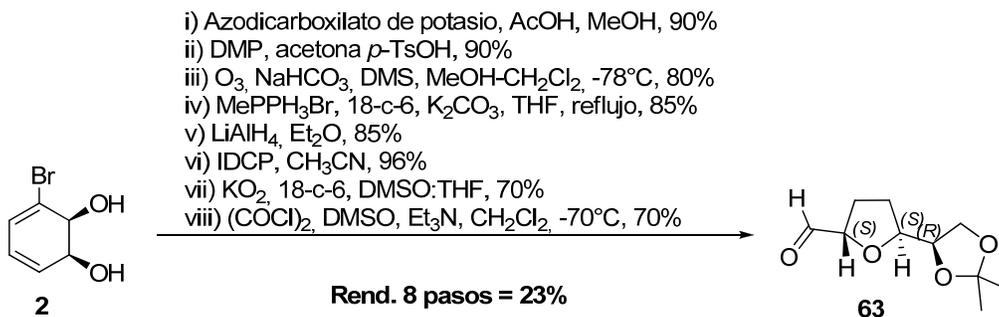


Figura 3.51- Obtención del aldehído **63**

El estudio de la oxidación del grupo iodometilo a aldehído se realizó también sobre el anillo *trans* (*R,R*)-THF, **51**. Para este caso se ensayó la reacción con superóxido de potasio sobre **53**, obteniéndose el alcohol **64** con un 71% de rendimiento. Posterior oxidación en las condiciones de Swern permitieron obtener el aldehído **65** con un 68% de rendimiento, Figura 3.52.

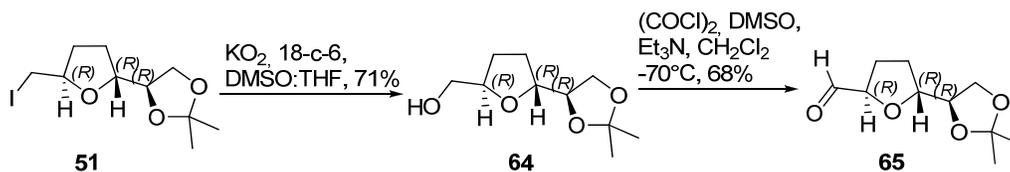


Figura 3.52- Obtención del aldehído **65**

Finalmente el aldehído **65**, con un anillo THF con configuración *trans* (*R,R*), puede ser obtenido en 12 pasos con un 8% de rendimiento global a partir del bromodiol **2**, Figura 3.53.

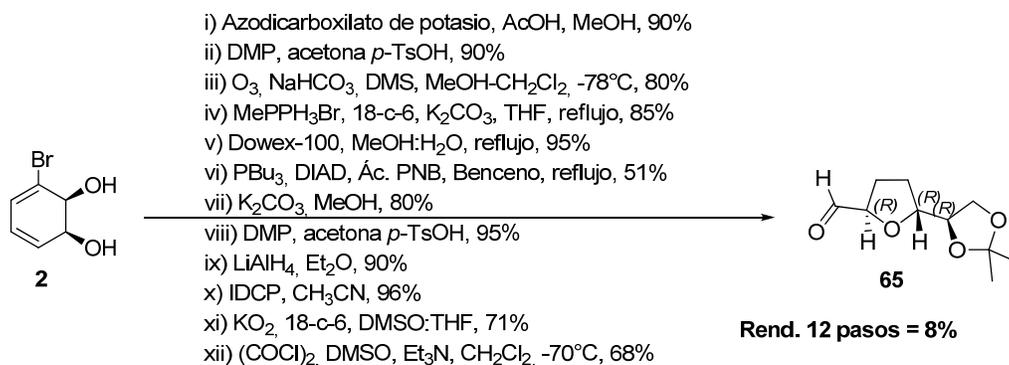


Figura 3.53- Obtención del aldehído **65** a partir de **2**

III.3.1.1.b Estudio de la adición nucleófila a tetrahidrofuranocarbaldehídos

Siguiendo la estrategia descrita, el sistema 3-butenilcarbinol puede formarse mediante la adición de un reactivo organometálico homoalílico a la función aldehído, Figura 3.54. La introducción de esta cadena con alta estereoselectividad está documentada en la bibliografía.^{57,58}

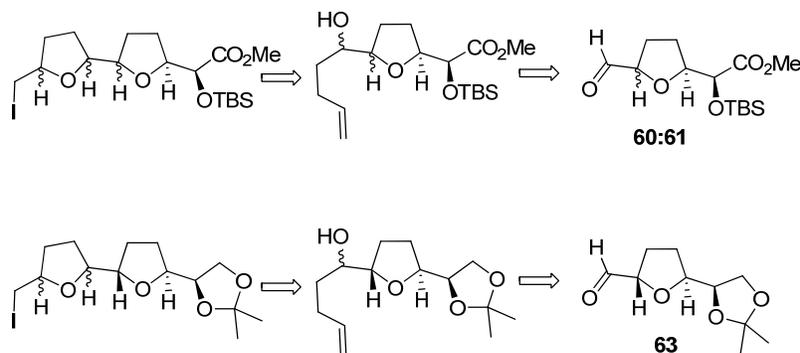


Figura 3.54—Análisis retrosintético hacia sistemas bis-THF a partir de 60:61 y 63

En base a reportes sobre sistemas similares conteniendo anillos THF, se ensayó en primera instancia la reacción de Grignard^{59,60} sobre la mezcla de los aldehídos epímeros **60** y **61** en una relación 85:15. Se intentó la reacción preformando el reactivo de Grignard, a partir del 4-bromo-1-buteno y virutas de Mg, utilizando 1,5 equivalentes del metal y mayores cantidades del bromuro para asegurarse una completa formación del reactivo de Grignard. Cuando las virutas de Mg se consumieron, el reactivo organometálico formado fue adicionado a una solución de aldehídos **60:61** en tetrahidrofurano a 0°C, Figura 3.55. Al no apreciarse avance de reacción se decidió aumentar la temperatura, lo que produjo la descomposición de la mezcla cuando se calentó a reflujo. La reacción se repitió utilizando eter etílico como disolvente y en este caso no se observó reacción

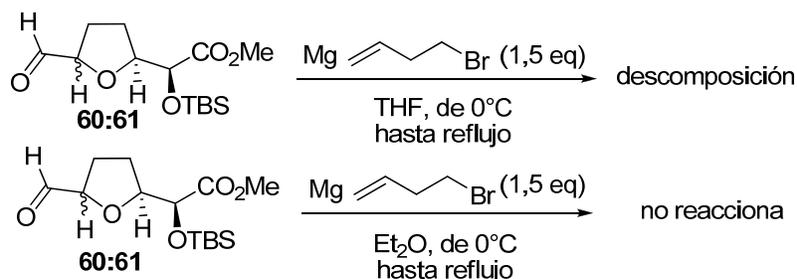


Figura 3.55-Intentos de adición de reactivos de Grignard sobre 60:61

Ante los malos resultados obtenidos utilizando la mezcla de aldehídos **60:61**, se decidió usar el aldehído **63** para la optimización de la reacción de adición del reactivo organometálico homoalílico. Para ello se realizó un estudio pormenorizado de la reacción variando

equivalentes de magnesio y bromuro, disolvente de reacción, temperatura, y utilizando aditivos coordinantes entre la función eter, el carbonilo y el reactivo organomagnesiano. También se usaron ácidos de Lewis y otros metales como zinc e indio, Tabla 3.14.

Para las primeras tres entradas se ensayaron condiciones de adición al aldehído utilizando 2 equivalentes de reactivos de Grignard preformados (siendo los reactivos 4-bromo-1-buteno y virutas de magnesio) en los disolventes THF y Et₂O). En estas condiciones no se observó reacción, incluso a temperatura de reflujo en Et₂O, entrada 3.

Al usar excesos mayores de compuestos organomagnesianos, entrada 4, se logró observar una mezcla de productos de adición **66** y **67**, que demostró ser inseparable por columna cromatográfica, en una relación 66:33 (determinada por ¹H RMN) y con 50% de rendimiento.⁶¹

Considerando este resultado se trabajó a menor temperatura (-20°C) y se observó un aumento en la diastereoselectividad en el ataque hacia el producto **66** (70:30) con una mejora en el rendimiento global de la reacción, que alcanzó el 60%, entrada 5. Al realizar la reacción a menor temperatura, -70°C, buscando optimizar la selectividad, no se observaron cambios, entrada 6, resultando en una selectividad de 2,3:1.

Se buscó también aumentar la selectividad agregando aditivos. Para ello y según reportes en la literatura se adicionó un 10% de CuBr.Me₂S, que en sistemas similares se utiliza para coordinar la estructura tetrahidrofuránica, el carbonilo y los organomagnesianos, pero en nuestro caso no produjo cambios, entrada 7.⁶² Pensando en otra opción que favoreciera la complejación se eligió un disolvente no oxigenado, para aumentar la interacción de la especie magnesiana con el reactivo **63**, pero al realizar la reacción en diclorometano no se obtuvo producto alguno, entrada 8.⁶³

En las entradas 9 y 10 se utilizaron ácidos de Lewis como agentes coordinantes para aumentar la diastereoselectividad mostrada. Cuando se usó isopropóxido de titanio no se observó avance de la reacción, mientras que en presencia de triflato de yterbio se observó una mezcla de productos en un 53% de rendimiento con una distribución 60:40 entre **66** y **67**.⁶⁴

También se ensayaron condiciones organometálicas de Barbier,^{57,65} que implican el uso de otros metales, sobre el aldehído **63** (entradas 11 a 13) pero no se observaron productos a temperatura ambiente, ni en presencia de Zn ni de In⁶⁶. Cuando se calentó a 50°C la reacción con In metálico se produjo la descomposición.

En resumen, las mejores condiciones fueron las observadas para las entradas 5 y 6 (20 equivalentes del magnesiano en eter etílico como disolvente, tanto a -20°C como a -70°C), donde se obtiene la mezcla **68:69** en una proporción (70:30) y con un rendimiento de 60%.

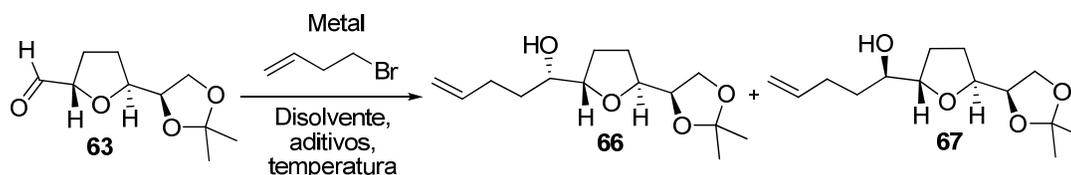


Tabla 3.14- Formación de carbinoles 66 y 67

Entrada	Disolvente y temperatura	Condiciones	Rendimiento (relación)
1	THF, 20°C	2 eq. de Mg y 2 eq. de 4-bromo-1-buteno	Recuperación de 63
2	Et ₂ O, 20°C	2 eq. de Mg y 2 eq. de 4-bromo-1-buteno	Recuperación de 63
3	Et ₂ O, reflujo	2 eq. de Mg y 2 eq. de 4-bromo-1-buteno	Recuperación de 63
4	Et ₂ O, 0°C	20 eq. de Mg y 20 eq. de 4-bromo-1-buteno	50%, 66:67 (66:33)
5	Et ₂ O, -20°C	20 eq. de Mg y 20 eq. de 4-bromo-1-buteno	60%, 66:67 (70:30)
6	Et ₂ O, -70°C	20 eq. de Mg y 20 eq. de 4-bromo-1-buteno	60%, 66:67 (70:30)
7	Et ₂ O, -70°C	20 eq. de Mg y 20 eq. de 4-bromo-1-buteno, 2 eq. CuBr·Me ₂ S	60%, 66:67 (70:30)
8	CH ₂ Cl ₂ , 0°C	20 eq. de Mg y 20 eq. de 4-bromo-1-buteno	Recuperación de 63
9	Et ₂ O, -20°C hasta TA	10 eq. de Mg y 10 eq. de 4-bromo-1-buteno, 2 eq. Ti(OiPr) ₃	Recuperación de 63
10	Et ₂ O, -20°C hasta TA	10 eq. de Mg y 10 eq. de 4-bromo-1-buteno, 5 eq. Yb(OTf) ₃	53%, 66:67 (60:40)
11	THF: H ₂ O (7:3), TA	2 eq. de Zn ⁽⁰⁾ , 2 eq. de de 4-bromo-1-buteno	Recuperación de 63
12	H ₂ O, TA	2 eq. de In ⁽⁰⁾ , 2 eq. de de 4-bromo-1-buteno	Recuperación de 63
13	H ₂ O, 50°C	2 eq. de In ⁽⁰⁾ , 2 eq. de de 4-bromo-1-buteno	Descomposición

Una vez obtenida la mezcla de productos de adición y ante la imposibilidad de separarlos se procedió a la identificación de la configuración del grupo hidroxilo en la cadena 3-butenil carbinol generada en cada isómero. Para ello se realizaron estudios espectroscópicos de los derivados ésteres de Mosher.

Identificación de los productos obtenidos en la adición nucleófila a aldehído

Para confirmar la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico formado en la adición se usó el método de los ésteres de Mosher.⁶⁷ Utilizando el cloruro de (*R*)-1-metoxi-1-(trifluorometil)fenilacetilo sobre la mezcla de carbinoles problema (**66:67**) en condiciones estándar se generaron los derivados **68** y **69**, Figura 3.56, como una mezcla inseparable con 80% de rendimiento.

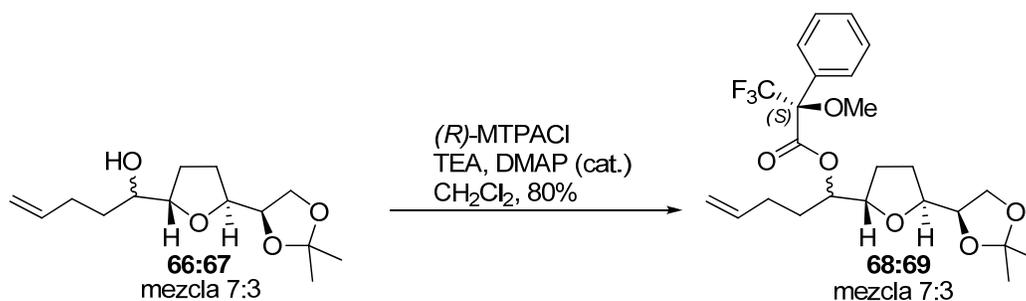


Figura 3.56- Formación de los derivados de Mosher **68** y **69**

Se ha comprobado empírica y teóricamente que el conformero más estable de los derivados de Mosher, y por lo tanto, el que posee un peso estadístico mayor en las señales observadas en los espectros de RMN, es aquel en el cual el éster adopta el arreglo *s-trans* sobre su enlace O-CO quedando el sustituyente CF₃ y el H del alcohol secundario eclipsados con el carbonilo, estando *syn*-coplanares al mismo (ángulo diedro de 0°).^{68,69}

De esta manera, ante un campo magnético aplicado las cadenas laterales R₁ y R₂ de una mezcla de epímeros van a ser influenciadas de manera opuesta, apreciándose diferentes comportamientos de las señales del espectro para cada epímero, Figura 3.57. Para uno de los epímeros la cadena R₂ quedará blindado por el grupo fenilo del éster de Mosher; mientras que para el otro no.

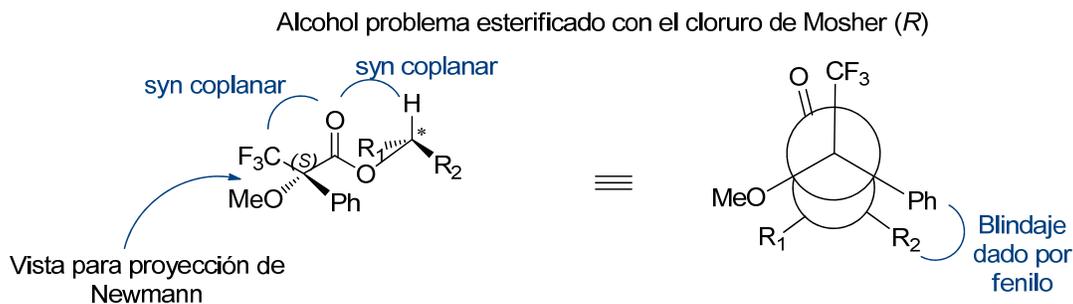
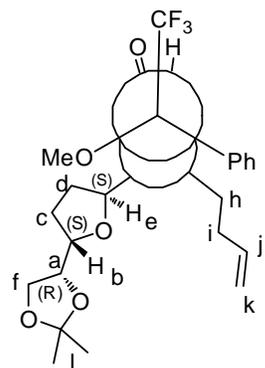


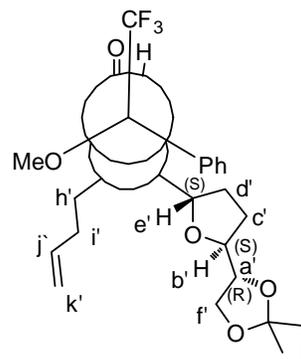
Figura 3.57. Conformación preferida de los derivados a analizar

En nuestro caso el espectro de ^1H -RMN obtenido para la mezcla **68:69** de los derivados de Mosher presentó cambios importantes en las señales de las cadenas laterales del carbono epimérico. La comparación de los mismos se muestra en la Tabla 3.15. A su vez la Figura 3.58, muestra el espectro de ^1H -RMN obtenido para la mezcla **68:69**, de derivados de Mosher.

Para el caso planteado, los derivados del (*R*)-cloruro de Mosher son los siguientes en la proyección de Newmann



Fenilo blindo a la cadena homoalílica en derivado del alcohol (*S*)



Fenilo blindo a la cadena tetrahidrofuránica en derivado del alcohol (*R*)

Tabla 3.15- Comparación de las señales observadas en ^1H RMN entre los dos derivados.

Protones	Derivado del alcohol mayoritario, desplazamiento en ppm en ^1H RMN		Derivado del alcohol minoritario, desplazamiento en ppm en ^1H RMN
e	4,08	>	4,04
f	3,72; 4,02	>	3,69; 4,02
l	1,35; 1,40	>	1,33; 1,38
h	1,62 (2H)	<	1,72 (2H)
j	5,69	<	5,78
k	4,95 (2H)	<	5,02 (2H)
g (alcohol problema)	5,06	<	5,24

En la tabla se observa que para los protones h, j, y k, correspondientes a la cadena homoalílica los valores de desplazamiento son menores para el éster mayoritario que para el minoritario, indicando que la cadena homoalílica está blindada en el éster mayoritario. Por el contrario para los protones e, f, y l, correspondientes a la cadena con el anillo THF, los valores de desplazamiento son mayores para el éster mayoritario, lo que concuerda con un

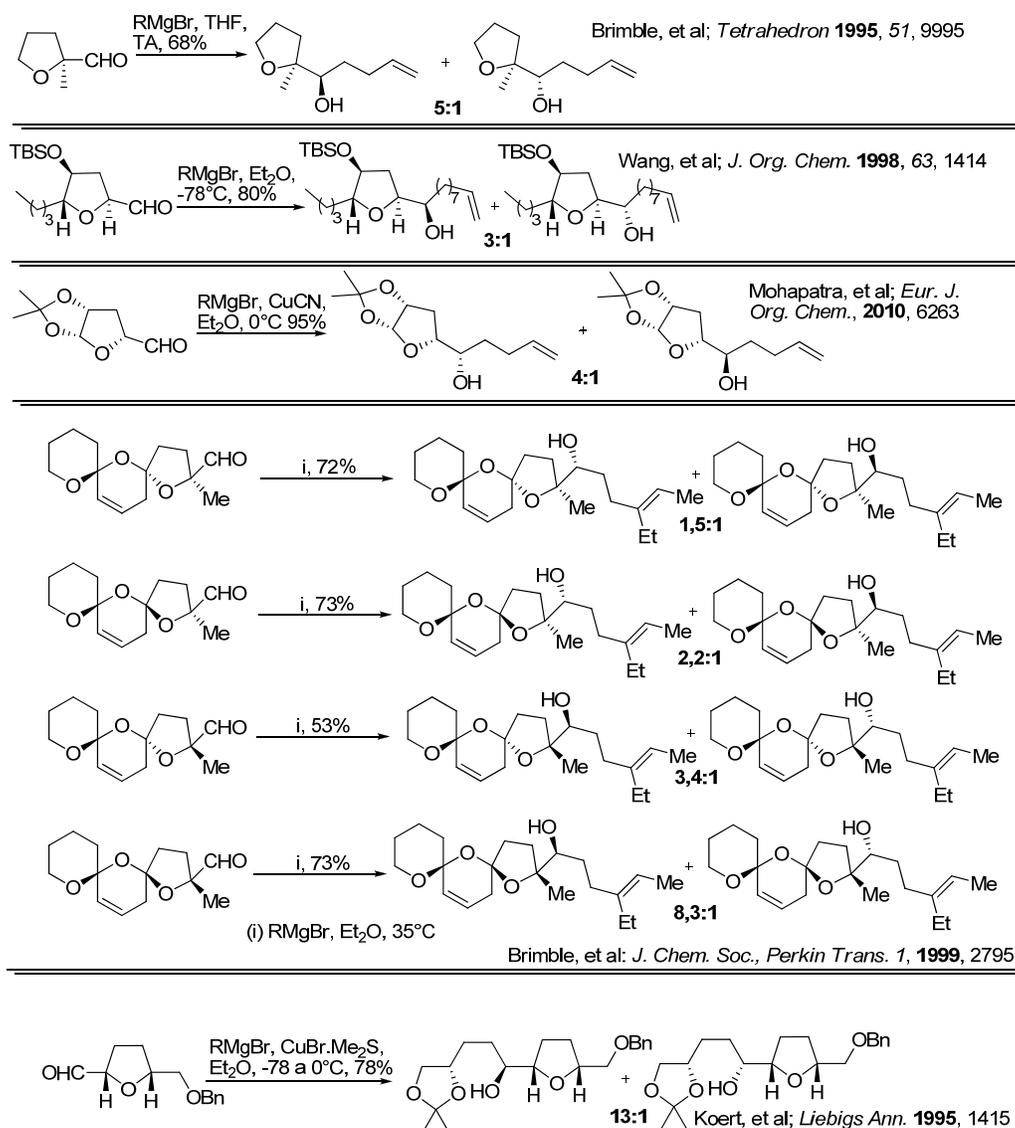


Figura 3.59- Ejemplos de adición a aldehídos similares

Separación de los epímeros obtenidos en la adición

Debido a que la mezcla epimérica **66:67** es de difícil separación por columna cromatográfica, se buscaron alternativas para realizar la separación de ambos componentes

a) Resolución enzimática

Nuestro grupo tiene una amplia experiencia en este tipo de transformaciones, junto a un buen stock de lipasas, por lo que se estudió la posibilidad de una resolución cinética de los alcoholes epímeros mediante acilación enzimática. Se trabajó con dos enzimas, CAL A (lipasa A de *Candida antarctica*) y CAL B (lipasa B de *Candida antarctica*) realizando la acetilación enzimática de la mezcla en las siguientes condiciones, Figura 3.60:

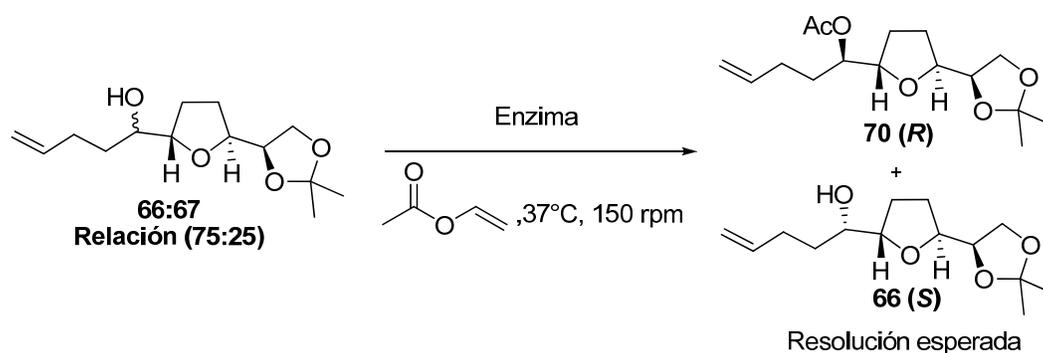


Figura 3.60. Resolución enzimática de la mezcla obtenida en la reacción de Grignard

Ambas lipasas provienen de la Antártida y son isoenzimas entre sí (forma A y forma B), siendo capaces de aceptar un amplísimo rango de alcoholes para su acilación en medios orgánicos.⁷⁸

Según la regla de Kazlauskas se espera que ambas enzimas acetilen al hidroxilo con la configuración *R*, no reaccionando (o reaccionando a mucha menor velocidad) el de configuración *S*. Esta regla empírica se basa en la disposición del sitio activo de la lipasa, que acomoda preferencialmente a alcoholes (y ésteres) de configuración *R*.⁷⁹

Los resultados obtenidos para las enzimas ensayadas muestran que con CAL B la acetilación no ocurre luego de una semana de reacción, recuperándose la mezcla diastereomérica sin cambios en su relación de epímeros, como lo indica el análisis del crudo por ¹H-RMN. Por otra parte, con CAL A se aprecia un avance muy lento de reacción. La acetilación enzimática con CAL A se siguió por cromatografía gaseosa quiral utilizando una columna Megadex DET-TBS (25 m x 0.25 mm x 0.25 μm), Figura 3.61 y 3.62.

A los siete días de reacción el cromatograma indica un avance de la acetilación de los dos epímeros **66:67**, y por comparación entre las áreas bajo la curva se puede inferir que el alcohol *R* se ha acetilado en mayor porcentaje que el *S*, formándose mayormente el compuesto **70**, de acuerdo a la regla de Kazlauskas. De acuerdo a las Figura 3.61, la relación de alcoholes al inicio de la reacción es: alcohol *S*/alcohol *R* (inicio)= 74/26 (por integración GC).

Según la Figura 3.62, a los 7 días la relación es: alcohol *S*/alcohol *R* (7 días)= 79/21; por tanto tiene lugar una acetilación levemente selectiva del alcohol *R*, siendo el avance de la reacción muy lento.

La formación del otro derivado, (*S*), puede ser enzimática o también una acetilación química sin discriminación entre los estereoisómeros. Tras estos resultados y la pobre reactividad del sistema se consideró que esta opción no representa una alternativa viable para la separación de los estereoisómeros.

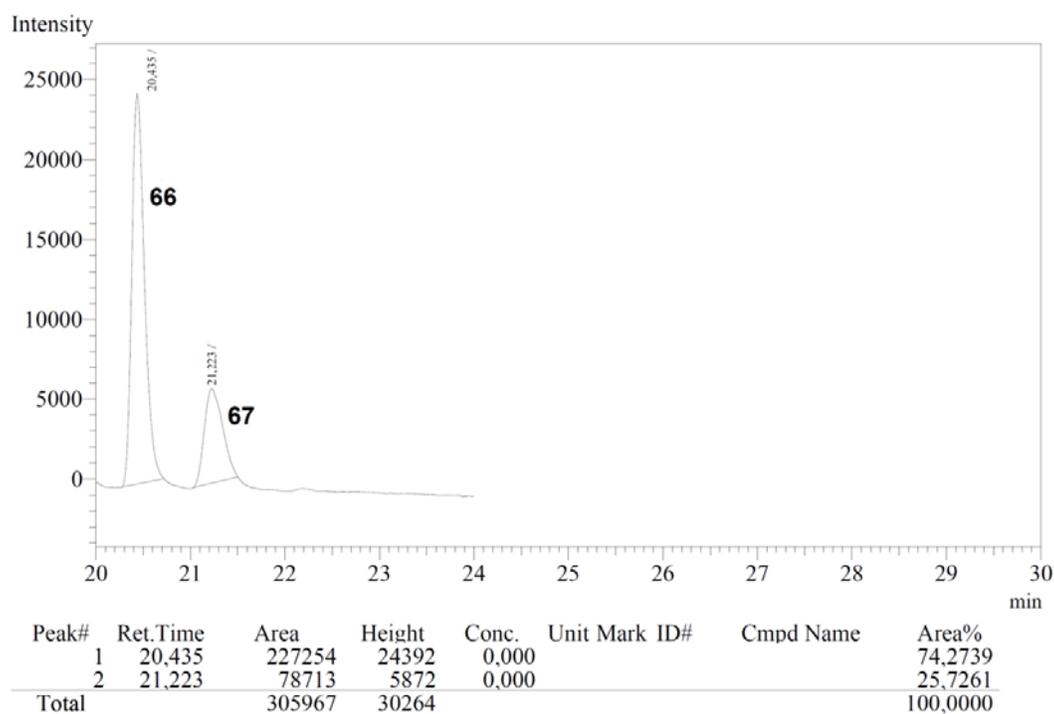


Figura 3.61- Cromatograma de la acetilación enzimática al inicio

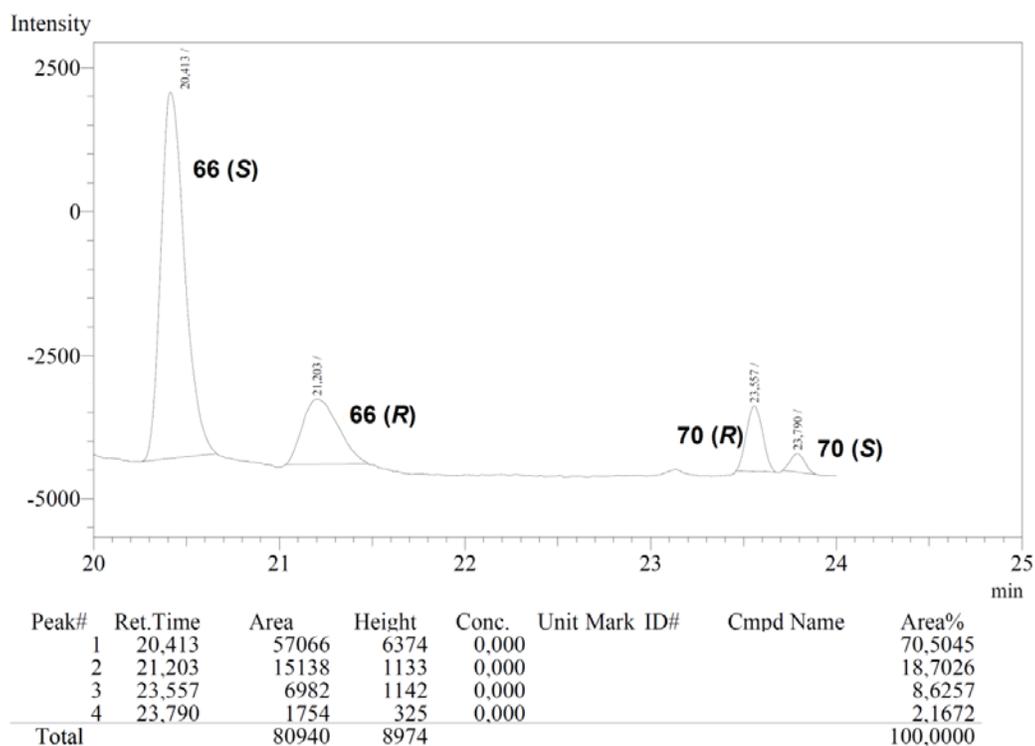


Figura 3.62- Cromatogramas correspondientes al inicio y 7 días de reacción

b) Derivatización y purificación por HPLC

Esta técnica es poco usada en nuestro laboratorio debido a dificultades de acceso al equipamiento. La ausencia de grupo cromóforos en los compuestos a separar, hace necesario para poder seguir la separación, la derivatización de la mezcla **66:67** con un grupo que absorba a longitudes de onda de trabajo para el detector UV utilizado en el cromatógrafo, Figura 3.63. Para ello se derivatizó la mezcla **66:67** como ésteres del ácido 3,5-dinitrobenzoico, obteniéndose los compuestos **71:72** con un 80% de rendimiento. Lamentablemente esta mezcla tampoco pudo separarse por cromatografía en columna.

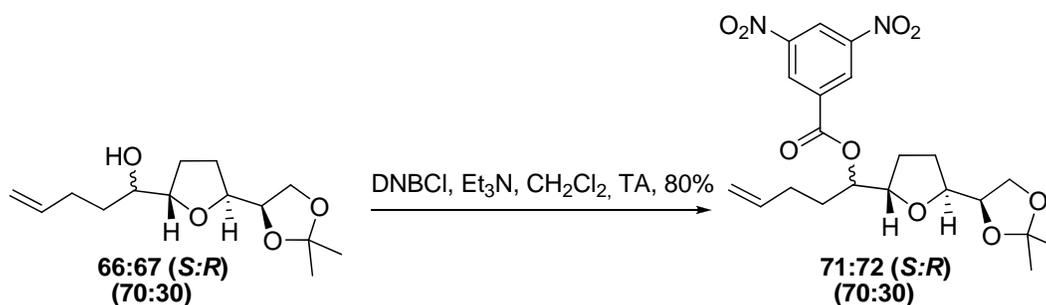


Figura 3.63- Preparación de los ésteres 71 y 72

Para la separación por HPLC se dispuso de una columna C18 para cantidades preparativas y se procedió a la optimización de las condiciones de separación. Para ello se utilizó una columna analítica (μ Bondapak columna C18, 125Å, 10 μ m, 3.9 mm x 150 mm), que se aproxima más a las condiciones de separación. Después de intentar diferentes corridas con mezclas de disolventes y diferentes gradientes se llegó a un buen tiempo de retención (cerca de 7 minutos, anterior a la finalización del gradiente) bajo un gradiente (95:5% metanol-agua a 100% metanol) pero sin lograr la separación de la mezcla de ésteres., Figura 3.64. Al no haberse podido optimizar la separación en la columna analítica, no se procedió al uso de la columna preparativa.

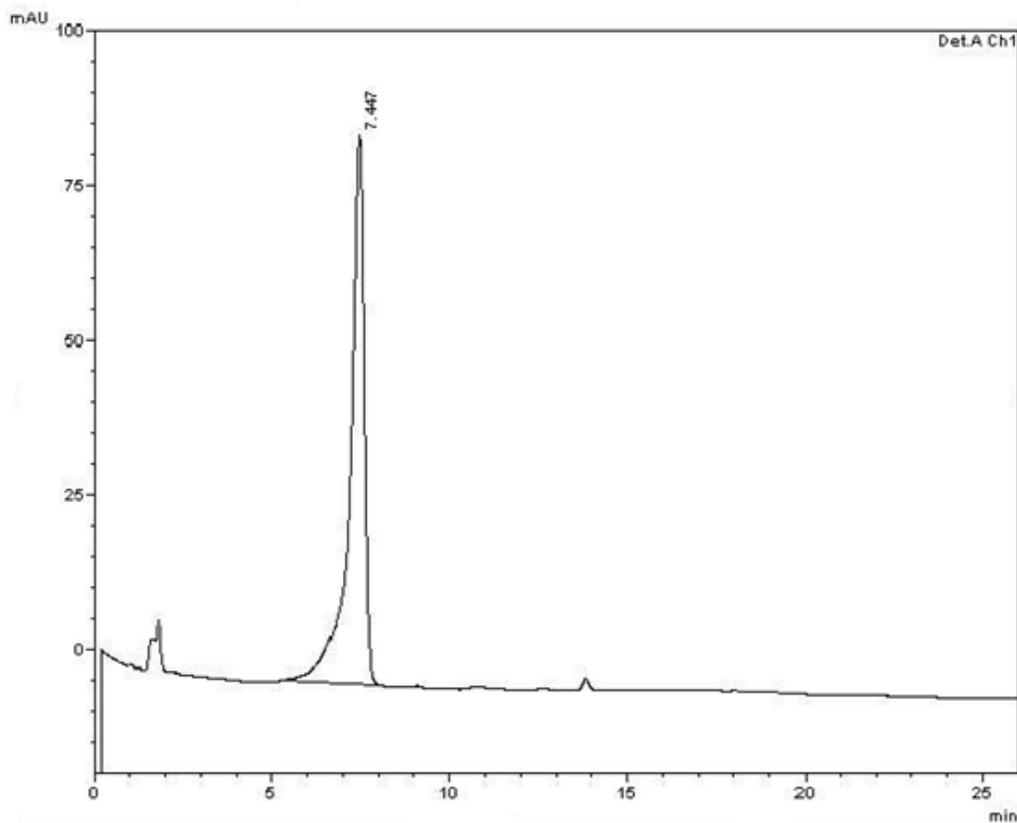


Figura 3.64- Ejemplo de cromatograma de la mezcla de esteres 63:64 en las condiciones ensayadas.

III.3.1.2. Inserción de la cadena lateral por sustitución sobre un epóxido

Como fuera mencionado previamente, la segunda estrategia para la inserción de la cadena lateral con un sistema 3-butenilcarbinol, ruta B, Figura 3.48 se basa en la transformación de la cadena de dos átomos de carbono oxigenados (grupo 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolilo) en **48**, **51** y **53**) en un grupo oxirano y su posterior apertura con un reactivo organometálico alílico. Esta estrategia tiene una flexibilidad adicional, ya que se puede controlar fácilmente la estereoquímica del centro estereogénico del epóxido formado, resultando en la preparación completamente selectiva de cualquiera de los dos 3-butenilcarbinos epímeros, Figura 3.65. Esto compara muy favorablemente con la estrategia anterior, donde la selectividad obtenida en la adición a carbonilo fue baja.

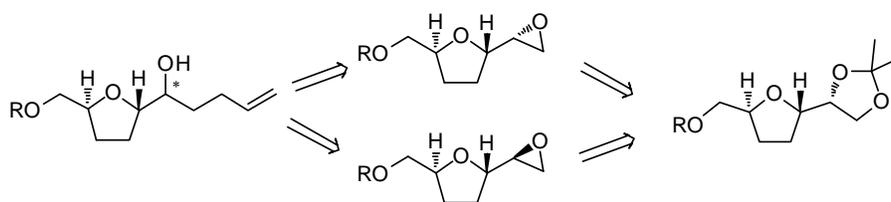


Figura 3.65 Inserción selectiva de la cadena lateral por apertura de epóxidos

Aunque la estereoquímica del alcohol secundario del THF de partida (**48**, **51** y **53**) es *R* y proviene de la biotransformación inicial, trabajando sobre este sistema se pueden alcanzar ambos epóxidos de manera controlada y bajo dos secuencias de reacción diferentes.

Así, luego de una desprotección sobre el anillo THF de partida se genera el diol libre y se utiliza la reactividad diferencial del hidroxilo primario para protegerlo o bien para transformarlo en un buen grupo saliente. Desplazando en medio básico al grupo saliente ubicado en cualquiera de los dos hidroxilos se pueden generar los epóxidos de manera específica. La secuencia se completa con una apertura de la función epóxido por medio de especies organometálicas que permitan la introducción de una cadena alílica, Figura 3.65.

III.3.1.2.a. Formación del epóxido 78

Para el estudio de la formación de los epóxidos se partió del anillo THF con un grupo hidroximetilo en la otra cadena lateral, **62**, debido a la facilidad de funcionalización posterior de esta cadena. Como se ha comentado en la sección III.3.1.1.a se alcanza la estructura **62** con un rendimiento global de 33% en 7 pasos a partir del diol **2**, Figura 3.66.

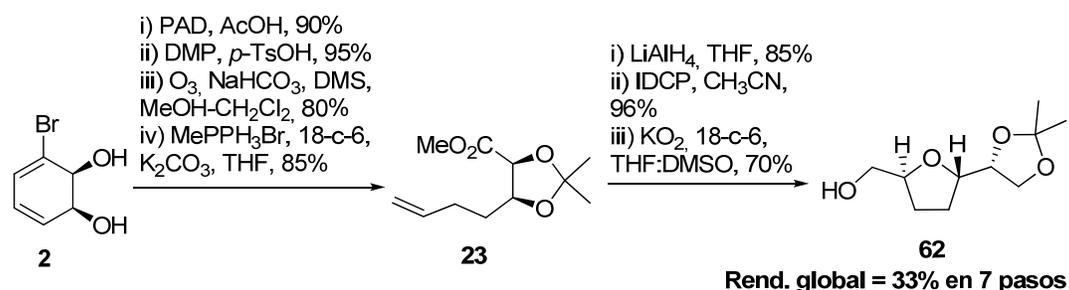


Figura 3.66- Formación del THF 62

El alcohol primario se protegió con una función bencilo compatible con las condiciones de desprotección siguientes; para ello se trató **62** con bromuro de bencilo en medio básico para dar **73** con un rendimiento de 83%. La desprotección del grupo isopropilideno brindó el diol **74** con un rendimiento de 95%, Figura 3.67.

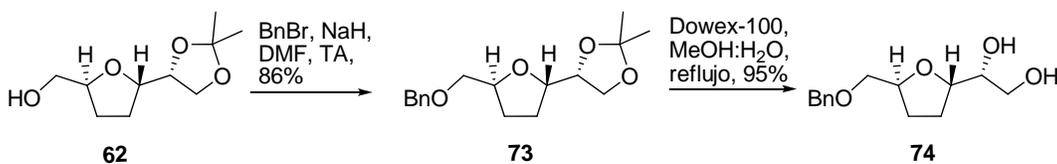


Figura 3.67- Formación del precursor común 74

Partiendo de **62** se pretendió alcanzar el epóxido *R*, lo cual supone un desplazamiento del alcohol primario (activado con un grupo saliente) por parte del alcohol secundario. Por tanto se pensó en formar selectivamente el tosilato primario como se reporta en la literatura.^{80,81} Cuando se intentó esta protección selectiva a baja temperatura en piridina como disolvente, se obtuvo el tosilato terminal (45%) así como el compuesto disustituido (23%) y reactivo sin reaccionar (25%), Figura 3.68, por lo que se buscó otra alternativa.

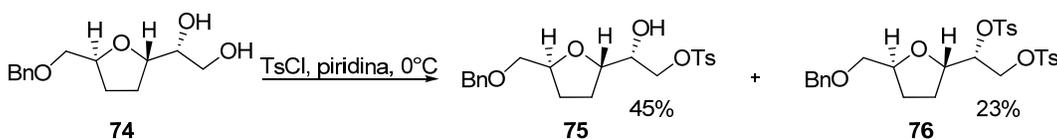
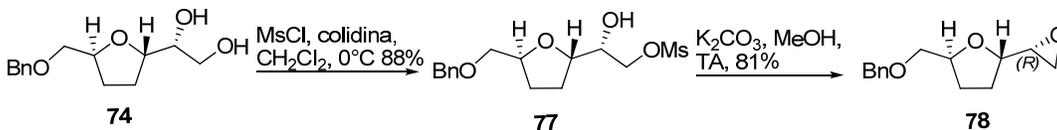


Figura 3.68- Formación de derivados tosilados 75 y 76

Se intentó la formación de un mesilato en condiciones reportadas en sistemas similares.⁸² De esta forma, utilizando cloruro de mesilo y colidina como base, a baja temperatura se obtuvo el mesilato **77** con un excelente rendimiento de 88% y completa selectividad, Figura 3.69. La formación del epóxido se produjo en condiciones básicas (K_2CO_3 , MeOH) con un buen rendimiento, 81%, para dar el epóxido **78**, con configuración *R*.

Figura 3.69- Formación del epóxido (*R*)-78

III.3.1.2.b. Formación del epóxido 80

Para la formación del otro epóxido posible en la cadena lateral de **74** se intentó primero derivatizar el alcohol primario, seguido de la generación de un buen grupo saliente en el alcohol secundario y por último ciclación en medio básico. En la literatura existen ejemplos de sistemas similares^{83,84} y efectivamente en el sistema **74** se logró en primera instancia generar el benzoato primario en condiciones estándares, a baja temperatura, y luego sin aislar el producto se agregó cloruro de mesilo para dar el tetrahydrofurano **79** con un rendimiento de 74% en los dos pasos, Figura 3.70. Para la obtención del epóxido (*S*), **80** se

trató con hidruro de sodio y metanol, obteniéndose benzoato de metilo como subproducto y el desplazamiento del mesitato in-situ por el alcohol primario con un 72% de rendimiento.^{83,84} El epóxido **80** se obtuvo en 53% de rendimiento a partir del intermedio común **74**.

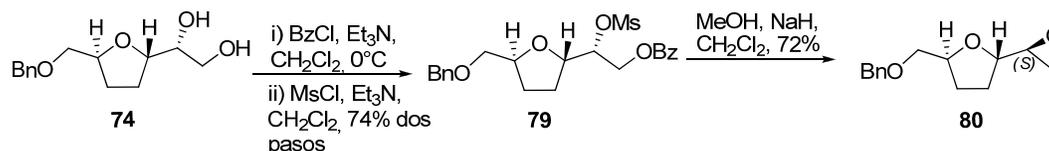


Figura 3.70- Formación del epóxido (*S*)-80

III.3.1.2.c. Estudio de la apertura de epóxidos

Para realizar la apertura del epóxido con un sistema alílico se eligió el uso de compuestos organometálicos, que es una de las opciones más frecuentes en la literatura.^{76,85,86} Los resultados se listan en la Tabla 3.16. Se inició el estudio usando compuestos de Grignard, entradas 1-5. De esta manera se intentó la apertura del epóxido frente al compuesto organomagnesiano preformado entre el bromuro de alilo y virutas de magnesio, con CuI en cantidades catalíticas, observándose solamente la formación de un producto con un rendimiento de 78%, entrada 1. El producto resultó ser la iodohidrina **81**, resultante de la apertura del epóxido mediada por el ion yoduro proveniente del CuI y del yodo molecular usado para iniciar la formación del organomagnesiano. En la entrada 2 se planteó la apertura evitando el uso de yodo en la formación del organomagnesiano (hay un incremento en el tiempo de desaparición del magnesio, pero se completa y la valoración de la solución es coincidente con lo esperado teóricamente). En este caso cuando la temperatura alcanza los 0°C la reacción avanza hacia la formación de otro producto, que es la bromohidrina **82**, obtenida con un 87% de rendimiento. En estos dos experimentos se produce la apertura mediada por haluros, la formación de la iodohidrina tiene lugar a una temperatura de -10°C, mientras que la bromohidrina se forma a 0°C.

Suponiendo que la formación de halohidrina fuera reversible en el medio de reacción, para la entrada 3 se agregó un exceso del organomagnesiano en forma lenta y desde -60°C a 0°C, pero no se observó tal reversibilidad y se obtuvo nuevamente la bromohidrina **82** con un rendimiento de 81%.

Para disminuir la reactividad de los haluros se usó cloruro de alilo y se trabajó en condiciones de baja temperatura (desde -40°C hasta -15°C, evitando así la formación de la iodohidrina **81**) y en presencia de CuI, pero no se obtuvo producto alguno, entrada 4. Por tanto se decidió trabajar a mayor temperatura pero retirando el CuI. A temperatura ambiente no hubo avance alguno, pero a temperatura de reflujo se observó la formación de clorohidrina **83** con un rendimiento de 77%, entrada 5.

Asimismo, se repitieron los experimentos de las entradas 1 y 4 cambiando el orden de agregado de los reactivos (agregado del organomagnesiano al epóxido), pero no se vieron cambios en los resultados.

En las siguientes entradas se usaron otros reactivos organometálicos. En la entrada 6 se usó alilfenilsulfuro (obtenido como detalla Bandgar y col.)⁸⁷ en presencia de butil litio, desde -78°C hasta -40°C, obteniéndose un nuevo producto en cantidades muy pequeñas. Su estructura no pudo ser confirmada, pero las señales observadas en los experimentos de RMN están de acuerdo con la estructura tentativa **84**, que se esperaba obtener.⁸⁸ En un intento por mejorar el rendimiento se realizó el ataque con el sulfóxido derivado de este mismo sulfuro, pero esta vez no se obtuvo reacción, entrada 7.

Por último se intentó la apertura en presencia de alitributilestaño y butil litio, entrada 8, recuperándose el material de partida.



Tabla 3.16- Apertura del epóxido 78

Entrada	Temperatura	Condiciones	Producto
1	-40 a 0°C	Mg, bromuro de alilo, CuI	81, X = I, 78%
2	-40 a 0°C	Mg, bromuro de alilo	82, X = Br, 87%
3	-60 a 0°C	Mg, bromuro de alilo (10 eq)	82, X = Br, 81%
4	-40 a -15°C	Mg, cloruro de alilo (10 eq), CuI	No reacciona
5	-40°C a reflujo	Mg, cloruro de alilo (3 eq.)	83, X = Cl, 77%
6	-78°C a -40°C	BuLi,	84, X = Trazas
7	-78°C a -40°C	BuLi,	No reacciona
8	-78°C a -40°C	BuLi,	No reacciona

Se intentó además las condiciones de apertura sobre el epóxido **80** utilizando cloruro de alilo como reactivo y se obtuvo la clorhidrina **85** correspondiente, Figura 3.71. Esto determina que el resultado de la reacción no es dependiente de la estereoquímica del epóxido de partida.

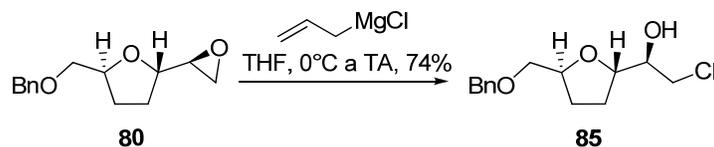


Figura 3.71- Apertura del epóxido 80

III.3.2 Ciclación de mono-THF funcionalizados en la cadena lateral

Ante la imposibilidad de separación de la mezcla obtenida de anillos mono-THF con la cadena 3-butenilcarbinol, compuestos **66:67** se ensayó sobre esta mezcla la reacción de iodoeterificación optimizada en la sección III.2.3, Figura 3.72. Se obtuvo una mezcla de anillos bis-THF imposible de separar en condiciones de trabajo de nuestro laboratorio. La relación de compuestos es (50:30:11:9) determinada por GC-quiral utilizando las mismas características descritas en la sección III.3.1.1.b. Debido a que no se pudieron asignar las estructuras para cada uno de los bis-THF, esta relación no se ha podido correlacionar con ellas.

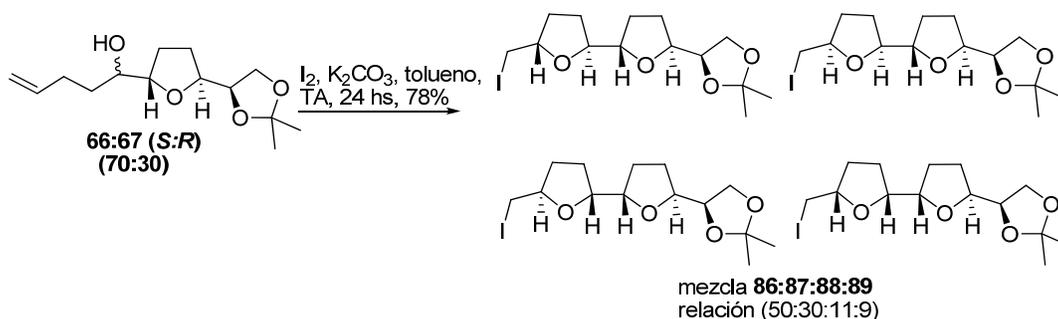


Figura 3.72- Formación de bis-THF

La mezcla de anillos ha sido utilizada para determinar la actividad biológica, actividad antiproliferativa de células, en el apartado III.4.

III.4. Ensayos de actividad biológica

III.4.1. Ensayos de interacción con membranas artificiales por FTIR

Como se ha visto en la sección I.2.2.1, de antecedentes, la alta actividad biológica de las acetogeninas depende fuertemente de las características de su interacción con las membranas mitocondriales. Esta interacción se da a nivel de los fosfolípidos de las mismas, siendo importante para el anclaje en la interfase membrana-medio acuoso, el núcleo formado por los anillos THF. Los estudios de interacción se llevan a cabo utilizando modelos artificiales que simulan las membranas biológicas. La metodología empleada para observar la interacción se basa en determinar las diferencias en las frecuencias de vibración

de los grupos característicos de la membrana artificial (obtenidas por FTIR), producidas por las estructuras en estudio.

Habiendo sintetizado a lo largo de la tesis una serie de anillos THF, se decidió estudiar su interacción con membranas artificiales. Este estudio se realizó en colaboración con el grupo de la Dra. Adriana Neske, de la Universidad Nacional de Tucumán, Argentina.

III.4.1.1. Membranas artificiales-vesículas multilaminares

La parte hidrofóbica de las membranas biológicas es considerada un “fluido” debido al carácter líquido-cristalino de la bicapa. El grado de hidratación y la dinámica de las moléculas de agua en la interfase polar de las membranas estabilizan la bicapa lipídica.⁸⁹⁻⁹¹ Existen reportes que sugieren que la alta toxicidad de las acetogeninas está estrechamente vinculada a la interacción de las mismas con las membranas y las conformaciones que éstas adoptan; modificando el grado de hidratación de la membrana.⁹² Para llevar a cabo estos estudios de interacción acetogeninas-membranas biológicas se utilizan membranas artificiales, que implican la formación de vesículas multilaminares (MLV), liposomas.⁹²

Estas vesículas presentan una fluidez, o movilidad de la bicapa lipídica, que depende de la temperatura. A bajas temperaturas los lípidos componentes de las MLV se encuentran en estado gel (L_{β}), en una estructura más bien rígida donde la movilidad de las cadenas hidrocarbonadas está restringida. Al aumentar la temperatura, se produce una pretransición de fase (P_{β}) que está relacionada con el aumento en la movilidad rotacional de las cabezas lipídicas y la aparición de ondulaciones en la superficie de los liposomas. Luego tiene lugar una transición en la movilidad de las cadenas hidrocarbonadas de los fosfolípidos, Figura 3.73. En este último estado, estado líquido cristalino (L_{α}), la fluidez es mayor y se produce un incremento en la libertad rotacional. La temperatura de transición entre el estado gel y el líquido cristalino, fase en la cual las cadenas de ácidos grasos se funden, se llama T_m , Figura 3.73. La T_m es característica de la composición de los liposomas y es un parámetro importante cuando se realizan los estudios de actividad biológica, debido a que las medidas de FTIR de los liposomas en presencia del compuesto a ensayar deben realizarse a 10°C por debajo y por encima del valor de T_m . Esto asegura que los estudios se llevan a cabo en estado gel y en estado líquido cristalino.

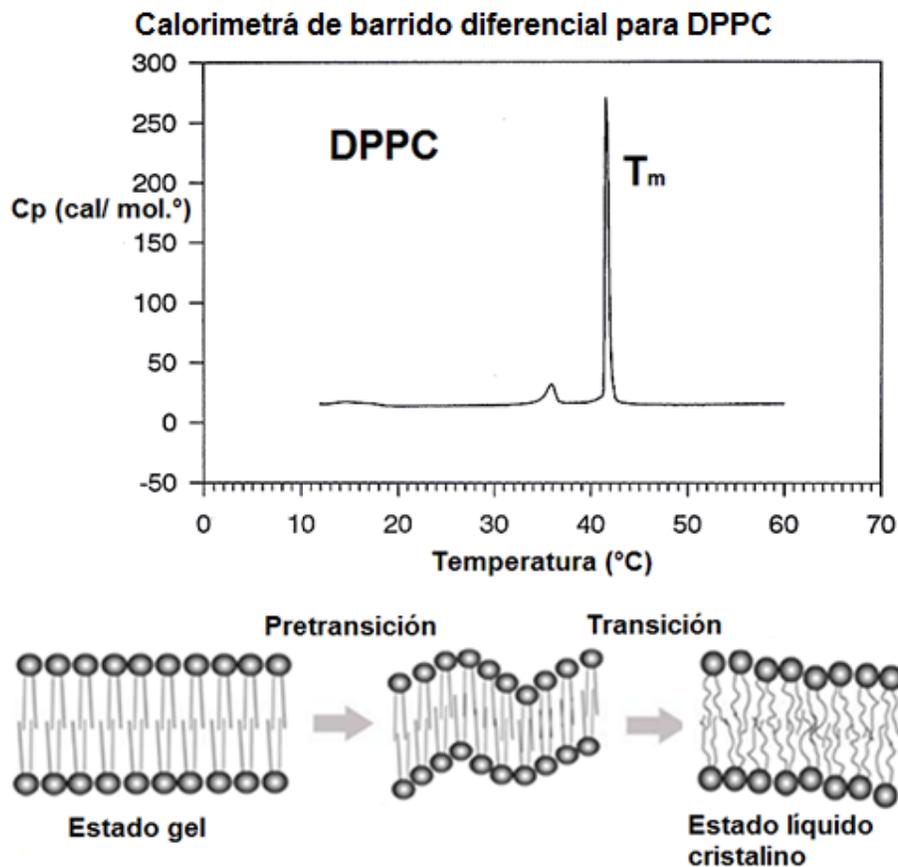


Figura 3.73- Representación de la transición de la fase gel (L_{β}) a la fase lípidocristalina (L_{α})

Preparación de liposomas

Las vesículas multilaminares (MLV) de DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina) se preparan siguiendo el método de Bangham, Figura 3.74.

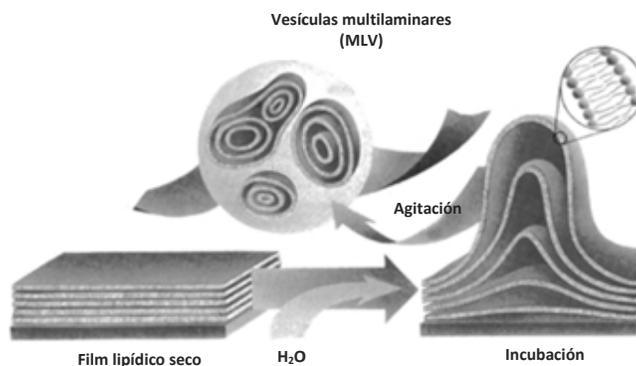


Figura 3.74- Proceso de preparación de MLV⁹³

Las soluciones clorofórmicas del fosfolípido DPPC fueron secadas bajo corriente de nitrógeno hasta obtener un film homogéneo y seco adherido a las paredes del tubo. La hidratación del film lipídico seco se logró incubándolo en D₂O (utilizada para evitar interferencias con las bandas de interés), a una temperatura 10°C superior a la de transición de fase del lípido ($T_m = 41 \pm 0.5$ °C). La dispersión mecánica del film lipídico hidratado se realiza con agitación vigorosa, obteniéndose una suspensión opalescente de MLV cuyo tamaño varía entre 5 y 50 μm de diámetro.

Las suspensiones de MLV del lípido y de los THF se prepararon disolviendo ambos compuestos por separado en CHCl₃ y mezclando las soluciones. Luego, para obtener el film lipídico, se evaporó a sequedad el solvente bajo corriente de N₂. El film lipídico seco se hidrató incubándolo en D₂O, a una temperatura 10°C superior a la de transición de fase del DPPC. La concentración final de las MLV es de 50 mg/ml de solución.

Asignación de bandas en el IR

La interacción entre las acetogeninas y las membranas lipídicas, así como la interacción de las mismas con los compuestos a ensayar se evalúa a través de medida de espectroscopía infrarroja. En la región de la interfase y cabeza polar se miden las variaciones en el número de onda ($\Delta\tilde{\nu}$) de las bandas de IR representativas para los grupos carbonilo y los grupos PO₂⁻; y en la región hidrofóbica se miden variaciones en los números de onda de las bandas de estiramiento C-H.

Cuando se modifica la hidratación de la membrana, variando el entorno de estos grupos funcionales, los valores de frecuencia representativos cambian, siendo la magnitud de $\Delta\tilde{\nu}$ el dato que puede asociarse a la interacción entre la membrana y el compuesto a ensayar.

- Región de interfase y cabeza polar

Grupo C=O

Entre 1700 y 1750 cm^{-1} se encuentra las bandas de IR para estos grupos, siendo los valores 1742 cm^{-1} y 1728 cm^{-1} las frecuencias de estiramiento representativas para el grupo libre o hidratado, respectivamente.⁹⁴ Estas bandas aparecen generalmente solapadas en el espectro, pero se separan fácilmente por medio de una derivada o una deconvolución.

Grupo PO₂⁻

Las interacciones de estos grupos, presentes en la cabeza polar de fosfolípido, son las más importantes y presentan frecuencias de estiramiento antisimétrico y simétrico que producen bandas en 1225 y 1085 cm^{-1} , respectivamente.⁹⁴

Los compuestos que interactúan con estos grupos, formando enlace de hidrógeno, generan un debilitamiento de las constantes de fuerza vibracional, lo que produce una disminución en la frecuencia de vibración.

- Región hidrofóbica

Aquí se observan las bandas de IR correspondientes a los grupos metilo y metileno. Las vibraciones de estiramiento C-H presentan bandas en la región $2800-3100\text{ cm}^{-1}$. Para los grupos CH_2 , las frecuencias de estiramiento antisimétrico se producen en 2920 cm^{-1} y las de estiramiento simétrico en 2850 cm^{-1} .

Asimismo, para los grupos metilo terminal, CH_3 , se encuentran bandas en 2956 cm^{-1} , correspondientes al estiramiento antisimétrico, y en 2870 cm^{-1} , del estiramiento simétrico. Estas bandas se solapan con las de estiramiento de los metilenos. Las vibraciones de deformación de los grupos metilenos producen bandas alrededor de 1470 cm^{-1} .⁹⁵

Procesamiento de datos

El espectrofotómetro Perkin Elmer, modelo GX1, provisto de un detector DTGS fue utilizado para la obtención de los espectros, en celdas con ventana de ZnSe. Para el análisis de las bandas de los principales grupos funcionales, se utilizó el software matemático Grams/32 Notebase espectral.

Se aplicó el algoritmo de deconvolución para definir los contornos de bandas superpuestas para las dos bandas de carbonilo, los parámetros de ancho de banda entre 18 y 20 cm^{-1} y un factor de estrechamiento de la banda de 2.

En este trabajo, se compararon las principales bandas de los espectros del lípido puro con las de las mezclas de lípido/THF en las mismas condiciones de trabajo. Luego se calcularon las diferencias de número de onda ($\Delta\tilde{\nu}$) de las diferentes bandas para cada muestra. Todos los liposomas se prepararon siguiendo el método de Bangham.^{96,97}

Se analizaron las diferencias en los corrimientos de las bandas de los grupos fosfato (PO_2), grupos carbonilo y región hidrofóbica o hidrocarbonada, a nivel de la interfase lipídica, en ausencia y presencia del compuesto a ensayar. El procedimiento se realizó para los dos estados de la membrana: estado gel (T trabajo $< T_m$) y estado líquido-cristalino (T trabajo $> T_m$). Los THF ensayados, Figura 3.75, se incorporaron a las membranas de DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina, $\text{PM} = 734.0\text{ g/mol}$), en una sola relación molar, Tabla 3.17.

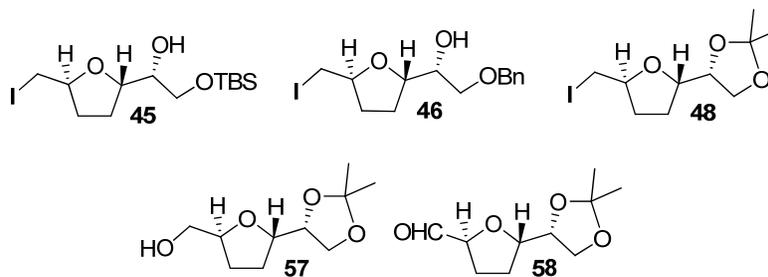


Figura 3.75- THF ensayados para la interacción con membranas artificiales por FTIR

Tabla 3.17. Relaciones DPPC/THF, másicas y molares

THF	Relación en peso DPPC/THF	Relación molar THF/DPPC
45	2:1	1,01:1
46	2:1	0,95:1
48	2:1	1,18:1
57	2:1	1,81:1
58	2:1	1,83:1

- Estado Gel (25°C)

En estas condiciones no se observaron corrimientos significativos en los números de onda correspondientes a las frecuencias de estiramiento del C=O con respecto al lípido puro, por debajo de la temperatura de transición ($T_m = 41 \pm 0.5$ °C), Tabla 3.18.

Tampoco se observaron corrimientos significativos en los números de onda correspondientes a las frecuencias de estiramiento del grupo PO_2^- ni de los grupos CH_2 y CH_3 en el interior de la bicapa lipídica, para todos los sistemas en estado gel, Tablas 3.19, 3.20 y 3.21.

Tabla 3.18- Frecuencias de estiramiento del grupo C=O(libre e hidratado) en sistemas THF/DPPC, estado gel a T = 25°C

THF/DPPC	Relaciones molares THF/DPPC	$\tilde{\nu}_{\text{libre}}/\text{cm}^{-1}$ est C=O	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	$\tilde{\nu}_{\text{hidrat.}}/\text{cm}^{-1}$ est C=O	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$
DPPC	0:1	1738,6±0,4	0,0	1734,4±1,2	0,0
45/DPPC	0,95:1	1738,1±1,0	-0,6	1734,6±1,1	0,2
46/DPPC	1,01:1	1738,6±0,2	-0,1	1733,4±0,5	-1,0
48/DPPC	1,18:1	1737,6±0,5	-1,1	1733,4±0,1	-0,9
57/DPPC	1,81:1	1738,5±0,4	-0,1	1733,6±0,2	-0,8
58/DPPC	1,83:1	1738,7±0,2	0,1	1733,2±0,2	-1,2

Tabla 3.19- Frecuencias correspondientes al estiramiento antisimétrico y simétrico del grupo PO_2^- , en sistemas THF/DPPC, estado gel a $T = 25^\circ\text{C}$

THF/DPPC	Relaciones molares THF/DPPC	$\tilde{\nu}_p/\text{cm}^{-1}$ PO_2^- est antisim	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	$\tilde{\nu}_p/\text{cm}^{-1}$ PO_2^- est sim	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$
DPPC	0:1	1221,6±0,6	0,0	1090,5±0,8	0,0
45/DPPC	0,95:1	1222,1±1,3	0,5	1089,5±0,2	1,0
46/DPPC	1,01:1	1223,1±0,9	1,5	1090,2±0,7	-0,3
48/DPPC	1,18:1	1222,6±0,9	1,0	1089,9±0,1	-0,6
57/DPPC	1,81:1	1222,7±1,2	1,1	1088,7±1,3	-1,8
58/DPPC	1,83:1	1222,5±0,2	0,9	1089,1±0,6	-1,4

Tablas 3.20 y 3.21- Frecuencias correspondientes a los estiramientos antisimétrico y simétrico de los grupos CH_3 , CH_2 y deformación del grupo CH_2 , en sistemas THF/DPPC, estado gel a $T = 25^\circ\text{C}$

THF/DPPC	Relaciones molares THF/DPPC	$\tilde{\nu}_p/\text{cm}^{-1}$ CH_3 est. antisim	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	$\tilde{\nu}_p/\text{cm}^{-1}$ CH_2 est. antisim	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$
DPPC	0:1	2955,6	0,0	2917,8	0,0
45/DPPC	0,95:1	2955,8	0,1	2917,9	-0,4
46/DPPC	1,01:1	2955,9	0,3	2917,5	-0,8
48/DPPC	1,18:1	2956,0	0,4	2917,8	-0,5
57/DPPC	1,81:1	2955,7	0,1	2918,0	-0,3
58/DPPC	1,83:1	2955,9	0,3	2919,1	0,8

THF/ DPPC	Relaciones molares THF/ DPPC	$\tilde{\nu}_p/\text{cm}^{-1}$ CH ₃ est. sim	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	$\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ CH ₂ est sim	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	δ/cm^{-1} CH ₂ def	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$
DPPC	0:1	2873,1	0,0	2850,2	0,0	1467,9	0,0
45/DPPC	0,95:1	2873,5	0,4	2850,2	0,0	1467,9	0,0
46/DPPC	1,01:1	2872,8	-0,3	2849,8	-0,4	1467,7	-0,2
48/DPPC	1,18:1	2873,2	0,1	2850,1	-0,1	1467,8	-0,1
57/DPPC	1,81:1	2873,6	0,5	2850,3	0,1	1467,7	-0,2
58/DPPC	1,83:1	2872,8	-0,4	2850,3	0,1	1467,9	0,0

- Estado líquido cristalino (50°C)

En estas condiciones no se observaron corrimientos significativos en los números de onda correspondientes a las frecuencias de estiramiento del C=O con respecto al lípido puro, por encima de la temperatura de transición, Tabla 3.22.

En todos los sistemas se observan corrimientos de los grupos PO₂⁻ a frecuencias mayores con respecto al lípido puro. El cambio de $\Delta\tilde{\nu}$ a valores positivos implica una fuerte deshidratación del entorno, Tabla 3.23.

Los modos de vibración para los estiramientos simétricos y antisimétricos de los grupos CH₃ de las cadenas apolares no fueron afectados por ninguno de los compuestos en las condiciones de trabajo. Sin embargo, los compuestos **46** y **58** mostraron cambios negativos para el estiramiento antisimétrico de vibración del grupo CH₂, Tablas 3.24 y 3.25.

Tabla 3.22. Frecuencias de estiramiento del grupo C=O en sistemas THF/DPPC, estado líquido cristalino a T = 50°C

THF/DPPC	Relaciones molares THF/DPPC	$\tilde{\nu}_{\text{libre}}/\text{cm}^{-1}$ est C=O	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	$\tilde{\nu}_{\text{hidrat.}}/\text{cm}^{-1}$ est C=O	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$
DPPC	0:1	1738,7±0,5	0,0	1734,3±1,1	0,0
45/DPPC	0,95:1	1737,4±1,9	-1,3	1733,1±1,6	-1,1
46/DPPC	1,01:1	1738,2±0,2	-0,5	1733,8±0,6	-0,4
48/DPPC	1,18:1	1738,1±0,9	-0,6	1733,1±0,6	-1,2
57/DPPC	1,81:1	1737,5±1,3	-1,2	1733,9±0,8	-0,3
58/DPPC	1,83:1	2955,9±1,0	0,3	2919,1±0,8	0,8

Tabla 3.23- Frecuencias correspondientes al estiramiento antisimétrico y simétrico del grupo PO₂⁻, en sistemas THF/DPPC, estado líquido cristalino a T = 50°C

THF/DPPC	Relaciones molares THF/DPPC	$\tilde{\nu}_p/\text{cm}^{-1}$ PO ₂ ⁻ est antisim	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$	$\tilde{\nu}_p/\text{cm}^{-1}$ PO ₂ ⁻ est sim	$\Delta\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$
DPPC	0:1	1221,9±0,6	0,0	1088,4±0,8	0,0
45/DPPC	0,95:1	1227,0±3,3	5,2	1088,6±0,4	0,2
46/DPPC	1,01:1	1224,4±1,2	2,5	1090,2±2,8	1,8
48/DPPC	1,18:1	1231,9±1,1	10,1	1088,7±0,2	0,3
57/DPPC	1,81:1	1225,8±0,3	4,0	1088,6±2,7	0,2
58/DPPC	1,18:1	1238,1±0,3	16,3	1089,6±0,4	1,2

Tabla 3.24 y 3.25- Frecuencias correspondientes a los estiramiento antisimétrico y simétrico de los grupos CH₃, CH₂ y deformación del grupo CH₂, en sistemas THF/DPPC, estado líquido cristalino a T = 50°C

THF/ DPPC	Relaciones molares THF/DPPC	$\tilde{\nu}_p/\text{cm}^{-1}$ CH ₃ est antisim	$\Delta\tilde{\nu}/$ cm^{-1}	$\tilde{\nu}_p/\text{cm}^{-1}$ CH ₂ est antisim	$\Delta\tilde{\nu}/$ cm^{-1}
DPPC	0:1	2956,2	0,0	2920,8	0,0
45/DPPC	0,95:1	2956,1	-0,1	2922,5	0,5
46/DPPC	1,01:1	2956,5	0,3	2917,6	-4,4
48/DPPC	1,18:1	2956,4	0,2	2921,3	-0,7
57/DPPC	1,81:1	2955,8	-0,4	2921,1	-0,9
58/DPPC	1,83:1	2956,4	0,1	2919,5	-2,5

THF/DPPC	Relaciones molares THF/DPPC	$\tilde{\nu}_p/\text{cm}^{-1}$ CH ₃ est sim	$\Delta\tilde{\nu}/$ cm^{-1}	$\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ CH ₂ est sim	$\Delta\tilde{\nu}/$ cm^{-1}	δ/cm^{-1} CH ₂ def	$\Delta\tilde{\nu}/$ cm^{-1}
DPPC	0:1	2872,9	0,0	2851,9	0,0	1467,7	0,0
45/DPPC	0,95:1	2872,6	-0,4	2852,6	0,7	1467,4	-0,3
46/DPPC	1,01:1	2873,0	0,1	2851,4	-0,5	1467,6	-0,1
48/DPPC	1,18:1	2872,8	-0,1	2852,2	0,3	1467,5	-0,2
57/DPPC	1,81:1	2872,8	-0,2	2851,9	0,0	1467,4	-0,3
58/DPPC	1,83:1	2873,8	0,8	2850,6	-1,3	1467,9	0,2

Para todos los compuestos ensayados se observaron variaciones importantes de los estiramientos antisimétricos correspondientes al grupo PO₂⁻, en el estado líquido cristalino. Se ha reportado que, cuanto mayor es la variación en este valor, mayor es la cantidad de agua desalojada del entorno.^{89,99,100} Entonces la alta deshidratación de la membrana podría sugerir una interacción importante entre los compuestos ensayados y los liposomas. Para los compuestos **46** y **58** se observa, en la banda del CH₂ correspondiente a un estiramiento antisimétrico, un descenso en el número de onda (-4,4 cm⁻¹, -2,5 cm⁻¹) que podría indicar una interacción entre las cadenas apolares y el anillo THF. Esto podría implicar que el anillo no sólo interactuaría en la interfase polar, sino también en la parte interior de la membrana.

En resumen, los resultados obtenidos para el estado gel no indicaron una interacción significativa, en cambio sí lo hicieron los resultados obtenidos para los estudios en el estado líquido cristalino; asemejándose los mismos a lo observado para las interacciones con las acetogeninas. Cabe destacar que parte de estos resultados, incluyendo otros compuestos relacionados, fueron publicados en una revista referada.⁹⁸

III.4.2. Ensayos de actividad insecticida

Los ensayos de actividad insecticida se realizaron en la Universidad Nacional de Tucumán, Argentina, usando el insecto *Spodoptera frugiperda*. *S. frugiperda* es un insecto del orden Lepidoptera que presenta generalmente seis estadios larvales, en los cuales produce graves daños en los cultivos.^{99,100} Se le conoce comúnmente como gusano cogollero y es una de las principales plagas en sembradíos de maíz donde se alimenta de hojas y tallos tiernos.^{101,102} Este insecto es nativo de América, y se distribuye desde los Estados Unidos hasta Argentina.

El gusano cogollero se alimenta durante el día y la noche, pero es generalmente más activo en la mañana o en la tarde. Causa daños serios al consumir las hojas, se alimenta de las inflorescencias sin desarrollar, causa daño directo a la mazorca, y las larvas pueden barrenar dentro de los tallos. Varía en color desde canela claro hasta verde o negro. Tres líneas amarillentas corren desde la cabeza hasta la cola. En cada lado tienen una banda oscura y una banda amplia amarilla con manchas. Sobre la cabeza tiene una marca en forma de Y invertida, Figura 3.76. Las larvas crecen hasta de 30 a 40 mm de largo. La pupa es de 13 mm de largo y se oscurece conforme madura.



Figura 3.76- Larvas de *S. frugiperda*

El ciclo de vida del insecto en la naturaleza oscila entre 25 y 32 días, Figura 3.77.

Huevo: Las hembras ponen entre 200 y 300 durante 5 a 6 días. La larva emerge entre 48 y 72 horas.

Larva: permanece en este estado entre 12 y 15 días.

Pupa: 7 días.

Adulto: 12 a 14 días. En pre-oviposición puede migrar varios kilómetros.

En las regiones tropicales y subtropicales de América Latina, *S. frugiperda*, ataca al maíz en niveles variables constituyendo un factor limitante del cultivo.¹⁰³ En la región supone un riesgo en el ámbito productivo; en 1988 fue declarada en Argentina “Plaga Nacional”, siendo objeto de varias contribuciones científicas referidas a diversos aspectos de su biología en laboratorio¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ y a los niveles de daño ocasionados al cultivo de maíz.¹⁰⁷

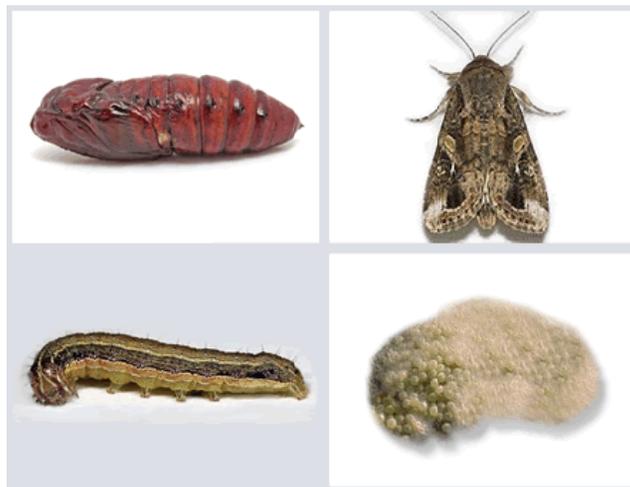


Figura 3.77- Ciclo de vida de *S. frugiperda*

En algunas circunstancias, inducidas por factores aún desconocidos, el insecto adquiere un comportamiento gregario, que lo impulsa a desplazarse en grandes grupos de larvas, las cuales, investidas de una gran voracidad, consumen a su paso casi todo tipo de vegetación, por lo que se le da a esta fase la denominación de "barredor" y que al encontrarse una siembra de maíz, pueden llegar a causarle serios destrozos. Además del maíz, *S. frugiperda* ataca a otros cultivos: arroz, sorgo, soja, pastos, pimentón, tomate, berenjena, produciendo mayores daños durante los dos últimos estadios larvales.

Metodología empleada

Los ensayos de actividad insecticida se realizaron usando individuos de una colonia de *S. frugiperda* que no había estado expuesta a plaguicidas a través de numerosas generaciones. La colonia de *S. frugiperda* es mantenida en el laboratorio de Química Orgánica de la Universidad de Tucumán. Se inició con larvas obtenidas de plantaciones de maíz infestadas, las cuales fueron alimentadas con una dieta artificial preparada con una mezcla de porotos molidos (224 gr), levadura de cerveza (45 gr), germen de trigo (52 gr), agar-agar (60 gr), ácido sórbico (1.5 gr), ácido ascórbico (9 gr), nipagin (3 gr), formaldehído 10 % (3 ml) como conservantes y agua (1500 ml). La cámara de cría es mantenida a 25 ± 1 °C, 50 ± 5 % de HR y fotoperíodo de 10 HL (hora luz).

Bioensayo para evaluar la actividad antialimentaria, toxicidad e índices nutricionales

Para determinar la actividad antialimentaria, se coloca dieta control y tratada con el compuesto a evaluar en diferentes tubos de ensayo (veinte repeticiones para la dieta control y veinte para la dieta tratada) para ser posteriormente ofrecidas a larvas de segundo estadio de *S. frugiperda*.

Cuando el 50% del control come el 50% de la dieta, se calcula el $FR_{50} = \text{Peso dieta Tratada} / \text{Peso dieta Control}$. Este resultado indica la conducta del insecto frente a la dieta.

Para determinar la toxicidad se continúa alimentando a las larvas, tanto tratadas como control y se evalúa la mortalidad larval, pupal y la emergencia de la primera generación de adultos. La mortalidad larval es considerada como un efecto letal, ya que ocurre durante el tratamiento con el compuesto a evaluar. Los otros efectos, como es el caso de la mortalidad pupal, se considera un efecto subletal, por tener lugar luego de haberse completado el tratamiento con la dieta tratada.

Para el cálculo de los índices nutricionales, las larvas se pesan al comenzar el ensayo y a los 10 días de iniciado el mismo y se registra el peso de la dieta consumida en ese período.

Con estos datos se calculan:

Índice de consumo de dieta (CI):

Promedio de dieta ingerida durante el experimento.

$$CI = D / t$$

Índice de crecimiento (GR):

Promedio diario del peso ganado en el período que dura el experimento.

$$GR = (A - B) / t$$

Índice de eficacia del consumo (ECI):

Razón entre el peso ganado y el alimento consumido durante el ensayo.

$$ECI = (A - B) / D$$

Donde:

D = Peso de dieta ingerida durante el experimento

B = Peso larval inicial

A = Peso larval final

t = Período que dura el experimento

En este trabajo, se evaluó la actividad antialimentaria, los efectos tóxicos y los índices nutricionales que provocan compuestos sintetizados en esta tesis sobre larvas de *S. frugiperda*.

Los valores de los índices nutricionales CI, GR y ECI se calcularon para cada tratamiento y para el control. A fines de comparación, los índices se expresan como una relación entre el tratamiento y el control. Los valores se expresan como $(CI_T / CI_C) 100\%$, $(GR_T / GR_C) 100\%$ y $(ECI_T / ECI_C) 100\%$ en las tablas.

Evaluación de la actividad

Los resultados para larvas alimentadas con dieta tratada con 100 $\mu\text{g/g}$ de los compuestos THF, Figura 3.78, indican que no tienen efecto antialimentario en las condiciones del ensayo, Tabla 3.26. Sin embargo, la ingesta resulta tóxica para la mayoría de los compuestos exceptuando a **62**, **63**, y **64**, provocando significativa mortalidad en la población larval en estadios tempranos y baja emergencia de adultos como se muestra en la Tabla 3.26. Además se observaron cambios en los aspectos de las larvas, con tamaños inferiores a los de la población control y ciertas malformaciones se presentaron en las pupas que surgieron de las larvas que sobrevivieron a la ingesta.

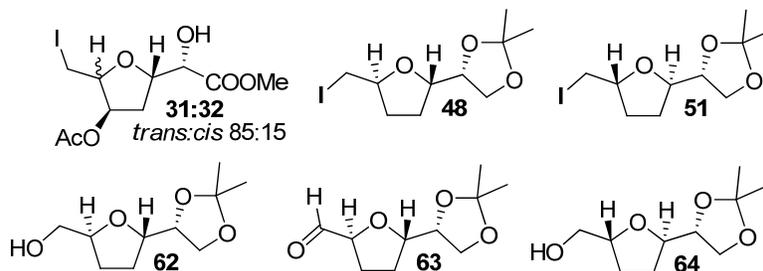


Figura 3.78- Anillos THF utilizados en los ensayos de actividad insecticida

Tabla 3.26. Efectos antialimentarios y tóxicos de anillos THF sobre *S. frugiperda*

THF ^a	FR ₅₀ ^b	Mortalidad Larval (%)	Mortalidad Pupal (%)	Emergencia de adultos (%)
31:32	0,87 ± 0,20	70	-	30
48	0,85 ± 0,26	100	-	-
51	0,83 ± 0,15	80	-	20
62	0,98 ± 0,14	20	-	80
63	0,84 ± 0,23	20	-	80
64	0,91 ± 0,14	15	-	85

^a Dosis del tratamiento: 100 μg por gramo de dieta

^bMedia ± SEM (error estándar de la media).

En la segunda tabla se estudian los parámetros en que las larvas transforman la ingesta en biomasa, siendo destacable que para el compuesto **51** se aprecia un descenso de los índices nutricionales, Tabla 3.27.

Tabla 3.27. Índices nutricionales de anillos THF sobre *S. frugiperda*

Compuestos	CI _t /CI _c (%)	GR _t /GR _c (%)	ECI _t /ECI _c (%)
31:32	92	76	84
48	-	-	-
51	54	33	62
62	76	74	98
63	81	90	109
64	96	104	110

CI_t/CI_c (%): Índice de consumo, GR_t/GR_c (%): Índice de crecimiento, ECI_t/ECI_c (%): Índice de eficacia del consumo. A fines de comparación los índices se expresan como una relación entre el tratamiento y control.

Es interesante destacar que la presencia de una función ioduro, caso de los compuestos **31:32**, **48** y **51**, aumenta la actividad de los mismos en los ensayos de toxicidad y de índices nutricionales. A pesar de que estos estudios son preliminares, los resultados obtenidos sugieren que es deseable continuar obteniendo datos sobre este tipo de estructuras tetrahidrofuránicas para aumentar la información sobre la relación estructura-actividad de estos sistemas. En este sentido la diferencia de actividad mostrada por los compuestos **48** y **51**, es muy interesante. Asimismo, la actividad mostrada por el THF **48** es prometedora debido a su alta eficacia incluso a los pocos días de iniciado de tratamiento.

III.4.3. Ensayos de actividad antiproliferativa

La actividad de estos compuestos fue ensayada sobre 7 líneas celulares distintas, las cuales se detallan a continuación:

A2780: carcinoma de ovario.

HBL-100: cáncer epitelial de mama.

HeLa: carcinoma de cuello uterino epitelioides.

SW1573: cáncer de pulmón.

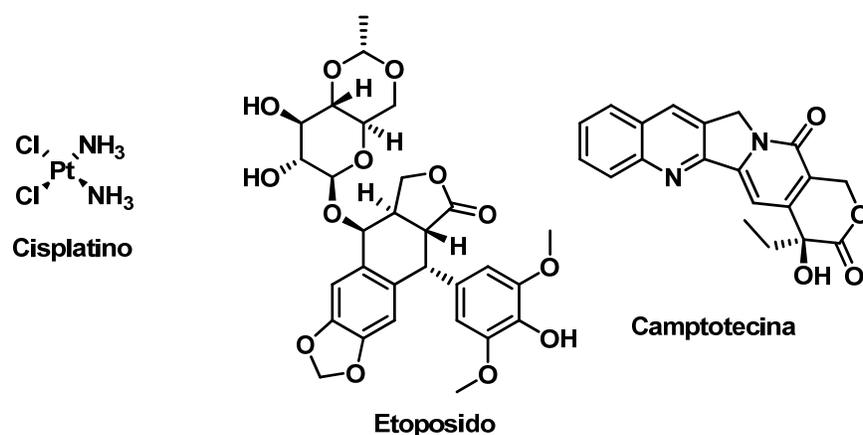
T-47D: cáncer epitelial de mama.

WiDr: carcinoma de colon.

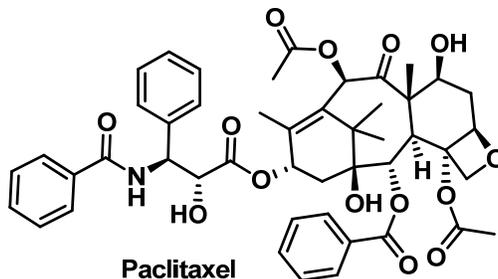
ISHIKAWA: cáncer de endometrio.

La actividad se ensayó utilizando el procedimiento del National Cancer Institute (NCI).¹⁰⁸ Fue determinada midiendo la concentración que produce la inhibición del crecimiento al 50% (**GI**₅₀).

Como control positivo de este ensayo, se pueden utilizar muchos compuestos conocidos por su actividad antitumoral. En las Tablas 3.28 y 3.29 se muestran algunos de los ensayados para las líneas celulares usadas. Las actividades en la Tabla 3.28 se expresan en concentraciones de μM mientras que los de la Tabla 3.29 se expresan en nM.

Tabla 3.28- Actividad (GI_{50}) de estándares en el rango micromolar

Estándar	<i>A2780</i>	<i>HBL-100</i>	<i>HeLa</i>	<i>Ishikawa</i>	<i>SW1573</i>	<i>T-47D</i>	<i>WiDr</i>
Cisplatino	1.9	1.9	2.0	3.0	15	26	8.9
Etopósido	-	2.3	3.0	15	22	43	11
Camptotecina	0.05	0.2	0.6	0.3	2.0	1.8	1.0

Tabla 3.29- Actividad (GI_{50}) de estándares en el rango nanomolar

Estándar	<i>A2780</i>	<i>HBL-100</i>	<i>HeLa</i>	<i>SW1573</i>	<i>T-47D</i>	<i>WiDr</i>
Paclitaxel	0.3	0.02	0.08	4.5	0.1	0.2

La determinación de actividad de los compuestos se realizó en cooperación con el grupo de José Manuel Padrón, en la Universidad de la Laguna, España. Allí fueron estudiados THFs sintetizados durante esta tesis, los cuales se destacan en la Tabla 3.30. La actividad observada fue escasa para la mayoría de los compuestos, obteniéndose cierta actividad en los THFs **48** y **71:72**. El compuesto que presentó la mejor actividad de la muestra estudiada fue la clorhidrina **85**, con valores de GI_{50} entre 7 y 15 μM . Este resultado presenta un

nuevo punto de partida en la búsqueda hacia la mejora de esta actividad. Asimismo, se puede sacar como conclusión parcial que la estereoquímica del hidroxilo libre en **85** es determinante para la actividad, si se compara con los valores obtenidos para su epímero **83** y la iodohidrina relacionada **81**.

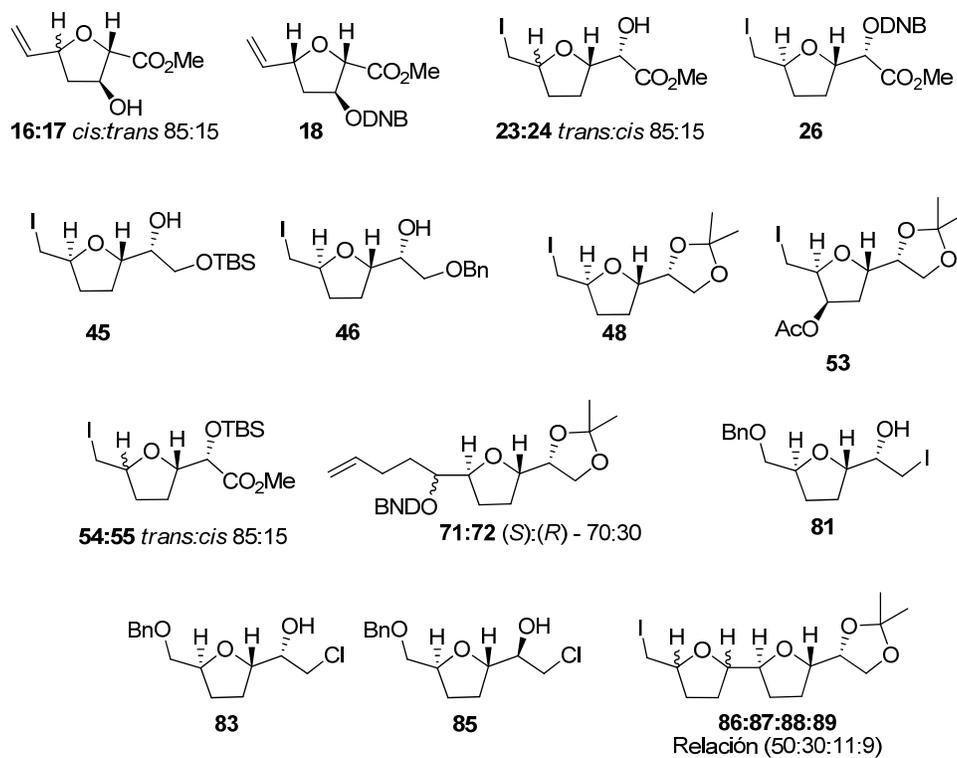


Figura 3.79. Estructuras ensayadas frente a la inhibición de crecimiento *in vitro*

Tabla 3.30- Actividad (GI₅₀) de los derivados THF ensayados en el rango micromolar

Compuesto	A2780	HBL-100	HeLa	Ishikawa	SW1573	T-47D	WiDr	A549
16:17	68	≥100	69	≥100	≥100	≥100	≥100	-
18	≥100	35	≥100	≥100	30	≥100	≥100	-
23:24	-	≥100	≥100	-	≥100	-	≥100	-
26	≥100	≥100	≥100	≥100	68	≥100	≥100	-
45	-	≥100	≥100	-	≥100	-	-	-
46	-	≥100	≥100	-	≥100	-	-	-
48	-	29	≥100	-	27	-	-	-
53	-	≥100	≥100	-	≥100	≥100	≥100	≥100
54:55	-	≥100	≥100	-	≥100	-	≥100	-
71:72	-	75	46	-	58	62	≥100	45
81	-	≥100	≥100	-	≥100	≥100	≥100	≥100
83	-	≥100	≥100	-	≥100	≥100	≥100	≥100
85	-	15	12	-	14	7	13	11
86-89	-	≥100	≥100	-	≥100	≥100	≥100	≥100

III.5. Referencias

- (1) Okimoto, Y.; Kikuchi, D.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10223.
- (2) Bedford, S. B.; Bell, K. E.; Bennett, F.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2143.
- (3) Mori, N.; Togo, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5915.
- (4) Petragnani, N.; Stefani, H. A.; Valduga, C. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1411.
- (5) Lipshutz, B. H.; Barton, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1084.
- (6) Carrera, I.; Broveto, M. C.; Seoane, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7849.
- (7) Barton, A. F.; Dell, B.; Knight, A. R. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 10147.
- (8) Coté, R.; Bouchard, P.; Couture, Y.; Furstoss, R.; Waegell, B.; Lessard, J. *Heterocycles* **1989**, *28*, 987.
- (9) Masamune, T.; Fukuzawa, A.; Furusaki, A.; Ikura, M.; Matsue, H.; Kaneko, T.; Abiko, A.; Sakamoto, N.; Tanimoto, N.; Murai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 1001.
- (10) Carrera, I.; Broveto, M.; Seoane, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4095.
- (11) Broveto, M.; Seoane, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5776.
- (12) Boden, R. M. *Synthesis* **1975**, 784.
- (13) Trost, B. M.; Fullerton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 292.
- (14) Trost, B. M.; Verhoeven, T. B.; Fortunak, J. M.; McElvain, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2301.
- (15) Roulland, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3762.
- (16) Arthuis, M.; Beaud, R.; Gandon, V.; Roulland, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10510.
- (17) Williams, D. R.; Meyer, K. G. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1303.
- (18) Granberg, K. L.; Baeckvall, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6858.
- (19) Solin, N.; Szabó, K. J. *Organometallics* **2001**, *20*, 5464.
- (20) Anet, F. A. L.; Bourn, A. J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 5250.
- (21) Fonseca, G.; Seoane, G. A. *Tet. Asym.* **2005**, *16*, 1393.
- (22) Bew, S. P.; Barks, J. M.; Knight, D. W.; Middleton, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4447.
- (23) Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963.
- (24) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*; CRC Press: Boca Raton: Florida, 2013; Vol. 94th ed.
- (25) Kang, S. H. J.; Joon Won; Hwang, Yu Sang; Lee, Sung Bae *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1392.
- (26) Doroski, T. A.; Cox, M. R.; Morgan, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5162.
- (27) Lorand, J. P.; Edwards, J. O. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 769.
- (28) Matsumura, Y.; Maki, T.; Murakami, S.; Onomura, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2052.
- (29) Mukherjee, R. In *Comprehensive Coordination Chemistry II*; Pergamon: Oxford, 2003, p 747.
- (30) Nagendrappa, G. *Reson* **2002**, *7*, 64.
- (31) Church, T. J.; Carmichael, I.; Serianni, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8946.

- (32) Napolitano, J. G.; Gavín, J. A.; García, C.; Norte, M.; Fernández, J. J.; Hernández Daranas, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6338.
- (33) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Dalton, H.; Clarke, D. A. *Chem. Commun.* **1996**, *1*, 45.
- (34) Marek, I.; Lefrancois, J.-M.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1747.
- (35) Dabideen, D. R., Zheming; Mootoo, David, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2077.
- (36) Ruan, Z. D., Darrin; Blumenstein, Michael; Mootoo, David R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9203.
- (37) Zhang, H. D., Darrin; Pushchinska, Galyna; Mootoo, David R. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 411.
- (38) Zhang, H. M., David R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8134.
- (39) Zhang, H.; Seepersaud, M.; Seepersaud, S.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2049.
- (40) Bedford, S. B.; Bell, K. E.; Fenton, G.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6511.
- (41) Labelle, M.; Morton, H. E.; Guindon, Y.; Springer, P. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4533.
- (42) Chamberlin, A. R.; Mulholland, R. L. J.; Scott, D. K.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 672.
- (43) Bedford, S. B.; Fenton, G.; Knight, D. W.; Shaw, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6505.
- (44) Ramos, J. C.; Brovetto, M.; Seoane, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1982.
- (45) Clark, M. A.; Goering, B. K.; Li, J.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4058.
- (46) Caycho, J. R.; Tellado, F. G.; Armas, P. d.; Tellado, J. J. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 277.
- (47) Galeazzi, R.; Martelli, G.; Mobbili, G.; Orena, M.; Rinaldi, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2571.
- (48) Parikh, J. R.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
- (49) Evans, P. A.; Murthy, V. S.; Roseman, J. D.; Rheingold, A. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3175.
- (50) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019.
- (51) Nishikawa, T.; Asai, M.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7847.
- (52) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647.
- (53) Liu, J.; Du, Y.; Dong, X.; Meng, S.; Xiao, J.; Cheng, L. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2653.
- (54) Carley, S. B., Margaret A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 563.
- (55) Chern, C.-I.; DiCosimo, R.; De Jesus, R.; San Filippo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7317.
- (56) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651.
- (57) Koert, U.; Stein, M.; Wagner, H. *Liebigs Ann.* **1995**, 1415.
- (58) Koert, U. *Synthesis* **1995**, 115.
- (59) Chattopadhyay, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6104.
- (60) Kamal, A.; Balakrishna, M.; Reddy, P. V.; Rahim, A. *Tet. Assym.* **2014**, *25*, 148.
- (61) Takahashi, S. N., Tadashi *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5739.

- (62) Koert, U.; Stein, M.; Wagner, H. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1170.
- (63) Mowat, J. K.; Baldip; Fonovic, Branden; Dudding, Travis; Britton, Robert *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2057.
- (64) Fernández-Mateos, E.; Maciá, B.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6851.
- (65) Li, C. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643.
- (66) Smaltz, D. J.; Švenda, J.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1812.
- (67) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
- (68) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2002**, *104*, 17.
- (69) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Shao, F. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451.
- (70) Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.
- (71) Eliel, E. L. F., Stephen V.; Hortelano, Edwin R.; Chen, Xiangning; Bai, Xu *Pure & Appl. Chem.* **1991**, *63*, 1591.
- (72) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 556.
- (73) Mead, K.; Macdonald, T. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 422.
- (74) Brimble, M. A.; Edmonds, M. K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9995.
- (75) Wang, Z.-M. S., Ming *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1414.
- (76) Mohapatra, D. K.; Naidu, P. R.; Reddy, D. S.; Nayak, S.; Mohapatra, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6263.
- (77) A. Brimble, M.; Prabakaran, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2795.
- (78) Grochulski, P.; Li, Y.; Schrag, J. D.; Bouthillier, F.; Smith, P.; Harrison, D.; Rubin, B.; Cygler, M. *J. Biol. Chem.* **1993**, *17*, 12843.
- (79) Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656.
- (80) Chattopadhyay, A.; Vichare, P.; Dhotare, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2871.
- (81) Kurhade, S. E.; Salunkhe, V. T.; Siddaiah, V.; Bhuniya, D.; Reddy, D. S. *Synthesis* **2011**, *2011*, 3523.
- (82) Burke, S. D.; Jiang, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1953.
- (83) Patil, R. S.; Ahire, K. M.; Ramana, C. V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6347.
- (84) García, C.; Martín, T.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1420.
- (85) Hioki, H.; Yoshio, S.; Motosue, M.; Oshita, Y.; Nakamura, Y.; Mishima, D.; Fukuyama, Y.; Kodama, M.; Ueda, K.; Katsu, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 961.
- (86) Head, G. D.; Whittingham, W. G.; Brown, R. C. D. *Synlett* **2004**, *2004*, 1437.
- (87) Bandgar, B. P.; Pandit, S. S.; Nagargoje, S. P. *Sulfur Lett.* **2002**, *25*, 247.
- (88) Morimoto, Y.; Yata, H.; Nishikawa, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6481
- (89) Popova, A. V.; Hinch, D. K. *Biophys. J.* **2003**, *85*, 1682.
- (90) Luzardo, M. d. C.; Amalfa, F.; Nuñez, A. M.; Díaz, S.; Biondi de Lopez, A. C.; Disalvo, E. A. *Biophys. J.* **2000**, *78*, 2452.
- (91) Villarreal, M. A.; Díaz, S. B.; Disalvo, E. A.; Montich, G. G. *Langmuir* **2004**, *20*, 7844.
- (92) Bombasaro, J. A.; Blessing, L. D. T.; Diaz, S.; Neske, A.; Suvire, F. D.; Enriz, R. D.; Rodríguez, A. M. *J. Mol. Struct.* **2011**, *1003*, 87.
- (93) Lasic, D. D. *Liposomes : from physics to applications*; Elsevier: Amsterdam; New York, 1993.

-
- (94) Arrondo, J. L.; Goñi, F. M.; Macarulla, J. M. *Biochim. Biophys. Acta* **1984**, *794*, 168.
- (95) Hübner, W.; Blume, A. *Chem. Phys. Lipids* **1998**, *96*, 99.
- (96) Bangham, A. D.; Horne, R. W. *J. Mol. Biol.* **1964**, *8*, 660.
- (97) Bangham, A. D.; Standish, M. M.; Watkins, J. C. *J. Mol. Biol.* **1965**, *13*, 238.
- (98) Blessing, L. D. T.; Ramos, J. C.; Diaz, S.; Altabef, A. B.; Bardón, A.; Brovetto, M.; Seoane, G.; Neske, A. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 1215
- (99) Sparks, A. N. *Fla. Entomol.* **1979**, *62*, 82.
- (100) Capinera, J. L. *Institute of Food and Agriculture Science, University of Florida* **1999**, *9*.
- (101) Marengo, R. J.; Foster, R. E.; Sánchez, C. A. *J. Econ. Entomol.* **1992**, *85*., 1285.
- (102) Kumar, H.; Mihm, J. A. *Crop Prot.* **2002**, *21*, 121.
- (103) Molina-Ochoa, J.; Carpenter, J. E.; Heinrichs, E. A.; Foster, J. E. *Fla. Entomol.* **2003**, *86*, 254.
- (104) Valverde, M. E.; Paredes-López, O.; Pataky, J. K.; Guevara-Lara, F.; Pineda, T. S. *Cr. Cr. Rev. Food Sci.* **1995**, *35*, 191.
- (105) Murúa, M. G.; Virla, E. G.; Defagó, V. *Boletín de Sanidad Vegetal. Plagas*, *29*, 43.
- (106) Murúa, M. G.; Virla, E. *Acta Zool. Mex.* **2004**, *20*, 199.
- (107) Willink, E.; Osorio, V. M.; Costilla, M. *Rev. Ind. Agríc. Tucumán* **1993**, *70*, 40.
- (108) Rubinstein, L. V.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Simon, R. M.; Tosini, S.; Skehan, P.; Scudiero, D. A.; Monks, A.; Boyd, M. R. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 1113.

IV. Conclusiones y trabajo futuro

IV.1. Conclusiones

IV.1.1. Síntesis de anillos *cis*-THF

Se sintetizaron anillos *cis*-THF 2,3,5 trisustituídos a partir del derivado acíclico **15** obtenido por biotransformación de bromobenceno. Los anillos se obtuvieron con buena diastereoselectividad mediante la reacción de Tsuji-Trost, con un rendimiento global de 37%, Figura 4.1.

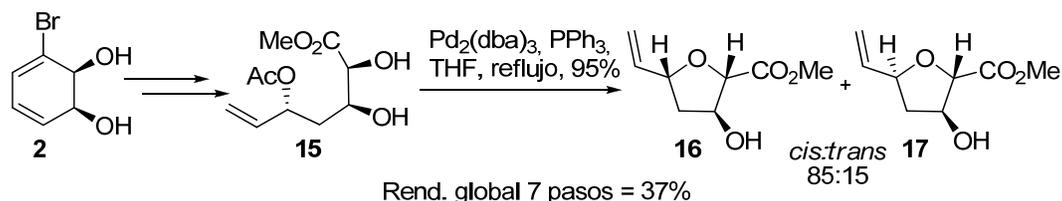


Figura 4.1- Síntesis de anillos THF 16 y 17

IV.1.2. Síntesis de anillos *trans*-THF

Se realizó un estudio exhaustivo de la reacción de haloeterificación en sistemas 3-butenilcarbinol del tipo **22** derivados de bromo *cis*-ciclohexadienodiol, variando: diferentes parámetros de reacción como ser fuente de halógeno, disolvente, temperatura, dependencia con la base, relación de reactivos y agentes coordinantes. En todos los casos se obtuvo el anillo *trans*-THF **23** mayoritariamente, siendo las mejores condiciones las mostradas en la Figura 4.2.

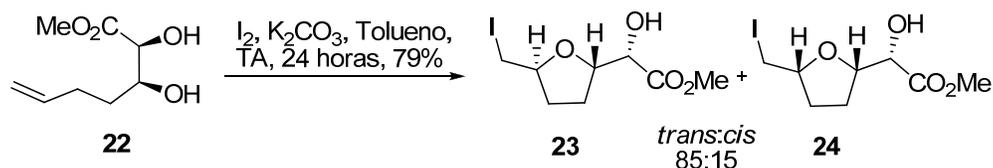


Figura 4.2- Síntesis de anillos THF 23 y 24

Se observó que los resultados obtenidos para la reacción de haloeterificación en sistemas 3-butenilcarbinol protegidos con acetónido se apartan de lo reportado,¹ esto se debe a la presencia de la función éster, lo que se intentó racionalizar mediante varios experimentos. Los resultados y su aplicación fueron publicados en una revista internacional.²

Para la reacción de haloeterificación usando IDCP como fuente de iodonio y el sistema 3-butenilcarbinol protegido con acetónido, con el grupo éster reducido a alcohol; se obtuvo el anillo *trans*-THF con 100% de diastereoselectividad. Mediante esta metodología y según la estructura de partida se pudo sintetizar los anillos *trans*-THF **48**, **51** y **53** de manera 100% diastereoselectiva, con rendimientos globales de 48%, 17% y 15%, a partir de bromobenceno respectivamente, Figura 4.3.

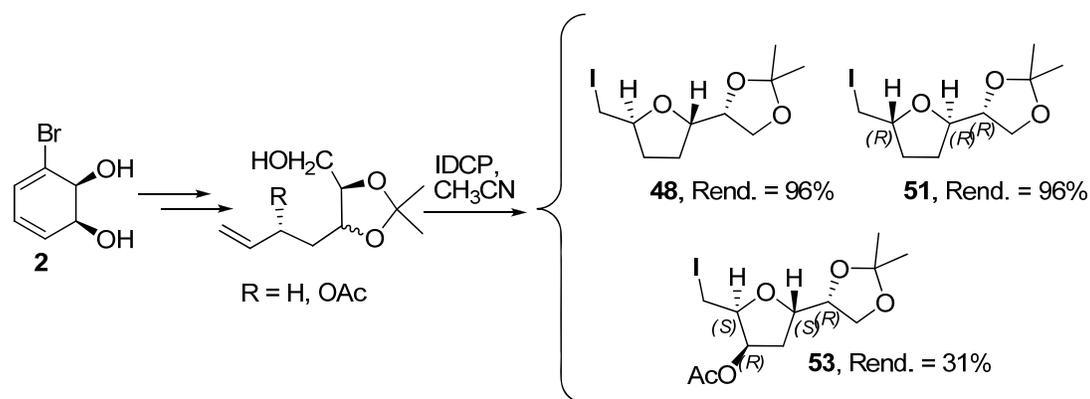


Figura 4.3- Síntesis de anillos *trans*-THF **48**, **51** y **53**

IV.1.3. Aproximación a la síntesis de bis-THF

Para la generación de los anillos bis-THF, primero se estudió la funcionalización de la cadena lateral en los anillos obtenidos. Teniendo en cuenta las dos estrategias planteadas para la formación de la cadena lateral, a) reacción de Grignard, b) apertura de epóxidos, se concluye que:

a) se obtuvo la adición de Grignard sobre el aldehído **63** con un 60% de rendimiento obteniéndose una mezcla epimérica **66:67** con una selectividad 7:3,

b) para la apertura de los epóxidos **78** y **80** no se obtuvo el producto de adición deseado sino productos de apertura mediada por halógenos.

La haloeterificación ensayada sobre la mezcla **66:67** produjo un conjunto de sistemas bis-THF con baja selectividad, **86-89**.

IV.1.4. Actividad biológica de los THF obtenidos

a) Se ensayó la actividad insecticida sobre *Spodoptera frugiperda* de seis anillos THF en el grupo de la Dra. Adriana Neske de la Universidad Nacional de Tucumán, Argentina. Los resultados fueron prometedores, obteniéndose una alta mortalidad de larvas para dietas con anillos THF **31:32**, **48** y **51**. Estos resultados fueron publicados en una revista internacional.³

b) Se estudió la inhibición del crecimiento *in vitro* para diferentes líneas celulares tumorales. Este estudio se llevó a cabo sobre 14 anillos sintetizados en el transcurso de esta tesis. Los ensayos se realizaron en el grupo del Dr. José Manuel Padrón, Universidad de la Laguna, Tenerife, España.

La mayoría de los compuestos demostraron tener poca o nula actividad, exceptuando el caso de la clorohidrina **85**, la cual presentó valores de GI₅₀ entre 7 y 15 μM para todas las líneas ensayadas.

IV.2. Trabajo futuro

Dentro de las estrategias sintéticas para alcanzar los sistemas bis-THF, no se pudo obtener un ataque estereoselectivo sobre el aldehído **63**, sumado a que se encontraron dificultades en la separación de los compuestos **66:67**. Para resolver este problema nos planteamos como trabajo futuro la oxidación del alcohol epimérico de la mezcla **66:67**. La generación de una nueva función carbonilo en esa posición llevaría la mezcla a un único producto el cual se propone reducir estereoselectivamente con L-selectride,⁴ Figura 4.4. Una vez obtenida la función hidroxilo con la estereoquímica definida se llevaría a cabo la iodoeterificación para la obtención del segundo anillo y por tanto la obtención de los sistemas bis-THF.

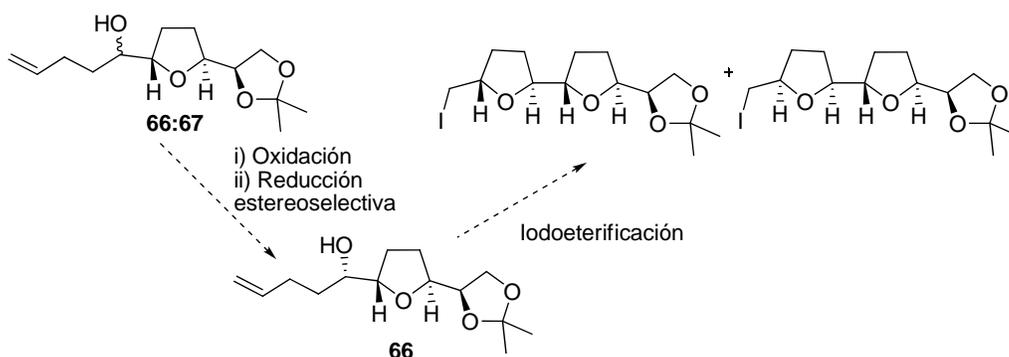


Figura 4.4- Propuesta de obtención de anillos bis-THF

En cuanto a la actividad biológica se desea ampliar el estudio de la actividad insecticida y la actividad inhibitoria del crecimiento celular de líneas tumorales, ensayando la misma sobre nuevas estructuras sintetizadas en las etapas finales de la tesis.

Es importante destacar los resultados prometedores de la actividad inhibitoria del crecimiento celular obtenidos para la clorohidrina **85**, Figura 4.5. Esto permitiría estudiar modificaciones estructurales en el compuesto a nivel de: a) la estereoquímica de los anillos, b) la estereoquímica en el hidroxilo presente en la cadena lateral, c) la utilización de otros sustituyentes en la posición del halógeno y d) el largo de las cadenas laterales, ensayando la repercusión de estas modificaciones sobre la actividad, Figura 4.5.

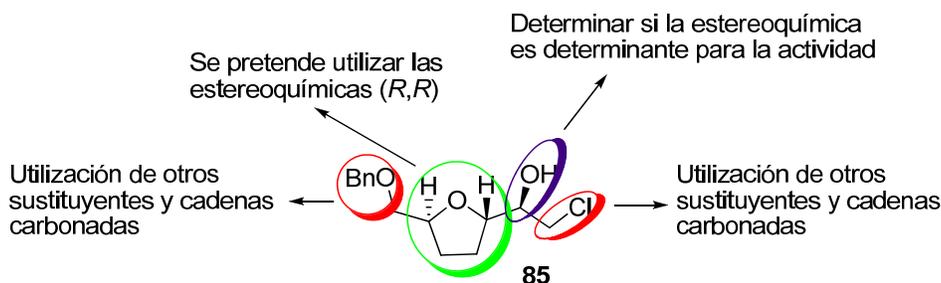


Figura 4.5- Posibles centros a modificar para la mejora de la actividad inhibitoria

IV.3. Referencias

- (1) Zhang, H.; Seepersaud, M.; Seepersaud, S.; Mootoo, D. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2049.
- (2) Ramos, J. C.; Brovetto, M.; Seoane, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1982.
- (3) Blessing, L. D. T.; Ramos, J. C.; Diaz, S.; Altabef, A. B.; Bardón, A.; Brovetto, M.; Seoane, G.; Neske, A. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 1215
- (4) Koert, U.; Stein, M.; Wagner, H. *Liebigs Ann.* **1995**, 1415.

V. Experimental

V.1. Generalidades

Los reactivos utilizados son de procedencia comercial (Aldrich, Fluka, Across y Baker) a excepción de los ciclohexadienodios quirales, que son obtenidos en nuestro laboratorio por biotransformación de arenos, de acuerdo al procedimiento publicado para la utilización de *Pseudomonas putida* F39/D,¹ o a los protocolos para *Escherichia coli* JM109 (pDTG601).²

Los disolventes son previamente destilados. El tetrahidrofurano, dietiléter y tolueno anhidros son destilados sobre sodio en presencia de benzofenona. El diclorometano anhidro es destilado sobre pentóxido de fósforo. Otros disolventes anhidros son secados y purificados según bibliografía consultada.³

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

Los avances de reacción se examinan por cromatografía en capa fina, utilizando como fase estacionaria Sílica-gel 60, Merck o Fluka, con indicador fluorescente (254nm) en placas comerciales de 0.20 mm de espesor (Kieselgel HF254). Se utilizan como métodos de revelado: i) exposición a la luz ultravioleta (254nm); ii) exposición a vapores de yodo; iii) asperjado y posterior quemado de la placa con reveladores como anisaldehído, permanganato de Potasio y vainillina.

La purificación de los productos se realiza por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria Sílica Gel para cromatografía “flash” (Merck, grado 60, 230-400 mesh; Fluka, grado 60, 220-240 mesh). En los casos de productos sensibles a la acidez de la sílica, la misma se utiliza desactivada al 5 o 10% con agua.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono de los compuestos se realizan en un equipo Bruker Avance DPX-400 (a 400 y 125 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos de ¹H (δ) se expresan en ppm utilizando tetrametilsilano como referencia interna (0.00 ppm). Los desplazamientos químicos de ¹³C (δ) se expresan en ppm y son referidos a la línea central del triplete correspondiente al CDCl₃ (77.0 ppm).

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizan en un equipo Perkin-Elmer 1310 y en un espectrofotómetro Shimadzu FT-IR 8101A, en film sobre pastillas de bromuro de potasio comerciales o en celdas para líquidos, con el disolvente indicado. Las frecuencias de absorción se indican en cm⁻¹.

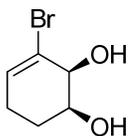
Los espectros de masa (EM) se realizan en un espectrómetro de masas Shimadzu GC-MS QP 1100 EX y en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5980II acoplado a un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5971. La ionización de las muestras se realiza por impacto electrónico (20eV o 70eV) o ionización química usando metano, según el caso.

Los espectros de masa de alta resolución (HRMS) se realizan en un espectrómetro Bruker Daltonics Q-TOF (Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química).

La separación en cromatógrafo de gases se realizó en un equipo Shimadzu 2010 con detector FID y con una columna quiral Megadex DET-TBS (25m x 0.25mm x 0.25 μ m).

Las medidas de rotación óptica se realizan 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 (concentración c expresada en g/100mL y rotación específica expresada como $^{\circ}$.cm².g⁻¹).

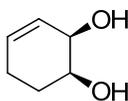
V.2. Protocolos de síntesis



(1S, 2S)-3-Bromo-ciclohex-3-en-1,2-diol (3)⁴

A una solución del diol **2** (1 g, 5.2 mmol) en metanol (50 mL) a temperatura ambiente se le agrega PAD (3,8 g, 20 mmol) y AcOH (3,8 mL) gota a gota. Luego de 6 horas se evapora el disolvente y el crudo se toma en acetato de etilo, se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas se juntan y lavan finalmente con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca y evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 1:1) para dar el diol **3** como un (900 mg, 90%).

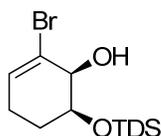
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.81 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.45 (d, 1H, J 6.1 Hz), 2.51 (d, 1H, J 4.0 Hz), 3.96 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 6.22 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.1 (CH₂), 25.2 (CH₂), 69.0 (HCO), 71.9 (HCO), 122.4 (C=C), 132.7 (C=C).



(1S, 2R)-Ciclohex-3-en-1,2-diol (4)⁵

A una mezcla de 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) ABCC (266 mg, 1.09 mmol) y el compuesto **3** (409 mg, 2.12 mmol) en THF seco (15 mL) se agrega HBU₃Sn (739 mg, 2.54 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se refluxa por dos horas. Luego se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 1:1) para dar el compuesto **4** como un aceite (217 mg, 90%).

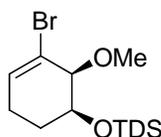
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.88 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.3 (CH₂), 25.0 (CH₂), 70.2 (HCO), 72.7 (HCO), 122.2 (C=C), 123.7 (C=C). IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 3390, 2934, 2861, 1458, 1385, 1116, 1101; MS m/z (%) 114 (4, M⁺), 114 (10, M⁺ - OH), 91 (54), 73 (100); $[\alpha]_D^{20}$ -108.5 $^{\circ}$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₆H₁₀NaO₂ [M+Na]⁺ 137.0578, encontrado 137.0581.



(1S, 2S)-3-Bromo-1-O-[dimetil(1,1,2-trimetilpropil)silil]-ciclohex-3-en-1,2-diol (5)

Se disuelve el diol **3** (100 mg, 0.52 mmol) en la mínima cantidad de dimetilformamida seca (aproximadamente 1 mL/g de **3**) a 0°C, luego se incorpora con agitación imidazol (78 mg, 1.1 mmol). Posteriormente se agrega lentamente TDSCI (102 mg, 0.57 mmol), luego del agregado, se lo agita por 24 horas a 4°C. Finalizada la reacción se diluye en Et₂O y se agrega agua, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con Et₂O. Las fases etéreas se juntan y lavan con solución saturada de CuSO₄, solución saturada de NaCl, se seca, filtra y evapora a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 98:2) para dar **5** como un aceite (124 mg, 80%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.15 (s, 6 H), 0.90 (s, 12 H), 1.60 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.76 (d, 1H, *J* 3.0 Hz), 3.92 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 6.19 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ -2.3 (CH₃), -1.8 (CH₃), 18.7 (CH₃), 18.8 (CH₃), 20.3 (CH₃), 20.5 (CH₃), 25.1 (C), 25.2 (CH₂), 25.7 (CH₂), 34.4 (CH), 71.0 (HCO), 72.5 (HCO), 121.9 (C=C), 132.4 (C=C). IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 3390, 2963, 2933, 2865, 1452, 1370, 1260, 1110, 1100; MS *m/z* (%) 321, 319 (11, 10, M⁺-CH₃), 193, 191 (4, 5, M⁺-C₈H₁₉Si), 150 (34), 114 (1, M⁺-OH-C₈H₁₉Si), 91 (77), 73 (100). [α]_D²⁰ - 86° (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₁₄H₂₇BrNaO₂Si [M+Na]⁺ 357.0861, encontrado 357.0872.

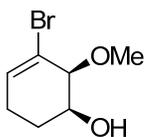


(1S, 2S)-3-Bromo-2-O-metil-1-O-[dimetil(1,1,2-trimetilpropil)silil]-ciclohex-3-en-1,2-diol (6)

Se disuelve el compuesto **5** (1.5 g, 4.47 mmol) en 5 mL de DMSO, se agrega NaOH anhidro (1.59 g, 11.18 mmol) y por último MeI (0.45 g, 11.18 mmol). Luego de agitar dos horas se agrega agua al medio de reacción y se extrae sucesivamente con Et₂O, la fase etérea se lava con solución saturada de NaCl, se seca, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 98:2) para dar **6** aceite transparente (1.17 g, 75%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.14 (s, 6 H), 0.86 (s, 6 H), 0.89 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 1.62 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.68 (d, 1H, *J* 3.4 Hz), 3.68 (dt, 1H, *J* 3.5, 11.6 Hz), 6.09 (dd, 1H, *J* 3.0, 5.0 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ -2.5 (CH₃), -1.8 (CH₃), 18.6 (CH₃), 18.8 (CH₃), 20.4 (CH₃), 20.5 (CH₃), 25.0 (C), 25.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 34.5 (CH), 55.3 (CH₃), 71.2 (HCO), 72.4 (HCO), 122.3 (C=C), 132.4 (C=C). IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 2965, 2933, 2815, 1455, 1367, 1260, 1120, 1099; MS *m/z* (%) 335, 333 (5, 5,

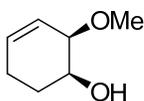
M⁺-CH₃), 207, 205 (20, 18, M⁺-C₈H₁₉Si), 150 (55), 91 (49), 73 (100); [α]_D²⁰ - 67° (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₁₅H₂₉BrNaO₂Si [M+Na]⁺ 371.1018, encontrado 371.1020.



(1S, 2S)-3-Bromo-2-O-metil-ciclohex-3-en-1,2-diol (7)

Se disuelve el compuesto **6** (1,06 g, 3.03 mmol) en 10 mL de THF, y se agrega una solución de TBAF (1M en THF, 3.34 mL) y se deja agitar por una hora a temperatura ambiente. Cuando no se constata más material de partida la mezcla se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 8:2) para dar **7** como un sólido blanco, (571 mg, 91%).

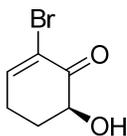
P.F= 135,0-136,5°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.76 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.45 (d, 1H, J 8.0 Hz), 3.80 (d, 1H, J 4.2 Hz), 3.93 (m, 1H), 6.22 (t, 1H, J 4.1 Hz); ¹³CRMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.0 (CH₂), 25.8 (CH₂), 57.1 (CH₃), 72.2 (HCO), 73.0 (HCO), 121.8 (C=C), 133.1 (C=C). IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 3453, 2932, 2865, 1460, 1385, 1120, 1091; MS m/z (%) 208, 206 (1, 1, M⁺), 193, 191 (10, 9, M⁺-CH₃), 175, 173 (12, 12, M⁺-CH₃O), 150 (20), 91 (29), 73 (100). [α]_D²⁰ - 56.6° (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₇H₁₁BrNaO₂ [M+Na]⁺ 228.9840, encontrado 228.9847.



(1S, 2R)-2-O-Metil-ciclohex-3-en-1,2-diol (8)

A una mezcla de 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (ABCC) (25 mg, 0.1 mmol) y el compuesto **7** (90 mg, 0.43 mmol) en THF seco (15 mL) se agrega HBu₃Sn (152 mg, 0.52 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se refluxa por dos horas. Luego el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 7:3) para dar el compuesto **8**, como un aceite transparente (115 mg, 87%).

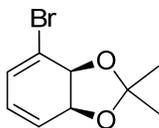
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.71 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.49 (d, 1H, J 6.3 Hz), 3.48 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.96 (ddd, 1H, J 3.3, 6.4, 8.9 Hz), 5.76 (m, 1H), 5.92 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 23.2 (CH₂), 24.7 (CH₂), 56.0 (CH₃), 71.9 (HCO), 73.4 (HCO), 121.9 (C=C), 125.4 (C=C). IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 3466, 2934, 2866, 1455, 1387, 1111, 1034; MS m/z (%) 113 (14, M⁺-CH₃), 97 (2, C₆H₉O), 91 (77), 73 (100); [α]_D²⁰ - 98° (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₇H₁₂NaO₂ [M+Na]⁺ 151.0735, encontrado 151.0739.



(S)-2-Bromo-6-hidroxi-ciclohex-2-enona (9)

A una solución del diol **3** (55 mg, 0.3 mmol) en 4 mL de acetonitrilo se agrega yodo (152 mg, 0.6 mmol) y óxido de plata (69 mg, 0.3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 24 horas la reacción se filtra por celite, el disolvente se evapora a presión reducida. El crudo se toma en acetato de etilo y se lo lava con solución saturada de NaHSO₃ y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 6:4) y se obtiene la cetona **9** como un aceite (20 mg, 35%).

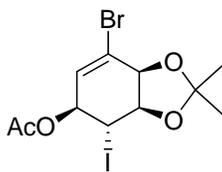
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.03 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 7.43 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.1 (CH₂), 26.6 (CH₂), 72.0 (HCO), 127.9 (C=C), 151.6 (C=C). 200.7 (C=O). IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 3545, 2989, 2956, 2827, 1687, 1335 1212, 1101.



(1S, 2S)-3-Bromo-1,2-O-isopropilidenciclohex-3,5-dien-1,2- (10)⁶

A una solución del diol **2** (1,0 g, 6.8 mmol) en acetona (10 mL) a temperatura ambiente se le agrega dimetoxipropano (16 mmol), y ácido *p*-toluensulfónico en cantidades catalíticas. Luego de una hora se evapora con mucho cuidado el exceso de disolvente a presión reducida pero sin llegar a sequedad, el residuo se toma en Et₂O, se lava con solución saturada de NaHCO₃ y posteriormente con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora a presión reducida, se obtiene el acetónido **10**, aceite que se utiliza sin purificar en la siguiente etapa sintética. (Hexanos:acetato de etilo 9:1), aceite incoloro (1,49g, 95%).

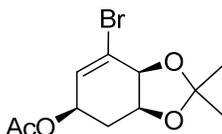
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 4.67 (d, 1H, *J* 8.8 Hz), 4.80 (m, 1H), 5.94 (m, 2H), 6.14 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.3 (CH₃), 25.3 (CH₃), 69.4 (CHO), 72.4 (CHO), 112.8 (C), 132.4 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 3054, 2988, 2936, 2899, 1653, 1587, 1381, 1211, 1159, 1064.



Acetato de (1*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-3-bromo-6-iodo-4,5-isopropilidendioxyciclohex-2-enilo (11)⁶

Iodo finamente dividido (500 mg, 1.9 mmol) es agregado en pequeñas porciones en un período de 30 minutos a una solución del acetónido **10** (1,9 mmol), acetato de plata (657 mg, 3,9 mmol) y ácido acético (20 mL), en agitación y ausencia de luz. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se filtra a través de Celite con CH₂Cl₂. El filtrado se lava con agua en dos porciones, solución saturada de NaHCO₃, solución saturada de NaHSO₃ y agua nuevamente, se seca, y evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 9:1) para dar el compuesto **11**. Sólido P.F. (112.0-113.5 °C), (713 mg, 90%).

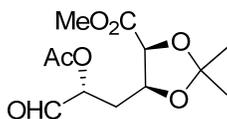
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s,3H), 1.54 (s,3H), 2.14 1 (s,3H), 4.16 (t, 1H, *J* 7.8 Hz), 4.61 (dd, 1H, *J* 5.6, 7.9 Hz), 4.66 (d, 1H, *J* 5.6 Hz), 5.57 (d, 1H, *J* 3.0, 7.5 Hz), 6.22 (d, 1H, *J* 3.1 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 21.2 (CH₃), 26.5 (CH₂I), 26,6 (CH₃), 28.4 (CH₃), 73.2 (HCO), 76.8 (HCO), 79.4 (HCO), 112.2 (C), 123.8 (C=C), 130.8 (C=C), 170.2 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 2924, 2851, 1740, 1373,1265, 738; MS *m/z* (%) 416-418 (2, 2 M⁺), 401-403 (77, 76 M – CH₃), 301-299 (54, 53 M – C₅H₉O₂), 189-191 (38, 37 M – C₅H₉O₂I), 172-174 (60, 59, M – C₅H₉O₃I), 127 (8, I⁺), 81 (5, Br⁺), 43 (100, C₂H₃O); [α]_D²⁵ +57,2° (*c* 0.5, MeOH).



Acetato de (1*R*,4*S*,5*S*)-3-bromo-4,5-isopropilidendioxyciclohex-3-enilo (12)⁶

A una mezcla de 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo), ABCC (3 mg, 0.012 mmol) y el compuesto **11** (150 mg, 0,4 mmol) en THF seco (15 mL) se agrega HBU₃Sn (174 mg, 0.6 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se refluja por dos horas. Luego se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 9:1) para dar el compuesto aceite **12** (115 mg, 90%).

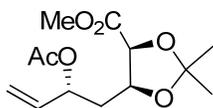
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2,15 (m, 2H) 4.44 (td, 1H, *J* 6.0, 6.2 Hz), 4.55 (d, 1H, *J* 5.8 Hz), 5.24 (td, 1H, *J* 4.5, 4.7 Hz), 6.33 (d, 1H, *J* 4.1 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 21.4 (CH₃), 26.6 (CH₃), 28.2 (CH₃), 30.4 (CH₂), 67.2 (CHO), 72.9 (CHO), 76.3 (CHO), 110.0 (C), 126.6 (C=C), 131.3 (C=C), 170.8 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 2986, 2936, 1736, 1647, 1238, 1078, 1032; MS *m/z* (%) 290-292 (1, M⁺), 275-277 (36, M – CH₃), 190-192 (10, M – C₅H₉O₂), 173-175 (39), 111 (7), 94 (12), 43 (100, C₂H₃O₂); [α]_D²⁵ +90° (*c* 0.5, MeOH).



(2*S*, 3*S*, 5*R*)-5-Acetoxi-2,3-isopropilidendioxi-6-oxohexanoato de metilo (13)⁶

Una mezcla de O₂/O₃ (60% O₃ en O₂) se hace pasar por una solución del acetónido **12** (96 mg, 0.35 mmol), NaHCO₃ (88 mg, 1.05 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) y MeOH (4 mL) a -78 °C, hasta que se consume el material de partida por TLC. Después de remover el exceso de O₃ a -78 °C con N₂, se agrega sulfuro de dimetilo (0.2 mL, 2.8 mmol) y la temperatura se deja llegar a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna (10% sílica gel desactivada, hexanos/acetato de etilo:6:4) para dar el aldehído **13** (821 mg, 80%).

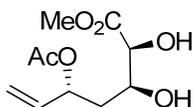
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 4.68 (d, 1H, *J* 6.7 Hz), 5.23 (t, 1 H, *J* 5,5 Hz), 9.53 (s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 21.0 (CH₃), 25.9 (CH₃), 27.3 (CH₃), 31.2 (CH₂), 52.5 (CH₃), 73.5 (HCO), 75.7 (HCO), 77.4 (HCO), 111.6 (C), 170.2 (C=O), 170.6 (C=O), 197 (CHO); IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 3586, 2988, 2953, 2941, 1755, 1738, 1439, 1371, 1243, 1209, 1096; MS *m/z* (%) 259 (100, M - CH₃), 217 (66, M - C₄H₉), 215 (3, M - CH₃O), 199 (10), 157 (80), 127 (21), 97 (25), 73 (13), 59 (20), 43 (63, C₂H₃O₂); [α]_D²⁰ +1.3° (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₁₂H₁₈NaO₇ [M+Na]⁺ 297.0950, encontrado 297.0955.



(2*S*, 3*S*, 5*R*)-5-Acetoxi-2,3-isopropilidendioxi-6-heptenoato de metilo (14)

Una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (487 mg, 1,26 mmol) en THF (30 mL) y K₂CO₃ (173 mg, 1,26 mmol) se refluja en presencia de una cantidad catalítica de éter corona 18-c-6 por 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. El aldehído **13** (230 mg, 0.84 mmol) es agregado a la solución disuelto en 25 mL de THF, después de 2 horas de reflujo la mezcla se evapora a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna(hexanos/acetato de etilo, 8:2) para dar el compuesto **14** como un aceite (165 mg, 70%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.35 (ddd, 1H, *J* 5.9; 6,6; 7.6 Hz), 4.60 (dt, 1H, *J* 6.6 Hz), 5,24 (dt, 1H, *J* 1.0, 10.4 Hz), 5,33 (dt, 1H, *J* 1.0, 17.2 Hz), 5,46 (m, 1H), 5,78 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 21.3 (CH₃), 25.7 (CH₃), 35.8 (CH₂), 52.9 (CH₃), 69.8 (HCO), 72.8 (HCO), 73.8 (HCO), 110.7 (C), 117.4 (C=C), 135.4 (C=C), 170.4(C=O), 172.8(C=O); IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 2983, 2950, 2833, 1761, 1738, 1640, 1430, 1371, 1360, 1268, 1256, 1177, 1032; MS *m/z* (%) 272 (1, M⁺), 257 (7, M⁺ - CH₃), 213 (17, M⁺ - C₂H₃O₂), 141 (34), 113 (34), 99 (100), 69 (77); [α]_D²² +1.2° (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₁₃H₂₀NaO₆ [M+Na]⁺ 295.1158, encontrado 295.1165.

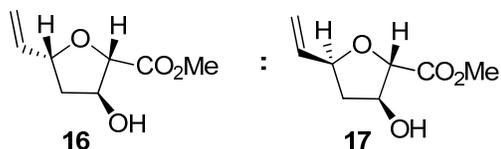


(2S, 3S, 5R)-5-Acetoxi-2,3-dihidroxi-6-heptenoato de metilo (15)

El compuesto **14** (22 mg, 0.08mmol) se disuelve en MeCN (2 mL/0.06 mmol) y a la mezcla se le adiciona CuCl₂·2H₂O (9 mg, 0.12mmol). Una vez consumido el material de partida, el disolvente se evapora a presión reducida y el crudo de reacción se disuelve en AcOEt y se lava con solución saturada de NaCl. La fase acuosa se extrae con varias porciones de AcOEt hasta por cromatografía en capa fina la fase acuosa muestra la ausencia del producto de reacción. Las capas orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄, y se evapora el disolvente a presión reducida El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 6:4) para dar el compuesto **30** como un aceite (14 mg, 75%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.57 (d, 1H, *J* 6.5 Hz), 2.57 (d, 1H, *J* 6.5 Hz), 3.17 (d, 1H, *J* 5.7 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.96 (ddd, 1H, *J* 3.5, 6.8, 10.0 Hz), 4.24 (dd, 1H, *J* 3.9, 5.5 Hz), 5.25 (dt, 1H, *J* 1.0, 10.4 Hz), 5.33 (dt, 1H, *J* 1.0, 17.2 Hz), 5.44 (m, 1H), 5.80 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 21.3 (CH₃), 36.3 (CH₂), 52.8 (CH₃), 70.2 (HCO), 72.8 (HCO), 73.9 (HCO), 118.0 (C=C), 139.8 (C=C), 170.3 (C=O), 172.8 (C=O); IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 3240, 2957, 2951, 2829, 1736, 1452, 1271, 1244, 1119, 1026; MS *m/z* (%) 232 (1, M⁺), 217 (7, M⁺ - CH₃), 173 (17, M⁺ - C₂H₃O₂), 141(50), 113 (11), 99 (100), 97 (12), 69 (57); [α]_D²² +7.3° (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₁₀H₁₆NaO₆ [M+Na]⁺ 255.0845, encontrado 255.0844.

Mezcla diastereomérica 16:17



(2S, 3S, 5R)-3-Hidroxi-2-metoxicarbonil-5-viniltetrahidrofurano (16),

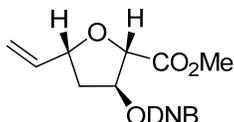
(2S, 3S, 5S)-3-Hidroxi-2-metoxicarbonil-5-viniltetrahidrofurano (17)

A una solución del diol **15** (30 mg, 0.12 mmol) en 4 mL de THF bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega trifenilfosfina (6.5 mg, 0.024 mmol) y Pd₂dba₃ (11 mg, 0.012 mmol), se deja reflujar por una hora. Una vez consumido el material de partida se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el crudo por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 6:4) para dar la mezcla de **16** y **17** en forma de aceite (mezcla *cis:trans*, 89:11) (20 mg, 95%).

IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 3441, 2988, 1743, 1437, 1213, 1095, 1074; MS *m/z* (%) 157 (2, M⁺ - CH₃), 113 (20, M⁺ - C₂H₃O₂), 95 (100), 71 (25); HRMS: calculado para C₈H₁₂NaO₄ [M+Na]⁺ 195.0633, encontrado 195.0635.

16: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.90 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.37 (d, 1H, J 3.9 Hz), 3.77 (s, 3H), 4.48 (d, 1H, J 2.1 Hz), 4.57 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.97 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 40.2 (CH_2), 52.3 (CH_3), 75.8 (HCO), 81.1 (HCO), 85.0 (HCO), 117.4 (C=C), 137.6 (C=C), 171.7 (C=O).

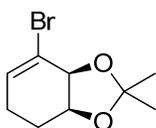
17: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (m, 1H), 2.37 (d, 1H, J 5.6 Hz), 2.43 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.48 (d, 1H, J 3.6 Hz), 4.57 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.97 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 39.9 (CH_2), 52.3 (CH_3), 75.8 (HCO), 80.3 (HCO), 84.1 (HCO), 116.7 (C=C), 138.5 (C=C), 172.0 (C=O).



(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-Metoxicarbonil-3-(3,5-dinitrobenzoiloxi)-5-viniltetrahidrofurano (18)

A la mezcla diastereomérica **16:17** (14 mg, 0.08 mmol) se le adiciona cloruro de 2,4-dinitrobenzoilo (23 mg, 0.1 mmol) y Et_3N (10 mg, 0.1 mmol). Tras 4 horas de reacción se lava la solución con solución saturada de CuSO_4 y luego con solución saturada de NaCl , la fase orgánica se seca, se filtra y se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna obteniéndose el derivado **18** como un aceite transparente (23 mg, 0.06 mmol).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.18 (m, 1H), 2.41 (dd, 1H, J 5.4, 14.2 Hz), 3.83 (s, 3H), 4.71 (d, 1H, J 1.4 Hz), 4.81 (m, 1H), 5.33 (m, 2H), 5.77 (d, 1H, J 5.3 Hz), 6.01 (m, 1H), 9.16 (m, 2H), 9.27 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 37.8 (CH_2), 52.8 (CH_3), 80.1 (HCO), 81.6 (HCO), 82.2 (HCO), 118.5 (C=C), 122.9 (C=C), 129.5 (C=C), 133.1 (C=C), 136.7 (C=C), 148.8 (C=C), 161.8 (C=O), 170.2 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 2993, 2898, 1742, 1737, 1422, 1222, 1213, 1111, 1076; MS m/z (%) 351 (3, M^+ - CH_3), 307 (1, M^+ - $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$), 211 (0.5, $\text{C}_7\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_6$), 195 (11, $\text{C}_7\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_5$), 171 (8, M^+ - $\text{C}_7\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_5$), 95 (100), 71 (13) $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ - 67° (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 389.0597, encontrado 389.0605.

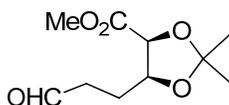


(1*S*,2*S*)-3-Bromo-1,2-*O*-isopropilidenciclohex-3-en-1,2-diol (19)⁴

A una solución del diol **3** (830 mg, 4.3 mmol) disuelta en 10 mL de acetona a temperatura ambiente se agrega ácido *p*-toluensulfónico en cantidades catalíticas y dimetoxipropano (0.47 g, 5.0 mmol). La mezcla se agita por una hora a temperatura ambiente. Luego se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo es tomado en acetato de etilo. Se lava con solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl , se seca, se filtra y se

elimina el disolvente a presión reducida. El residuo, aceite incoloro, se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 9:1) para dar el acetónido **19**, aceite (903 mg, 90%).

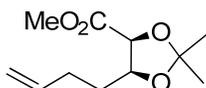
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 6.22 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 22.7 (CH_2), 24.6 (CH_2), 26.7 (CH_3), 27.8 (CH_3), 74.7 (HCO), 76.8 (HCO), 122.6 (C=C), 132.4 (C=C).



(2S, 3S)-2,3-Isopropilidendioxi-6-oxohexanoato de metilo (**20**)

Una mezcla de O_2/O_3 (60% O_3 en O_2) se hace pasar por una solución del acetónido **19** (1.1g, 4.72 mmol), NaHCO_3 (1.26 g, 14.16 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) y MeOH (30 mL) a -78°C , hasta que se consume el material de partida por TLC. Después de remover el exceso de O_3 a -78°C con N_2 , se agrega sulfuro de dimetilo (2.77 mL, 37.7 mmol) y el sistema se deja llegar a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (10% sílica gel desactivada, hexanos/acetato de etilo 8:2) para dar el aldehído **20** (821 mg, 80%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.63 (d, 1H, J 6.8 Hz), 9.79 (s, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 22,9 (CH_3), 25.6 (CH_3), 27,0 (CH_2), 40,4 (CH_2), 52.1 (CH_3), 76,7 (HCO), 77.1 (HCO), 110.7 (C), 170.4 (C=O), 201.2 (CHO); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3586, 2988, 2953, 2941, 1759, 1728, 1439, 1371, 1250, 1209, 1096; MS m/z (%) 201 (66, M - CH_3), 187 (0.8, M - CHO), 157 (19, M - $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$), 141 (50.7), 113 (44), 99 (100), 69 (83.8); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +6.6^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 239.0895, encontrado 239.0894.

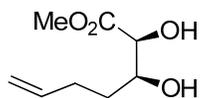


(2S, 3S)-2,3-Isopropilidendioxi-6-heptenoato de metilo (**21**)

Una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (703 mg, 1.907 mmol) en THF (50 mL) y K_2CO_3 (272 mg, 1.907 mmol) se refluja en presencia de una cantidad catalítica de éter corona 18-c-6 por 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. El aldehído **20** (280 mg, 1,31 mmol) es agregado a la solución disuelto en 25 mL de THF. Luego de 14 horas de reflujo la mezcla se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 9:1) para dar el compuesto **21** como un aceite (238 mg, 85%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.34 (ddd, 1H, J 4.3, 6.7, 9.1 Hz), 4.58 (d, 1H, J 6.7 Hz), 5.05 (m, 1H),

5,81 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 25.7 (CH_3), 27.0 (CH_3), 29.4 (CH_2), 30.3 (CH_2), 51.9 (CH_3), 77.0 (HCO), 77.3 (HCO), 110.7 (C), 115.4 (C=C), 137.4 (C=C), 170.8 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 2985, 2951, 2943, 1761, 1642, 1438, 1381, 1370, 1268, 1250, 1179, 1033; MS m/z (%) 211 (5.1), 186 (40.4), 181 (17.8), 164 (22.8), 150 (100), 149 (45.1), 120 (22.8), 104 (19.9), 71 (65.1), 69 (49.0); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +5.3^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 237.1103, encontrado 237.1095.

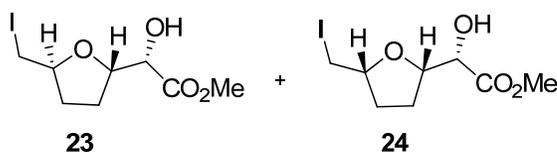


(2S, 3S)-2,3-Dihidroxi-6-heptenoato de metilo (22)

Al compuesto **21** (550 mg, 2,55 mmol) se lo disuelve en una mezcla de 10 mL de MeOH:H₂O (99:1), luego se agrega resina DOWEX®50WX8-200 (1,1 gramos) y se calienta hasta llegar a reflujo por dos horas. Cuando se consume el material de partida la mezcla se enfría, se filtra y concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 1:1). El aceite obtenido es el compuesto **13** (430 mg, 95%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (td, 1H, J 3.7, 9.5 Hz), 4.23 (d, 1H, J 3.6 Hz), 5.02 (m, 2H), 5.83 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 29.7 (CH_2), 30.9 (CH_2), 52.7 (CH_3O), 72.6 (HCO), 73.9 (HCO), 115.3 (C=C), 137.9 (C=C), 173.2 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3504, 3084, 3078, 2950, 1737, 1635, 1281, 1225, 1102; MS m/z (%) 155 (21.6), 127 (7.2), 113 (5.5), 105 (34.8), 91 (17.0), 73 (100); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +6.1^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 197.0790, encontrado 197.0793.

Metodología general de ciclación , obtención de la mezcla diastereomérica 23:24



(2S)-hidroxi-2-((2'S, 5'S)-5'-iodometiltetrahidrofuran-2'-il)acetato de metilo (**23** *trans*),

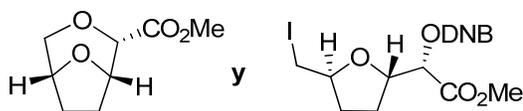
(2S)-hidroxi-2-((2'S, 5'R)-5'-iodometiltetrahidrofuran-2'-il)acetato de metilo (**24** *cis*)

Al compuesto **22** (30 mg, 0.17 mmol) se lo disuelve en el disolvente a usar (2 mL), luego se agrega la base a utilizar detallada en la sección resultados (0.17 mmol) y la fuente de halogenonio (0.34 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno. Finalizada la reacción por cromatografía en capa fina, TLC, se agrega acetato de etilo, se lava con solución saturada de NaHSO_3 y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 7:3). El aceite obtenido es una mezcla de diastereómeros **23** y **24**.

IR ν_{\max} (NaCl)/ cm^{-1} 3430, 2953, 2924, 1733, 1622, 1440, 1217, 1059; MS m/z (%) 212, 211 (6, 100, $\text{C}_5\text{H}_8\text{IO}$), 167 (12), 149 (20), 125 (27.1), 111 (40.4), 97 (49.2), 83 (69.4), 69 (64.2); HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 322.9751, encontrado 322.9748.

23 trans: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.73 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.89 (d, J 5.2, 1H), 3.22 (dd, 1H, J 6.9, 10.0), 3.28 (dd, 1H, J 4.2, 10.0), 3.80 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.41 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 10.4 (CH_2I), 25.9 (CH_2), 32.4 (CH_2), 52.7 (H_3CO), 72.4 (HCO), 79.3 (HCO), 80.8 (HCO), 172.7 (C=O).

24 cis: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.80 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.89 (d, J 5.2, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.44 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 9.7 (CH_2I), 25.5 (CH_2), 31.6 (CH_2), 52.6 (CH_3), 72.2 (HCO), 79.2 (HCO), 81.2 (HCO), 172.4 (C=O).



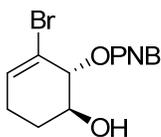
**(1S, 2S, 5R)-3,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (25),
(2S)-3,5-dinitrobenzoi-2-((2'S, 5'S)-5'-iodometiltetrahydrofuran-2'-il)acetato de metilo (26)**

Una mezcla de *trans:cis* **23:24** (65 mg, 0.22 mmol, mezcla 75:25, en 5 mL de CH_2Cl_2) y 1,8-Diazabicycloundec-7-eno (0.046 mL, 0.35 mmol) se refluja por 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla obtenida se le adiciona cloruro de 2,4-dinitrobenzoílo (23 mg, 0.1 mmol) y Et_3N (10 mg, 0.1 mmol). Tras 4 horas de reacción a temperatura ambiente, se lava la mezcla de reacción con solución saturada de CuSO_4 y luego con solución saturada de NaCl , la fase orgánica se seca y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna para obtener los productos **25** como un aceite transparente (7 mg, 74%) y **26** como un sólido blanco (46 mg, 0.15 mmol).

25: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.92 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 3.68 (d, J 11.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (d, 1H, J 11.3 Hz), 4.24 (d, 1H, J 6.5 Hz), 4.39 (d, 1H, J 1.6 Hz), 4.50 (d, 1H, J 5.8 Hz); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 25.3 (CH_2), 27.2 (CH_2), 52.3 (CH_3) 71.9 (HCO), 74.8 (HCO), 71.1 (HCO), 77.9 (HCO), 169.0 (C=O); IR ν_{\max} (NaCl)/ cm^{-1} 2955, 2916, 2484, 1753, 1236, 1205, 1132, 1082, 1009, 872; $[\alpha]_D^{25} +2.1^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 195.0633, encontrado 195.0627.

26: P.F. (110.0-111.5) $^\circ\text{C}$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.87 (dtd, 1H, J 4.0, 8.2, 12.3 Hz), 2.24 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H, J 6.9, 10.0 Hz), 3.29 (dd, 1H, J 4.4, 10.1 Hz), 3.83 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 4.71 (ddd, J 3.3, 7.2, 10.5 Hz, 1H), 5.53 (d, J 3.3 Hz, 1H), 9.18 (m, 1H), 9.27 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 9.8 (CH_2I), 27.2 (CH_2), 32.3 (CH_2), 53.0 (CH_3), 75.5 (HCO), 78.3 (HCO), 79.7 (HCO), 122.9 (C=C), 129.6 (C=C), 132.9 (C=C), 148.7 (C=C), 161.9 (C=O), 167.3 (C=O); IR ν_{\max} (NaCl)/ cm^{-1} 3100, 2957, 1741, 1630,

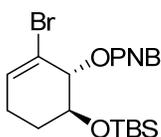
1547, 1462, 1439, 1346, 1292, 1163; $[\alpha]_D^{25} +9.1^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $C_{15}H_{15}IN_2NaO_9$, $[M+Na]^+$ 516.9720, encontrado 516.9731.



4-Nitrobenzoato de (1*R*,6*S*)-2-bromo-6-hidroxiciclohex-2-enilo (27)⁷

Se disuelve el compuesto **3** (107 mg, 0.55 mmol) en 5 mL de benceno, bajo atmosfera de nitrógeno, se agrega a temperatura ambiente trifenilfosfina (159 mg, 0.61 mmol) y DEAD (106 mg, 0.61 mmol) y se deja agitar por 30 minutos. Luego se adiciona ácido *para*-nitrobenzoico (90 mg, 0.55 mmol) y se lleva a reflujo por dos horas. Finalizada la reacción por TLC, se elimina el disolvente a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 7:3) para dar **27** como un aceite amarillo (113 mg, 60%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.87 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 5.51 (d, 1H, J 4.3 Hz), 6.43 (t, 1H, J 4.1 Hz), 8.25 (m, 2H), 8.32 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 24.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 70.4 (HCO), 77.0 (HCO), 117.5 (C=C), 123.8 (C=C), 131.5 (C=C), 135.5 (C=C), 135.8 (C=C), 151.3 (C=C), 164.3 (C=O).

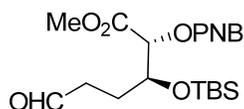


4-Nitrobenzoato de (1*R*,6*S*)-2-bromo-6-(*tert*-butildimetilsililo)ciclohex-2-enilo (28)

Se disuelve el compuesto **27** (120 mg, 0.35 mmol) en 2 mL de dimetilformamida seca a temperatura ambiente, luego se incorpora con agitación imidazol (78 mg, 1.1 mmol) y se agrega lentamente TBSCl (60 mg, 0.40 mmol). La mezcla se lleva a reflujo por una hora hasta ausencia de material de partida por TLC. Se diluye en Et₂O y se agrega agua, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con Et₂O. La fase etérea, se lava con solución saturada de CuSO₄, solución saturada de NaCl, se seca, filtra y se evapora el Et₂O a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 98:2) para dar **28** como un aceite (120 mg, 75%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.10 (s, 6 H), 0.91 (s, 9H), 1.85 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H, J 4.5, 9.0 Hz), 5.52 (d, 1H, J 4.2 Hz), 6.44 (t, 1H, J 4.1 Hz), 8.26 (m, 2H), 8.32 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ -4.5 (CH₃), 18.3 (C), 24.3 (CH₂), 26.0 (CH₃), 26.8 (CH₂), 70.2 (HCO), 77.1 (HCO), 117.5 (C=C), 123.9 (C=C), 131.3 (C=C), 135.5 (C=C), 135.8 (C=C), 151.1 (C=C), 164.2 (C=O). IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 2980, 2955, 2897, 1732, 1529, 1348, 1265, 1124, 1099, 1014; MS m/z (%) 266 (1), 223 (16), 224 (100),

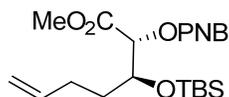
178 (8), 150 (17, C₇H₄NO₃), 104 (10), 75 (12); $[\alpha]_D^{25}$ -3.2° (*c* 0.5, MeOH); HRMS: calculado para C₁₉H₂₆BrNNaO₅Si [M+Na]⁺ 478.0661, encontrado 478.0666.



(2R,3S)-2-(*p*-Nitrobenzoiloxy)-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-6-oxohexanoato de metilo (29)

Una mezcla de O₂/O₃ (60% O₃ en O₂) se hace pasar por una solución del compuesto **28** (110 mg, 0.24 mmol), NaHCO₃ (61 mg, 0.72 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y MeOH (10 mL) a -78 °C, hasta que se consume el material de partida por TLC. Después de remover el exceso de O₃ at -78 °C con N₂, se agrega sulfuro de dimetilo (0.14 mL, 1.92 mmol) y la mezcla de reacción se deja llegar a temperatura ambiente. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida se purifica el crudo por cromatografía en columna (10% sílica gel desactivada, hexanos/acetato de etilo 9:1) para dar el aldehído **29**, aceite (42 mg, 40%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.09 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.93 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.39 (m, 1H), 5.31 (d, 1H, *J* 3.9 Hz), 9.0 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.63 (d, 1H, *J* 6.8 Hz), 8.29 (m, 2H), 8.35 (m, 2H); 9.81 (s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ -4.9 (CH₃), -4.3 (CH₃), 17.9 (C), 25.7 (CH₃), 25.9 (CH₂), 39.4 (CH₂), 52.6 (CH₃), 70.6 (HCO), 75.5 (HCO), 123.7 (C=C), 131.1 (C=C), 134.7 (C=C), 150.9 (C=C), 164.2 (C=O), 168.1 (C=O), 200.8 (CHO); IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 2955, 2982, 2858, 1736, 1726, 1531, 1261, 1101; $[\alpha]_D^{20}$ -20.1° (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₂₀H₂₉NNaO₈Si [M+Na]⁺ 462.1560, encontrado 462.1569.

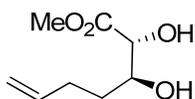


(2R,3S)-2-(4-Nitrobenzoiloxy)-3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-6-heptenoato de metilo (30)

Una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (70 mg, 0.19 mmol) en THF (10 mL) y K₂CO₃ (27 mg, 0.19 mmol) se refluja en presencia de cantidades catalíticas de éter corona, 18-c-6, por 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. El aldehído **29** (60 mg, 0.13 mmol) es agregado a la solución disuelto en 25 mL de THF, luego de 14 horas de reflujo la mezcla se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 9:1) para dar el compuesto **30** como un aceite (17 mg, 30%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.07 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.72 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.01 (m, 2H), 5.36 (d, 1H, *J* 2.9 Hz), 8.29 (m, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ -4.9 (CH₃), -4.2 (CH₃), 17.9 (C), 25.6 (CH₃), 29.4 (CH₂), 32.9 (CH₂), 52.5 (CH₃), 71.3 (HCO), 75.3 (HCO), 115.5 (C=C), 123.7 (C=C), 131.1 (C=C), 134.9 (C=C), 137.3 (C=C), 150.8 (C=C), 164.3 (C=O), 168.5 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 2957, 2980, 2861, 1737, 1530, 1263, 1116, 1101; MS *m/z* (%) 422 (4, M⁺-CH₃), 155 (45),

150 (10, C₇H₄NO₃) 127 (7.8), 113 (3), 105 (45.9), 91 (26.6), 73 (100); $[\alpha]_D^{20}$ -16.1° (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₂₀H₂₉NNaO₈Si [M+Na]⁺ 460.1767, encontrado 460.1769.

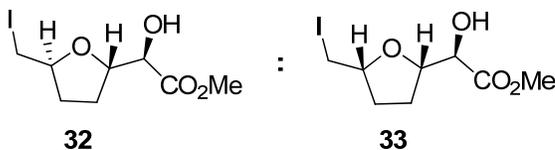


(2*R*, 3*S*)-2,3-Dihidroxi-6-heptenoato de metilo (31)

Se disuelve el compuesto **30** (45 mg, 0.1 mmol) en 1 mL de THF, y se agrega una solución de TBAF (1M en THF, 0.1 mL), se deja agitar por una hora. Cuando no se constata más material de partida por TLC, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 1:1) para dar **31** como un aceite (16 mg, 90%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.11 (d, 1H, *J* 2.0 Hz), 5.03 (m, 2H), 5.84 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 29.9 (CH₂) 32.8 (CH₂), 52.9 (CH₃), 71.9 (HCO), 73.2 (HCO), 115.3 (C=C), 137.8 (C=C), 174.0 (C=O); IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 3505, 3088, 3079, 2953, 1739, 1639, 1288, 1227, 1107; MS *m/z* (%) 155 (26), 127 (10), 113 (3.2), 105 (45), 91 (21), 73 (100); $[\alpha]_D^{22}$ -18.7° (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₈H₁₄NaO₄ [M+Na]⁺ 197.0790, encontrado 197.0795.

Mezcla diastereomérica 32:33



(2*R*)-hidroxi-2-((2'*S*, 5'*S*)-5'-iodometiltetrahidrofuran-2'-il)acetato de metilo (**32** *trans*),

(2*R*)-hidroxi-2-((2'*S*, 5'*R*)-5'-iodometiltetrahidrofuran-2'-il)acetato de metilo (**33** *cis*)

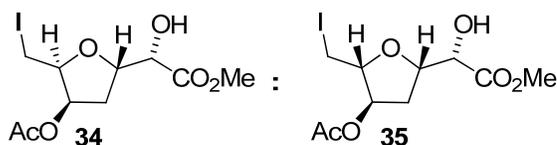
A una solución del compuesto **31** (16 mg, 0.092 mmol) en tolueno seco 2 ml se le agrega K₂CO₃ (13 mg, 0.092 mmol) e iodo (47 mg, 0.18 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno. Tras 24 horas se comprueba la ausencia de reactivo por TLC se agrega acetato de etilo a la mezcla de reacción se lava con solución saturada de NaHSO₃ y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl, se seca y se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 7:3) para dar una mezcla diastereomérica de compuestos **32:33**, aceite que consta de la mezcla de los isómeros *trans* y *cis* en una relación 85:15 (21 mg, 75%).

IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 3430, 2953, 2924, 1733, 1622, 1440, 1217, 1059; MS *m/z* (%) 212, 211 (4, 100, C₃H₈IO), 167 (3), 149 (30), 125 (28), 111 (11), 97 (77), 83 (40), 69 (33).

32 trans: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.91 (d, 1H, J 7.6 Hz), 3.17 (dd, 1H, J 7.5, 10.0), 3.27 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.44 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 10.3 (CH_2I), 25.6 (CH_2), 32.6 (CH_2), 52.8 (CH_3), 72.7 (HCO), 79.8 (HCO), 80.4 (HCO), 173.3 (C=O).

33 cis: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.01 (d, 1H, J 7.5 Hz), 3.28 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.31 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 10.0 (CH_2I), 29.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 52.7 (CH_3), 72.2 (HCO), 79.0 (HCO), 80.8 (HCO), 173.3 (C=O).

Mezcla diastereomérica 31:32



(2*S*,4*R*,5*R*)-4-Acetoxi-2-((1'*S*)-hidroxi(metoxicarbonil)metil)-5-iodometiltetrahidrofurano (34),
(2*S*,4*R*,5*S*)-4-Acetoxi-2-((1'*S*)-hidroxi(metoxicarbonil)metil)-5-iodometiltetrahidrofurano (35)

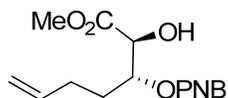
A una solución del compuesto **15** (14 mg, 0.06 mmol) en tolueno seco 1,5 ml se le agrega K_2CO_3 (8.5 mg, 0.06 mmol) e yodo (31 mg, 0.12 mmol), bajo atmosfera de nitrógeno. Tras 24 horas se comprueba la ausencia de reactivo por TLC, se agrega acetato de etilo y se lava con solución saturada de NaHSO_3 . La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Finalmente la fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl , se seca y se evapora a a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 7:3) para dar **34** y **35** como un aceite que consta de la mezcla de los isómeros *trans* y *cis* en una relación 85:15 (16 mg, 75%).

IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3489, 2988, 2830, 1735, 1620, 1440, 1217, 1059; MS m/z (%) 344, 343 (1, 10, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 359, 358 (0.1, 1, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$), 270, 269 (9, 100, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3$), 149 (34), 143 (2, $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$), 125 (34), 97 (55), 83 (76), 69 (45), 71 (89), 69 (49); HRMS: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{I}\text{NaO}_6$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 380.9811, encontrado 380.9819.

34 trans: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.03 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.99 (d, 1 H, J 5.2), 3.23 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 5.49 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 0.1 (CH_2I), 21.1 (CH_3), 32.9 (CH_2), 53.1 (CH_3), 72.1 (HCO), 74.9 (HCO), 80.3 (HCO), 82.1 (HCO), 170.3 (C=O), 172.4 (C=O).

35 cis: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.87 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 5.10 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 0.1 (CH_2I), 21.1 (CH_3), 33.0 (CH_2), 53.1 (CH_3), 71.1 (HCO), 78.5 (HCO), 79.8 (HCO), 83.7 (HCO), 170.3 (C=O), 172.4 (C=O).

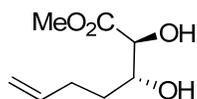
(m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.42 (d, 1H, J 4.7 Hz), 5.00 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, J 8.9 Hz), 8.29 (d, 1H, J 8.9 Hz); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ -5.0 (CH_3), -4.8 (CH_3), 18.0 (C), 25.7 (CH_3), 25.8 (CH_3), 29.9 (CH_2), 32.2 (CH_2), 52.3 (CH_3), 74.5 (HCO), 75.3 (HCO), 115.1 (C=C), 123.8 (C=C), 130.8 (C=C), 135.0 (C=C), 137.8 (C=C), 150.7 (C=C), 163.9 (C=O), 172.9 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 2988, 2920, 2911, 1736, 1714, 1514, 1370, 1240, 1045.



(2*S*, 3*R*)-2-Hidroxi-3-(4-nitrobenzoiloxi)-6-heptenoato de metilo (40)

Se disuelve el compuesto **22** (27 mg, 0.15 mmol) en 6 mL de benceno, bajo atmosfera de nitrógeno, se agrega a temperatura ambiente tributilfosfina (30 mg, 0.15 mmol) y DIAD (30 mg, 0.15 mmol) y se deja agitar por 30 minutos. Luego se agrega ácido *p*-nitrobenzoico (27 mg, 0.16 mmol) y se lleva a reflujo por dos horas. Cuando la reacción a finalizado por TLC, se elimina el disolvente por evaporación a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 9:1) para dar **40** como un aceite amarillo (26 mg, 51%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.99 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 3.08 (d, 1H, J 4.3 Hz), 3.76 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 5.04 (m, 2H), 5.43 (ddd, 1H, J 2.2, 6.1, 8.0 Hz), 5.84 (m, 1H), 8.18 (d, 2H, J 8.9 Hz), 8.29 (d, 2H, J 8.9 Hz); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 21.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 53.0 (CH_3), 71.3 (HCO), 75.4 (HCO), 115.8 (C=C), 123.6 (C=C), 130.8 (C=C), 135.0 (C=C), 136.8 (C=C), 150.7 (C=C), 163.9 (C=O), 173.0 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3314, 2982, 2940, 2941, 1735, 1712, 1528, 1377, 1242, 1111, 1045; MS m/z (%) 264 (0.8, M - $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$), 239 (8), 150 (100, $\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_3$), 120 (9.5), 104 (21.9, $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +4.5° (ϵ 0.5 MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 346.0903, encontrado 346.0921.



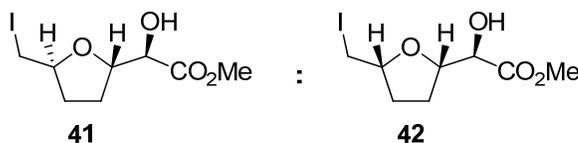
(2*S*, 3*R*)-2,3-Dihidroxi-6-heptenoato de metilo (39)

El compuesto **40** (331 mg, 1.02 mmol) se disuelve en 10 mL de MeOH y se agrega una cantidad catalítica de K_2CO_3 . La reacción se deja agitando a temperatura ambiente por 12 horas. Finalizada la reacción la mezcla se filtra y concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo 6:4) para dar un aceite **39** (142 mg, 80%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.11 (d, 1H, J 2.0 Hz), 5.03 (m, 2H), 5.84 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 29.9 (CH_2) 32.8 (CH_2), 52.9 (CH_3), 71.9 (CH_2O), 73.2 (HCO), 115.3 (C=C),

137.8 (C=C), 174.0 (C=O); IR ν_{\max} (NaCl)/ cm^{-1} 3090, 3082, 2955, 1739, 1639, 1288, 1227, 1107; MS m/z (%) 155 (16.6), 127 (5.2), 113 (3.2), 105 (42.9), 91 (26.6), 73 (100); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +15.1^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 197.0790, encontrado 197.0797.

Mezcla diastereomérica 41:42, *trans:cis*, 82:18

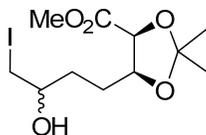


**(2*R*)-hidroxi-2-((2'*S*, 5'*S*)-5'-iodometiltetrahidrofuran-2'-il)acetato de metilo (41),
(2*R*)-hidroxi-2-((2'*S*, 5'*R*)-5'-iodometiltetrahidrofuran-2'-il)acetato de metilo (42)**

IR ν_{\max} (NaCl)/ cm^{-1} 3430, 2953, 2924, 1733, 1622, 1440, 1217, 1059; MS m/z (%) 212, 211 (4, 100, $\text{C}_3\text{H}_8\text{IO}$), 167 (6), 149 (33), 125 (22), 111 (12), 97 (67), 83 (44), 69 (45); HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 322.9751, encontrado 322.9752.

41: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.91(d, 1H, J 7.6 Hz), 3.17 (dd, 1H, J 7.5, 10.0), 3.27 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.44 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 10.3 (CH_2I), 25.6 (CH_2), 32.6 (CH_2), 52.8 (H_3CO), 72.7 (HCO), 79.8 (HCO), 80.4 (HCO), 173.3 (C=O).

42: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.01 (d, 1H, J 7.5 Hz), 3.28 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.31 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 10.0 (CH_2I), 29.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 52.7 (CH_3), 72.2 (HCO), 79.0 (HCO), 80.8 (HCO), 173.3 (C=O).



(2*S*, 3*S*, 6*RS*)-6-Hidroxi-7-iodo-2,3-isopropilidendioxiheptenoato de metilo (43)

Obtenido en las condiciones de ciclación con IDCP partiendo del compuesto **21**. Purificado por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo 6:4) **43** como un aceite amarillo.

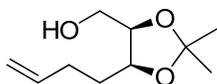
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.48 (d, 1H, J 4.6), 3.23 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.61(m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 15.4 (CH_2I), 15.5 (CH_2I), 25.8 (CH_3), 25.9 (CH_3), 26.3 (CH_3), 26.5 (CH_3), 27.8 (CH_2), 28.2 (CH_2), 32.7 (CH_2), 31.1 (CH_2), 52.8 (CH_3), 52.9 (CH_3), 71.0 (HCO), 73.0 (HCO), 73.1 (HCO), 73.9 (HCO), 74.0 (HCO), 77.2 (HCO), 110.2 (C), 173.1 (C=O), 173.2 (C=O). MS m/z (%) 344, 343 (10, 100,

$M^+ - CH_3$), 300, 299 (2, 13, $M^+ - C_2H_3O_2$), 129 (3), 127 (22, I), 111 (5), 97 (81), 81 (37), 69 (71).

Experimento utilizando $H_2^{18}O$

El compuesto 3-butenilcarbinol de partida **21** (0,07 mmol) se disuelve en 1 mL de una mezcla $CH_3CN:H_2^{18}O$ (99:1 - H_2O marcada con un 10% del isótopo ^{18}O) bajo atmosfera de nitrógeno y se agrega IDCP (39 mg, 0,08 mmol), a temperatura ambiente. Finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna obteniéndose los compuestos **23:24** sin marcado corroborado por MS y las halohidrininas marcadas **43**, cuyo espectro de MS se describe a continuación.

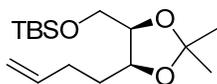
MS m/z (%) 345, 344, 343 (9, 10, 100, $M^+ - CH_3$), 301, 300, 299 (5, 4, 13, $M^+ - C_2H_3O_2$), 129 (3), 127 (14, I), 111 (4), 97 (80), 81 (33), 69 (77).



(2R,3S)-2,3-O,O-Isopropiliden-6-hepteno-1,2,3-triol (44a)

A una solución del compuesto **21** (238 mg, 1,11 mmol) en Et_2O (40 mL) bajo nitrógeno se agrega $LiAlH_4$ (63 mg, 1.66 mmol) en porciones. Después de una hora se agrega gota a gota una solución de NaOH 10% para eliminar el exceso del reductor, la mezcla de reacción se filtra por Celite y se evapora a presión reducida. El crudo obtenido se purifica por columna cromatografica (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 8:2) para dar **44a** como un aceite transparente (196 mg, 95%).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.58 (d, 1H, J 6.7 Hz), 5.03 (m, 2H), 5.84 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 25.5 (CH_3), 28.2 (CH_3), 28.3 (CH_2), 30.7 (CH_2), 61.8 (CH_2O), 76.2 (HCO), 77.8 (HCO), 108.1 (C), 115.3 (C=C), 137.7 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3099, 2993, 2938, 1640, 1385, 1245, 1222, 1100, 1039; MS m/z (%) 171 (2.6, $M^+ - CH_3$), 97 (58.2, C_6H_9O), 69 (64.7, C_5H_9), 59 (85.1, $C_2H_3O_2$), 43 (100, C_3H_7), 41 (59.8, C_3H_5); $[\alpha]_D^{22} +7.9^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $C_{10}H_{18}NaO_3$ $[M+Na]^+$ 209.1154, encontrado 209.1149.

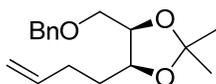


(2R,3S)-2,3-O,O-Isopropiliden-1-O-tert-butildimetilsilil-6-hepteno-1,2,3-triol (44b)

A una solución de **44a** (196 mg, 1,05 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se agrega colidina (0.21 mL, 1.57 mmol), y TBSOTf (0.36 mL, 1.57 mmol). Después de 30 minutos, se agregan 50 mL de CH_2Cl_2 y se lava la mezcla con solución saturada de $CuSO_4$ y NaCl. La fase orgánica se seca, se filtra y evapora a presión reducida,

el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 98:2) para dar el aceite **44b** (312 mg, 99%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H, J 4.8, 10.4 Hz), 3.67 (dd, 1H, J 7.8, 10.4 Hz), 4.07 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 5.03 (dd, 2H, J 1.7, 17.1 Hz), 5.84 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ -5,5 (CH_3), -5,4 (CH_3), -2,9 (C), 25.6 (CH_3), 25.7 (CH_3), 25.9 (CH_3), 28.2 (CH_3), 28.3 (CH_2), 30.6 (CH_2), 62.0 (CH_2O), 76.9 (HCO), 77.9 (HCO), 107.6 (C), 114.8 (C=C), 138.2 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 2985, 2932, 2885, 2858, 1469, 1369, 1254, 1219, 1169, 1099, 1053, 910, 779; MS m/z (%) 285 (2.9, M^+ - CH_3), 257 (11), 243 (5.4, $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$), 236, (16), 69 (100, C_5H_9) 57 (65.7, C_4H_9) 55 (48, C_4H_7); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +6.3^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 323.2013, encontrado 323.2017.



(2*R*,3*S*)-1-Benciloxi-2,3-*O*-isopropiliden-6-hepten-1,2,3-triol (**44c**)

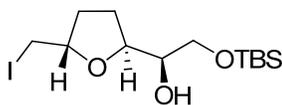
A una solución del compuesto **44a** (108 mg, 0,56 mmol) en DMF (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se le agregan NaH (20,2 mg, 0,84 mmol, 60% forma comercial de dispersión en aceite), y bromuro de bencilo (0,193 mL, 0,84 mmol). Pasadas 2 horas se agrega 50 mL of Et_2O , se lava con agua, solución saturada de CuSO_4 y solución saturada de NaCl. La fase etérea se seca, se filtra y evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 9:1) para obtenerse un aceite que resulta ser **44c** (124 mg, 80%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 4.18 (ddd, 1H, J 4.3, 5.8, 9.2 Hz), 4.29 (q, 1H, J 6.1, 12.2 Hz), 4.18 (q, 2H, J 12.0, 27.3 Hz), 5.03 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 7.32 (m, 5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 25.6 (CH_3), 28.3 (CH_3), 28.6 (CH_2), 30.5 (CH_2), 69.0 (CH_2O), 73.5 (CH_2O), 76.3 (CHO), 76.6 (HCO), 108.0 (C), 115.0 (C=C), 127.7 (C=C), 127.3 (C=C), 128.4 (C=C), 138.0 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 2986, 2936, 2862, 1454, 1369, 1246, 1219, 1099, 976; MS m/z (%) 200 (14.8), 185 (10.9, M^+ - C_7H_7), 171 (30.4, M^+ - C_8H_{10}), 113 (58.2), 101 (39.7), 91 (100, C_7H_7), 71 (60.3); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +11.0^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 299.1618, encontrado 299.1613.

Procedimiento general de ciclación con IDCP:

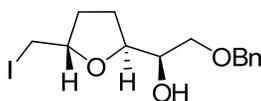
Preparación de los compuestos **45**, **46**, **47**, **48**, **51**

El compuesto 3-butenilcarbinol de partida (0,07 mmol) se disuelve en 1 mL de una mezcla $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (99:1) bajo atmósfera de nitrógeno y se agrega IDCP (39 mg, 0,08 mmol), a -10°C . Finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna.



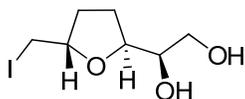
(2*S*,5*S*)-5-Iodometil-2-((1'*R*)-2'-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1'-hidroxietil)-tetrahidrofurano (45)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.47 (d, 1H, J 4.2 Hz), 3.17 (dd, 1H, J 7.2, 10.0 Hz), 3.25 (dd, 1H, J 4.7, 9.9 Hz), 3.6 (m, 2H), 3.73 (ddd, 1H, J 4.1, 7.6, 13.1 Hz), 4.02 (ddd, 1H, J 6.3, 7.5, 13.0 Hz), 4.08 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ -5.4 (CH_3), 10.6 (CH_2I), 18.3 (C), 25.9 (CH_3), 27.9 (CH_2), 32.2 (CH_2), 64.2 (HCO), 73.2 (HCO), 78.8 (HCO), 79.9 (HCO); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3426, 2982, 2932, 1639, 1612, 1454, 1369, 1219, 1169, 1209, 1053; MS m/z (%) 386, 387 (0.5, 0.3 M^+), 329, 330 (6.9, 1.2, M^+ - C_3H_9), 311, 312 (21.3, 3.4), 237, 238 (30.9, 2.7), 211, 212 (71.0, 4.2 (M^+ - $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Si}$), 117 (51.8), 75 (100, $\text{C}_2\text{H}_7\text{SiO}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ - 6.1° (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{I}\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 409.0672, encontrado 409.0684.



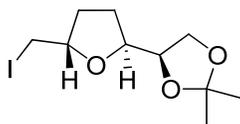
(2*S*,5*S*)-2-((1'*R*)-2'-Benciloxi-1'-hidroxietil)-5-iodometiltetrahidrofurano (46)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.73 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.43 (d, 1H, J 3.5 Hz), 3.20 (dd, 1H, J 6.9, 10.1 Hz), 3.25 (dd, 1H, J 5.0, 9.9 Hz), 3.50 (dd, 1H, J 7.2, 9.8 Hz), 3.63 (dd, 1H, J 3.8, 9.6 Hz), 3.6 (ddd, 1H, J 3.8, 7.1, 9.8 Hz), 4.09 (m, 2H), 4.59 (q, 2H, J 11.7, 16.2 Hz), 7.35 (m, 5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 10.6 (CH_2I), 27.4 (CH_2), 32.3 (CH_2), 71.5 (H_2CO), 71.9 (H_2CO), 73.5 (HCO), 73.2 (HCO), 78.8 (HCO), 80.2 (HCO) 127.7 (C=C), 127.8 (C=C), 128.5 (C=C), 137.9 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3426, 3410, 2981, 2931, 2873, 1639, 1612, 1454, 1369, 1246, 1219, 1169, 1053; MS m/z (%) 362 (0.6, M^+), 238, 239 (14.4, 1.2, M^+ - H_2O - C_7H_7), 212, 211 (2.9, 51.1, M^+ - $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$), 107, (8.2, $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$), 91, (100, C_7H_7), 83 (31.7); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ - 6.7° (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{I}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 385.0271, encontrado 385.0267.



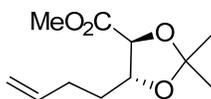
(2*S*,5*S*)-2-((1'*R*)-1',2'-Dihidroxietil)-5-iodometiltetrahidrofurano (47)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.72 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 3.21 (dd, 1H, J 6.7, 10.1 Hz), 3.26 (dd, 1H, J 4.9, 9.9 Hz), 3.63 (dd, 1H, J 6.5, 10.8 Hz), 3.76 (m, 2H), 4.09 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 10.4 (CH_2I), 27.6 (CH_2), 32.4 (CH_2), 63.7 (H_2CO), 73.0 (HCO), 78.8 (HCO); 80.7 (HCO).



(2S,5S)-5-Iodometil-2-((1'R)-1',2'-isopropilidendioxietyl)-tetrahydrofurano (48)

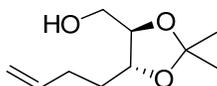
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 3.19 (dd, 1H, J 7.3, 9.7 Hz), 3.27 (dd, 1H, J 4.5, 9.8 Hz), 3.84 (dd, 1H, J 5.2, 8.1 Hz), 4.04 (m, 2H), 4.10 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 10.5 (CH_2I), 25.2 (CH_3), 26.6 (CH_2), 28.5 (CH_3), 32.0 (CH_2), 67.3 (HCO), 77.7 (HCO), 78.9 (HCO), 80.7 (HCO), 109.4 (C); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 2985, 2951, 2875, 1437, 1381, 1371, 1202, 1096; MS m/z (%) 298, 297 (0.9, 6.1, M- CH_3), 212, 211 (3.2, 50.8, $\text{C}_3\text{H}_8\text{IO}$), 162 (100), 146 (18.2), 131 (14.9), 73 (47.8); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +1.2° (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{INaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.1115, encontrado 335.1111.



(2S,3R)-2,3-Isopropilidendioxi-6-heptenoato de metilo (49)

A el diol **39** (142 mg, 0.82 mmol) disuelto en 10 mL de acetona, se le agrega dimetoxipropano (0.11 mL, 0.90 mmol) y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico y se lo deja agitar por dos horas. Finalizada la reacción la mezcla se concentra a presión reducida, se agrega Et_2O y la solución etérea se lava con solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl . La fase etérea se seca, se filtra y se concentra para dar un el producto **49** como un aceite amarillo (158 mg, 95%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 5.03 (m, 2H), 5.83 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 25.7 (CH_3), 27.2 (CH_3), 29.7 (CH_2), 32.6 (CH_2), 52.4 (CH_3), 78.4 (HCO), 78.9 (HCO), 110.9 (C), 115.2 (C=C), 137.6 (C=C), 171.3 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3078, 2990, 2939, 1739, 1643, 1439, 1373, 1261, 1215, 1103; MS m/z (%) 211 (6.6), 186 (32.6), 181 (29.5), 164 (24.9), 150 (100), 149 (49.0), 120 (23.0), 104 (28.7), 71 (37.1), 69 (52.3); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +16.6° (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 237.1103, encontrado 237.1110.

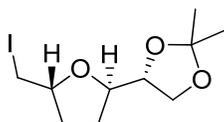


(2R,3R)-2,3-O,O-Isopropiliden-6-hepteno-1,2,3-triol (50)

A una solución del compuesto **49** (158 mg, 0.74 mmol) en Et_2O (30 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se agrega LiAlH_4 (42 mg, 1.11 mmol) en porciones. Después de una hora se agrega gota a gota una solución de NaOH 10% para eliminar el exceso del reductor, luego

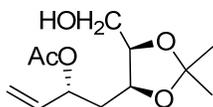
la mezcla se filtra por Celite y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 8:2) para dar **50** como un aceite transparente (124 mg, 90%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.89 (s, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.75 (ddd, 1H, J 3.2, 4.1, 7.9 Hz), 3.81 (d, 1H, 12.4 Hz), 3.75 (ddt, J 4.7, 7.9 Hz), 5.03 (m, 2H), 5.83 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 27.1 (CH_3), 27.4 (CH_3), 30.1 (CH_2), 30.2 (CH_2), 61.9 (CH_2O), 76.2 (HCO), 81.3 (HCO), 108.6 (C), 115.4 (C=C), 137.5 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3101, 2986, 2936, 1643, 1377, 1246, 1219, 1103, 1049; MS m/z (%) 169 (7.4, $\text{M}^+ - \text{OH}$), 149 (47.7), 125 (24.2), 111 (41), 69 (100); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +17.2^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 209.1154, encontrado 209.1150.



(2R,5R)-5-Iodometil-2-((1'R)-1',2'-isopropilidendioxietil)-tetrahidrofurano (51)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 3.18 (dd, 1H, J 7.7, 9.5 Hz), 3.33 (dd, 1H, J 4.5, 9.8 Hz), 3.69 (t, 1H, J 7.0 Hz), 4.00 (t, 1H, J 7.0 Hz), 4.05 (m, 1H), 4.12 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 10.4 (CH_2I), 25.5 (CH_3), 26.5 (CH_2), 28.2 (CH_3), 32.5 (CH_2), 65.8 (HCO), 78.6 (HCO), 79.0 (HCO), 80.5 (HCO), 109.8 (C); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3090, 2982, 2936, 1639, 1528, 1373, 1350, 1265, 1103, 1041; MS m/z (%) 298, 297 (2.1, 8.6, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 212, 211 (1.1, 23.5, $\text{C}_3\text{H}_8\text{IO}$), 162 (100), 146 (23.3), 131 (17.7), 73 (60.0); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +6.0^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{INaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 335.1115, encontrado 335.1109.

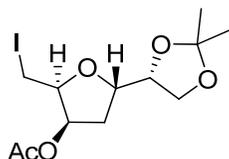


(2R,3S,5R)-5-Acetoxy-2,3-isopropilidendioxi-6-hepten-1-ol (52)

El compuesto **14** (123 mg, 0,45 mmol) se disuelve en 5mL de THF con NaBH_4 (85 mg, 2.26 mmol), para luego agregar 135 mg de Amberlyst A15 en tres porciones durante un período de dos horas, la reacción se continúa agitando por 12 hs. Tras comprobarse la desaparición del material de partida por TLC, se filtra por Celite, lavándose con acetato de etilo, se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 7:3) para obtenerse **52** como un aceite transparente (76 mg, 69%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.77 (ddd, 1H, J 3.9, 7.6, 13.8 Hz), 1.99 (ddd, 1H, J 6.2, 9.3, 13.7 Hz), 2.06 (s, 3H), 3.62 (d, 2H, J 5.5 Hz), 4.16 (dd, 1H, J 5.8, 11.6 Hz), 4.20 (ddd, 1H, J 3.9, 6.1, 9.8 Hz), 5.25 (dt, 1H, J 1.0, 10.4 Hz), 5.33 (dt, 1H, J 1.2,

17.2 Hz), 5.44 (dd, 1H, J 7.0, 13.7 Hz), 5.79 (ddd, 1H, J 7.0, 10.4, 17.3 Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 21.3 (CH_3), 25.4 (CH_3), 26.1 (CH_3), 33.7 (CH_2), 61.6 (HCO), 72.8 (HCO), 73.4 (HCO), 108.4 (C), 118.0 (C=C), 135.5 (C=C), 170.1 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3478, 2989, 2950, 2953, 1738, 1367, 1254, 1211, 1088; CIMS m/z (%) 229 (100, M^+ - CH_3), 227 (2, M^+ - OH), 185 (15, M^+ - $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$), 141 (44), 113 (24), 99 (70), 69 (34); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +34.6^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 276.1028, encontrado 276.1032.

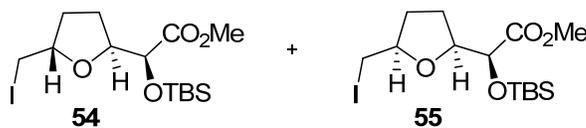


(2*S*, 4*R*, 5*S*)-4-Acetoxy-2-((1'*R*)-1',2'-isopropilidendioxietil)-5-iodometiltetrahydrofurano (53)

El compuesto **52** (17 mg, 0,07 mmol) se disuelve en 1 mL de CH_3CN seco bajo atmosfera de nitrógeno y se le agrega IDCP (39 mg, 0,08 mmol). Luego de 24 horas a TA, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 9:1) para obtenerse el anillo **53** como un aceite amarillo (8 mg, 31%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.85 (ddd, 1H, J 1.2, 6.2, 9.5 Hz), 4.10 (m, 2H), 4.19 (ddd, 1H, J 6.1, 8.9, 10.7 Hz), 4.31 (ddd, 1H, J 3.6, 6.6, 8.2 Hz), 5.49 (dd, 1H, J 1.3, 4.8 Hz); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 0.22 (CH_2I), 21.0 (CH_3), 25.1 (CH_3), 26.5 (CH_3), 35.8 (CH_2), 67.0 (HCO), 74.6 (HCO), 76.7 (HCO), 79.5 (HCO), 81.5 (HCO), 109.7(C), 170.0 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 2981, 2948, 2873, 1740, 1441, 1381, 1369, 1200, 1090; MS m/z (%) 356, 355 (1, 11, M - CH_3), 270, 269 (2, 31, M^+ - $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$), 229 (9, M - CH_2I), 146 (8), 131 (19), 101 (100, $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$), 73 (44); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +11.1^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NaIO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 270.0277, encontrado 270.0284.

Mezcla diastereomérica 54:55



(2*S*)-*tert*-butildimetilsililoxi-2-((2'*S*, 5'*S*)-5'-iodometiltetrahydrofuran-2'-il)acetato de metilo (54),

(2*S*)-*tert*-butildimetilsililoxi-2-((2'*S*, 5'*R*)-5'-iodometiltetrahydrofuran-2'-il)acetato de metilo (55)

A una solución de la mezcla **23:24** (315 mg, 1,05 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se agrega colidina (0.21 mL, 1.57 mmol), y TBSOTf (0.36 mL, 1.57 mmol).

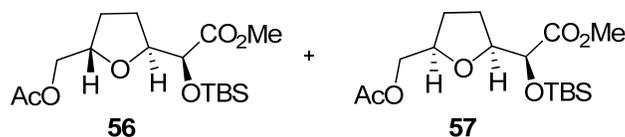
Después de 30 minutos, se agregan 50 mL de CH₂Cl₂ y se lava la mezcla con solución saturada de CuSO₄ y NaCl. La fase orgánica se seca, se filtra y evapora a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 98:2) para dar un aceite consistente en la mezcla diastereomérica **54:55** (391 mg, 99%) en la misma proporción que la mezcla de partida, 85:15.

IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 3428, 2987, 2933, 1758, 1639, 1610, 1456, 1366, 1219, 1169, 1053; MS m/z (%) 400, 399 (1, 0.1, M⁺ - CH₃), 330, 329 (10, 1.2, M - C₃H₉), 312, 311 (21.3, 3.4), 237, 287 (2, M⁺ - I), 211 (51.0, C₅H₈IO), 117 (32), 75 (100, C₂H₇SiO); HRMS: calculado para C₁₄H₂₇INaO₄Si [M+Na]⁺ 437.0621, encontrado 437.0611.

54: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.09 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H, *J* 7.0, 10.0), 3.22 (dd, 1H, *J* 4.1, 10.0), 3.74 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.38 (d, 1H, *J* 6.6 Hz) 4.12 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ -5.1 (CH₃), -4.9 (CH₃), 8.8 (CH₂I), 18.3 (C), 25.9 (CH₂), 25.9 (CH₃), 31.5 (CH₂), 51.9 (CH₃), 73.8 (HCO), 80.0 (HCO), 81.6 (HCO), 172.2 (C=O).

55: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.09 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.73 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.28 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ -5.1 (CH₃), -4.9 (CH₃), 10.4 (CH₂I), 18.3 (C), 25.8 (CH₂), 25.9 (CH₃), 32.4 (CH₂), 51.9 (CH₃), 74.1(HCO), 79.4 (HCO), 81.0 (HCO), 172.2 (C=O).

Mezcla diastereomérica **56:57**



(2*S*)-tert-butildimetilsililoxi-2-((2'*S*, 5'*S*)-5'-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2'-il)acetato de metilo (56),

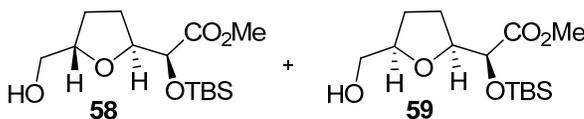
(2*S*)-tert-butildimetilsililoxi-2-((2'*S*, 5'*R*)-5'-(acetoximetil)tetrahidrofuran-2'-il)acetato de metilo (57).

A una solución de la mezcla **54:55** (90 mg, 0.21 mmol) en DMF (3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se le agrega acetato de cesio (54 mg, 0,31 mmol) y se calienta a 90°C por una hora. Luego se agrega agua y se extrae con Et₂O. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y evapora a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 8:2) para dar un aceite consistente en la mezcla diastereomérica **56:57** (48 mg, 65%) en la misma proporción que la mezcla de partida, 85:15.

56: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.98 (dd, 1H, *J* 6.7, 11.5 Hz), 4.17(dd, 1H, *J* 3.4, 11.5 Hz), 4.25 (d, 1H, *J* 6.6 Hz) 4.37 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ -5.3 (CH₃), -4.8 (CH₃), 9.1 (CH₂I), 18.3 (C), 21.3 (CH₃), 25.8 (CH₂), 25.9 (CH₃), 31.7 (CH₂), 51.8 (CH₃), 67.1 (CH₂O), 73.8 (HCO), 80.3 (HCO), 81.9 (HCO), 170.6 (C=O), 172.2 (C=O).

57: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.27 (m, 1H) 4.37 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ -5.3 (CH_3), -4.9 (CH_3), 10.1 (CH_2I), 18.3 (C), 21.2 (CH_3), 25.7 (CH_2), 25.9 (CH_3), 31.6 (CH_2), 51.8 (CH_3), 67.5 (CH_2O), 73.8 (HCO), 80.3 (HCO), 81.9 (HCO), 170.5 (C=O), 172.2 (C=O).

Mezcla diastereomérica 58:59



(2*S*)-tert-butildimetilsililoxi-2-((2'*S*, 5'*S*)-5'-hidroximetiltetrahidrofuran-2'-il)acetato de metilo (58),

(2*S*)-tert-butildimetilsililoxi-2-((2'*S*, 5'*R*)-5'-hidroximetiltetrahidrofuran-2'-il)acetato de metilo (59)

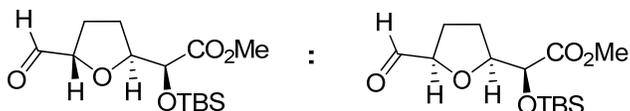
A una solución de la mezcla **56:57** (48 mg, 0.13 mmol) en metanol (5 mL) se le agrega K_2CO_3 en cantidades catalíticas y se deja agitando por una hora. Cuando no se aprecia más reactivo por TLC se evapora a presión reducida el disolvente y se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 7:3) para dar un aceite consistente en la mezcla diastereomérica **58:58** (34 mg, 85%) en la misma proporción que la mezcla de partida, 85:15.

IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3436, 2982, 2950, 2920, 1754, 1444, 1340, 1278, 1213, 1159, 1063; MS m/z (%) 289 (0.1, M^+ - CH_3), 245 (2, M^+ - $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$), 149 (10), 143 ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$), 125 (12), 101 (12, $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$), 97(15), 75 (100, $\text{C}_2\text{H}_7\text{SiO}$); HRMS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NaO}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 327.1604, encontrado 327.1615.

58: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.09 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.71 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.17 (m, 1H), 4.32 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ -5.1 (CH_3), -4.5 (CH_3), 18.3 (C), 25.6 (CH_2), 25.7 (CH_3), 31.8 (CH_2), 51.9 (CH_3), 64.9 (CH_2O), 74.3 (HCO), 80.3 (HCO), 80.5 (HCO), 172.4 (C=O).

59: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.91 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.32 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ -5.1 (CH_3), -4.5 (CH_3), 18.3 (C), 25.6 (CH_2), 27.5 (CH_3), 31.0 (CH_2), 52.1 (CH_3), 64.5 (CH_2O), 74.2 (HCO), 80.3 (HCO), 80.4 (HCO), 172.2 (C=O).

Mezcla diastereomérica 60 y 61



(2*S*)-*tert*-butildimetilsililoxi-2-((2'*S*, 5'*S*)-5'-formiltetrahidrofuran-2'-il)acetato de metilo (60),

(2*S*)-*tert*-butildimetilsililoxi-2-((2'*S*, 5'*R*)-5'-formiltetrahidrofuran-2'-il)acetato de metilo (61)

a) A partir de la mezcla **56:57**: A una solución de la mezcla **56:57** (85 mg, 0.20 mmol) en DMSO (3 mL) se le agrega NaHCO₃ (25 mg, 0.3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y se calienta a 150°C por 20 minutos. Luego se agrega agua y se extrae con Et₂O, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y evapora a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 8:2) para dar un aceite consistente en la mezcla diastereomérica de **60:61** (22 mg, 35%) en la misma proporción que la mezcla de partida, 85:15.

b) A partir de la mezcla **58:59**: A una solución de la mezcla **58:59** (34 mg, 0.11 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) bajo atmósfera de nitrógeno se agrega PCC (24 mg, 0.16 mmol). Después de 30 minutos, se evapora a presión reducida el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 98:2) para dar un aceite consistente en la mezcla diastereomérica **60:61** (27 mg, 80%) en la misma proporción que la mezcla de partida, 85:15.

IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 2988, 2920, 2880, 1752, 1730, 1451, 1361, 1290, 1260, 1038; MS m/z (%) 302 (1, M⁺) 288, 287 (10, 1, M⁺ - CH₃), 245 (2, M⁺ - C₄H₉), 203 (3, C₉H₁₉O₃Si) 187 (4, M⁺ - C₆H₁₅Si), 149 (10), 143 (C₇H₁₁O₃), 125 (12), 99 (35, M⁺ - C₉H₁₉O₃Si), 75 (100, C₂H₇SiO); HRMS: calculado para C₁₄H₂₆NaO₅Si [M+Na]⁺ 325.1447, encontrado 325.1460.

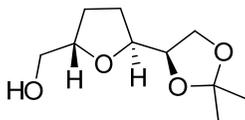
60: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.09 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.86 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 9.65 (s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ -5.2 (CH₃), -5.1 (CH₃), 18.3 (C), 25.2 (CH₂), 25.7 (CH₃), 27.5 (CH₂), 51.9 (CH₃), 74.5 (HCO), 80.0 (HCO), 80.5 (HCO), 172.4 (C=O), 202.4 (C=O).

61: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.09 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.86 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.27 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 9.66 (s, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ -5.2 (CH₃), -5.1 (CH₃), 18.3 (C), 25.3 (CH₂), 25.7 (CH₃), 27.0 (CH₂), 52.1 (H₃CO), 74.2 (HCO), 80.2 (HCO), 80.4 (HCO), 172.4 (C=O), 202.3 (C=O).

Procedimiento general para preparación de alcoholes 62 y 64 por desplazamiento con KO₂

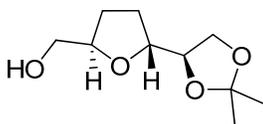
Una solución de KO₂ (63 mg, 0.88 mmol) y éter corona 18-c-6 (233 mg, 0.88 mmol) se agita en 6 mL of THF y 4.2 mL de DMSO bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 30

minutos se agrega el compuesto (**48** o **51**) (54 mg, 0.22 mmol) disueltos en una cantidad mínima de THF y se agita por una hora. Se agrega una solución de NaOH 10% y después de 10 minutos se extrae la fase acuosa con varias porciones de Et₂O, luego las fases etéreas se juntan, se secan, se filtran y se concentran a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 6:4); dando **62** o **64** como aceites (22 mg, 70%).



(2S,5S)-2-((1R)-1',2'-Isopropilidendioxietil)-5-hidroximetiltetrahidrofurano (62)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s,3H), 1.42 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.48 (dd, 1H, *J* 6.2, 11.3 Hz), 3.64 (d, 1H, *J* 11.6 Hz), 3.84 (dd, 1H, *J* 5.5, 8.1 Hz), 3.96 (q, 1H, *J* 6.7 Hz), 4.01 (q, 1H, *J* 6.0 Hz), 4.12 (dd, 1H, *J* 6.4, 8.1 Hz), 4.14 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.3 (CH₃), 26.6 (CH₃), 27.2 (CH₂), 28.7 (CH₂), 64.9 (CH₂O), 67.3 (CH₂O), 77.8 (HCO), 80.0 (HCO), 80.0 (HCO), 109.4 (C); IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 2980, 2931, 2880,1466, 1366, 1255, 1210, 1160, 1070; MS *m/z* (%) 131 (26.1, M⁺ - C₄H₇O), 113 (11.5, M - C₄H₇O₂), 101 (100, C₅H₉O₂), 95 (15.7), 83 (44.8), 67 (25.2) [α]_D²² -0.5° (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₁₀H₁₈NaO₄ [M+Na]⁺ 225.1097, encontrado 225.1108.



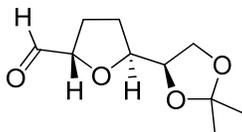
(2R,5R)-2-((1R)-1',2'-Isopropilidendioxietil)-5-hidroximetiltetrahidrofurano (64)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.63 (m,1H), 1.77 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H, *J* 5.2, 11.7 Hz), 3.66 (t, 1H, *J* 7.4 Hz), 3.74 (dd, 1H, *J* 2.5, 11.5 Hz), 4.04 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.17 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.5 (CH₃), 26.5 (CH₃), 27.3 (CH₂), 28.3 (CH₂), 64.4 (CH₂O), 66.1 (CH₂O), 78.8 (HCO), 80.1 (HCO), 80.2 (HCO), 109.8 (C); IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 2982, 2933, 2884, 1458, 1369, 1258, 1213, 1159, 1063, 852; MS *m/z* (%) 187 (0.2, M⁺ - CH₃), 131 (17.9, M⁺ - C₄H₇O), 113 (6.6, M⁺ - C₄H₇O₂), 101 (100, C₅H₉O₂), 95 (23.7), 83 (60.8), 67 (33.3); [α]_D²² +5.3° (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₁₀H₁₈NaO₄ [M+Na]⁺ 225.1097, encontrado 225.1102.

Procedimiento general para oxidación de Swern, preparación de 63 y 65

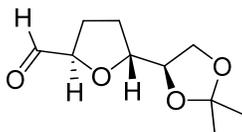
Se agita una solución de cloruro de oxalilo (0.017 mL, 0.3 mmol) en 0.5 mL de CH₂Cl₂ a -70°C bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega DMSO (0.042 mL, 0.6 mmol) disuelto en 0.12 mL of CH₂Cl₂ y se deja reaccionar por 20 minutos. Luego se agrega el alcohol **62** o **64** (30 mg, 0.15 mmol) disuelto en 0.3 mL de CH₂Cl₂ y se deja reaccionar por otros 30 minutos, para agregarse Et₃N (0.21 mL, 1.48 mmol). Cuando la reacción concluye en una

hora la mezcla se deja llegar a temperatura ambiente, se agrega una solución saturada de NaCl, y se extrae sucesivamente con porciones de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan, se filtran y se evaporan a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 6:4); dando **63** o **65** como aceites (22 mg, 70%).



(2S,5S)-5-Carbaldehído-2-((1'R)-1',2'-isopropilidendioxietil) tetrahidrofurano (63)

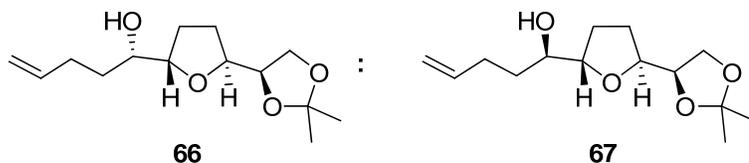
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 9.65 (d, 1H, J 1.4); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 25.2 (CH_3), 26.6 (CH_3), 26.9 (CH_2), 27.6 (CH_2), 67.2 (CH_2O), 77.3 (HCO), 81.5 (HCO), 83.3 (HCO), 109.6 (C), 202.3 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 2985, 2925, 1733, 1461, 1381, 1371, 1260, 1064; MS m/z (%) 185 (15.4, M^+ - CH_3), 171 (20.6, M^+ - CHO), 169 (22.9), 147 (17.5), 125 (25), 101 (32.5, $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$), 97 (40.6), 71 (42.2, $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$), 69 (76.1), 43 (100); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +0.2° (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 225.0941, encontrado 223.0949.



(2R,5R)-5-Carbaldehído-2-((1'R)-1',2'-isopropilidendioxietil) tetrahidrofurano (65)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H, J 6.8, 7.7 Hz), 4.02 (dd, 1H, J 6.3, 7.7 Hz), 4.13 (m, 2H), 4.40 (ddt, 1H, J 1.6, 6.5, 7.9), 9.69 (d, 1H, J 1.6); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 25.5 (CH_3), 26.4 (CH_3), 27.3 (CH_2), 27.6 (CH_2), 65.9 (CH_2O), 78.2 (HCO), 81.1 (HCO), 83.5 (HCO), 109.9 (C), 202.5 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3024, 2986, 2920, 1728, 1458, 1377, 1261, 1215, 1157, 1060; MS m/z (%) 200 (0.1, M^+), 185 (23.4, M^+ - CH_3), 171 (31.3, M^+ - CHO), 125 (41.3), 101 (43.9, $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$), 95 (38.5), 83 (22.3, $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}$), 43(100); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ +4.4° (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 225.0941, encontrado 223.0947.

Mezcla diastereomérica de 66:67, 70:30



(2*S*,5*S*)-2-((1'*R*)-1',2'-Isopropilidendioxietil)-5-((1'*S*)-1'-hidroxipent-4'-enil)-tetrahidrofurano (66),

(2*S*,5*S*)-2-((1'*R*)-1',2'-Isopropilidendioxietil)-5-((1'*R*)-1'-hidroxipent-4'-enil)-tetrahidrofurano (67)

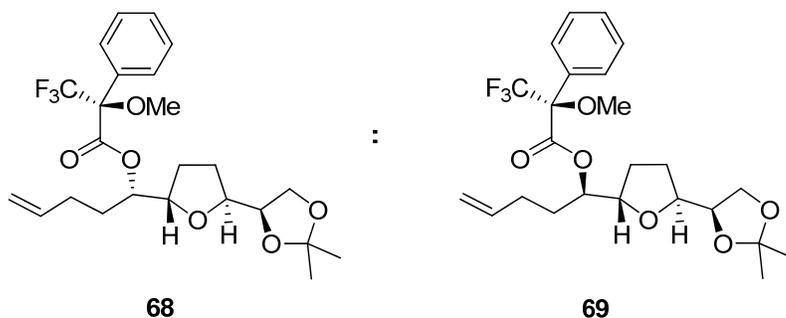
A una solución de 4-bromo-1-buteno (405 mg, 3.0 mmol) en 4 mL de Et₂O, bajo atmósfera de argón, se agrega magnesio (73 mg, 3.0 mmol), y un cristal de yodo. La mezcla se deja reflujar hasta que se consume el metal. Por otra parte el aldehído **65** (30 mg, 0.15 mmol) se disuelve en 2 ml de Et₂O y se enfría a -70°C bajo atmósfera de argón. A la solución de aldehído se le adiciona el magnesiano gota a gota. Luego de una hora y tras no observarse material de partida se deja llegar a temperatura ambiente y se agrega una solución saturada de NH₄Cl. Las fases se separan y se extrae sucesivamente con Et₂O. La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 7:3); obteniéndose una mezcla diastereomérica de los compuestos **66** y **67** como aceite, en una proporción 70:30 (23 mg, 60%).

IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 3450, 3024, 2988, 2918, 1458, 1390, 1374, 1261, 1219, 1150, 1060, 1020; MS m/z (%) 256 (0.1, M⁺), 241 (5, M⁺ - CH₃), 171 (20, M⁺ - C₅H₉O), 155 (3, M⁺ - C₅H₉O₂), 101 (100, C₅H₉O₂); HRMS: calculado para C₁₄H₂₄NaO₄ [M+Na]⁺ 279.1572, encontrado 279.1567.

66: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 5.05 (m, 2H), 5.83 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.3 (CH₃), 26.6 (CH₃), 28.9 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 67.3 (CH₂O), 67.2 (CH₂O), 73.4 (HCO), 77.9 (HCO), 79.9 (HCO), 83.0 (HCO), 109.4 (C), 114.9 (C=C), 138.4 (C=C).

67: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 5.05 (m, 2H), 5.83 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.3 (CH₃), 26.6 (CH₃), 28.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 30.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 67.2 (CH₂O), 71.2 (HCO), 78.0 (HCO), 80.3 (HCO), 82.7 (HCO), 109.4 (C), 115.0 (C=C), 138.3 (C=C).

Mezcla diastereomérica de 70:71, 70:30



(2*S*, 5*S*)-2-((1'*R*)-1',2'-Isopropilidendioxietil)-5-[(1'*S*)-1'-((*S*)-α-metoxi-α-trifluorometil-α-fenilacetiloxi)-pent-4'eni]tetrahidrofurano (68),
(2*S*, 5*S*)-2-((1'*R*)-1',2'-Isopropilidendioxietil)-5-[(1'*R*)-1'-((*S*)-α-metoxi-α-trifluorometil-α-fenilacetiloxi)-pent-4'eni]tetrahidrofurano (69)

Una mezcla 70:30 de alcoholes **68:69** (23 mg, 0.09 mmol) se disuelve en 1 ml de CH₂Cl₂ anhidro bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. A la misma se le adicionan en el siguiente orden: trietilamina (23 mg, 0.22 mmol), el reactivo de Mosher (cloruro de ácido, *R*) (34 mg, 135mmol) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (catalítico). Cuando el análisis por cromatografía en capa fina demuestra que se ha consumido el material de partida, se evapora el CH₂Cl₂ a presión reducida. El residuo se toma en acetato de etilo y se transfiere a un embudo de decantación donde se lava con agua, solución saturada de CuSO₄ y solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 9:1), obteniéndose los compuestos **68:69** (34 mg, 80%) como mezcla diastereomérica en una proporción 70:30.

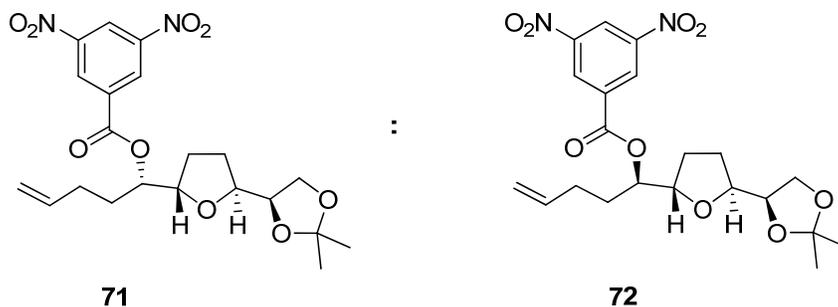
IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 3112, 2958, 2918, 1751, 1491, 1272, 1174, 1103; MS m/z (%) 472 (0.4, M⁺), 458, 457 (5, 20, M⁺ - CH₃), 372, 371 (7, 36, M⁺ - C₅H₉O₂), 190, 189 (9, 100, C₉H₈F₃O), 171 (17, M⁺ - C₁₅H₁₆F₃O₃), 137 (39), 119 (44), 101 (65, C₅H₉O₂); HRMS: calculado para C₂₄H₃₁F₃NaO₆ [M+Na]⁺ 495.1970, encontrado 495.1961.

68: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H, *J* 5.9, 8.2 Hz), 3.87 (m, 1H), 3.94 (m, 1 H), 4.03 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.94 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.63 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.3 (CH₃), 26.6 (CH₃), 28.3 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 55.5 (CH₃), 67.6 (CH₂O), 77.2 (HCO), 77.8 (HCO), 79.9 (HCO), 79.9 (HCO), 109.4 (C), 115.6 (C=C), 127.5 (C=C), 128.3 (C=C), 129.6 (C=C), 132.5 (C=C), 137.1 (C=C), 166.4 (C=O).

69: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.70 - 2.15 (m, 8H), 3.57 (s, 3H), 3.68 (dd, 1H, *J* 5.7, 8.3 Hz), 3.87 (m, 1H), 3.94 (m, 1 H), 4.03 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.56 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.2 (CH₃), 26.6 (CH₃), 28.1 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 30.5 (CH₂), 55.4 (CH₃), 67.3 (CH₂O),

77.2 (HCO), 77.7 (HCO), 79.7 (HCO), 80.1 (HCO), 109.4 (C), 115.6 (C=C), 127.4 (C=C), 128.3 (C=C), 129.6 (C=C), 132.2 (C=C), 137.1 (C=C), 166.0 (C=O).

Mezcla diastereomérica de 71:72, 70:30



(2*S*, 5*S*)-2-((1'*R*)-1',2'-Isopropilidendioxietil)-5-((1'*S*)-1'-(3,5-dinitrobenzoiloxi)pent-4'-enil)tetrahydrofurano (71),

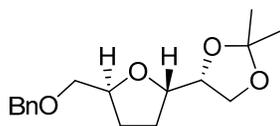
(2*S*, 5*S*)-2-((1'*R*)-1',2'-Isopropilidendioxietil)-5-((1'*R*)-1'-(3,5-dinitrobenzoiloxi)pent-4'-enil)tetrahydrofurano (72)

A la mezcla diastereomérica **66:67** (16 mg, 0.06 mmol) se le adiciona cloruro de 2,4-dinitrobenzoílo (18 mg, 0.08 mmol) y Et₃N (8 mg, 0.08 mmol). Tras 4 horas de reacción se lava la solución con solución saturada de CuSO₄ y luego con solución saturada de NaCl, la fase orgánica se seca, se filtra y se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna obteniéndose la mezcla derivada **71:72** como un aceite transparente (23 mg, 0.06 mmol) en una proporción 70:30.

IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 2983, 2923, 2873, 1749, 1563, 1490, 1351, 1211, 1173, 1103; MS m/z (%) 450 (0.1, M⁺), 435 (13, M⁺ - CH₃), 349 (3, M⁺ - C₅H₉O₂), 195 (15, C₇H₃N₂O₅), 171 (10, M⁺ - C₁₂H₁₁N₂O₆), 149 (12), 113 (13), 101 (100, C₅H₉O₂); HRMS: calculado para C₂₁H₂₆N₂NaO₉, [M+Na]⁺ 473.1536, encontrado 473.1546.

71: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.15 (m, 4H), 3.87 (dd, 1H, *J* 8.6, 11.2 Hz), 3.93 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 9.16 (m, 2H), 9.24 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.2 (CH₃), 26.5 (CH₃), 28.2 (CH₂), 28.3 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.9 (CH₂), 67.2 (CH₂O), 77.4 (HCO), 77.9 (HCO), 80.0 (HCO), 80.0 (HCO), 109.5 (C), 115.8 (C=C), 122.3 (C=C), 129.5 (C=C), 134.2 (C=C), 137.0 (C=C), 148.7 (C=C), 162.3 (C=O).

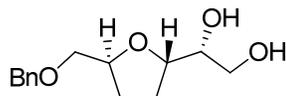
72: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.15 (m, 4H), 3.87 (dd, 1H, *J* 5.2, 8.0 Hz), 3.89 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 9.14 (m, 2H), 9.24 (m, 1H); ¹³CRMN (100 MHz, CDCl₃) δ 26.6 (CH₃), 27.0 (CH₃), 27.5 (CH₂), 28.2 (CH₂), 29.7 (CH₂), 30.0 (CH₂), 67.3 (CH₂O), 77.5 (HCO), 77.6 (HCO), 80.1 (HCO), 80.6 (HCO), 109.4 (C), 115.6 (C=C), 122.4 (C=C), 129.4 (C=C), 134.0 (C=C), 137.1 (C=C), 148.7 (C=C), 162.1 (C=O).



(2S,5S)-5-Benciloximetil-2-((1'R)-1',2'-Isopropilidendioxietil)tetrahidrofurano (73).

El compuesto **62** (400 mg, 1,98 mmol) se disuelve en 2 mL de DMF seco bajo atmosfera de nitrógeno, se agrega NaH (119 mg, 2,97 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) y bromuro de bencilo (0.35 mL, 2,97 mmol). Tras 3 horas de reacción se agrega una solución de NaHCl₄ saturada y se extrae con varias porciones de Et₂O. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 9:1); obteniéndose **73** como un aceite transparente (497 mg, 86%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 3.44 (d, 2H, J 5.0 Hz), 3.85 (dd, 1H, J 5.6, 8.3), 3.94 (dd, 1H, J 6.9, 13.6 Hz), 3.99 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H, J 6.2, 8.3 Hz), 4.20 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.35 (m, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 25.3 (CH₃), 26.7 (CH₃), 28.2 (CH₂), 28.4 (CH₂), 67.6 (CHO), 72.7 (CHO), 73.3 (HCO), 77.9 (HCO), 78.5 (HCO), 80.2 (HCO), 109.3 (C), 127.6 (C=C), 127.7 (C=C), 128.4 (C=C), 138.3 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 2983, 2931, 2874, 1454, 1371, 1253, 1064, 844, 736; CIMS m/z (%) 277 (4, M⁺ - CH₃), 221 (47, C₁₃H₁₇O₃), 191 (10, M⁺ - C₅H₉O₂), 147 (18), 129 (12), 101 (11, C₅H₉O₂), 91 (100, C₇H₇), 73 (17); [α]_D²⁵ +11.1° (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₁₇H₂₄NaO₄ [M+Na]⁺ 315.1572, encontrado 315.1579.

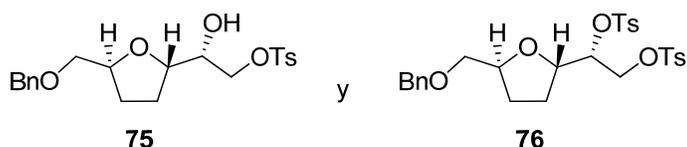


(2S,5S)-5-Benciloximetil-2-((1'R)-1',2'-dihidroxi)etil-tetrahidrofurano (74)

Al compuesto **73** (550 mg, 1.88 mmol) se lo disuelve en una mezcla de 10 mL de MeOH:H₂O (99:1), luego se agrega la resina DOWEX®50WX8-200 (1,1 gramos) y se calienta a reflujo por dos horas. La mezcla se enfría, se filtra y se concentra a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 1:1). Se obtiene el compuesto **74** (409 mg, 95%) como aceite.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.49 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.62 (dd, 1H, J 7.3, 11.1 Hz), 3.70 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.98 (ddd, 1H, J 5.0, 6.1, 8.3 Hz), 4.21 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.35 (m, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 26.8 (CH₂), 28.4 (CH₂), 63.8 (HCO), 72.8 (HCO), 72.9 (HCO), 73.4 (HCO), 78.5 (HCO), 80.2 (HCO), 127.7 (C=C), 127.8 (C=C), 128.4 (C=C), 138.1 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 3390, 2989, 2913, 2888, 1439, 1243, 1099, 1050; CIMS m/z (%) 221 (1, M⁺ - CH₃O), 191 (24, M⁺ - C₂H₅O₂), 149 (7), 131 (12, M⁺ - C₈H₉O), 113

(8), 91 (100, C₇H₇), 69 (18); $[\alpha]_D^{25} +21.4^\circ$ (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₁₄H₂₀NaO₄ [M+Na]⁺ 275.1259, encontrado 275.1266.



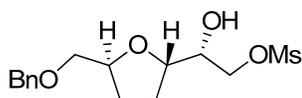
(2*S*, 5*S*)-5-Benciloximetil-2-((1'*R*)-1'-hidroxi-2'-(*p*-toluenosulfoniloxi)etil) tetrahidrofurano (75) y

(2*S*, 5*S*)-2-((1'*R*)-1',2'-(Di-*p*-toluenosulfoniloxi)etil)-5-benciloximetiltetrahidrofurano (75)

El diol **74** (150 mg, 0.54 mmol) se disuelve en piridina seca (1.8 mL, 22.3 mmol) y se enfría a 0°C. Se agrega cloruro de tosilo (125 mg, 0.59 mmol) y se deja evolucionar hasta temperatura ambiente. Finalizada la reacción la misma se diluye en Et₂O en un colchón de disolución acuosa de HCl 5% y hielo en proporción (1:1). Luego de la neutralización, se extrae varias veces con Et₂O y se lava con solución saturada de NaCl. Se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 8:2); obteniéndose el producto monotosilado **75** en un 45% y el producto ditosilado **76** en un 23%..

75: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.86 (ddd, 1H, *J* 3.6, 6.3, 9.6 Hz), 3.91 (dd, 1H, *J* 6.0, 7.5 Hz), 4.01 (dd, 1H, *J* 6.7, 10.3 Hz), 4.14 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H, *J* 3.5, 10.2 Hz), 4.55 (m, 2H), 7.32 (m, 7H), 7.80 (d, 2H, *J* 8.3 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 21.7 (CH₃), 27.0 (CH₂), 28.2 (CH₂), 70.9 (CHO), 71.6 (CHO), 72.7 (HCO), 73.4 (HCO), 78.7 (HCO), 78.8 (HCO), 127.6 (C=C), 127.7 (C=C), 128.0 (C=C), 128.4 (C=C), 129.8 (C=C), 129.9 (C=C), 138.1 (C=C), 145.1 (C=C); IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 3450, 2960, 2893, 1439, 1371, 1258, 1156, 1111; CIMS *m/z* (%) 406 (0.1, M⁺), 285 (3, M⁺ - C₉H₁₅O₃), 191 (19, C₁₂H₁₅O₂), 155 (14), 129 (10), 113 (17), 91 (C₇H₇); $[\alpha]_D^{25} +22.6^\circ$ (*c* 0.5, MeOH).

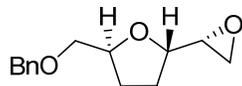
76: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.99 (ddd, 1H, *J* 5.1, 6.7, 12.7 Hz), 4.09 (m, 2H), 4.20 (dd, 1H, *J* 3.6, 11.2 Hz), 4.51 (m, 2H), 4.61 (dd, 1H, *J* 3.55, 5 Hz), 7.31 (m, 9H), 7.67 (d, 2H, *J* 8.3 Hz), 7.75 (d, 2H, *J* 8.3 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 21.7 (CH₃), 21.7 (CH₃), 27.8 (CH₂), 28.0 (CH₂), 68.1 (CHO), 72.3 (CHO), 73.3 (HCO), 76.8 (HCO), 79.0 (HCO), 79.6 (HCO), 127.6 (C=C), 127.7 (C=C), 128.0 (C=C), 128.4 (C=C), 129.8 (C=C), 129.9 (C=C), 132.3 (C=C), 133.4 (C=C), 138.2 (C=C), 145.1 (C=C).



(2*S*, 5*S*)-5-Benciloximetil-2-((1'*R*)-1'-hidroxi-2'-(metanosulfoniloxietil)tetrahidrofurano (77)

El compuesto **74** (20 mg, 0,08 mmol) se disuelve en 0.8 mL de CH₂Cl₂ seco bajo atmosfera de nitrógeno, se agregan colidina (0.1 mL, 0.8 mmol) y cloruro de mesilo (7.7 μ L, 0.8 mmol) a 0°C. Tras 12 horas de reacción se agrega una solución de HCl 5% y se extrae con CH₂Cl₂, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 8:2); obteniéndose **77** como un aceite transparente (23 mg, 88%).

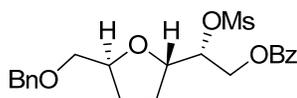
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.71 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.44 (dd, 1H, *J* 6.0, 10.1 Hz), 3.46 (dd, 1H, *J* 4.1, 10.1 Hz), 4.23 (m, 2H), 4.37 (dd, 1H, *J* 2.9, 10.9 Hz), 4.57 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.33 (m, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 27.1 (CH₂), 28.3 (CH₂), 37.5 (CH₃), 71.1 (HCO), 71.3 (HCO), 72.7 (HCO), 73.4 (HCO), 78.8 (HCO), 127.7 (C=C), 128.4 (C=C), 138.1 (C=C); IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 3510, 2966, 2887, 1430, 1366, 1270, 1188, 1091; CIMS *m/z* (%) 330 (1, M⁺), 235, (2, M⁺ - CH₃O₃S), 191 (20, M⁺ - C₃H₇O₄S), 149 (15), 131 (7, C₆H₁₀O₃), 113 (23), 91 (100, C₇H₇), 69 (23); [α]_D²² +35° (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₁₅H₂₂NaO₆S [M+Na]⁺ 353.1035, encontrado 353.1045.



(2*S*,5*S*)-5-Benciloximetil-2-((1'*R*)-oxiran-2'-il)-tetrahidrofurano (78)

El compuesto **77** (35 mg, 0,10 mmol) se disuelve en 0.25 mL de MeOH y se agrega K₂CO₃ en cantidades catalíticas. Tras 12 horas de reacción se agrega una solución de HCl 5% y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 9:1); obteniéndose **78** como un aceite transparente (20 mg, 81%).

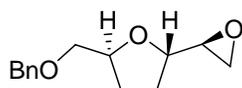
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.76 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.61 (dd, 1H, *J* 2.7, 4.9 Hz), 2.79 (dd, 1H, *J* 4.0, 4.9 Hz), 3.02 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.34 (m, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 27.9 (CH₂), 28.2 (CH₂), 44.6 (CHO), 53.3 (CHO), 72.6 (HCO), 73.4 (HCO), 78.6 (HCO), 78.2 (HCO), 127.6 (C=C), 127.7 (C=C), 128.4 (C=C), 138.2 (C=C); IR ν_{\max} (NaCl)/cm⁻¹ 2993, 2933, 2841, 1445, 1381, 1252, 1229, 1096; CIMS *m/z* (%) 245 (0.1, M⁺), 191 (9, M⁺ - C₂H₃O), 143 (23), 91 (100, C₇H₇), 73 (15); [α]_D²² +12° (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₁₄H₁₈NaO₃ [M+Na]⁺ 257.1154, encontrado 257.1153.



(2*S*, 5*S*)- 5-Benciloximetil-2-((1'*R*)-2'-benzoiloxi-1'-metanosulfoniloxietil)tetrahidrofurano (79)

El compuesto **74** (49 mg, 0,19 mmol) se disuelve en 2 mL de CH₂Cl₂ seco bajo atmosfera de nitrógeno, se agrega trietilamina (30 mg, 0.29 mmol) y cloruro de benzoilo (33 mg, 0.23 mmol) a 0°C. Tras 2 horas y comprobándose la desaparición de **76** por cromatografía en capa fina, se agrega una solución de HCl 5% y se extrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para obtener un crudo. Al crudo se lo disuelve en 2 mL de CH₂Cl₂ seco bajo atmosfera de nitrógeno. Se agrega trietilamina (27 mg, 0.27 mmol) y cloruro de mesilo (26 mg, 0.21 mmol) y se deja reaccionar por 12 horas. Comprobada la ausencia del benzoato por TLC, se agrega una solución de HCl 5% y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para obtener un crudo que se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 9:1). se obtiene el compuesto **79** como un aceite transparente (61 mg, 74%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.81 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.47(dd, 1H, *J* 5,6, 10.2 Hz), 3,51 (dd, 1H, *J* 3.9, 10.2 Hz), 4.26 (m, 2H), 4.43 (dd, 1H, *J* 7.2, 12.4 Hz), 4.57 (m, 2H), 4.65 (dd, 1H, *J* 3.1, 12.4 Hz), 5.04 (ddd, 1H, *J* 3.2, 4.9, 7.5 Hz), 7.29 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.58 (ddt, 1H, *J* 1.2, 1.8, 7.5 Hz), 8.07 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 27.2 (CH₂), 28.2 (CH₂), 38.7 (CH₃), 63.6 (HCO), 72.4 (HCO), 73.4 (HCO), 77.6 (HCO), 79.1 (HCO), 80.6 (HCO), 127.6 (C=C), 127.7 (C=C), 128.4 (C=C), 128.5 (C=C), 129.4 (C=C), 129.8 (C=C), 127.8 (C=C), 133.4 (C=C), 138.1 (C=C), 166.1 (C=O); IR ν_{max} (NaCl)/cm⁻¹ 2926, 2854, 1724, 1267, 1371, 1176, 1116, 1085; CIMS *m/z* (%) 397 (2, M⁺ - C₆H₅), 329 (15, M⁺ - C₇H₅O), 313 (8, M⁺ - C₇H₅O₂), 217 (8), 191 (6, C₁₂H₁₅O₂), 149 (10), 105 (100, C₇H₅O), 91 (56, C₇H₇); [α]_D²³ +46° (*c* 0.5, MeOH). HRMS: calculado para C₂₂H₂₆NaO₇S [M+Na]⁺ 457.1297, encontrado 457.1288.



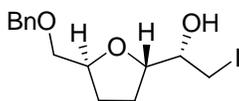
(2*S*, 5*S*)-5-Benciloximetil-2-((1'*S*)-oxiran-2'-il)tetrahidrofurano (80)

El compuesto **79** (35 mg, 0,08mmol) se disuelve en 0.25 mL de CH₂Cl₂ seco bajo atmosfera de nitrógeno, se agrega NaH (4.6 mg, 0.11 mmol, 60% dispesión en aceite mineral) y MeOH (5.3 mL, 0.13 mmol). Tras 12 horas re reacción se agrega una solución de HCl 5% y se extrae con CH₂Cl₂, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y evapora a presión reducida para dar un crudo, que se purifica por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/acetato de etilo, 9:1). Se obtiene el compuesto **80** como un aceite transparente (13 mg, 71%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.99 (dd, 1H, J 2.8, 4.3 Hz), 3.47 (d, 2H, J 4.9), 3.97 (dd, 1H, J 4.6, 7.1 Hz), 4.22 (dddd, 1H, J 4.9, 6.7, 9.8, 11.7 Hz), 4.58 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.33 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 28.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 44.2 (HCO), 54.2 (HCO), 72.6 (HCO), 73.4 (HCO), 78.5 (HCO), 78.9 (HCO), 127.6 (C=C), 127.7 (C=C), 128.4 (C=C), 138.3 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 2988, 2930, 2840, 1439, 1377, 1254, 1220, 1090; CIMS m/z (%) 245 (0.1, M^+), 191 (10, M^+ - $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}$), 143 (27), 91 (100, C_7H_7), 73 (43); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ $+9^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 257.1154, encontrado 257.1152.

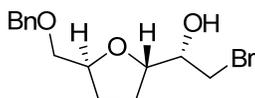
Procedimiento general de obtención de las halohidrinas 81, 83, 85 y 87

A una solución de halogenuro de alilo (0.25 mmol) en 2 mL de THF se agrega magnesio (6 mg, 0.25 mmol), un cristal de iodo y se deja reflujar hasta que el metal se consume. Por otro lado una solución del epóxido **80** o **82** (30 mg, 0.08 mmol) en 2 mL de THF se enfría a -30°C bajo argón, en caso de utilizarse CuI se adiciona en forma catalítica a la solución (4 mg, 0.02 mmol). La solución del magnesiano se adiciona gota a gota a la solución del epóxido, a la temperatura de trabajo. Confirmada la ausencia de material de partida por TLC, la mezcla de reacción se deja llegar a temperatura ambiente y se le agrega una solución saturada de NH_4Cl . Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con varias porciones de Et_2O . La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 9:1). Se obtienen las diferentes halohidrinas, según el haluro de alilo utilizado, como aceites incoloros.



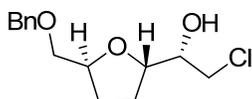
(2S,5S)-5-Benciloximetil-2-((1S)-1'-hidroxi-2'-iodoetil) tetrahidrofurano (81)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 3.26 (dd, 1H, J 7.6, 10.2 Hz), 3.39 (dd, 1H, J 4.1, 10.2 Hz), 3.46 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.99 (td, 1H, J 6.0, 7.7 Hz), 4.21 (tdd, 1H, J 6.0, 7.5, 10.7 Hz), 4.58 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.34 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 10.9 (CH_2I), 26.7 (CH_2), 28.3 (CH_2), 72.7 (CHO), 72.8 (CHO), 73.4 (HCO), 78.9 (HCO), 80.9 (HCO), 127.7 (C=C), 128.4 (C=C), 138.2 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3455, 2998, 2955, 2877, 1436, 1383, 1377, 1209, 1096; CIMS m/z (%) 362 (0.1, M^+), 271 (0.1, M^+ - C_7H_7), 241 (2, M^+ - $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$), 191 (32, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2$), 155 (6), 129 (11), 113 (11), 91 (100, C_7H_7); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ $+39^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{I}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 385.0277, encontrado 385.0280.



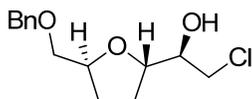
(2*S*,5*S*)-5-Benciloximetil-2-((1'*S*)-1'-hidroxi-2'-bromoetil) tetrahidrofurano (82)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H, J 3.9, 10.4 Hz), 3.63 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.00 (td, 1H, J 6.3, 7.5), 4.21 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.34 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 27.2 (CH_2), 28.3 (CH_2), 36.8 (CH_2Br), 72.7 (HCO), 72.7 (HCO), 73.4 (HCO), 78.8 (HCO), 80.1 (HCO), 127.7 (C=C), 127.7 (C=C), 128.4 (C=C), 138.1 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3470, 2993, 2943, 2887, 1435, 1350, 1317, 1210, 1101; CIMS m/z (%) 316, 314 (0.2, 0.2, M^+), 195, 193 (9, 8, M^+ - $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$), 191 (12, M^+ - $\text{C}_2\text{H}_4\text{BrO}$), 129 (25), 113 (10), 91 (100, C_7H_7). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +44^\circ$ (c 0.5, MeOH).



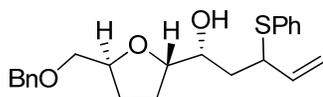
(2*S*,5*S*)-5-Benciloximetil-2-((1'*S*)-1'-hidroxi-2'-cloroetil) tetrahidrofurano (83)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.71 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H, J 7.1, 11.3 Hz), 3.72 (dd, 1H, J 3.9, 11.3 Hz), 3.81 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 7.29 (m, 1H) 7.34 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 27.9 (CH_2), 28.5 (CH_2), 46.3 (CH_2Cl) 72.1 (HCO), 72.9 (HCO), 73.4 (HCO), 78.7 (HCO), 80.2 (HCO), 127.7 (C=C), 127.7 (C=C), 128.4 (C=C), 138.1 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3465, 2992, 2940, 2888, 1436, 1350, 1320, 1209, 1111; CIMS m/z (%) 272, 270 (0.1, 0.3, M^+), 191 (12, M^+ - $\text{C}_2\text{H}_4\text{ClO}$), 151, 149 (2, 6, M^+ - $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$), 129 (20), 113 (11), 91 (100, C_7H_7); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +37^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 293.0920, encontrado 293.0925.



(2*S*,5*S*)-5-Benciloximetil-2-((1'*R*)-1'-hidroxi-2'-cloroetil) tetrahidrofurano (85)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.73 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.57 (d, J 6.2 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.58 (dd, 1H, J 6.6, 11.1 Hz), 3.61 (dd, 1H, J 5.1, 11.1 Hz), 4.13 (ddd, 1H, J 4.1, 6.2, 8.2 Hz), 4.23 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 7.29 (m, 1H) 7.35 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 28.1 (CH_2), 28.7 (CH_2), 46.3 (CH_2Cl), 72.7 (HCO), 73.3 (HCO), 73.4 (HCO), 78.9 (HCO), 80.0 (HCO), 127.7 (C=C), 127.7 (C=C), 128.4 (C=C), 138.2 (C=C); IR ν_{max} (NaCl)/ cm^{-1} 3470, 2993, 2940, 2889, 1437, 1350, 1321, 1209, 1111; CIMS m/z (%) 272, 270 (0.2, 0.5, M^+), 191 (22, M^+ - $\text{C}_2\text{H}_4\text{ClO}$), 151, 149 (3, 8, M^+ - $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$), 129 (44), 113 (23), 91 (100, C_7H_7); $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +7^\circ$ (c 0.5, MeOH). HRMS: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClNaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 293.0920, encontrado 293.0927.



(2*S*, 5*S*)-5-Benciloximetil-2-((1'*R*, 3'*RS*)-1'-hidroxi-3'-tiofenil-pent-4'-enil)-tetrahidrofurano

El compuesto **80** (20 mg, 0,08 mmol) se disuelve en 0.8mL de THF seco bajo atmosfera de nitrógeno, se agrega fenilsulfuro de alilo (40 mg, 0.25 mmol) y se enfría a - 78°C. Se agrega gota a gota una solución de BuLi 1.6 M (0.266 mL, 0.42 mmol) y se deja llegar a - 40°C, tras 6 horas se deja llegar a TA y se agrega una solución saturada NH₄Cl. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con varias porciones de AcOEt. La fase orgánica se seca, se filtra y se evapora a presión reducida para dar un residuo que se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 8:2), dando la mezcla **81** (1 mg, trazas) en una relación aproximada de 50:50.

81a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.93 (dd, 1H, *J* 8.4, 13.6 Hz), 3.19 (dd, 1H, *J* 4.1, 13.6 Hz), 3.45 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.96 (m, 2H), 5.61 (m, 1H), 7.34 (m, 10H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 26.3 (CH₂), 29.7 (CH₂), 37.9 (CH₂), 48.7 (HCS), 69.2 (CHO), 70.6 (CHO), 73.4 (HCO), 78.7 (HCO), 81.2 (HCO), 117.0 (C=C), 126.5 (C=C), 127.1 (C=C), 127.6 (C=C), 127.7 (C=C), 127.7 (C=C), 127.8 (C=C), 128.4 (C=C), 128.7 (C=C), 129.8 (C=C), 132.5 (C=C), 138.2 (C=C).

81b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (m1H), 1.71 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.93 (dd, 1H, *J* 8.4, 13.6 Hz), 3.19 (dd, 1H, *J* 4.1, 13.6 Hz), 3.45 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.92 (m, 2H) 5.81 (m, 1H), 7.34 (m, 10H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 26.4 (CH₂), 29.8 (CH₂), 37.9 (CH₂), 48.7 (HCS), 69.2 (CHO), 70.6 (CHO), 72.8 (CHO), 78.7 (HCO), 82.3 (HCO), 117.0 (C=C), 126.5 (C=C), 127.1 (C=C), 127.6 (C=C), 127.7 (C=C), 127.7 (C=C), 127.8 (C=C), 128.4 (C=C), 129.0 (C=C), 129.8 (C=C), 132.5 (C=C), 138.2 (C=C).

Mezcla diastereomérica de anillos bis-THF

A la mezcla diastereomérica de **66:67** en relación 70:30 (9 mg, 0.03 mmol) se la disuelve en tolueno (1 mL), luego se agrega K₂CO₃ (5 mg, 0.04 mmol) e iodo (18 mg, 0.07 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y se agita por 24 horas. Finalizada la reacción por cromatografía en capa fina, TLC, se agrega acetato de etilo, se lava con solución saturada de NaHSO₃ y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 9:1). El aceite obtenido (11 mg, 79%) está compuesto por una mezcla inseparable de 4 diastereómeros, observados por CG utilizando una columna quiral.

IR ν_{max} (NaCl)/cm-1 2982, 2936, 2888, 1437, 1368, 1202, 1096; CIMS *m/z* (%) 368, 367 (3, 21, M⁺ - CH₃), 282, 281 (8, 90, M⁺ - C₅H₉O), 238, 237 (5, 70), 211 (13, C₅H₈IO), 172, 171 (20, 2, C₉H₁₅O₃), 136, 135 (34, 6), 113 (46), 101 (32, C₅H₉O), 71 (50, C₄H₇O), 43 (100, C₃H₇).

Los espectros de ^1H NMR y ^{13}C RMN de la mezcla se adjuntan en la sección espectros seleccionados.

V.3. Referencias

- (1) Hudlicky, T.; Luna, H.; Barbieri, G.; Kwart, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4735.
- (2) Vila, M. A.; Brovotto, M.; Gamenara, D.; Bracco, P.; Zinola, G.; Seoane, G.; Rodríguez, S.; Carrera, I. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, *96*, 14.
- (3) Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals* 3^o ed.; Pergamon Press Ltd, Headington Hill Hall: Oxford, 1988.
- (4) Fonseca, G.; Seoane, G. A. *Tet. Asym.* **2005**, *16*, 1393.
- (5) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Kaik, M.; Bell, M.; Berberian, M. V.; McIntyre, P. B. A.; Kelly, B.; Hardacre, C.; Stevenson, P. J.; Allen, C. C. R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2455.
- (6) Brovotto, M.; Seoane, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5776.
- (7) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Dalton, H.; Clarke, D. A. *Chem. Commun.* **1996**, *1*, 45.

VI. Espectros seleccionados

