
Aproximación quimioenzimática a la síntesis del anillo central de Bengamidas

Trabajo presentado por
Germán Fonseca
para aspirar al título de
Magíster en Química

Tribunal:

Dr. Gustavo Seoane
(Director de Tesis)

Dr. Eduardo Manta

Dr. Fernando Ferreira

Dr. Enrique Pandolfi

Dra. Graciela Mahler

Cátedra de Química Orgánica, Facultad de Química
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay
Diciembre de 2005

Agradecimientos.

Al Prof. Seoane por ser el guía de mi formación.

A todos los integrantes de la Cátedra de Química Orgánica con quienes he compartido una hermosa experiencia tanto a nivel humano como académico.

A los amigos de la "Barra" que siempre están.

A mis viejos y a Verónica por su constante apoyo.

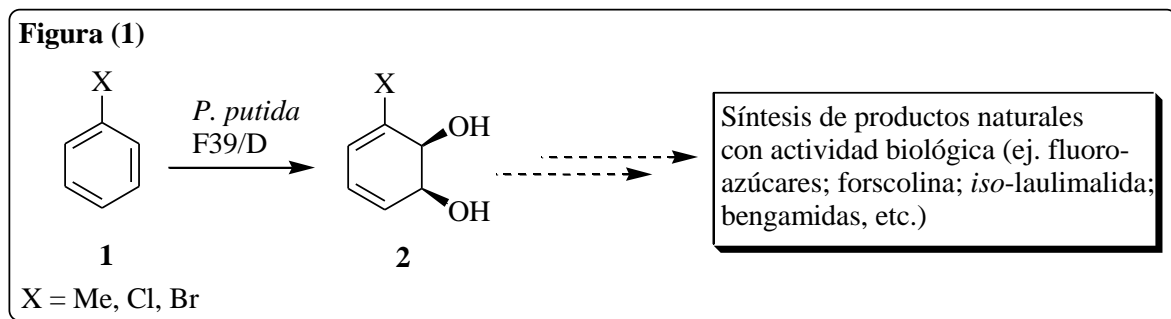
Este trabajo fue posible gracias al apoyo de las siguientes instituciones:

Programa de desarrollo de las ciencias básicas (PEDECIBA).

Comisión sectorial de investigación científica (CSIC).

Resumen.

El trabajo que se describe a continuación surge como parte de un proyecto de investigación de síntesis de bengamidas y análogos, el cual se desarrolla en la Cátedra de Química Orgánica de la Facultad de Química, bajo la dirección del Dr. Gustavo Seoane. Dicho grupo de investigación hace uso de una cepa mutante de *Pseudomonas*, *Pseudomonas putida* F39/D, para obtener sintones quirales a partir de compuestos aromáticos diversos, los cuales se utilizan como material de partida en síntesis asimétricas de compuestos naturales con actividad biológica, figura (1).



Las bengamidas son una clase de productos naturales marinos que se aislaron originariamente en 1986 de esponjas del género *Jaspis* recolectadas cerca de las Islas Fiji. Están formadas por un núcleo central de 7 miembros, correspondiente a una ϵ -caprolactama, al que se unen una cadena polioxigenada y también, en la mayoría de los casos, una cadena lipofílica correspondiente a un ácido graso saturado que esterifica a la molécula.

Estos compuestos, que fueron aislados como parte de un programa de búsqueda de metabolitos marinos con actividad antiparasitaria, muestran una muy interesante actividad antihelmíntica y citotóxica. En consecuencia, existe un gran interés en su preparación, ya que la opción de extracción a partir de esponjas produce cantidades limitadas y discontinuas.

La alta oxigenación de la cadena lateral de las bengamidas y la funcionalización del anillo central los hace buenos candidatos para intentar su síntesis usando la metodología de biotransformación de arenos.

En el presente trabajo se describen cuatro rutas de aproximación a la síntesis del anillo central a partir de halo-dihidrodiolos quirales **2** como único sintón de partida; se discute la apertura nucleofílica de α -halooxiranos quirales derivados de **2**; y se presentan los resultados de evaluación biológica (contra helmintos) de una serie de intermedios sintéticos.

Indice.

1	Introducción.	1
1.1	Generalidades y objetivo.	1
1.2	Importancia de los productos naturales de origen marino.	1
1.3	Búsqueda de compuestos antiparasitarios.	2
2	Antecedentes.	4
2.1.1	Obtención de halociclohexadiendoles mediante biotransformación de halobencenos.	4
2.1.2	Aplicaciones sintéticas de los dioles.	7
2.2	Características generales de las bengamidas.	9
2.3	Antecedentes sintéticos de bengamidas y derivados.	15
2.3.1	Ogawa et al.. Síntesis de Bengamida E, A y B.	15
2.3.1.1	Síntesis de Bengamida E.	15
2.3.1.2	Síntesis de Bengamida A.	16
2.3.1.3	Síntesis de Bengamida B.	18
2.3.2	Broka et al.. Síntesis de Bengamida B y E.	20
2.3.3	Gurjar et al.. Aproximación a la síntesis de la cadena lateral oxigenada.	22
2.3.4	Ohrui et al.. Síntesis de Bengamida E.	23
2.3.5	Marshall et al.. Síntesis de Bengamida E.	25
2.3.6	Mukai et al.. Síntesis de Bengamida E.	28
2.3.6.1	Síntesis de Bengamida E.	28
2.3.6.2	Síntesis de alternativa de la cadena lateral.	29
2.3.7	Kinder, Wattanasin, Versace et al.. Síntesis de Bengamida B y E.	31
2.3.8	Banwell et al.. Síntesis de <i>ent</i> -Bengamida E.	33
2.3.9	Boeckman et al.. Síntesis de Bengamida B, E y Z.	35
2.3.9.1	Síntesis de la cadena lateral oxigenada.	35
2.3.9.2	Síntesis del anillo central de Bengamida B y Z.	36
2.3.9.3	Síntesis de Bengamida E y Z.	37
2.3.9.4	Síntesis de Bengamida B.	38
2.3.10	Liu et al.. Síntesis de Bengamida E.	39
2.3.11	Sarabia et al.. Síntesis de Bengamida E y análogos.	41
2.3.11.1	Síntesis del epoxi alcohol 208 .	41
2.3.11.2	Síntesis de Bengamida E y análogos.	42
2.3.11.3	Variaciones estructurales a nivel del C-2 de la cadena lateral.	43
3	Resultados y discusión.	45
3.1	Primera ruta de aproximación.	46
3.2	Segunda ruta de aproximación.	50
3.2.1	Estudio de la apertura nucleofílica del α -halooxirano 272 .	58
3.3	Tercera ruta de aproximación.	61
3.4	Cuarta ruta de aproximación.	67
3.5	Evaluación biológica de intermedios sintéticos.	77

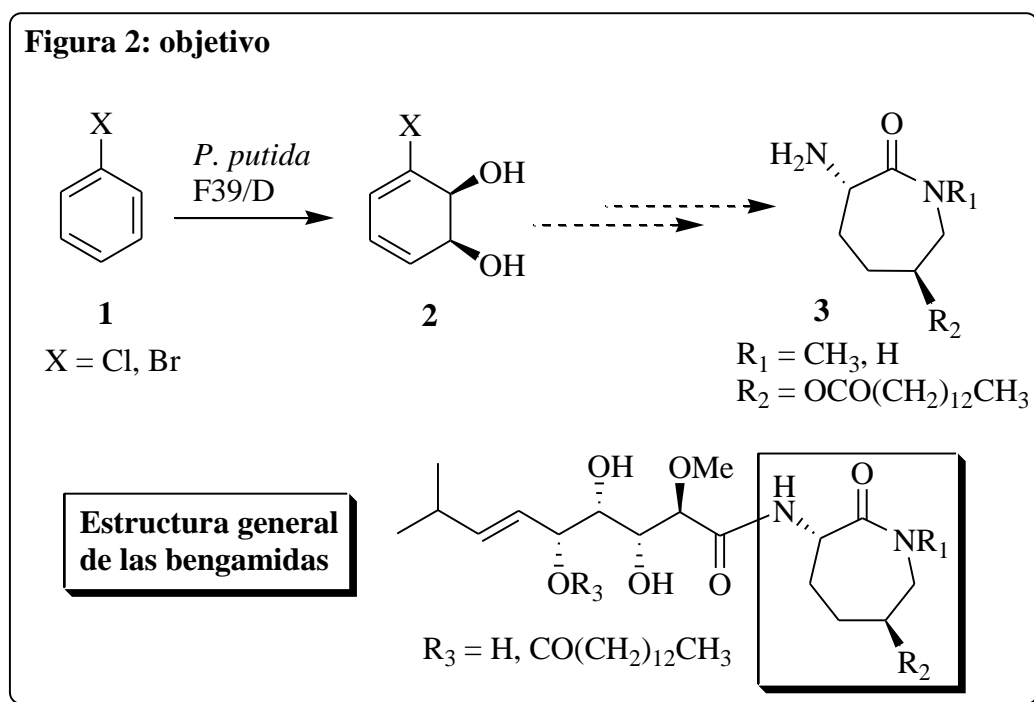
4 Conclusiones y proyecciones futuras.	79
5 Parte experimental.	81
5.1 Generalidades.	81
5.2 Protocolos de síntesis.	82
6 Referencias.	100
7 Anexo. Espectros de ^1H y ^{13}C de compuestos seleccionados.	104
7.1 Compuesto 270	104
7.2 Compuesto 271	106
7.3 Compuesto 272a	108
7.4 Compuesto 277	110
7.5 Compuesto 278	112
7.6 Compuesto 284	114
7.7 Compuesto 288	116
7.8 Compuesto 290	118
7.9 Compuesto 300	120
7.10 Compuesto 308	122
7.11 Compuesto 309	124
7.12 Compuesto 324	126
7.13 Compuesto 325	128
7.14 Compuesto 336	130
7.15 Compuesto 344	132

1) Introducción.

1.1) Generalidades y objetivo.

El trabajo aquí presentado está enmarcado dentro del proyecto de síntesis total de bengamidas y análogos, llevado adelante en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Cátedra de Química Orgánica. En el grupo de investigación se trabaja con una cepa mutante de *Pseudomonas*, *Pseudomonas putida* F39/D, para la preparación de *cis*-ciclohexadiendioles quirales que son usados en síntesis de moléculas con alta actividad biológica.

El objetivo del presente trabajo de tesis es la síntesis del anillo central **3** común a un grupo de bengamidas, a partir de *cis*-ciclohexadiendioles quirales de tipo **2**, obtenidos por biotransformación microbiana de bromo- o clorobenceno **1**, figura 2.



1.2) Importancia de los productos naturales de origen marino.

Los descubrimientos iniciales, que llevaron a creer que drogas derivadas o provenientes del medio ambiente marino no iban a demorar en llegar al mercado, se pueden rastrear hasta los trabajos de Bermann sobre el descubrimiento y posterior identificación de espongotimidina y esponouridina en los inicios de los años 50, extraídos de la esponja caribeña *Tethya crypta*.¹ Posteriormente se llegó a la identificación de un análogo muy cercano, citosina arabinósido, como un potente agente antileucemia; este compuesto fue luego comercializado por Upjohn (ahora Pharmacia) como Ara-C. Otros compuestos estrechamente relacionados como adenina arabinósido (Ara-A; luego encontrado en *Eunicella cavolini*), un antiviral sintetizado y comercializado por Burroughs Wellcome

(ahora Glaxo Smith-Kline); y como la azidotimidina (AZT), son otros ejemplos de fármacos derivados de estructuras de origen marino.

Aproximadamente 60 años atrás biólogos y químicos de productos naturales se plantearon preguntas tales como: ¿por qué hay ciertos invertebrados marinos que no son presa de organismos que están más arriba en el árbol evolutivo?; ¿por qué los peces no se alimentan de ciertas algas?; ¿por qué dos esponjas crecen y se expanden hasta que se tocan, pero no crecen una sobre la otra? Una posibilidad es que los organismos poseen cierta forma de comunicación química o defensa que les permite establecerse en cierto nicho y crecer allí. Hay que reconocer que estos invertebrados y plantas marinas son en general sésiles (con muy pocas excepciones) y requieren un pie de apoyo fijo (una roca o coral) que les permita alimentarse por filtración del agua que los rodea. Por lo tanto estos organismos han desarrollado la habilidad de sintetizar compuestos tóxicos u obtenerlos de microorganismos marinos. Estas toxinas les ayudan a detener a depredadores, mantener alejados a posibles competidores, o a paralizar a sus presas. Los compuestos naturales liberados en el agua son rápidamente diluidos, por lo tanto deben ser muy potentes para tener algún efecto.

Los intentos iniciales para determinar la química de los organismos marinos fueron simples extensiones de técnicas de fitoquímica. Por lo tanto, organismos fácilmente accesibles (entre ellos las esponjas) eran recogidos a mano y luego sus componentes eran extraídos e identificados.

Como corolario de una búsqueda más sistemática de sustancias activas de origen marino, resultó que debían usarse técnicas analíticas más sensibles, ya que en general, las cantidades de material bioactivo eran muy pequeñas (niveles de 1 mg de compuesto por 3 kg de organismo eran frecuentes). De esta forma, se utilizaron métodos como RMN de alta resolución (originariamente de 200 MHz y luego hasta 600-800 MHz); espectrometría de masas que involucraba el uso de técnicas como EM-EM; y métodos cromatográficos de todos los tipos.

En retrospectiva, este fue uno de los principales motivos por el cual este campo evolucionó lentamente. El descubrimiento de un determinado compuesto era relativamente fácil, pero el desarrollo, que requiere de grandes cantidades no era sencillo (y aún no lo es).

Con respecto a compuestos de origen marino o derivados que actualmente se encuentran en etapas de ensayos clínicos o preclínicos, por lejos el grupo más numeroso es aquel cuyos integrantes poseen actividad antitumoral. Otros grupos están formados por estructuras con actividad anti-Alzheimer, antiinflamatoria, analgésica, antimicrobiana, antihelmíntica, antimalárica y anti-HIV.

1.3) Búsqueda de compuestos antiparasitarios.

El grupo de las bengamidas se destaca por dos actividades biológicas importantes: antitumorales y antihelmínticas. Las propiedades antitumorales son las responsables de que numerosos grupos de investigación del primer mundo buscaran metodologías eficientes para la obtención de distintas estructuras de esta familia a partir de sustancias simples. No ocurre lo mismo con respecto a la actividad antihelmíntica.

Sin embargo, la investigación en compuestos antiparasitarios está ampliamente justificada en nuestro país. Al no disponerse de vacunas, y a pesar de que ha habido avances en la prevención (por ejemplo, en el control de vectores transmisores, en educación sanitaria, etc.), la quimioterapia continúa siendo una herramienta muy útil para combatir las helmintiasis, tanto en medicina humana como veterinaria.² Aún así, todavía no se cuenta

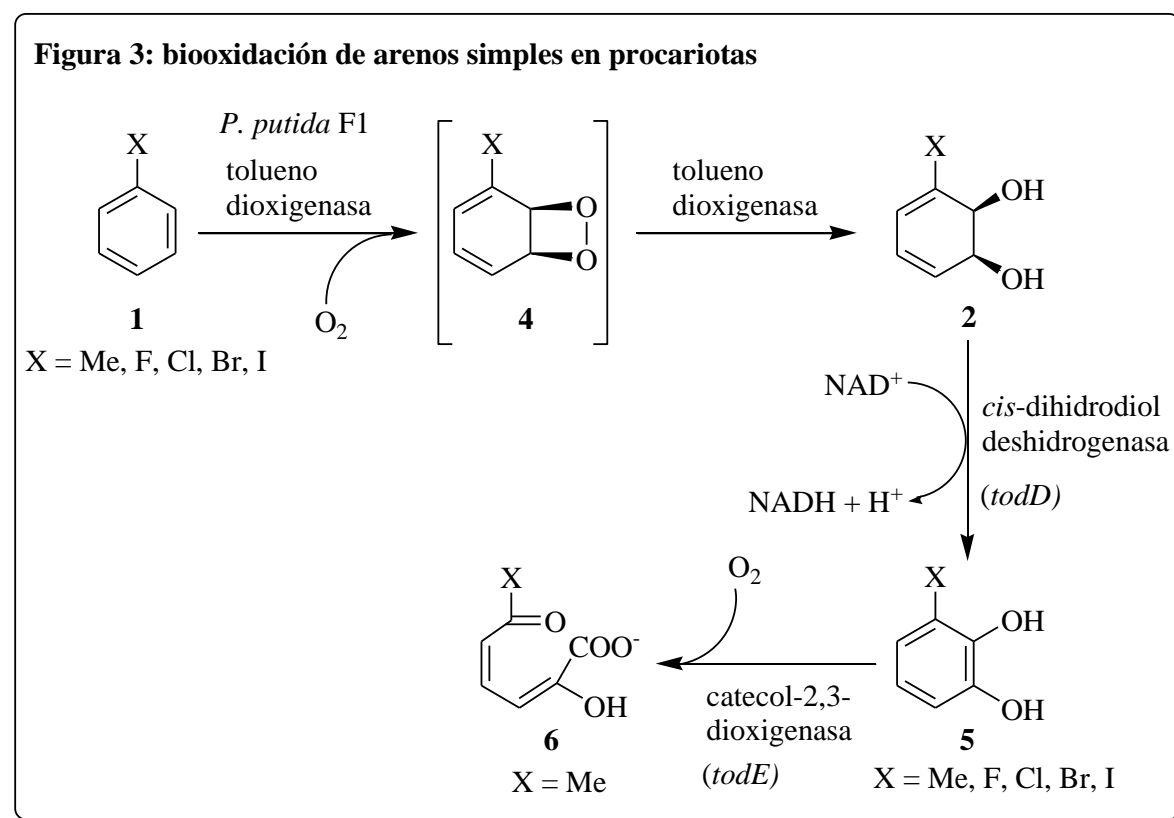
con antihelmínticos de amplio espectro ideales. Hay ciertos problemas, como ser los efectos colaterales adversos de ciertos medicamentos, la aparición de resistencia a los antihelmínticos más usados en animales, y la inexistencia de una quimioterapia efectiva para el tratamiento de ciertas parasitosis sistémicas como la hidatidosis, que ameritan la búsqueda de nuevos antihelmínticos.^{3a} En particular, las helmiantiasis son un problema serio para nuestro país, tanto desde el punto de vista sanitario como económico. En Uruguay, la hidatidosis tiene una prevalencia estimada de hasta un 3% en humanos, 30% en perros y 40% en ovejas, siendo endémica en todo el país excepto en los departamentos de Canelones y Montevideo.^{3b} Las enfermedades parasitarias de este tipo son endémicas mayormente en países en vías de desarrollo, por lo que el mercado potencial para nuevos fármacos está deprimido y no hay grandes estímulos para la investigación y desarrollo de compuestos antihelmínticos por parte de las grandes compañías farmacéuticas. En consecuencia la investigación en esta área debe ser realizada por los investigadores de los países involucrados.

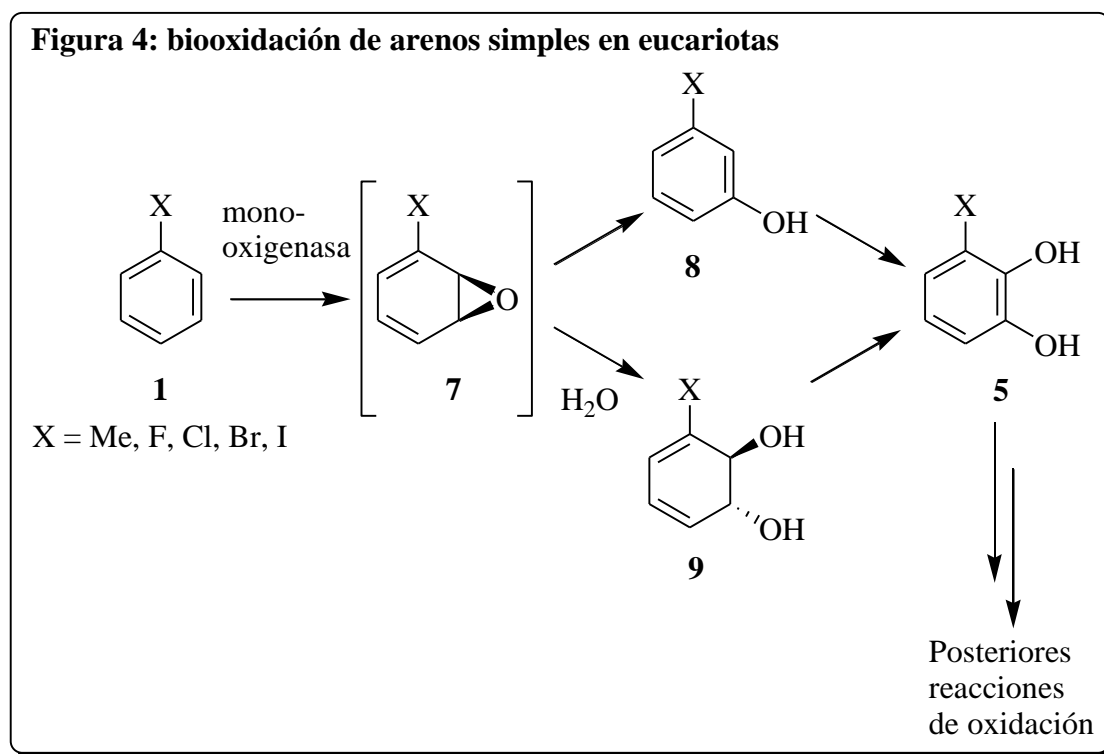
2) Antecedentes.

2.1.1) Obtención de halociclohexadiendoles mediante biotransformación de halobencenos.

Los *cis*-ciclohexa-3,5-dien-1,2-dioles de tipo **2** fueron aislados por primera vez en 1968 por Gibson, quien estudió el metabolismo de benceno, halobencenos y alquilbencenos por la bacteria del suelo *Pseudomonas putida* (ahora designada como cepa F1), figura 3. Gibson demostró que el metabolismo bacteriano de arenos procede vía ciclohexadiendoles **2** a catecoles **5**, los cuales pueden experimentar posteriores reacciones de oxidación, figura 3.^{4a,4b,5,6}

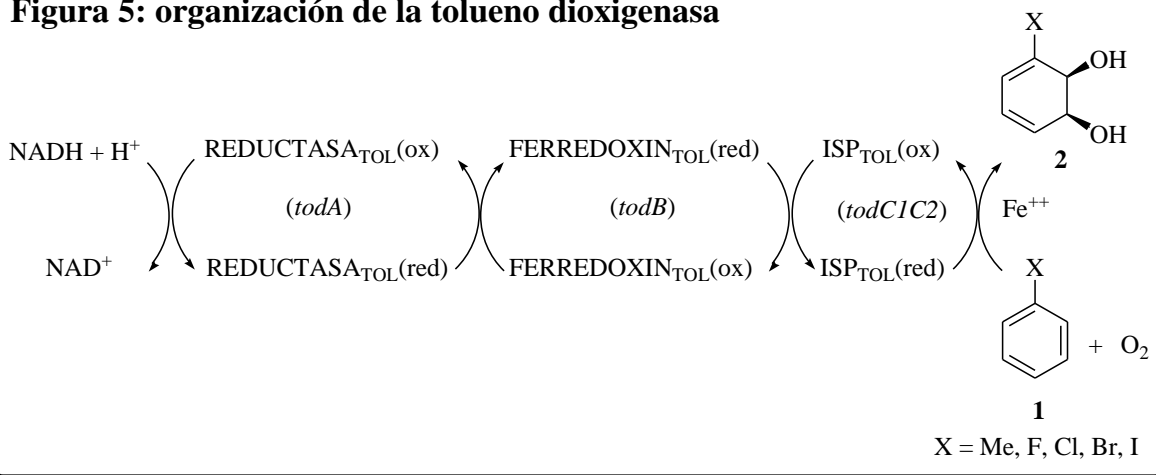
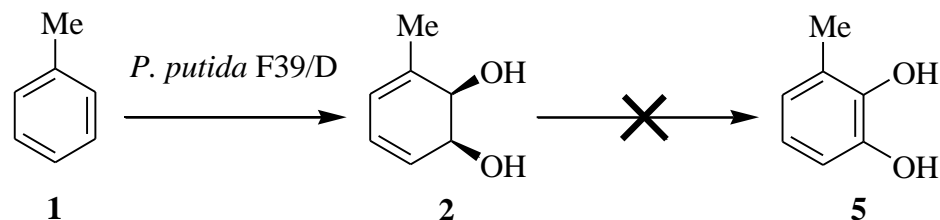
Esta vía metabólica es diferente a la que llevan a cabo los sistemas enzimáticos de los organismos superiores. En mamíferos los catecoles de tipo **5** son biosintetizados por enzimas del tipo P450 presumiblemente vía óxidos de areno, los cuales pueden reaccionar con nucleófilos celulares, formar fenoles por isomerización, o sufrir hidratación enzimática para formar *trans*-dioles, figura 4.





Las oxigenasas son enzimas capaces de incorporar oxígeno molecular en compuestos orgánicos. Vimos que se utilizan, por eucariotas y procariontas, diferentes mecanismos para iniciar la oxigenación de núcleos aromáticos. Los eucariotas usan un sistema enzimático de monooxigenasa para incorporar un átomo de oxígeno molecular. Por su parte, los procariontas usan un sistema enzimático de dioxigenasa, incorporando ambos átomos de oxígeno. La enzima multicomponente de este tipo que oxida anillos aromáticos simples (por ejemplo: benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, etc) se denomina tolueno dioxigenasa, y fue aislada a partir de células de *Pseudomonas putida* F1 crecidas en tolueno. Ha sido posible la identificación de los componentes de dicha enzima, figura 5. Los electrones son transferidos desde el NADH a través de una flavoproteína (reductasa_{TOL}) y una proteína [2Fe-2S] (ferredoxin_{TOL}) hacia una proteína hierro-azufre terminal (ISP_{TOL}) que cataliza la oxidación del areno simple **1** a su *cis*-dihidrodiol correspondiente **2**. A pesar de que cada uno de estos componentes ha sido caracterizado en detalle, el mecanismo preciso de la dioxigenación, que involucra la pérdida de aromaticidad altamente endotérmica, es desconocido.^{4a,4b,5,6}

En 1970, Gibson y colaboradores reportaron el aislamiento de una cepa mutante de *Pseudomonas putida* F1 (cepa 39/D, ahora designada F39/D) que cuando se la hacía crecer en un medio que contenía extracto de levadura y tolueno, acumulaba *cis*-dihidrodiol en el medio, o sea que no poseía actividad *cis*-dihidrodiol deshidrogenasa, figura 6. *Pseudomonas putida* F39/D oxidaba tolueno **1** a *cis*-(1*S*, 2*R*)-dihidroxi-3-metilciclohexa-3,5-dieno **2** enantioméricamente puro, figura 6. Otros sustratos oxidados a su *cis*-dihidrodiol correspondiente por la cepa F39/D fueron etilbenceno, *p*-fluorotolueno, *p*-clorotolueno, *p*-bromotolueno, clorobenceno, *p*-xileno, y 3-metilciclohexeno.

Figura 5: organización de la tolueno dioxigenasa**Figura 6: acumulación de *cis*-dihidrodiol por la cepa mutante F39/D**

Medio de cultivo: extracto de levadura, en presencia de tolueno.

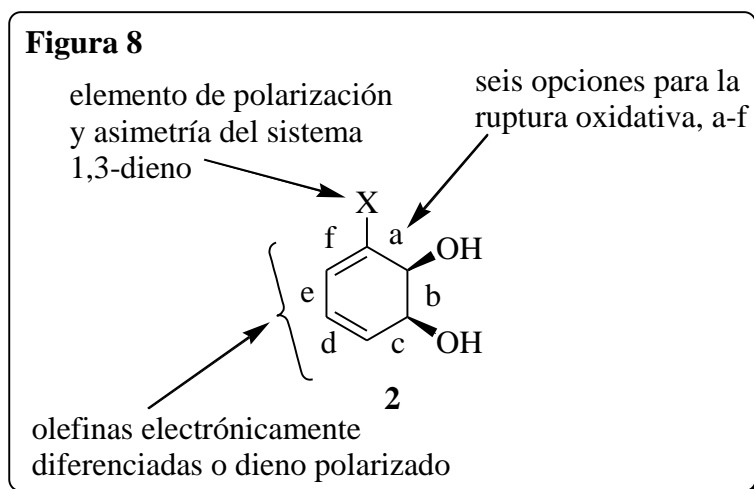
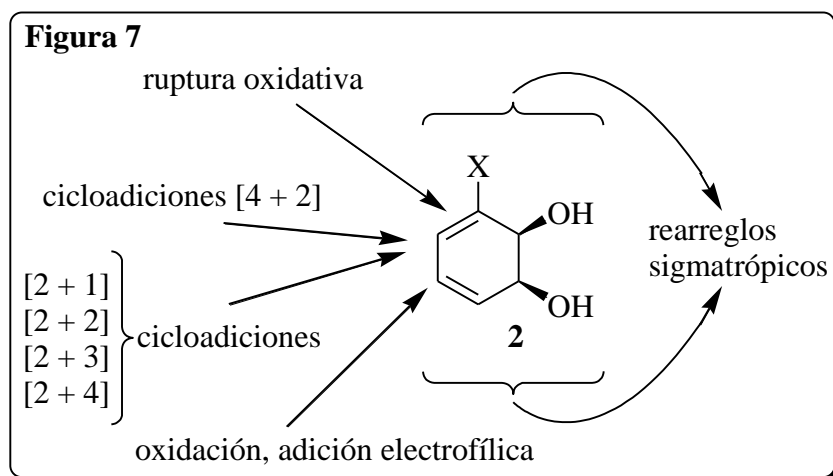
En cuanto al uso de esta cepa F39/D para la producción del *cis*-dihidrodiol, el procedimiento experimental implica en primer lugar la inducción de la biosíntesis de la dioxigenasa por un inductor aromático conocido (para *P. putida* F39/D puede ser tolueno, clorobenceno, bromobenceno, u otros compuestos aromáticos monocíclicos). Si el inductor es también el sustrato a ser convertido al diol correspondiente, el procedimiento es simple. La cepa mutante se hace crecer en un medio con sales minerales, las que proveen los elementos inorgánicos necesarios (N, P, Mg, Fe, etc), y un sustrato orgánico que no reprima la síntesis de la dioxigenasa (usualmente arginina o glucosa). El compuesto aromático puede ser agregado al iniciar el crecimiento. Variaciones de este procedimiento son usadas cuando el sustrato no induce la biosíntesis de la dioxigenasa. La cepa mutante se hace crecer en un medio con sales minerales, arginina o glucosa en presencia de un agente inductor. Luego del período de inducción se agrega un nuevo sustrato, que si es reconocido por la enzima será oxidado al *cis*-diol correspondiente. Al término de la fermentación el medio contendrá los metabolitos derivados del inductor y del sustrato, por lo tanto será necesario implementar un método adecuado de separación. Alternativamente, las células pueden ser separadas del caldo luego de la inducción y resuspendidas en un medio fresco antes de la adición del segundo sustrato. Al término de la biotransformación, las células bacterianas son filtradas y el sobrenadante es extraído con acetato de etilo libre de trazas de ácido-este es el procedimiento usado por nuestro grupo de investigación.^{4a,4b,5,6}

En 1989, Gibson y colaboradores reportaron la determinación de la secuencia nucleotídica de los genes *todC1C2BADE* que codifican para las tres primeras enzimas del catabolismo

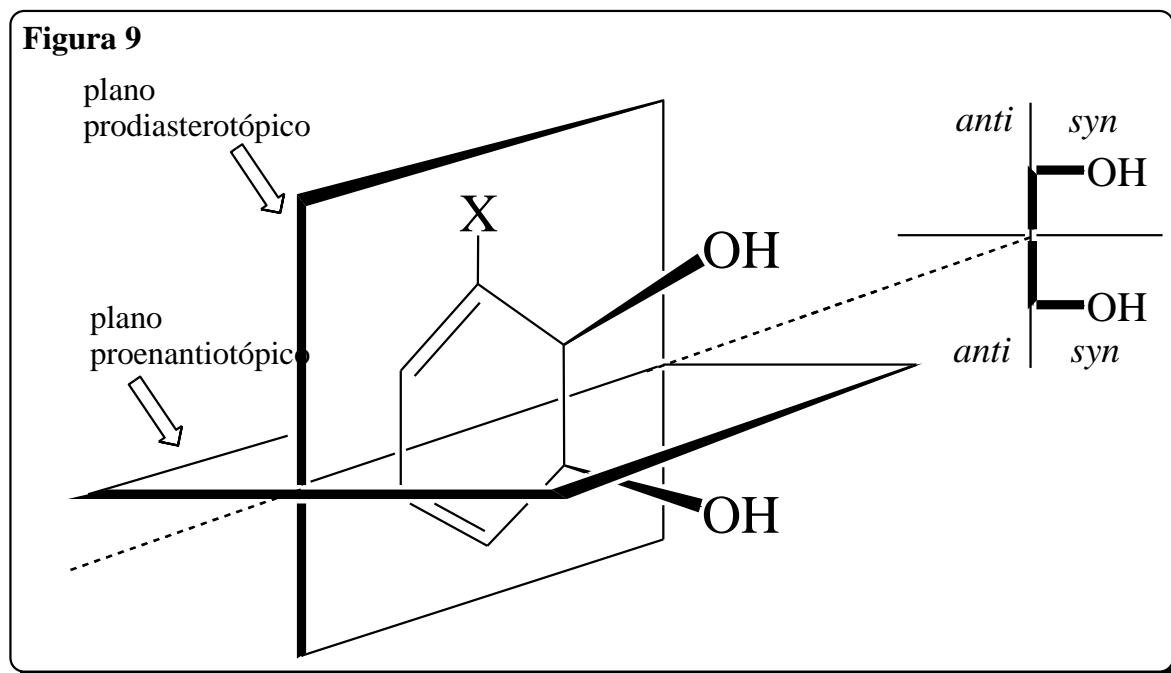
de tolueno por *Pseudomonas putida* F1, figuras 3 y 5. Esta información fue usada para construir clones de *Escherichia coli* JM109 que sobreexpresan la tolueno dioxigenasa (JM109(pDT-G601)). De esta forma crearon un organismo muy eficiente, haciendo posible la obtención de rendimientos relativos mucho mayores para la acumulación de *cis*-diol.

2.1.2) Aplicaciones sintéticas de los dioles.

Los dioles de estructura **2** y sus correspondientes acetónidos presentan un conjunto de funcionalidades mutuamente relacionadas y, por lo tanto, muestran un alto potencial sintético. Este potencial puede dividirse en dos grupos: a) posibilidad de realización de varios tipos de reacciones de formación de enlaces, divididas en las clases mostradas en la figura 7; b) control de las características estructurales que determinan la enantio-, estereo- y regioselectividad esperada, dependiendo de cómo se manipulan estos compuestos, figura 8.^{4a}



Un resumen de todos los fundamentos de diseño basados en la simetría se muestra en la figura 9. La diastereoselectividad está controlada tanto por efectos directores o bloqueantes del sistema de *cis*-diol, mientras que la regioselectividad de la primera funcionalización está controlada por la polarización del sistema dieno.



Los ciclohexadienoles **2** son sintones que ofrecen una amplia gama de posibles transformaciones, algunas de las cuales son las siguientes: (i) cada grupo hidroxilo puede ser protegido selectivamente, pudiéndose llevar a cabo otras reacciones como, por ejemplo, el rearrreglo de Claisen o una reacción de Diels-Alder intramolecular; (ii) el dieno polarizado permite la funcionalización secuencial con los grupos OH, NR, SH, SR, N₃ o OR; (iii) el dieno o sus componentes olefínicos individuales permiten reacciones de cicloadición (4+2, 4+3, 6+4, 2+2, 2+1, 2+3, etc.); (iv) cualquiera de las olefinas así como el diol permiten la ruptura oxidativa controlada a compuestos dicarbonílicos, con la pérdida de 0, 1 o 2 átomos de carbono; etc. Ya que cada carbono de los compuestos de tipo **2** está insaturado u oxigenado, esto los hace muy útiles para la preparación de compuestos polioxigenados (por ejemplo ciclitoles y carbohidratos).^{4a}

2.2) Características generales de las bengamidas.

En 1986, Crews y colaboradores describieron que el extracto metanólico de una esponja marina perteneciente al género *Jaspis* (orden Choristida = Astrophorida), recolectada en las Islas Fiji, exhibía no sólo citotoxicidad *in vitro* contra células cancerosas del epitelio de laringe, sino también actividad contra la bacteria *Streptococcus pyrogenes* y el nematodo *Nippostrongylus braziliensis*. Dicho extracto contenía tres compuestos mayoritarios: Bengamida A, B y C, pudiéndose determinar la estructura de los dos primeros, tabla 1.⁷ De esta forma las Bengamidas A y B fueron las primeras pertenecientes a este grupo en ser aisladas e identificadas.

Tabla 1				
Estructura de las Bengamidas. ⁸				
Tipo	Bengamida	R ₁	R ₂	R ₃
I	A	OCO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	H	H
	B	OCO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	CH ₃	H
	L	OCO(CH ₂) ₁₁ CH(CH ₃) ₂	H	H
	M	OCO(CH ₂) ₁₁ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H
	N	OCO(CH ₂) ₁₀ CH(CH ₃) ₂	H	H
	O	OCO(CH ₂) ₁₀ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H
	P	H	H	CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃
	Q	H	CH ₃	CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃
	R	H	H	CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃
	Y	OH	H	H
	Z	OH	CH ₃	H
	G	OCO(CH ₂) ₁₁ CH ₃	H	H
	H	OCO(CH ₂) ₁₁ CH ₃	CH ₃	H
I	OCO(CH ₂) ₁₃ CH ₃	H	H	
II	C		H	H
	D		CH ₃	H
III	E	H	H	H
	F	H	CH ₃	H
IV	iso-E			

Estructuralmente, las bengamidas están formadas por un heterociclo saturado de 7 miembros (correspondiente a una ϵ -caprolactama), el cual está unido a través de un enlace amida a una cadena polioxigenada de 10 carbonos, y en la mayoría de los casos está presente-esterificando la molécula-una cadena lipofílica (correspondiente a un ácido graso saturado que puede ser de 13, 14, 15 o 16 carbonos), la cual puede estar unida al heterociclo o a la cadena polioxigenada. Se han descrito hasta la fecha un total de 19 bengamidas, que se dividen en cuatro grupos según su estructura química, tabla 1.⁸ La estereoquímica absoluta de cada uno de los centros quirales en las bengamidas fue inequívocamente establecida a través de estudios espectroscópicos y reafirmados por síntesis totales reportadas en la literatura.⁸

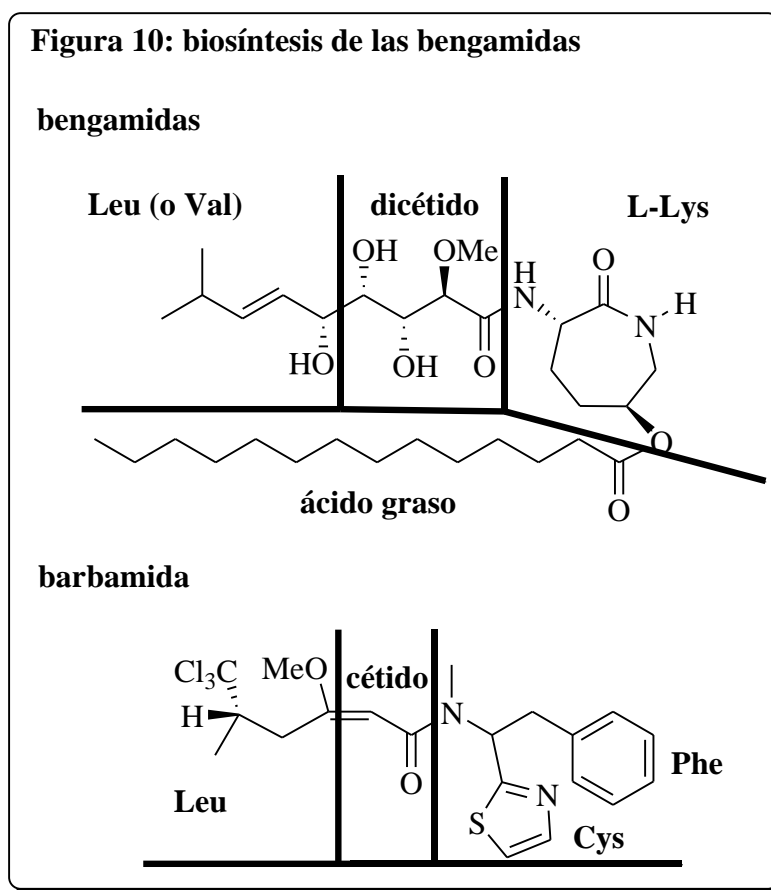
Las bengamidas se encuentran restringidas a un pequeño grupo de especies relacionadas de esponjas, las cuales poseen una gran distribución biogeográfica. Las diferentes estructuras de las bengamidas han sido descritas a partir de cuatro especies de esponjas marinas (formando parte de sólo dos géneros): *Jaspis* cf. *coriacea* Carter 1886, recolectada en varias zonas de Oceanía (Islas Fiji, Islas Salomón, Papúa-Nueva Guinea e Indonesia),^{7,9,10} *Jaspis carteri* Ridley 1884, recolectada en Nueva Caledonia;¹¹ *Jaspis digonoxea* de Laubenfels 1950, descubierta en Sudáfrica,¹² y *Pachastrissa* sp. Lendenfeld 1903, encontrada en Djibouti, tabla 2.¹³ Morfológicamente las especies son similares, pero actualmente se están llevando a cabo estudios comparativos con el fin de establecer relaciones taxonómicas entre las cuatro diferentes especies.⁸

Tabla 2	
Identificación taxonómica	Sitio de recolección
<i>Jaspis</i> cf. <i>coriacea</i>	Islas Fiji, Islas Salomón, Papúa-Nueva Guinea, e Indonesia.
<i>Jaspis carteri</i>	Nueva Caledonia.
<i>Pachastrissa</i> sp.	Djibouti.
<i>Jaspis digonoxea</i>	Sudáfrica.
<i>Jaspis</i> sp.	Australia.

La obtención de las bengamidas a partir de las esponjas frescas requiere un procedimiento relativamente simple que se ejemplifica a continuación:⁹ las esponjas frescas de Jaspidae (13,7 kg peso húmedo) cortadas en pequeños trozos se sumergen en MeOH por 24 horas. Se deja decantar el disolvente y se concentra, dando 14,07 g de un crudo-como aceite viscoso. Una porción del crudo (~ 12 g) se reparte sucesivamente entre volúmenes iguales (500 ml) de MeOH acuoso (la composición se ajusta para obtener un sistema bifásico) y hexanos (4,5 g), CCl₄ (4,3 g), CH₂Cl₂ (2,7 g), y MeOH acuoso (0,4 g). Las fracciones en hexanos, CCl₄, y CH₂Cl₂, se concentran por separado y se purifican por cromatografía.

En cuanto a la biosíntesis de las bengamidas, Crews y colaboradores proponen una vía mixta cétido-amino ácido.⁸ Si observamos la estructura de las bengamidas, los grupos metilos terminales de la cadena polioxigenada pueden provenir de un amino ácido ramificado, como leucina; el anillo central puede provenir de L-lisina ciclada; y los cuatro carbonos iniciales en la cadena polioxigenada pueden constituir una subunidad de dicétido, figura 10. Este tipo de ruta biosintética mixta no es común, pero existe un paralelo interesante con la barbamida, aislada a partir de la cianobacteria marina *Lyngbya*

majuscula, que ha demostrado experimentalmente estar formada por tres amino ácidos y una unidad de acetato.^{14a,14b} Hasta la fecha esta hipótesis no ha sido probada. Por otro lado existía la sospecha inicial de que las bengamidas fueran productos simbióticos de las esponjas con microorganismos, ya que los grupos isopropilo terminales, producidos por ramificación terminal con el grupo metilo, son característicos de ácidos grasos bacterianos.⁹ Sin embargo, debido a que las bengamidas son producidas en general con altos rendimientos por los organismos mencionados en la tabla 2, se descartaría la posibilidad de que la biosíntesis dependa de la participación de microorganismos. A su vez existen reportes de caprolactamas aisladas a partir de los hongos *Periconia circinata*^{15a} y *Streptomyces griseus*.^{15b} Se han explorado exitosamente diversos especímenes de *J. cf. coriacea* con hongos que crecen en cultivos de agua salada, *Paecilomyces cf. javanica* como fuente de deoxinortricoharzina y dicetopiperazinas,^{16a} así como un hongo *Aspergillus* el cual produce clorocarólidos.^{16b} En esas condiciones no fueron detectados compuestos del tipo de las bengamidas en los extractos crudos de estos hongos.



Las bengamidas constituyen un grupo de compuestos naturales que muestran un amplio e interesante rango de actividad biológica, incluyendo propiedades antitumorales, antibióticas, y antihelmínticas.^{7,8}

En cuanto a las propiedades antihelmínticas, las bengamidas A, B, E, F, G, H, P, y Q son fuertemente activas *in vitro*. De este grupo fueron testeadas *in vivo* las bengamidas E y F, resultando inactiva la bengamida E, mientras que la bengamida F mostró actividad contra el cestodo *H. nana* pero no contra el nematodo *N. dubius*.⁸

Particularmente importante y atractivas son las propiedades antitumorales, las cuales han estimulado una intensa investigación, cubriendo aspectos biológicos y sintéticos.¹⁷ Las bengamidas A, B y P fueron sometidas al Programa de Desarrollo de Terapéuticos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI-DTP) de Estados Unidos-que consta de 60 líneas celulares para monitoreo-¹⁸ a los efectos de evaluar en mayor profundidad la actividad citotóxica.⁸ Un subconjunto de los datos obtenidos se muestra en la tabla 3.

Tabla 3			
Resultados de actividad citotóxica (<i>in vitro</i>) contra 7 líneas celulares (CI₅₀ µM).⁸			
Tipo de tumor	Bengamida A	Bengamida B	Bengamida P
NSCL			
A549	0,019	0,0019	0,69
HOP92	0,200	0,0068	5,6
NCI-H522	0,060	0,0063	3,1
Colon			
HCT 116	0,018	0,0024	0,73
HCT 15	0,260	0,130	2,80
COLO 205	0,018	0,025	0,30
CNS			
SNB 75	0,190	0,063	3,3
SNB 19	0,024	0,0086	5,4
Melanoma			
UACC 62	0,015	0,0052	2,5
LOX IMVI	0,023	0,0023	1,1
MALME-3M	0,180	0,022	6,0
Ovario			
OVCAR 3	0,010	0,010	4,0
OVCAR 8	0,007	0,0051	1,9
Renal			
UO 31	0,370	0,025	0,990
786-0	0,024	0,0035	0,940
Leucemia			
CCRF-CEM	0,027	0,0073	3,10
Promedio CI₅₀	0,046	0,011	2,70

Estos datos ilustran que hay diferentes sensibilidades de las líneas celulares individuales frente a las bengamidas. El nivel de actividad promedio (dado como CI₅₀) fue de 0,046 µM para bengamida A, 0,011 µM para la bengamida B, y 2,7 µM para la P. Como fue reportado previamente para la bengamida Z,¹² se observaron diferentes niveles de inhibición del crecimiento entre líneas celulares dentro de un tipo particular de tumor. El uso de algoritmos para analizar los datos *in vitro* sugirió que la actividad citotóxica de las bengamidas no está correlacionada con ninguna de las moléculas blanco reportadas, esto sugiere que la actividad se debe a inhibición a nivel de un nuevo blanco molecular.

Estudios realizados *in vitro* acerca de las propiedades anti-proliferativas de ocho bengamidas contra un tipo de cáncer de mama humano, reveló importantes relaciones estructura-actividad, tabla 4. De la comparación de los valores de CI_{50} se observa que la presencia y ubicación de la cadena de ácido graso marca diferencias en la potencia. Las bengamidas sustituidas en la posición 13 con ésteres de cadena larga (A, B, M, y O) son de 100 a 1000 veces más potentes que la bengamida Z (derivada de la hidroxilisina pero sin la cadena de ácido graso esterificando el OH del anillo) y que las bengamidas E, F, y P (derivadas de la lisina). La bengamida P esterificada con ácido mirístico en posición 5 es tan potente como su contraparte no esterificada (bengamida E). Finalmente, la *N*-metilación de la ϵ -caprolactama causa sólo pequeños cambios en la actividad. Las bengamidas aparecen como mezclas complejas, haciendo la purificación absoluta muy difícil o imposible. Es entonces esencial la evaluación conjunta de los productos naturales y los materiales obtenidos por síntesis, como forma de correlacionar los estudios de relación estructura-actividad en ambos casos. En la tabla 4, se registraron también los datos para las bengamidas B y O obtenidas por síntesis o semisíntesis, en cada caso no se observó una diferencia mayor de un factor de 10 en los valores de CI_{50} . Por lo tanto, los datos recogidos por la tabla 4 corroboran aún más el perfil anti-proliferativo de la serie de las bengamidas.

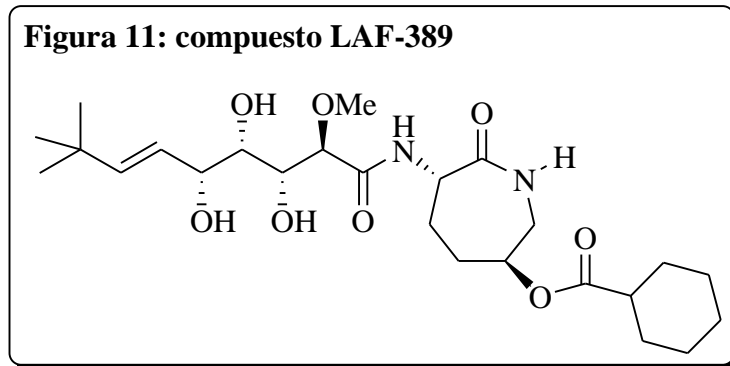
Tabla 4				
Actividad anti-proliferativa <i>in vitro</i> (CI_{50}, μM) de bengamidas seleccionadas contra células de cáncer de mama humano.⁸				
Bengamida	R ₁	R ₂	R ₃	CI ₅₀ , μM
A	OCO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	H	H	0,001
B	OCO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	CH ₃	H	0,012
M	OCO(CH ₂) ₁₁ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	0,0101
O	OCO(CH ₂) ₁₀ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	0,00029
Z	OH	CH ₃	H	2,9
E	H	H	H	3,3
F	H	CH ₃	H	2,9
P	H	H	CO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	1,2
B-s	OCO(CH ₂) ₁₂ CH ₃	CH ₃	H	0,0024
O-ss	OCO(CH ₂) ₁₀ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	0,0008

s: preparado por síntesis total; ss: preparado por semisíntesis.

Recientes investigaciones respecto al modo acción de las bengamidas,²⁰ revelan que pueden estar involucradas en la inhibición de metionina-aminopeptidasas (tipos 1 y 2, MetAp1 y MetAp2).²¹ Se ha propuesto que estas enzimas juegan un rol importante en la proliferación de células endoteliales y de otros tipos celulares sensibles, pudiendo servir como dianas para la identificación de nuevos inhibidores de angiogénesis. A diferencia de otros

inhibidores conocidos de MetAp2, como fumagillina u ovalicina,²² en los cuales la inhibición se debe a la formación de un enlace covalente entre el grupo amino de una histidina localizada en el sitio activo y el anillo de oxirano de estos compuestos; las bengamidas producen inhibición como resultado de múltiples interacciones altamente específicas. En particular, estas moléculas están unidas al sitio activo de la enzima a través de interacciones hidrofóbicas entre el grupo alquilo terminal de la olefina en el bolsillo P1, una interacción polar de la caprolactama en la región expuesta al solvente P2, y mediante coordinación del ión cobalto vía los hidroxilos en C-3, C-4, y C-5. Toda esta información, sin embargo, no permite afirmar que existe un efecto directo de la inhibición de MetAp en la regulación proteica, y en consecuencia, con las propiedades anti-proliferativas de las bengamidas.¹⁹ Estas observaciones biológicas se realizaron con un análogo de las bengamidas: LAF-389, figura 11.²³ Dicho compuesto es más soluble y posee una mejor biodisponibilidad que los productos naturales. LAF-389 fue desarrollado por Novartis en conjunto con el grupo de Crews (Universidad de California en Santa Cruz), en el marco de un programa para el desarrollo de derivados de la Bengamida B. En el año 2000 este compuesto entró en ensayos clínicos de Fase I, pero fue retirado a mediados del 2002.¹

Figura 11: compuesto LAF-389



2.3) Antecedentes sintéticos de bengamidas y derivados.

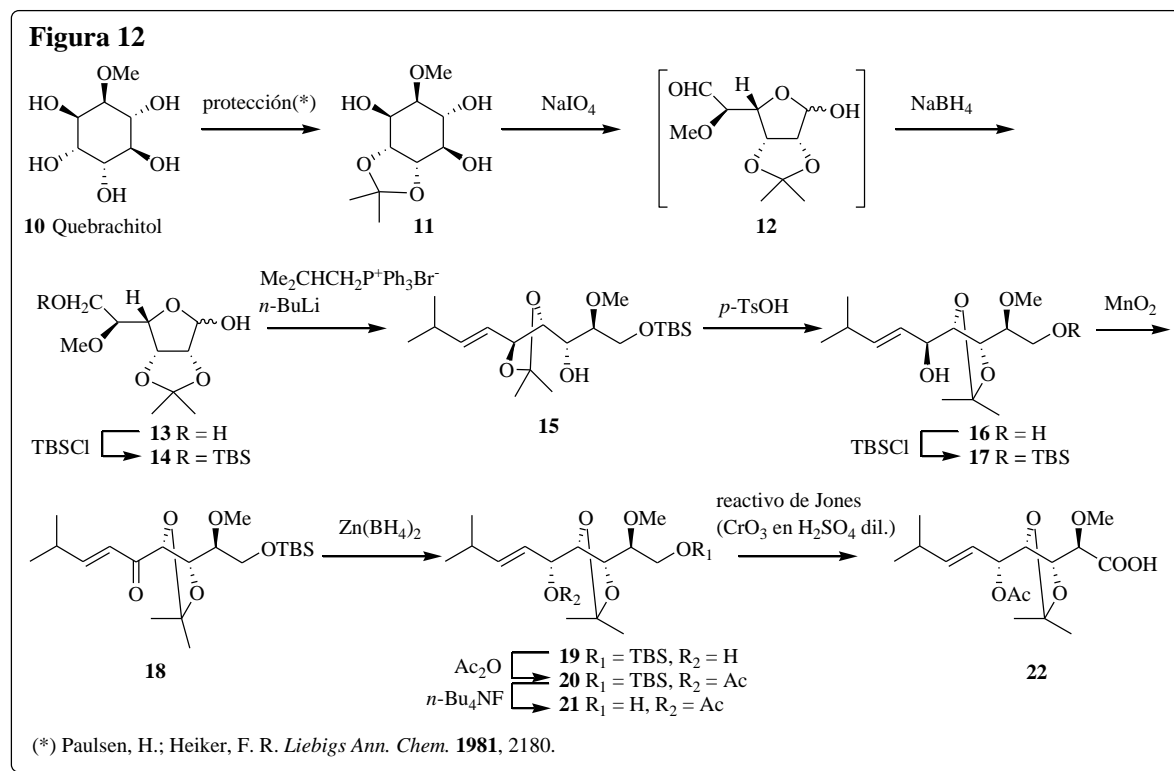
Las aproximaciones sintéticas realizadas hasta el momento son muy variadas. Se presentan ordenadas por grupo de investigación.

2.3.1) Ogawa et al.. Síntesis de Bengamida E, A y B.

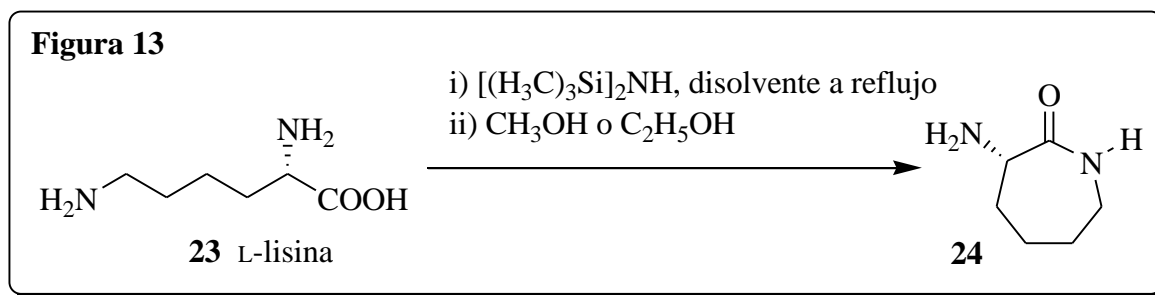
2.3.1.1) Síntesis de Bengamida E.

En 1991, el grupo del profesor Seiichiro Ogawa reportó la primer síntesis total de una bengamida, Bengamida E, que tuvo su importancia ya que confirmó mediante síntesis la estereoquímica absoluta asignada a la cadena polioxigenada.²⁴

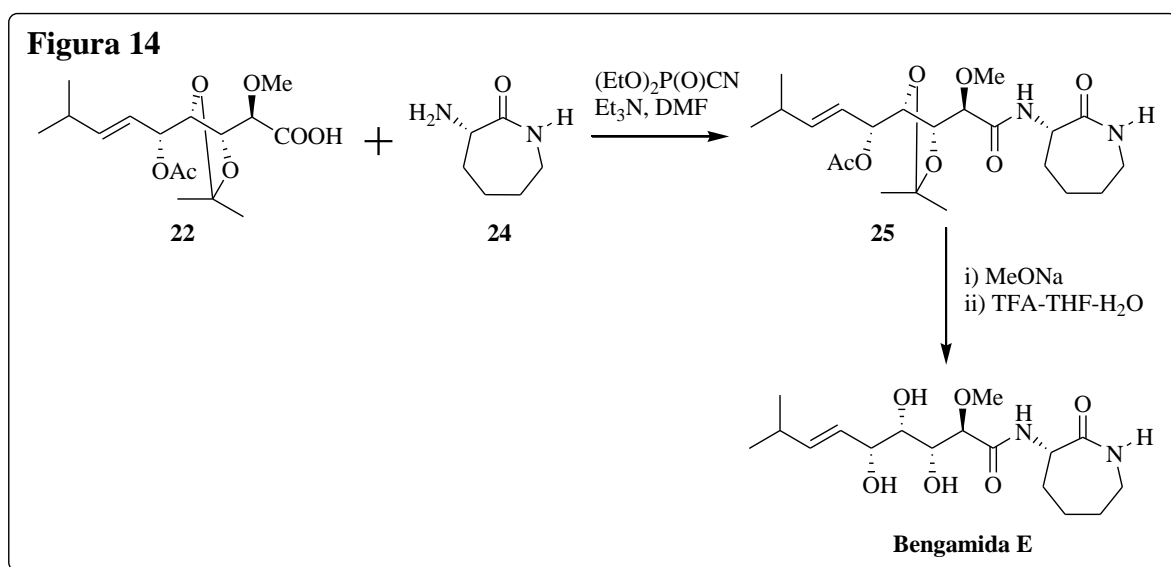
Su plan sintético estuvo basado en la utilización de un ciclitol ópticamente activo, el L-quebrachitol **10**, como sintón de partida para la síntesis de la cadena lateral polioxigenada, figura 12. Es de destacar, en primer lugar, la formación del doble enlace *E* del compuesto **15** mediante una reacción de Wittig, en la que luego de probar distintas condiciones se llegó a que usando *n*-BuLi y benceno se generaba el compuesto deseado **15** (76%) junto con algo del isómero *Z* (14%). En segundo lugar, fue necesario la inversión de la configuración en C-5 del compuesto **17**, inicialmente se probaron las condiciones de Mitsunobu, las que resultaron en la recuperación del material de partida. Optaron luego por el uso de procedimientos de oxidación-reducción, con MnO₂ como oxidante y Zn(BH₄)₂ como reductor, obteniendo de esa forma el alcohol invertido **19**.



El anillo central se obtuvo a partir de L-lisina **23** a partir de un método ya conocido en la literatura, figura 13.²⁵



Una vez sintetizados los compuestos **22** y **24**, se realizó una reacción de condensación bajo las condiciones del protocolo de Shioiri $[(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CN}, \text{Et}_3\text{N}, \text{DMF}, 0^\circ\text{C}]$, figura 14.



2.3.1.2) Síntesis de Bengamida A.

En 1992, Ogawa reporta la síntesis de la Bengamida A, la cual determinó la estructura absoluta del producto natural, ya que también confirmó la estructura del anillo central.²⁶

La estrategia sintética consistió en la síntesis del anillo central correspondiente y la posterior condensación con misma cadena lateral usada para la síntesis de la Bengamida E.

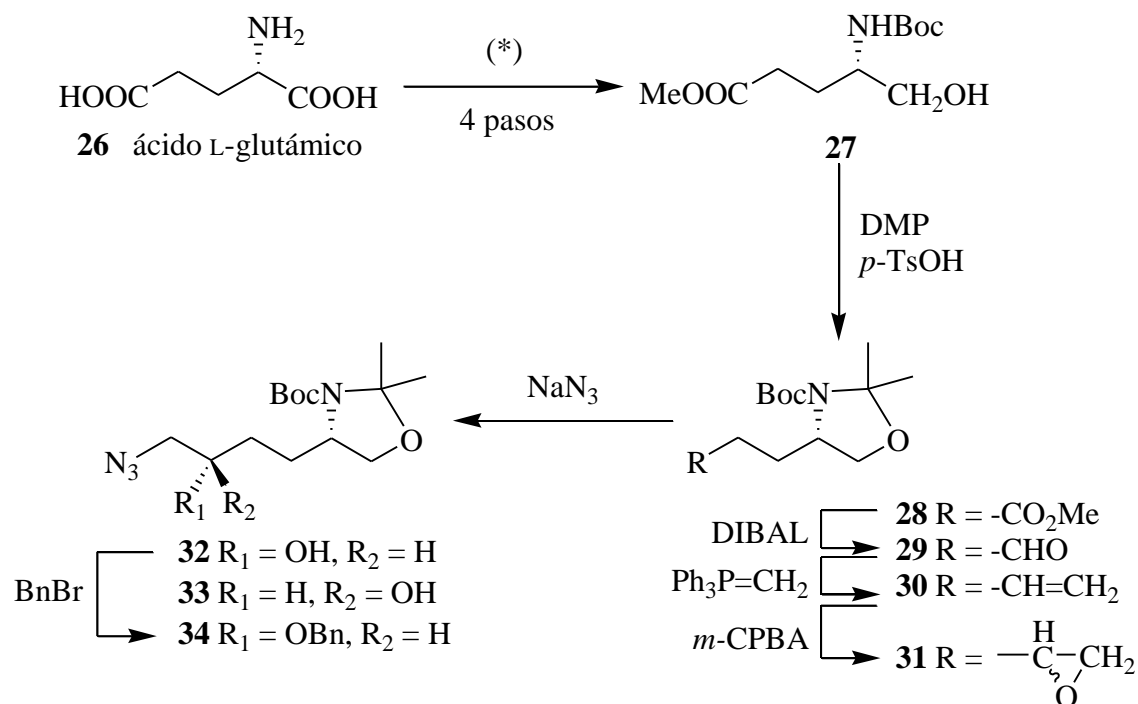
Para la obtención del anillo central de la Bengamida A se usó de ácido L-glutámico **26** como sintón de partida, figura 15. Cabe destacar que la epoxidación de **30** genera una mezcla inseparable de diastereómeros **31**. El tratamiento de dicha mezcla con azida de sodio y posterior separación da como resultado **32** y **33** en proporción (1:1), figura 15.

La hidrogenólisis de **37** en presencia de Ni-Raney reduce la azida a la amina correspondiente y a su vez se produce la ciclación espontánea del compuesto, dando la ϵ -caprolactama **38**, figura 16.

La condensación de **40** con la cadena lateral oxigenada se realiza en las condiciones de Shioiri para dar **41**, figura 17. Posteriormente se desprotege el hidroxilo acetilado, se esterifica el hidroxilo del anillo con ácido mirístico (también se obtiene algo de la

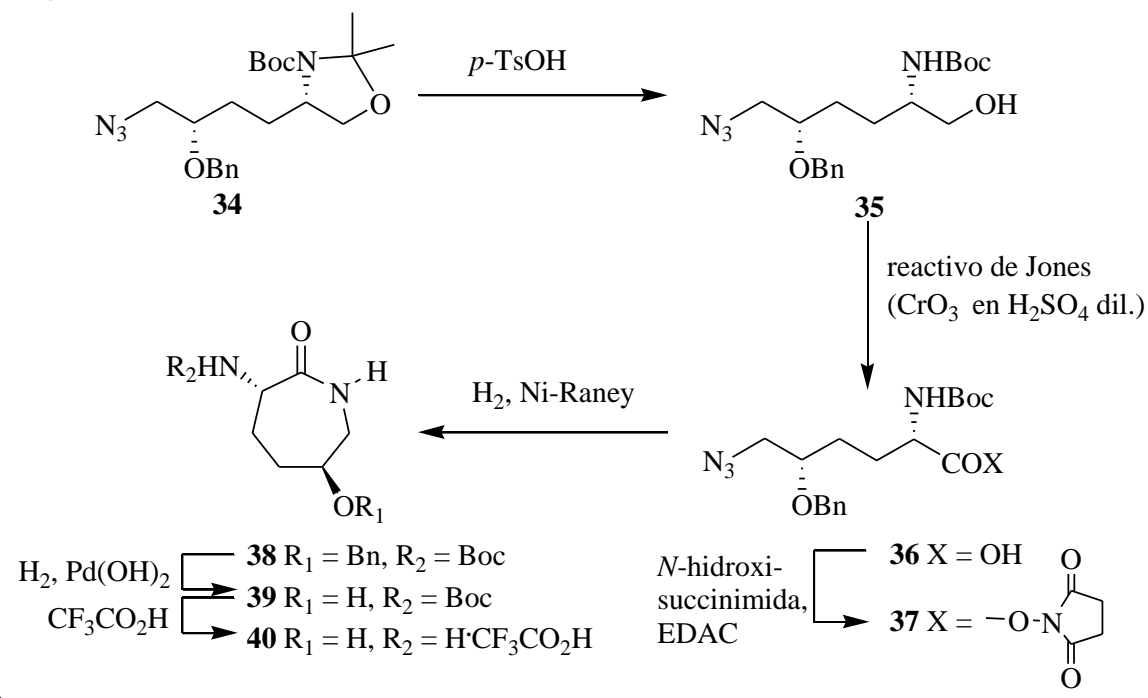
esterificación en el OH de la cadena lateral) y finalmente se desprotege el acetónido obteniéndose la Bengamida A, figura 14.

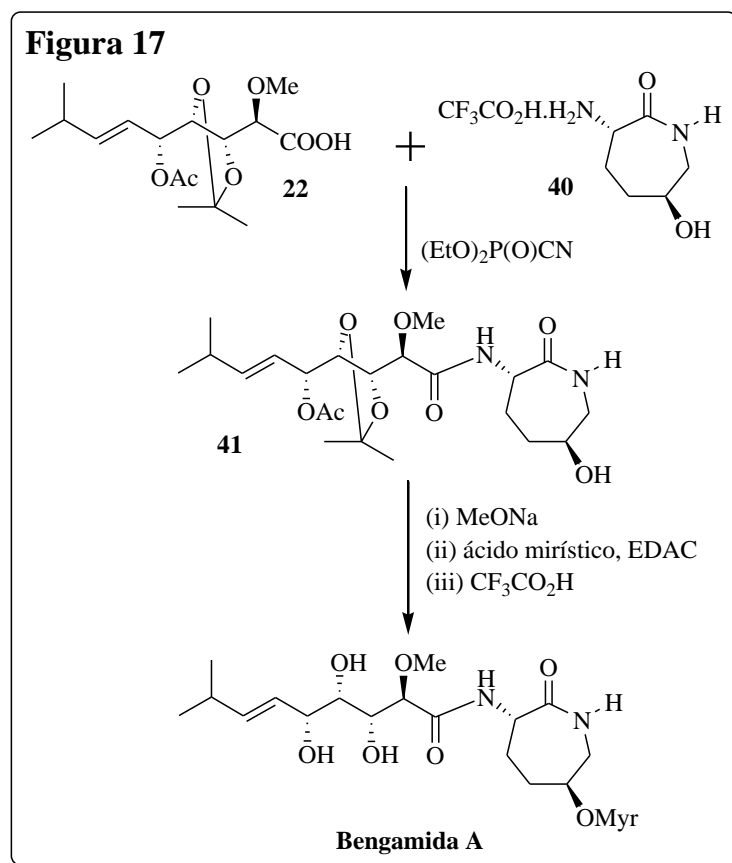
Figura 15



(*) Shimamoto, K.; Ishida, M.; Shinozaki, H.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4167.

Figura 16





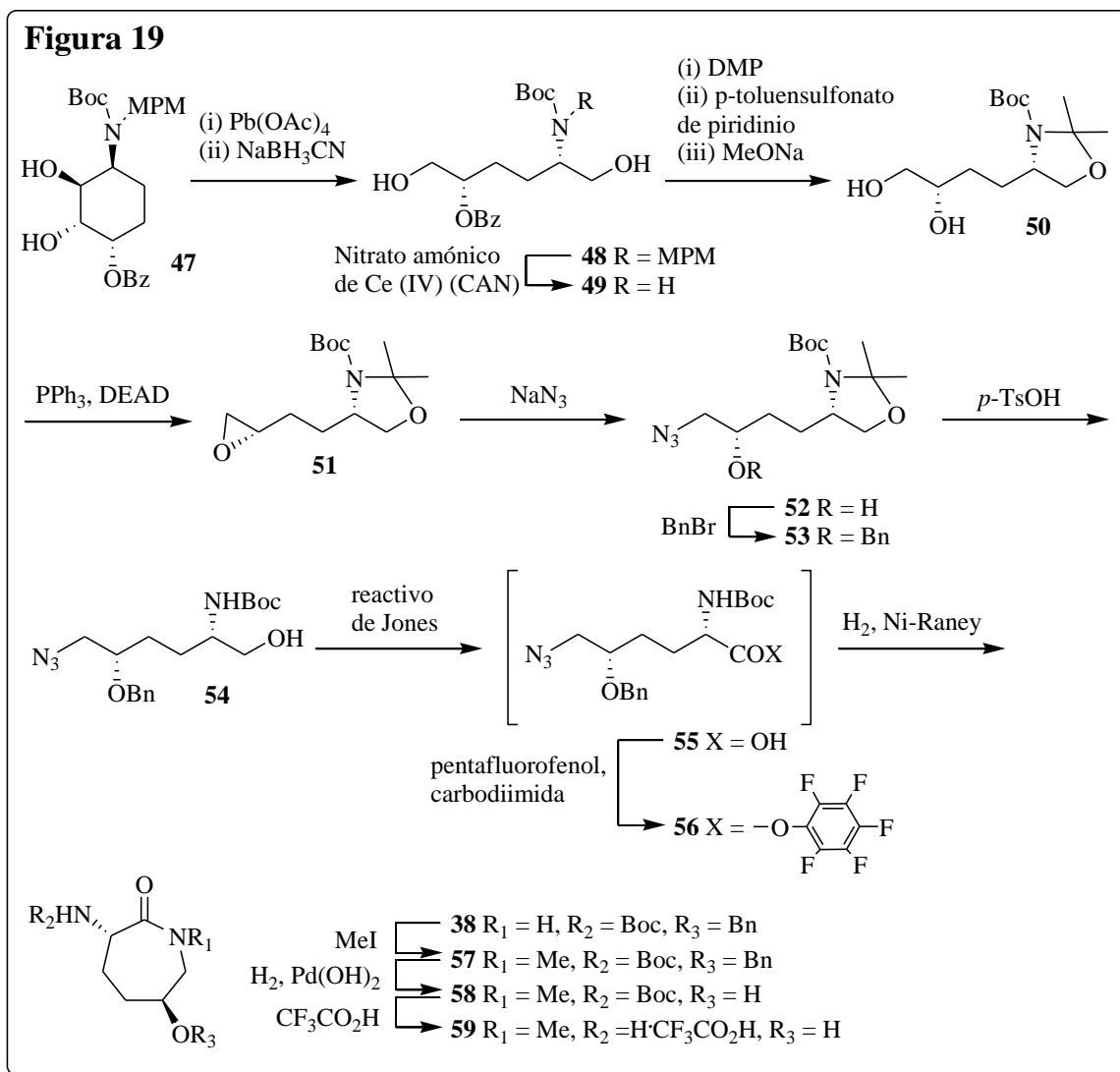
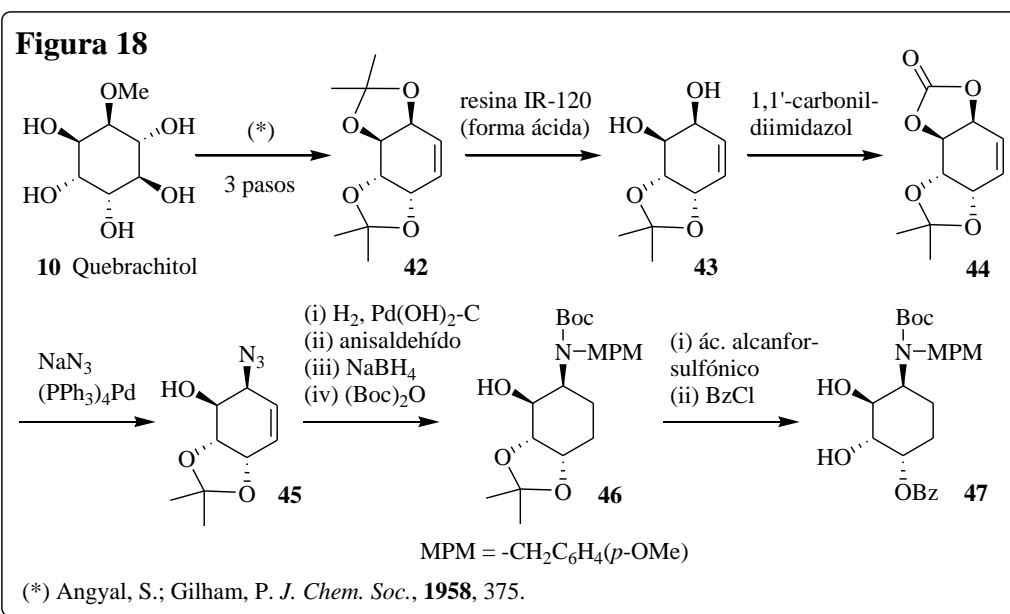
2.3.1.3) Síntesis de Bengamida B.

En 1994, el grupo publicó la síntesis de la Bengamida B, cuya principal característica es que tanto la cadena lateral oxigenada como el anillo central de la Bengamida B se obtuvieron a partir del mismo sintón de partida, el L-quebrachitol **10**.²⁷

La secuencia de reacciones que llevan a la síntesis del anillo central se muestran en las figuras 18 y 19. Lo más destacado de esta ruta es el uso de un catalizador de Pd para introducir la función azida en **44**, figura 18. De los catalizadores probados por los autores, el uso de $Pd(PPh_3)_4$ en una mezcla THF- H_2O fue el que dió mejores resultados. El uso de otros compuestos de Pd ($Pd_2(dba)_3CHCl_3$ o $Pd(PPh_3)_4-2dppb$) u otros disolventes (DMF, acetonitrilo o éter) reducían drásticamente el rendimiento de la reacción. El uso del catalizador de Pd hace que la síntesis sea regio- y estereoselectiva, a diferencia de la ruta que usa ácido glutámico como compuesto de partida.

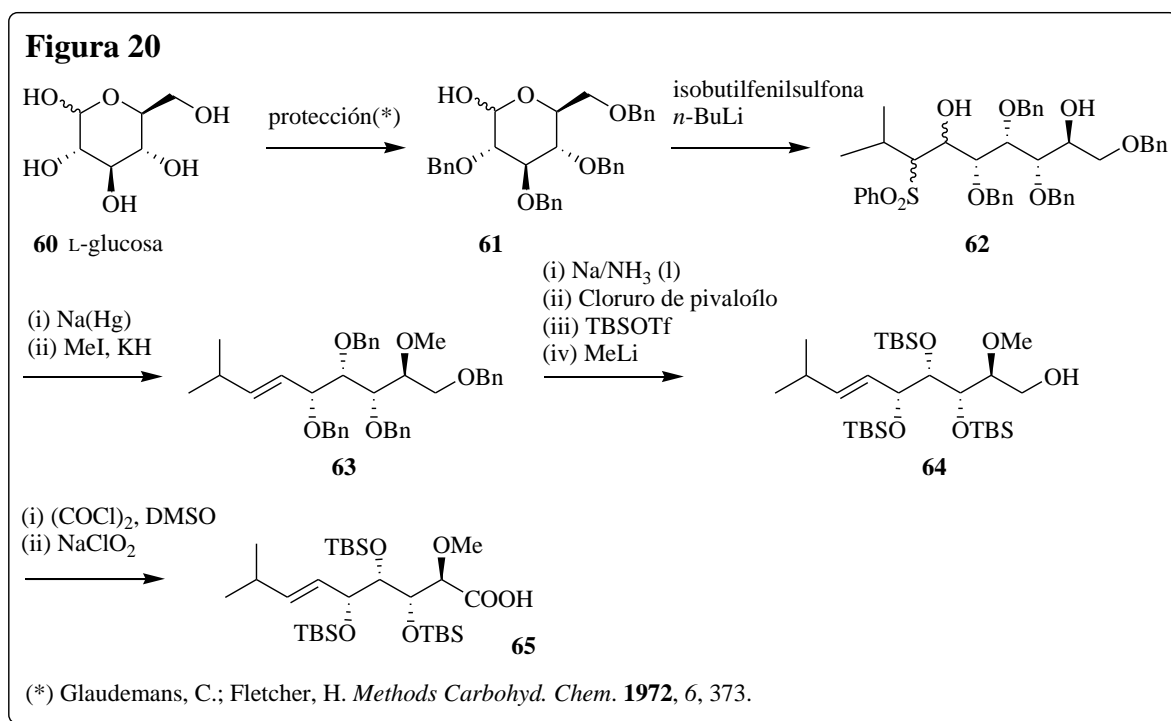
Es interesante notar que la síntesis del anillo central usando como sintón de partida el L-quebrachitol implica prácticamente 10 pasos más que usando glutámico (comentado arriba). Por lo tanto, a pesar que resulta muy ventajoso realizar la síntesis de un producto natural complejo a partir de una sola molécula simple como el quebrachitol, la menor eficiencia sintética -medida en el número de pasos a realizar respecto a usar un segundo sintón- hace que la propuesta no resulte tan atractiva.

Una vez obtenida la ϵ -caprolactama **59**, la secuencia de reacciones que lleva a la obtención de la Bengamida B es similar a la descrita anteriormente, figura 17.

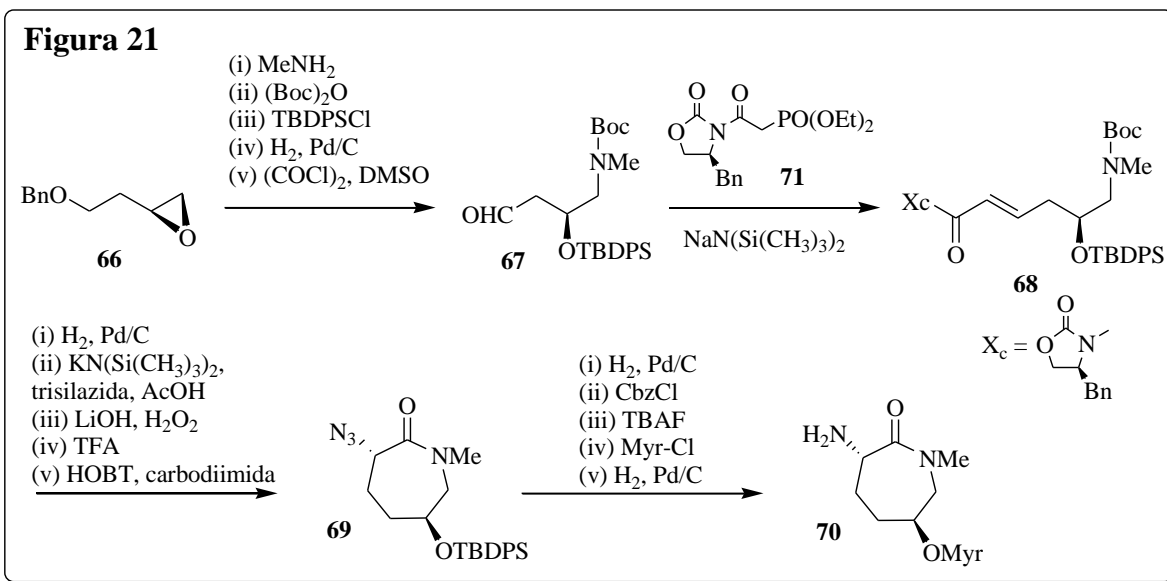


2.3.2) Broka et al.. Síntesis de Bengamida B y E.

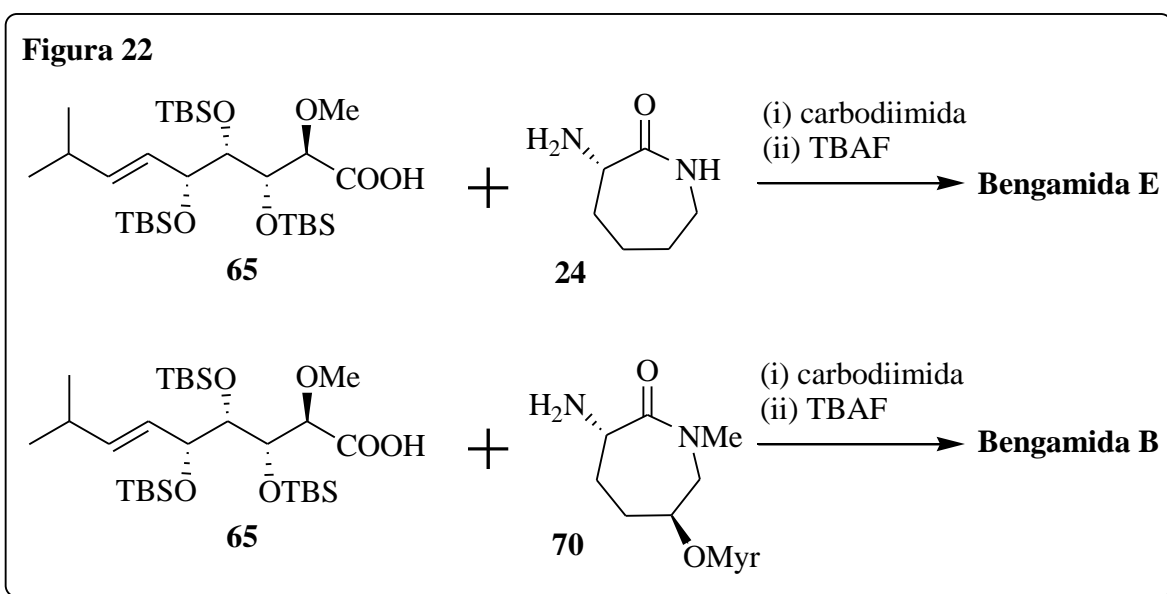
En 1991, el grupo encabezado por Broka publicó la síntesis de las Bengamidas B y E.²⁸ En primer lugar llevaron a cabo la obtención de la cadena polioxigenada compartida por ambas bengamidas, usando como sintón de partida L-glucosa **60**, figura 20. Es interesante comentar que la generación de la olefina con la configuración *E*, presente en **63**, se realizó mediante el uso del protocolo de Julia. Éste se realiza a partir de la reacción de **61** con la base conjugada de la isobutilfenilsulfona dando la mezcla de diasterómeros **62**. Posterior tratamiento con Na(Hg) resulta en la formación de la *E*-olefina deseada **63**. En este caso, no fue necesario acetilar el hidroxilo vecino como paso previo a la desulfonilación. Los autores agregan que antes de utilizar este método, probaron varias condiciones de Wittig, pero la reacción de los iluros de fósforo con **61** producía principalmente el isómero *Z*.



La ϵ -caprolactama **24** para la síntesis de la Bengamida E (figura 22) fue adquirida comercialmente. Sin embargo la correspondiente a la Bengamida B no se comercializa, por lo que desarrollaron una metodología sintética que se muestra en la figura 21. Es de destacar que el compuesto **68** se forma a partir de la reacción del aldehído **67** con el fosfonato **71**. Éste representa el primer ejemplo de uso de este fosfonato, incorporando uno de los auxiliares quirales de Evans. A su vez es importante notar que todos los pasos que llevan a **70** se realizan sin pérdida de la integridad estereoquímica en el centro adyacente al carbonilo.



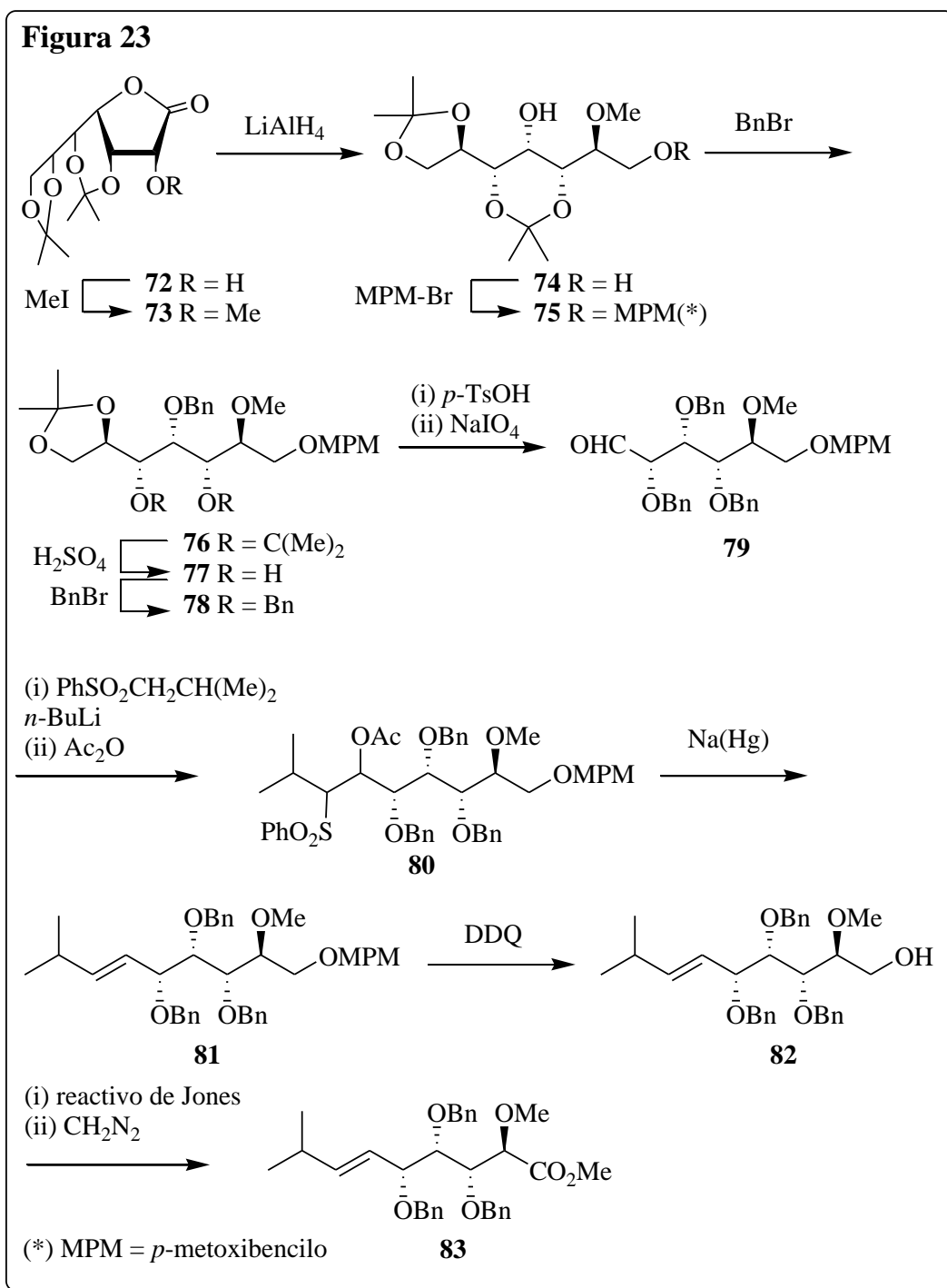
El acoplamiento de la cadena lateral **65** con el anillo central, **24** o **70**, se realiza utilizando una carbodiimida, y la posterior eliminación de los grupos protectores genera la Bengamida E y B respectivamente, figura 22.



2.3.3) Gurjar et al. Aproximación a la síntesis de la cadena lateral oxigenada.

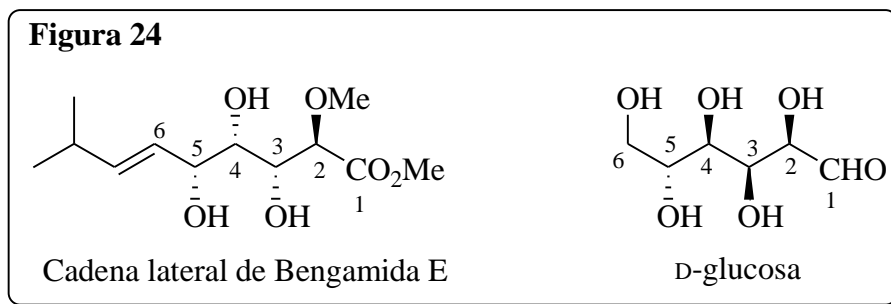
En 1991, Gurjar y colaboradores describieron la primer aproximación hacia la cadena lateral oxigenada de 10 carbonos, partiendo de la γ -lactona del ácido- α -D-glucoheptónico **72**, figura 23.²⁹

El paso crítico en la secuencia fue la elaboración de la *E*-olefina de **81**. Los autores eligieron como la ruta más confiable, el uso de la olefinación de Julia, que implica la eliminación estereocontrolada de una acetoxisulfona con amalgama de sodio, figura 23.

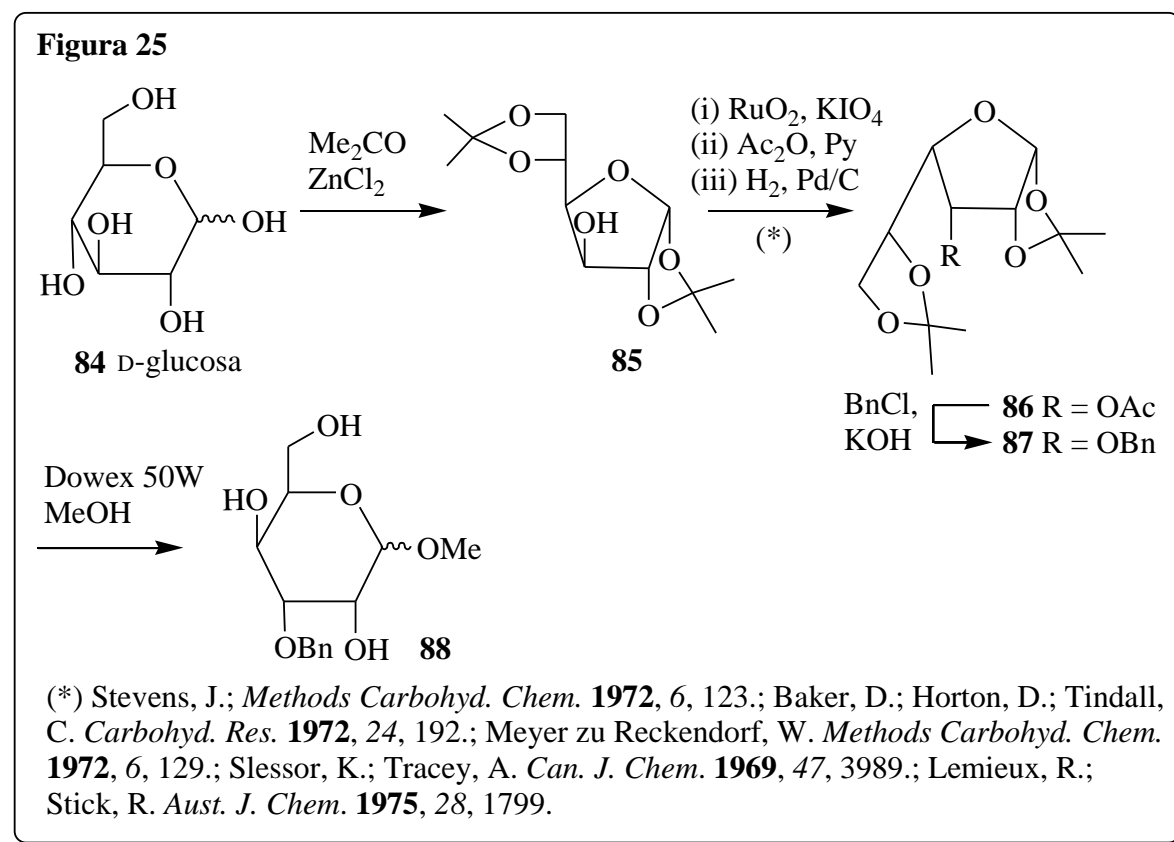


2.3.4) Ohruí et al.. Síntesis de Bengamida E.

En 1992, el profesor Hiroshi Ohruí y colaboradores publicaron una síntesis alternativa de la Bengamida E usando como sintón de partida D-glucosa **84**. Su plan sintético consistió en utilizar todo el esqueleto carbonado de la D-glucosa para la preparación de la cadena lateral oxigenada, figura 24.³⁰

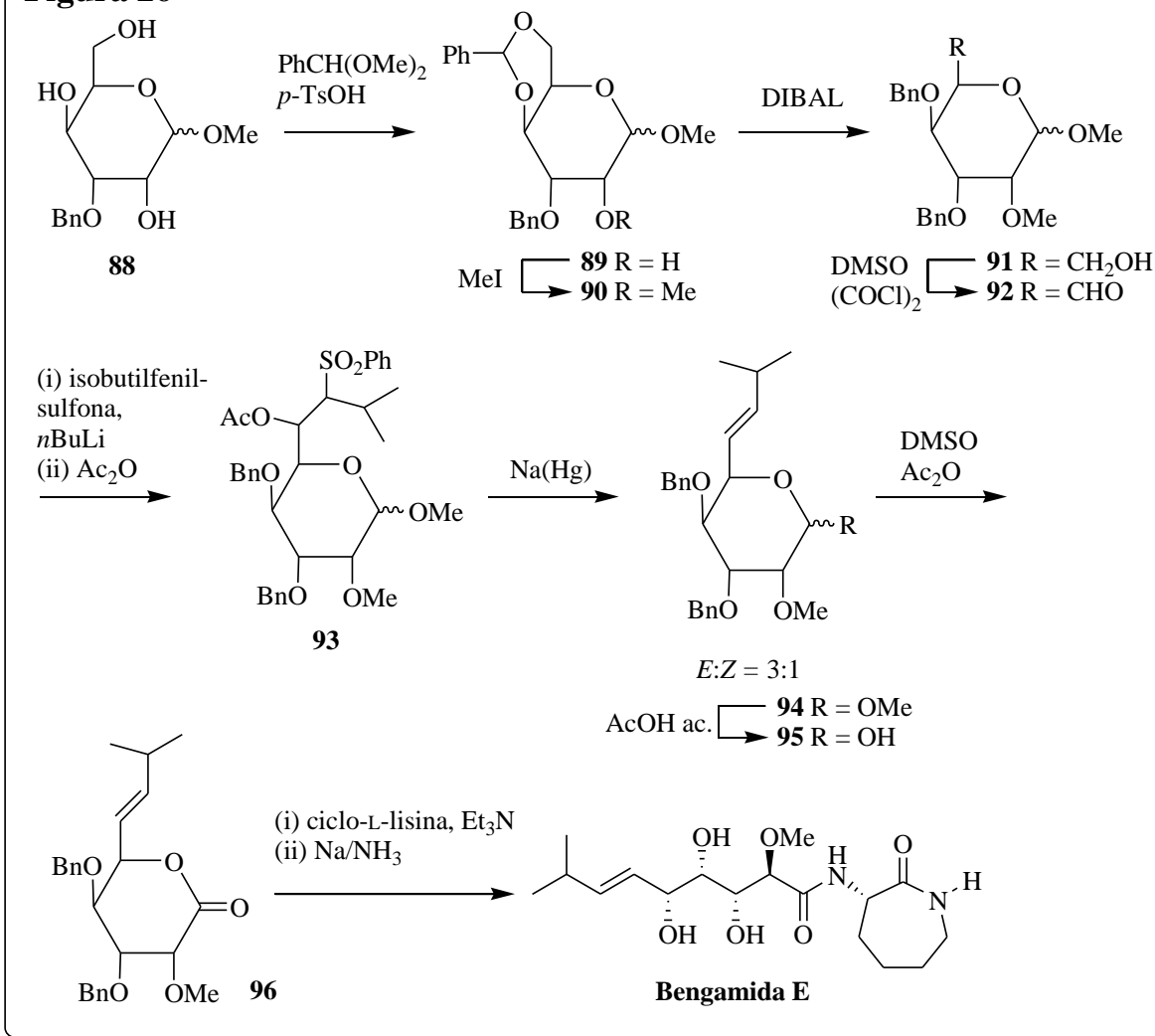


Como se observa en la figura 24, es necesario realizar la inversión de la configuración en los C-3 y C-4 de la D-glucosa. Esto lo realizaron según un procedimiento anteriormente descrito en la literatura (4 pasos, 50% rendimiento desde glucosa), para dar **86**; posteriores reacciones de protección-desprotección generan el derivado bencilado **88**, figura 25.



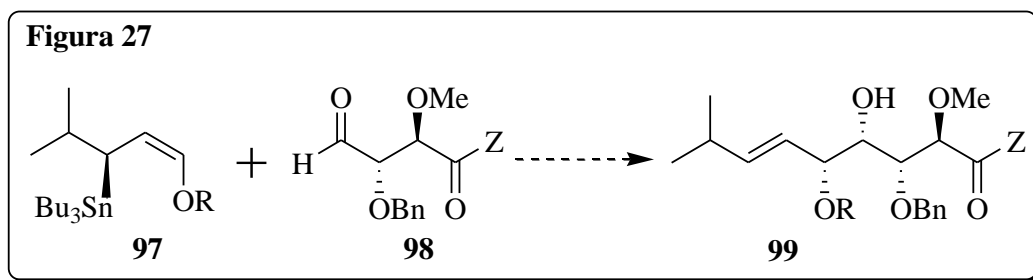
Nuevamente el paso crítico de la secuencia resulta la formación del doble enlace con isomería *E*. La olefinación de Wittig sobre el aldehído **92** con $\text{Me}_2\text{CHCH}=\text{PPh}_3$ en distintas condiciones (incluido el método de Wittig-Schlosser, que genera predominantemente el isómero *E*) produjo exclusivamente el isómero *Z*. Por lo tanto dirigieron su atención hacia la utilización del protocolo de Julia. De esta forma condensaron isobutilfenilsulfona con **92** y luego acetilaron, lo que generó una mezcla de dos diastéromos **93**. El tratamiento de la mezcla con $\text{Na}(\text{Hg})$ dio una mezcla de las olefinas *E* y *Z*, **94**, en relación 3:1, figura 26. Una vez obtenida la lactona **96** por oxidación, se procedió a la condensación con ciclo-L-lisina en THF en presencia de trietilamina, y un posterior paso de desprotección de los grupos bencilo, mediante reducción de Birch (Na/NH_3) generó la Bengamida *E*, figura 26.

Figura 26

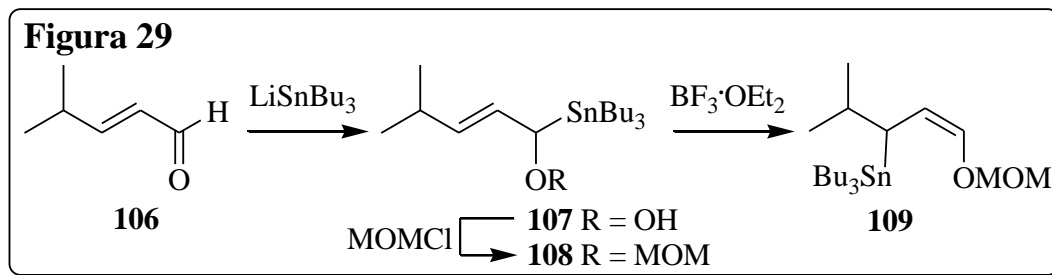
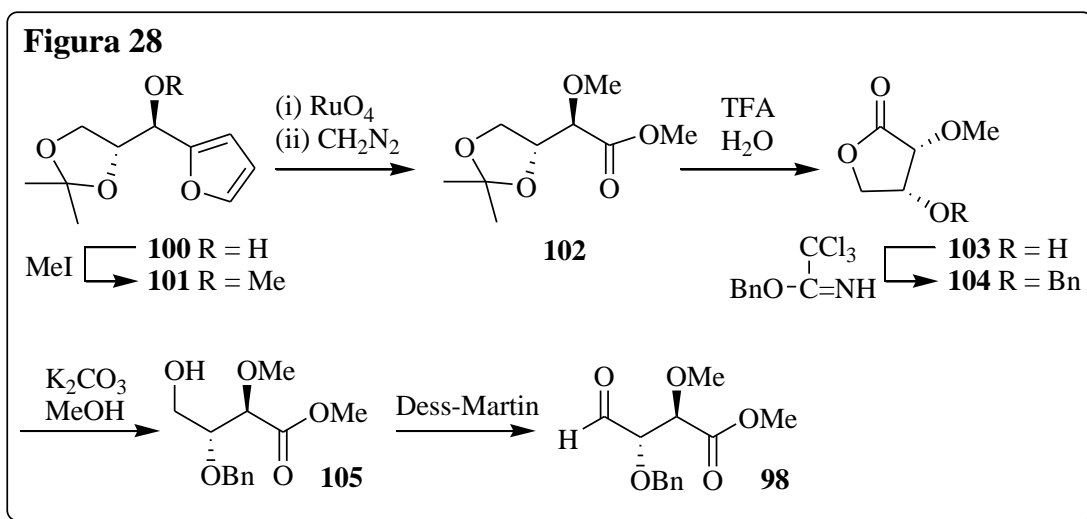


2.3.5) Marshall et al.. Síntesis de Bengamida E.

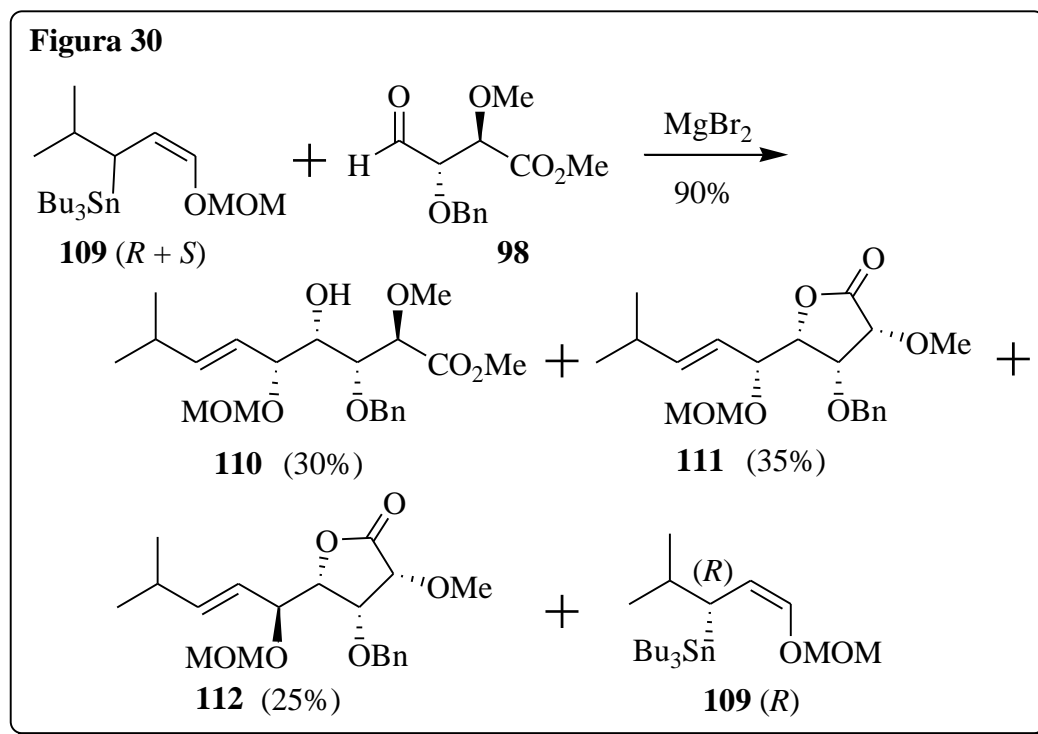
Marshall y colaboradores publicaron en 1993, una nueva síntesis de la Bengamida E en la cual la cadena lateral polioxygenada no provenía de carbohidratos o ciclitoles como fuente de los cuatro centros quirales.³¹ En cambio, su aproximación a la síntesis de la cadena lateral se basó en el uso de γ -alcoxi alil estannanos quirales **97**, figura 27. Este plan resultaba atrayente, ya que permitía la introducción directa del doble enlace terminal *E*, un paso crítico y de difícil resolución en las aproximaciones realizadas hasta ese momento.



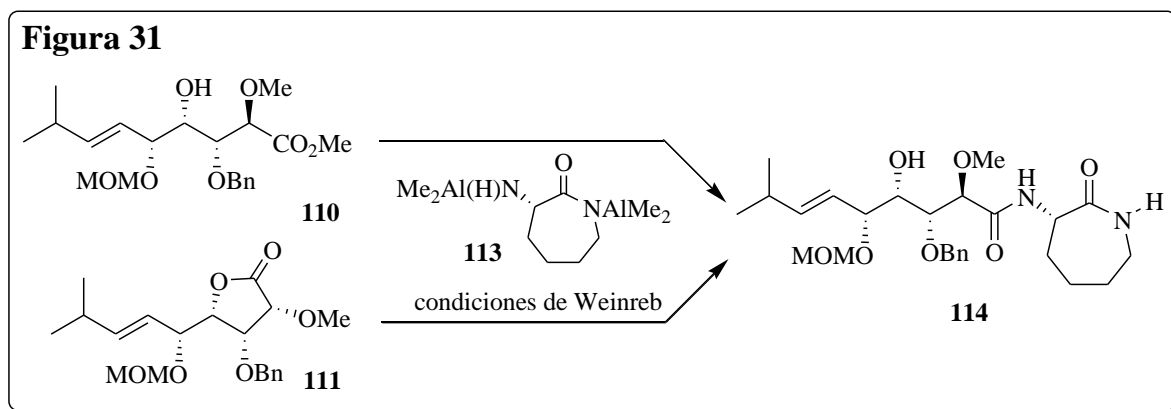
El aldehído **98** (un derivado del ác. tartárico) se obtuvo en ocho pasos a partir del compuesto **100**, el cual se obtiene por condensación de gliceraldehído y furano, figura 28. El alil estannano se obtuvo mediante la adición de Bu_3SnLi al aldehído α,β -insaturado **106** y protección del hidroxilo formado con MOM, figura 29. El posterior tratamiento con BF_3 produce la isomerización al γ -alcoxi alil estannano **109**.



Basado en experiencias anteriores con α -alcoxi aldehídos, Marshall esperaba que el aldehído **98** reaccionara preferentemente con el enantiómero *S* del estannano **109** en presencia de $MgBr_2$ (adición controlada por quelato), figura 30. Se esperaba que la enantiodiferenciación de la reacción fuera suficiente como para usar la mezcla racémica de **109**, evitando la necesidad de sintetizar el enantiómero *S*. De la reacción se aislaron tres productos: **110** y **111**, (65%) derivados del isómero *S*, y la lactona **112** derivada del isómero *R*, figura 30.

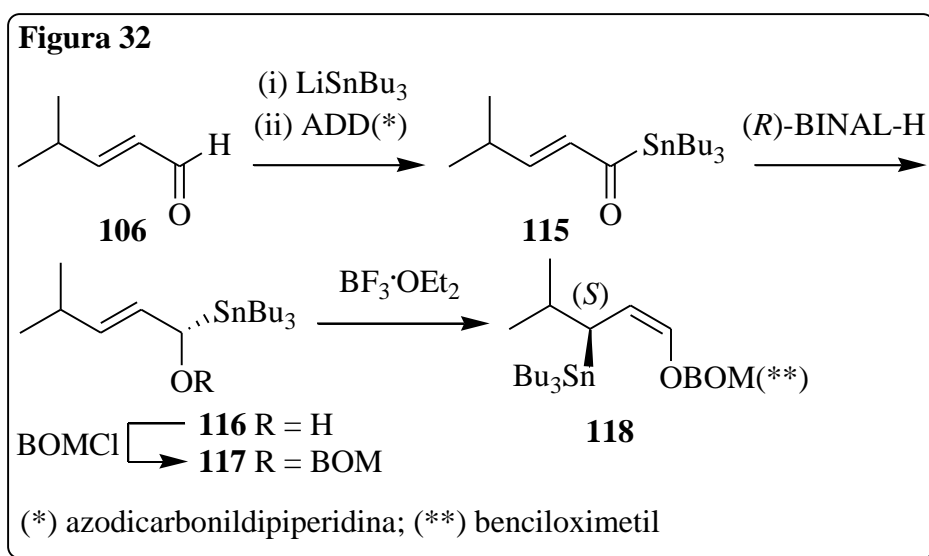


Tanto el éster **110** como la lactona **111**, o la mezcla de ambos, sufren aminólisis con la (*S*)-2-aminocaprolactama **113**, mediante el protocolo de Weinreb, para dar el derivado protegido de la Bengamida E, figura 31.

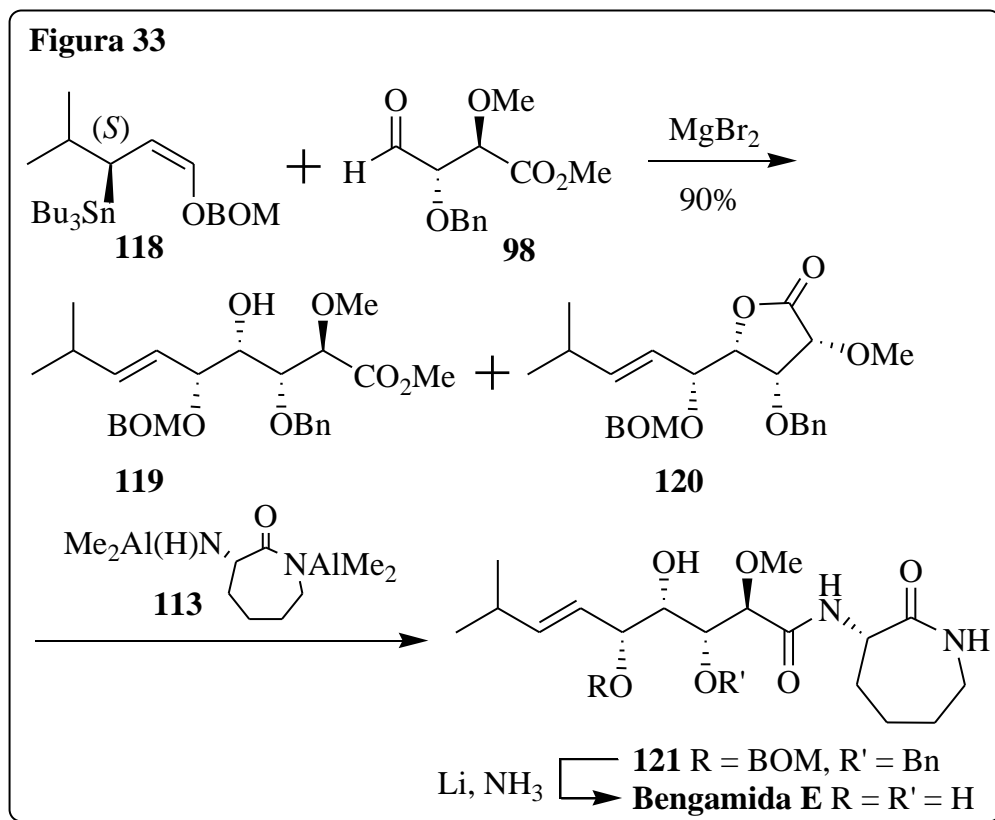


En virtud de la relativamente pobre enantioselectión de la mezcla racémica de **109**, Marshall decidió mejorar el rendimiento mediante el uso del estannano quiral *S*. La

preparación de dicho compuesto se esquematiza a continuación, figura 32. La elección del grupo protector benciloximetil se realizó a los efectos de simplificar el protocolo de desprotección final.



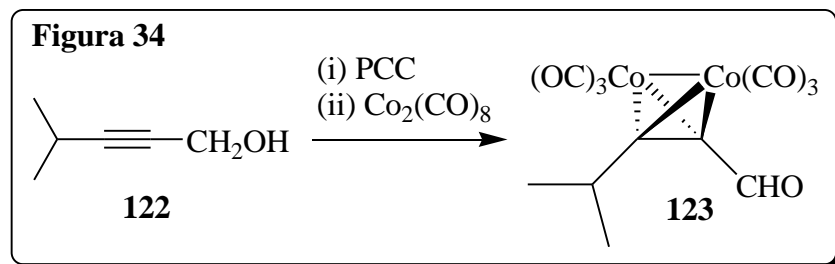
La adición del estannano *S* **118** al aldehído **98**, como ya se describió, produjo una mezcla 1:1 del hidroxiéster **119** y de la lactona **120**. La aminólisis posterior con (*S*)-2-aminocaprolactama **113** seguida por desbencilación, generó la Bengamida E con alto rendimiento global, figura 33.



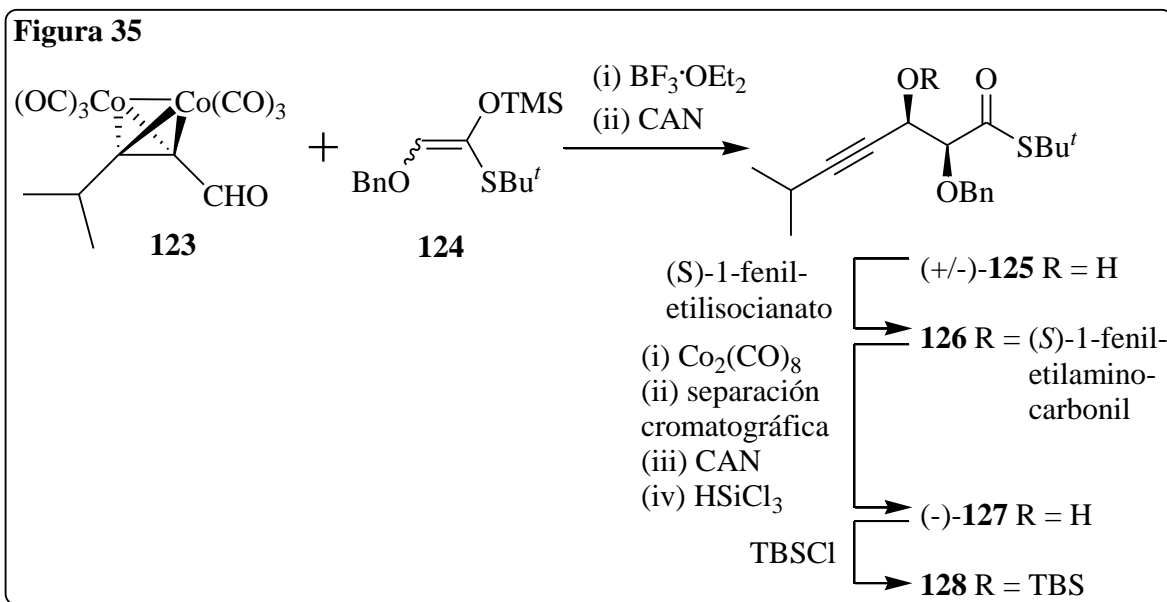
2.3.6) Mukai et al.. Síntesis de Bengamida E.

2.3.6.1) Síntesis de Bengamida E.

El grupo de investigación encabezado por Chisato Mukai publicó en 1994 una síntesis de la Bengamida E partiendo de un complejo de cobalto con 4-metil-2-pentinal, **123**.³² Dicho sintón de partida es preparado oxidando en primer lugar el 4-metil-2-pent-1-ol, **122**, al correspondiente aldehído, seguido por una reacción de complejación con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, figura 34.

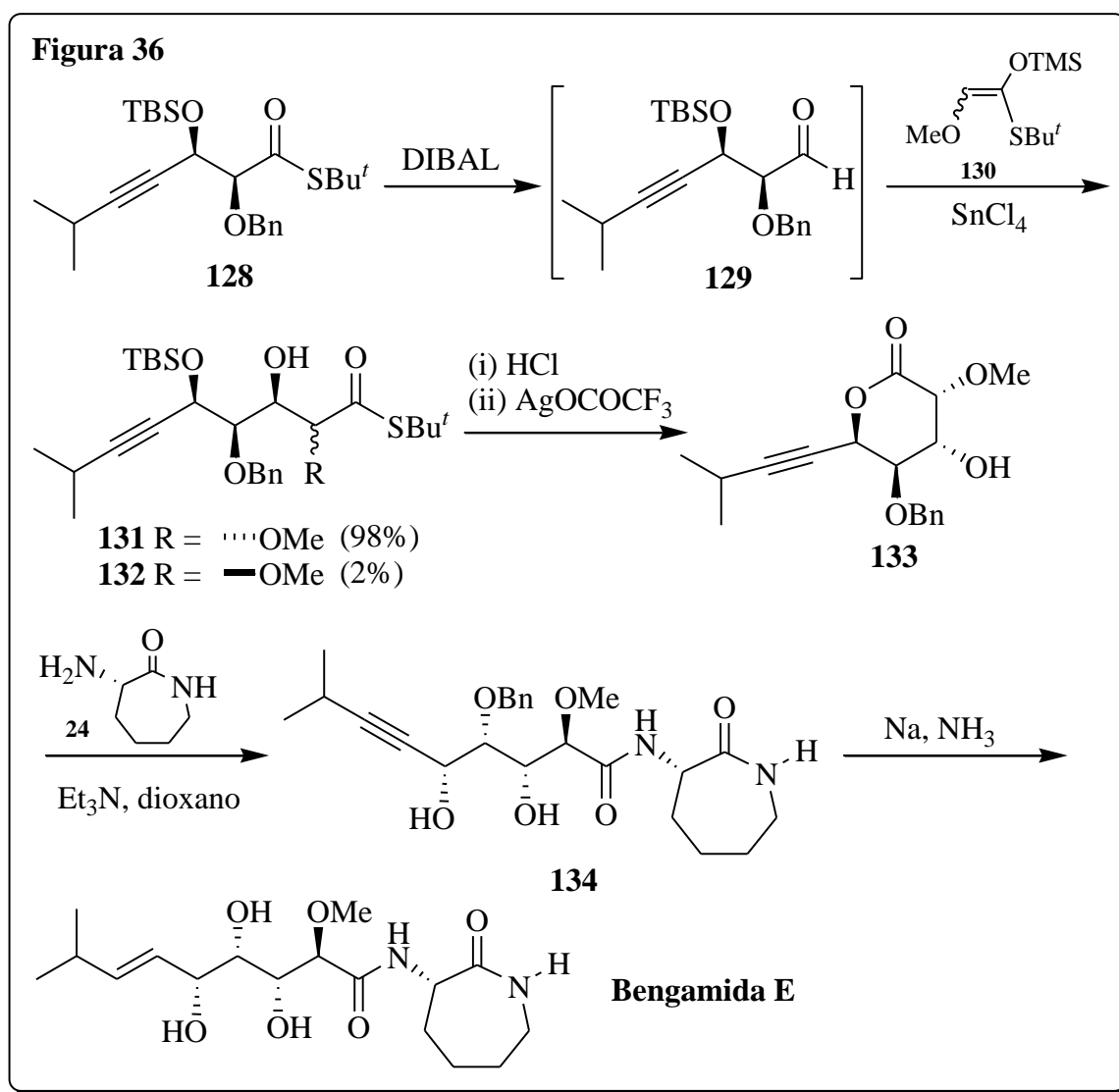


La elección de estos complejos de cobalto se debe a que demostraron ser excelentes sustratos para lograr selectividad *syn* en reacciones aldólicas con *O,S*-acetales de *O*-silyl cetenas del tipo **124**, figura 35. De esta manera el complejo de cobalto se hace reaccionar con **124**, formándose el producto de adición aldólica *syn* **125**, como mezcla racémica. La resolución óptica de **125** se lleva a cabo fácilmente en las condiciones indicadas, obteniéndose un compuesto con dos centros quirales con la configuración adecuada, **127**, figura 35.



Los restantes dos centros estereogénicos se generaron a partir de una nueva reacción aldólica, bajo condiciones controladas por quelato, mediante el uso de estanolato preparado *in situ* a partir de **130** y cloruro de Sn(IV). Los pasos posteriores implicaron la lactonización de **131** y el acoplamiento con el derivado cíclico de la lisina, **24**, para dar **134**.

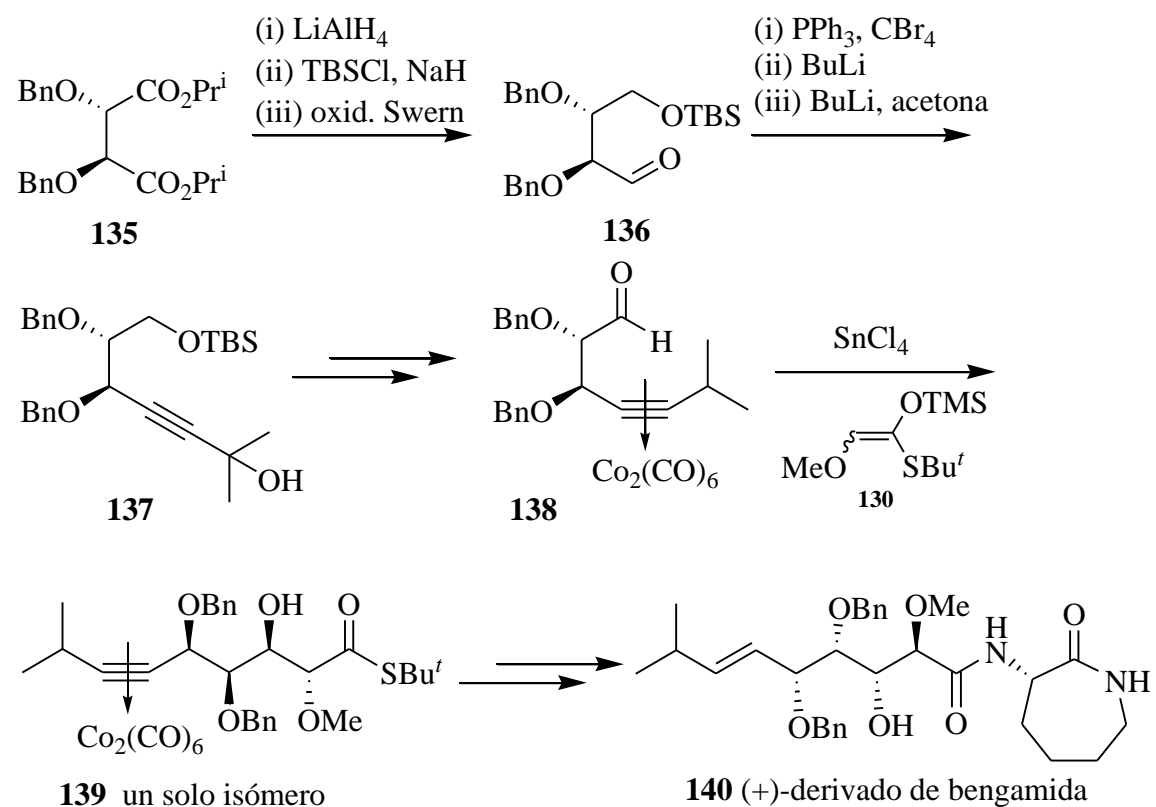
La reducción de Birch (Na/NH₃) sobre **134** efectúa la desprotección del grupo bencilo, así como la reducción estereoespecífica del triple enlace para generar la Bengamida E, figura 36.



2.3.6.2) Síntesis alternativa de la cadena lateral.

En 1995, el grupo presentó una ruta alternativa para la obtención de la cadena polioxigenada de bengamidas. Esta molécula se sintetizó vía una reacción aldólica promovida por un ácido de Lewis, partiendo del derivado dibencilado del D-tartrato de isopropilo, **135**, figura 37. La reacción entre el silil enol éter **130** y el aldehído **138** procede en forma altamente estereoselectiva, resultando en sólo un diastereómero del tioéster **139**. La precomplejación de la función acetileno Co₂(CO)₈ mejoró en gran medida la estereoselectividad de esta reacción. La síntesis total se completó por la formación de la amida con (*S*)-3-aminoazepan-2-ona, **24**, y reducción del alquino a la olefina trans **140**, figura 37.³²

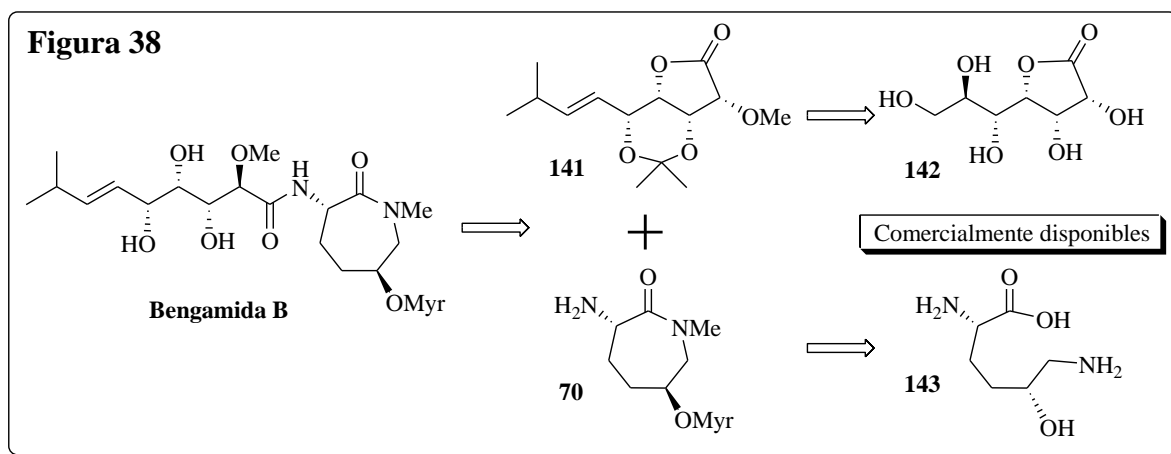
Figura 37



2.3.7) Kinder, Wattanasin, Versace et al.. Síntesis de Bengamida B y E.

El principal objetivo que se habían trazado Kinder y sus colaboradores, era la obtención de un protocolo sintético capaz de generar cantidades en gramos de bengamidas.³³ Esto era debido a que este grupo investigaba las propiedades antitumorales y necesitaban disponer de una fuente continua de estas estructuras. La extracción a partir de las esponjas no era una opción práctica, y según los autores, las metodologías sintéticas hasta ese momento eran muy largas (entre 15 y 30 pasos) resultando inconvenientes para la preparación en la escala deseada.

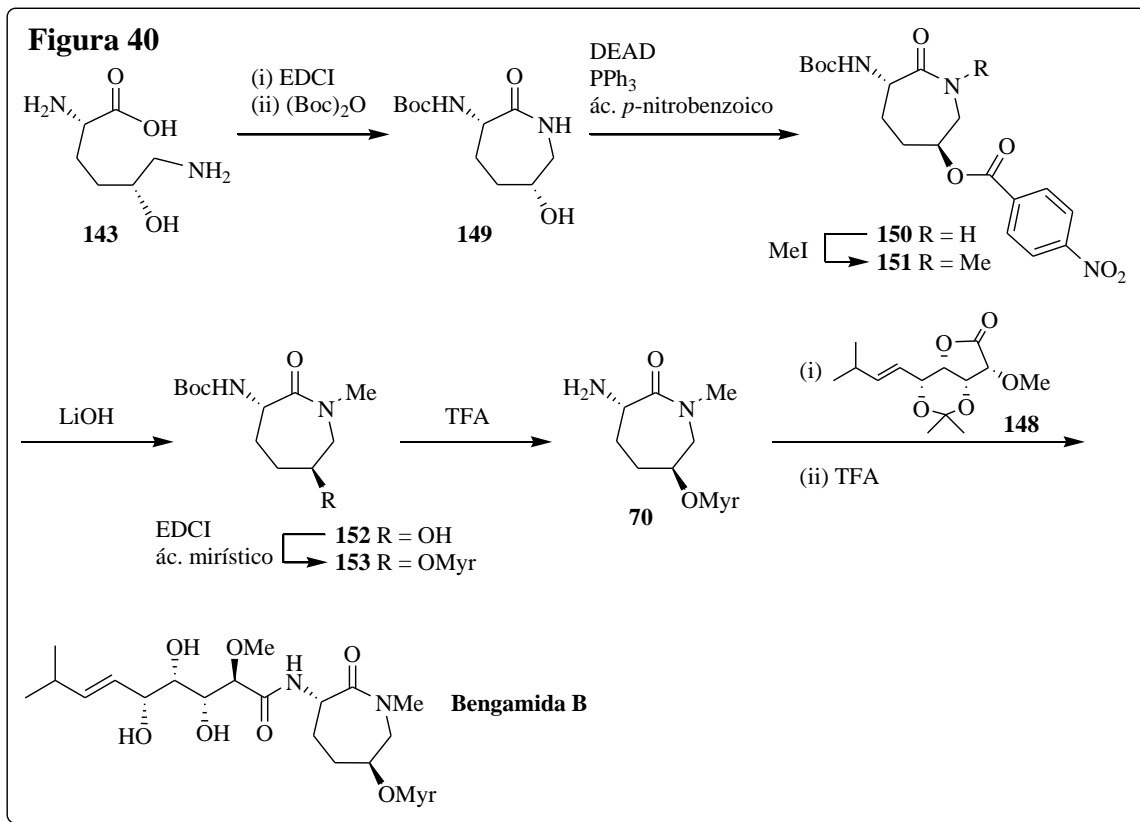
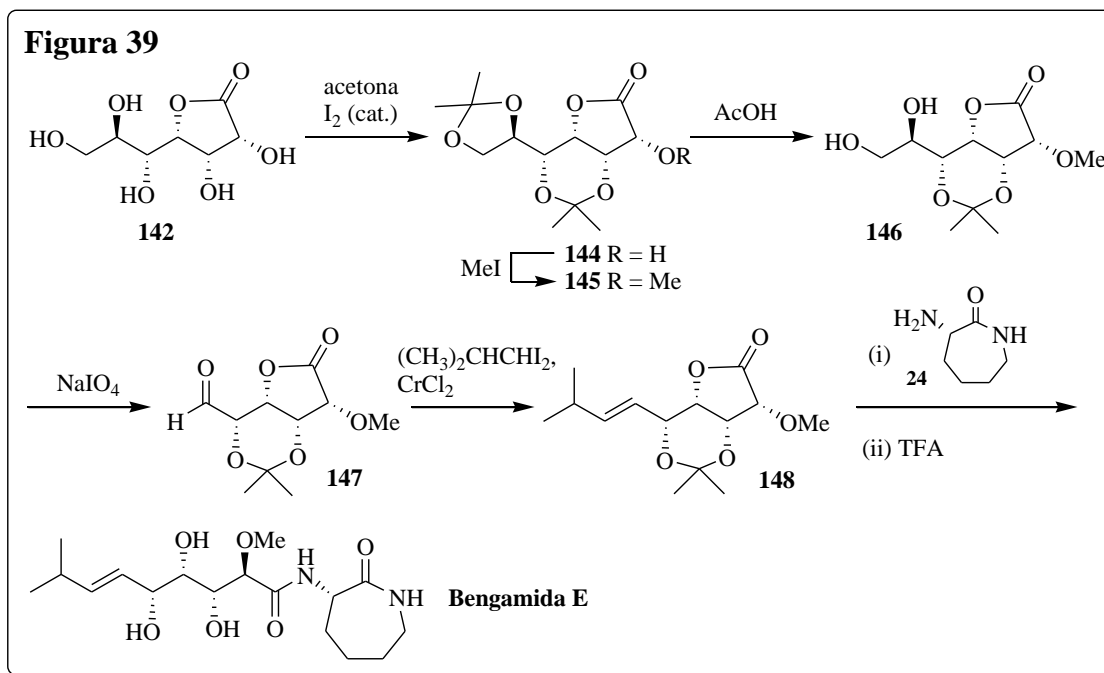
La presente síntesis, publicada en 2001, se basa en el acoplamiento de dos intermedios clave: la lactona **141** y la aminocaprolactama **70**, figura 38. A pesar de que todas las rutas sintéticas vistas previamente utilizan una estrategia similar, la síntesis de intermedios correspondientes a **141** y **70** requieren un número prohibitivo de pasos. La utilización de dos compuestos disponibles comercialmente, **142** y **143**, figura 38, hace posible que la síntesis de las bengamidas sea mucho más corta. La lactona **142** contiene la misma secuencia de grupos hidroxilos quirales presentes en la cadena polioxygenada de bengamidas. La hidroxilisina **143** contiene toda la funcionalidad requerida para preparar las bengamidas que contienen un sustituyente oxigenado en el anillo central. Sin embargo es necesaria la inversión de la configuración del hidroxilo en posición δ .



En el siguiente cuadro se esquematiza la obtención de la Bengamida E, figura 39. Un paso importante, según los autores, fue la desprotección selectiva en **145** del 1,2-acetónido (anillo dioxolano) en presencia del 1,3-acetónido (anillo dioxano). Esto se consiguió tratando **145** con ácido acético, obteniéndose el diol **146**. Otro paso crítico, ya visto en otras síntesis, fue la introducción del doble enlace con isomería *E*. En este caso se prefirió usar un reactivo organometálico de Cr (preparado *in situ* en dos pasos a partir de isobutiraldehído y Cr(II)Cl₂), para producir una mezcla 3:1 de los isómeros *E* y *Z*, **148** (en 39% de rendimiento; luego de la separación se recuperó 29% del isómero *E*). Los autores también probaron condiciones de olefinación de Wittig y S. Julia, pero no se obtuvieron rendimientos mayores al 10% para el isómero deseado. Para la reacción de acoplamiento se usó la ϵ -caprolactama **24**, disponible comercialmente, figura 39.

Una vez obtenida la lactona **148**, lo siguiente para la síntesis de la Bengamida B era la obtención del anillo de aminocaprolactama adecuadamente sustituido en posición δ , figura 40. La inversión de la configuración de **149** se llevó a cabo mediante el protocolo de

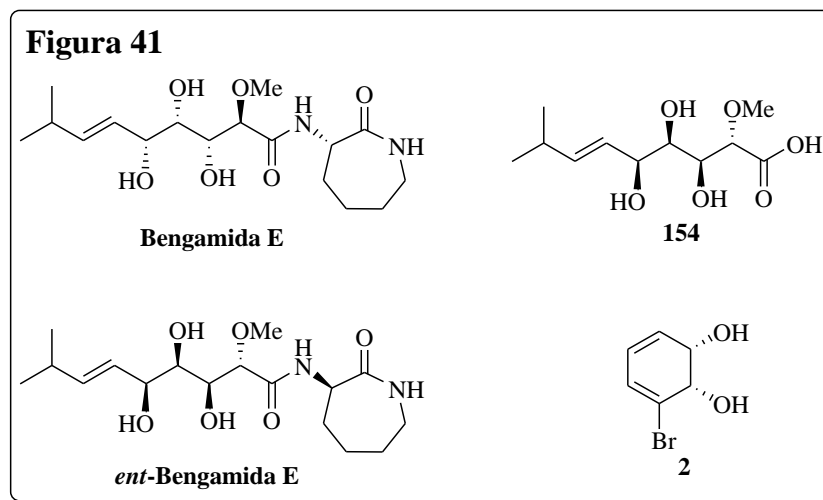
Mitsunobu, obteniéndose el compuesto **150**. La introducción de la cadena de ácido mirístico se realizó en presencia de EDCI, generándose la lactama **153**. Posteriores pasos de desprotección y acoplamiento con la lactona **148** dieron como resultado la Bengamida B, figura 40.



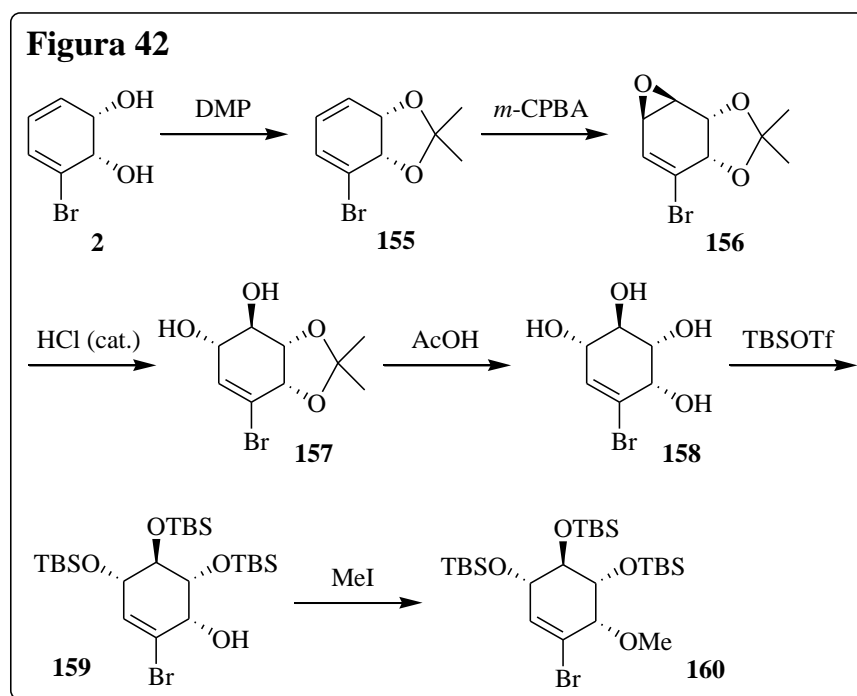
2.3.8) Banwell et al.. Síntesis de *ent*-Bengamida E.

En 2001, Banwell y colaboradores describieron la síntesis quimioenzimática de la *ent*-Bengamida E, en la cual la cadena lateral polioxygenada **154** se preparó a partir de *cis*-1,2-dihidrocatecoles de tipo **2**, figura 41.³⁴

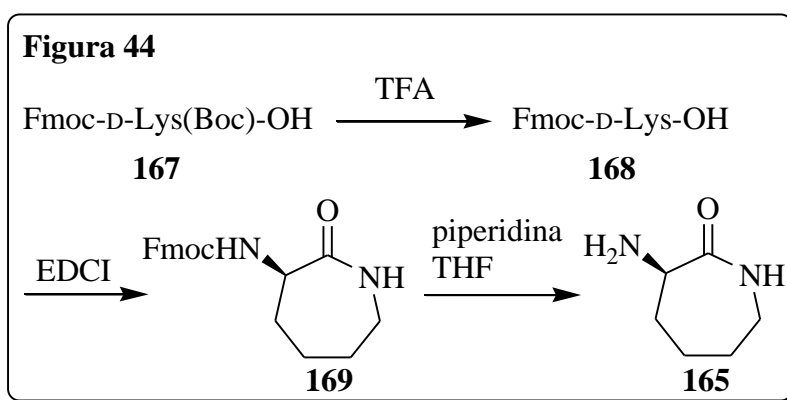
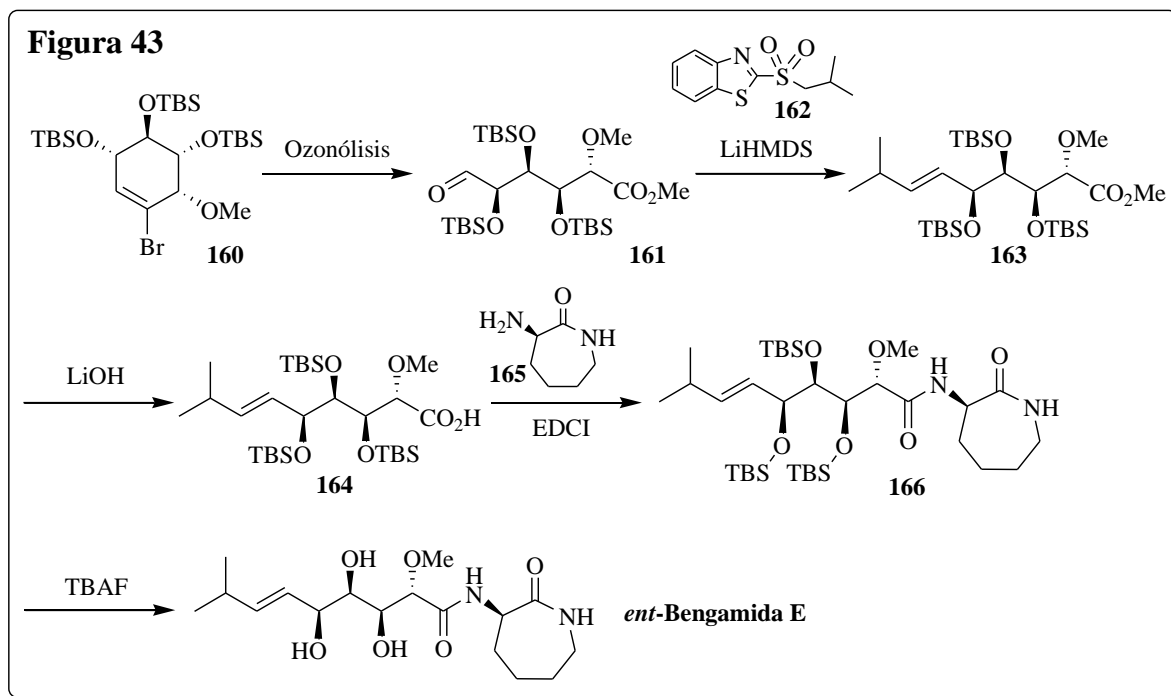
Ya que el enantiómero del diol **2** es también accesible, el trabajo descrito por los investigadores representa una síntesis total formal de la Bengamida E. Además, debido a que derivados adecuados del ácido **154** son fácilmente obtenidos por esta metodología, las dos formas enantioméricas de todas las bengamidas podrían ser sintetizadas para posteriores estudios de actividad biológica.



La primer parte de la ruta sintética implica la formación del bromoconduritol **158** a partir del diol **2**, figura 42.

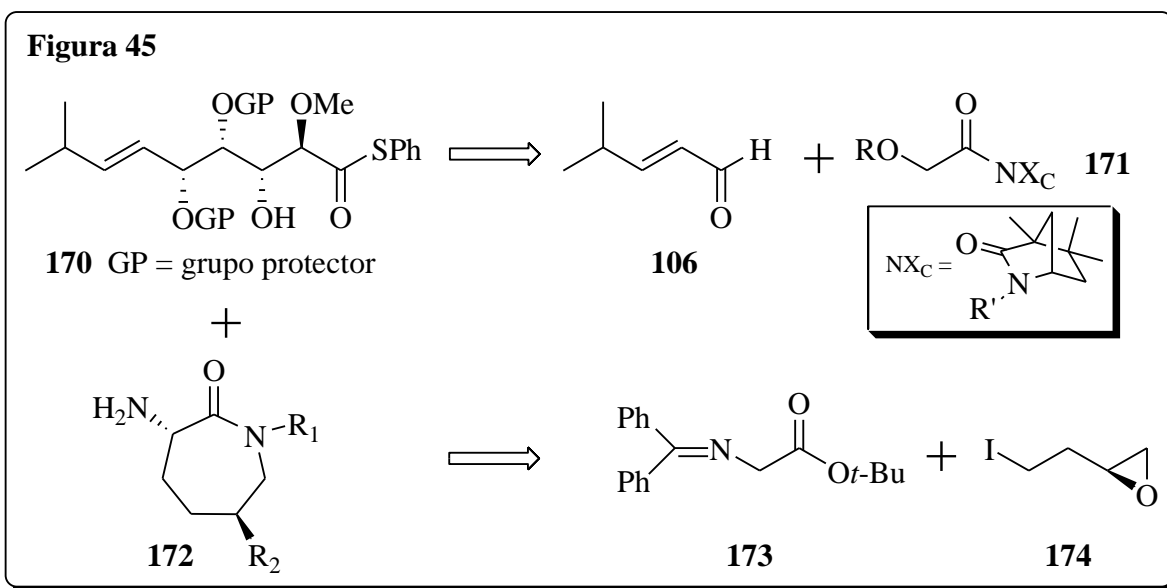


Posteriormente se procedió a la protección regioselectiva de tres de los hidroxilos de **158** con el grupo TBS, y el restante hidroxilo fue metilado, generándose el compuesto **160**. Luego se trató una solución de **160** en metanol con ozono (work-up reductivo) para generar el aldehído **161**, figura 43. Dicho aldehído se sometió inmediatamente a condiciones de olefinación de Julia, usando el anión derivado del 2-[(2-metilpropil)sulfonil]benzotiazol, **162**. De esta forma se obtuvo el alqueno **163** con isomería *E* y menos del 2% del isómero *Z*. Posteriormente se hidrolizó el éster metílico, formándose el ácido **164**, el cual se acopló con la amino- ϵ -caprolactama **165** usando EDCI. Luego de la desprotección de los grupos TBS con TBAF, se obtuvo la *ent*-Bengamida E, figura 43. El compuesto **165** se preparó a partir de un derivado de la lisina **167** en una secuencia de tres pasos, figura 44.



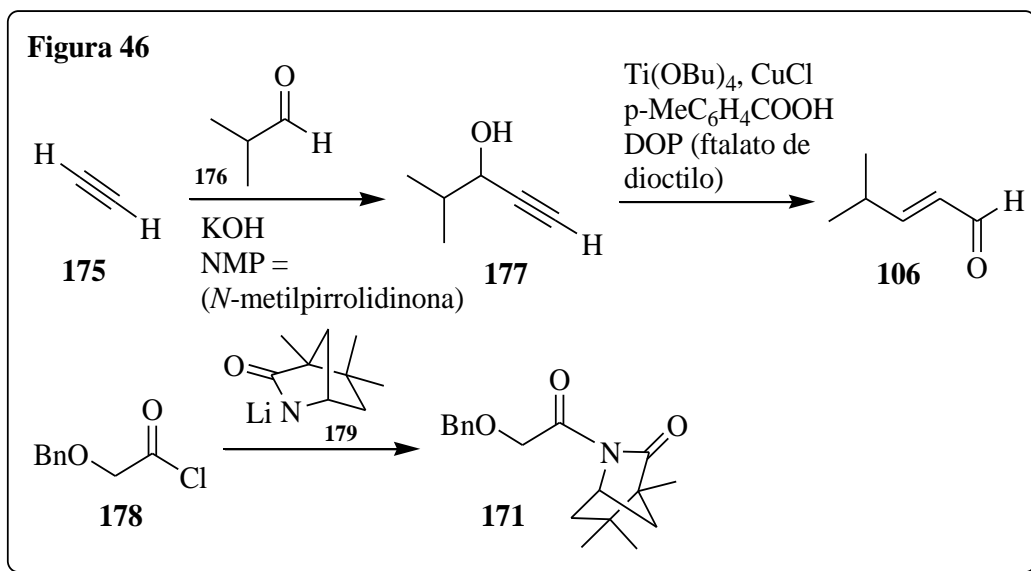
2.3.9) Boeckman et al.. Síntesis de Bengamida B, E y Z.

En el 2002, el grupo de Boeckman reportó la síntesis enantioselectiva de las tres bengamidas mencionadas arriba.³⁵ En general, la construcción del esqueleto carbonado de bengamidas se basó en el acoplamiento de dos subunidades, **170** y **172**, que se muestran en el siguiente esquema retrosintético, figura 45.

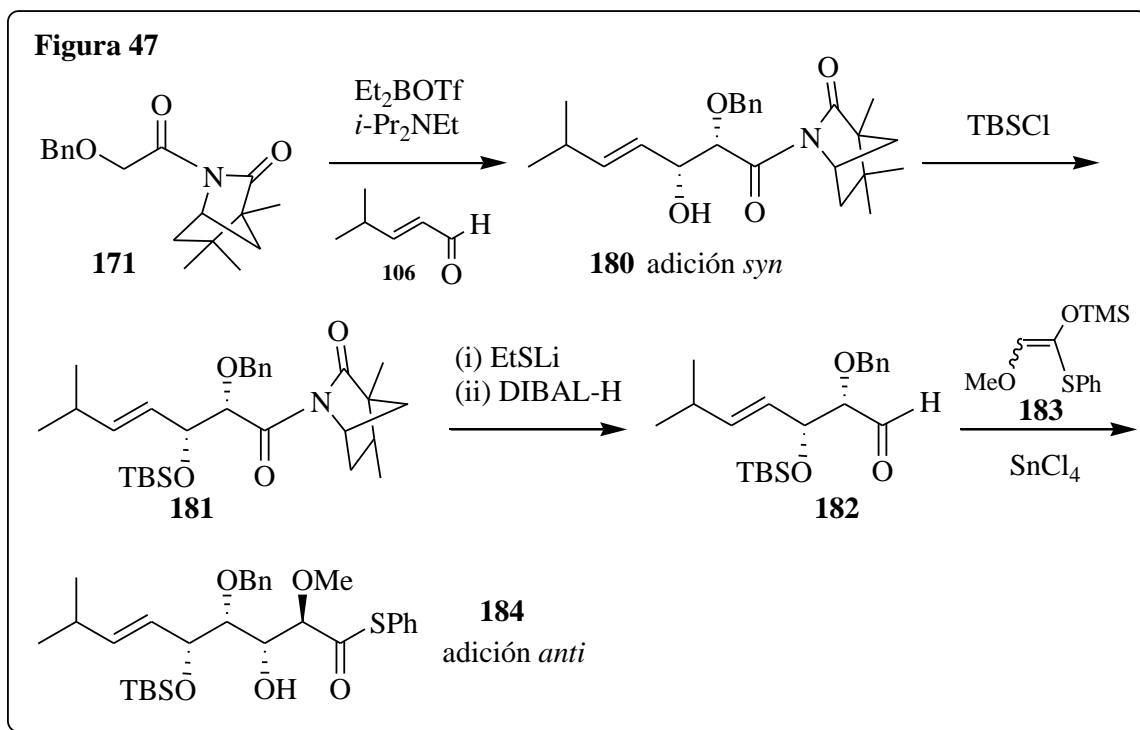


2.3.9.1) Síntesis de la cadena lateral oxigenada.

La síntesis de la cadena lateral oxigenada de bengamidas se planificó como una serie de reacciones aldólicas asimétricas secuenciales *syn* y *anti*. La secuencia sintética se inicia con la obtención de los compuestos **106** y **171**, figura 46.³⁵

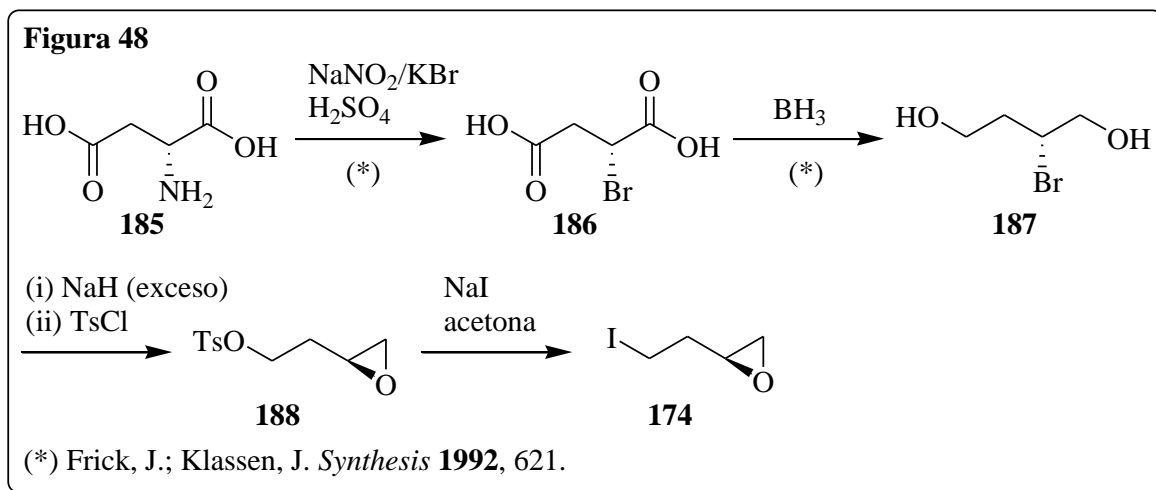


Una vez obtenidos los compuestos **106** y **171**, se realiza la reacción aldólica como se muestra en el siguiente esquema, figura 47. Los cuatro centros estereogénicos son el resultado de dos reacciones aldólicas consecutivas. La primera genera el aducto *syn* **181**, mediante la formación de un enolato *Z* con Et_2BOTf y posterior condensación con el aldehído **106**. La segunda es una variante de la reacción aldólica Gennari-Mukaiyama controlada por quelato, mediante la cual se genera el producto deseado 2,3-*anti*, 3,4-*syn*, **184**, figura 47.

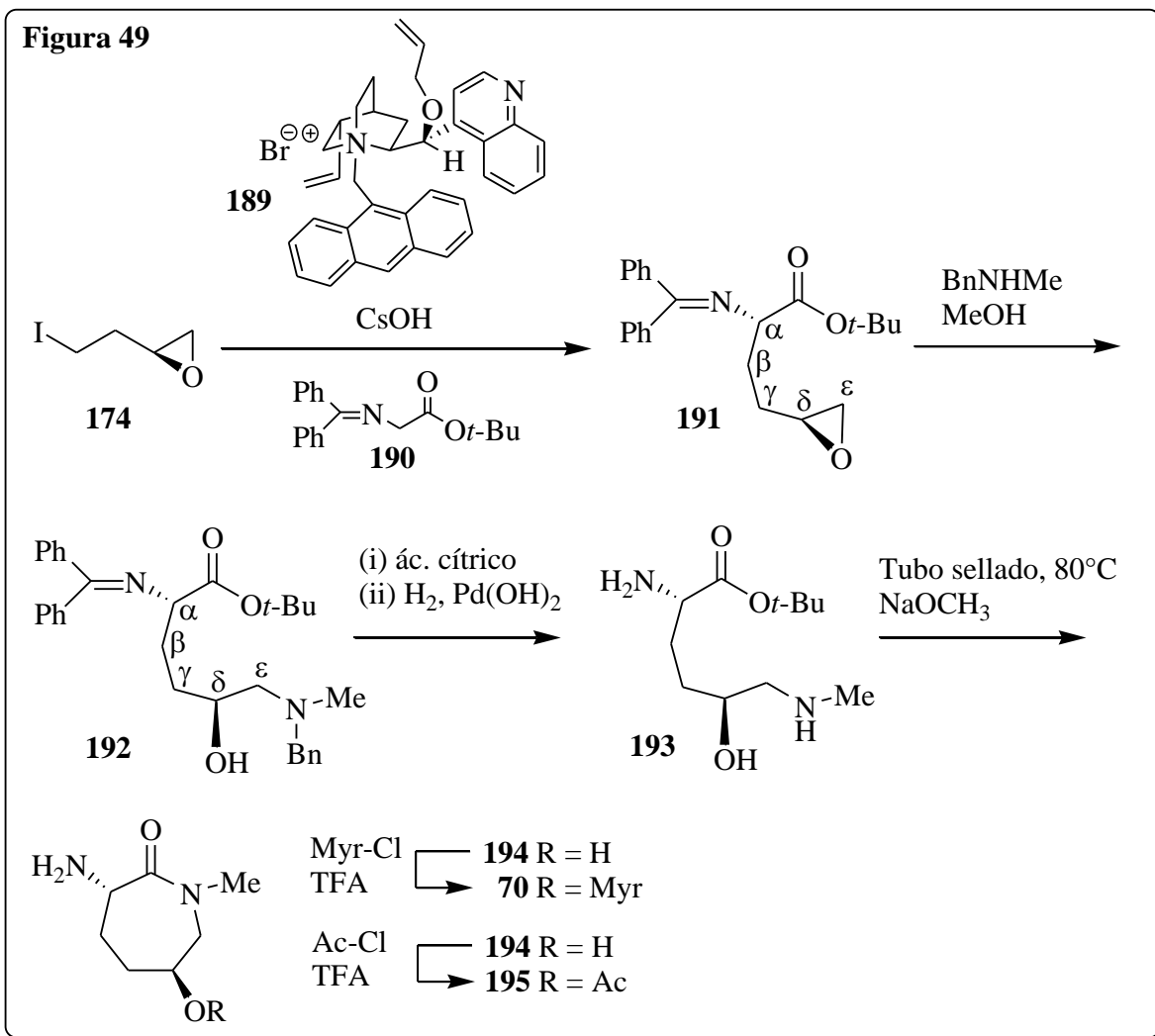


2.3.9.2) Síntesis del anillo central de Bengamida B y Z.

El iodoepóxido **174** se prepara a partir del ácido D-aspartico **185** en 5 pasos como se muestra a continuación, figura 48.³⁵



El tratamiento de la imina comercial **190** y el iodoepóxido **174** con CsOH y el catalizador de transferencia de fase **189**, produjo el epoxiglicinato **191** como único isómero, figura 49. El uso directo del tosilato **188** no produjo resultados satisfactorios. Para la introducción de la función amino en posición ϵ , se encontró que la bencilmetilamina rendía los mejores resultados, generándose el amino alcohol **192**. Hidrólisis de la imina, seguida de desbencilación da como producto el amino-alcohol **193**, el cual se calienta en tubo sellado en presencia de una base para producir la ϵ -caprolactama **194**. La acilación del hidroxilo en posición δ se realiza a partir del cloruro de ácido correspondiente en presencia de TFA, dando los anillos **70** o **195**, figura 49.



2.3.9.3) Síntesis de Bengamida E y Z.

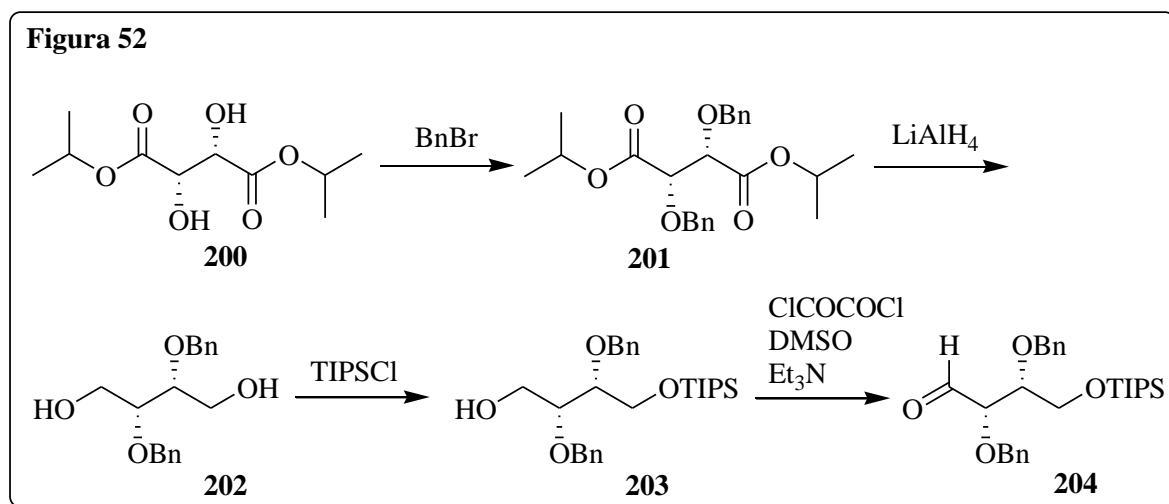
La reacción de acoplamiento entre **184** y la caprolactama **24**, disponible comercialmente, se llevó a cabo calentando a reflujo en dioxano, figura 50. Posteriormente se desprotege en primer lugar el bencilo (con Na/NH₃), y luego el silil éter (con TBAF), obteniéndose la Bengamida E.³⁵

El acople de **184** con la caprolactama **195** se realizó en las mismas condiciones mencionadas arriba para la Bengamida E, con la particularidad de que al hacer las

2.3.10) Liu et al.. Síntesis de Bengamida E.

En el 2002, Lui y colaboradores describieron una síntesis total de Bengamida E, usando D-tartrato como sintón de partida para la construcción de la cadena lateral oxigenada seguida del acoplamiento con la caprolactama correspondiente en presencia de 2-etilhexanoato de sodio.³⁶

La síntesis comienza con D-tartrato de diisopropilo, **200**, el cual posee los centros quirales correspondientes a los C-4 y C-5 de la cadena lateral, figura 52. De esta forma, **200** es dibencilado y tratado luego con LiAlH₄ para dar el diol **202**. La monoprotección de **202** con el grupo triisopropil sililo y posterior oxidación en condiciones de Swern generan el aldehído **204**.



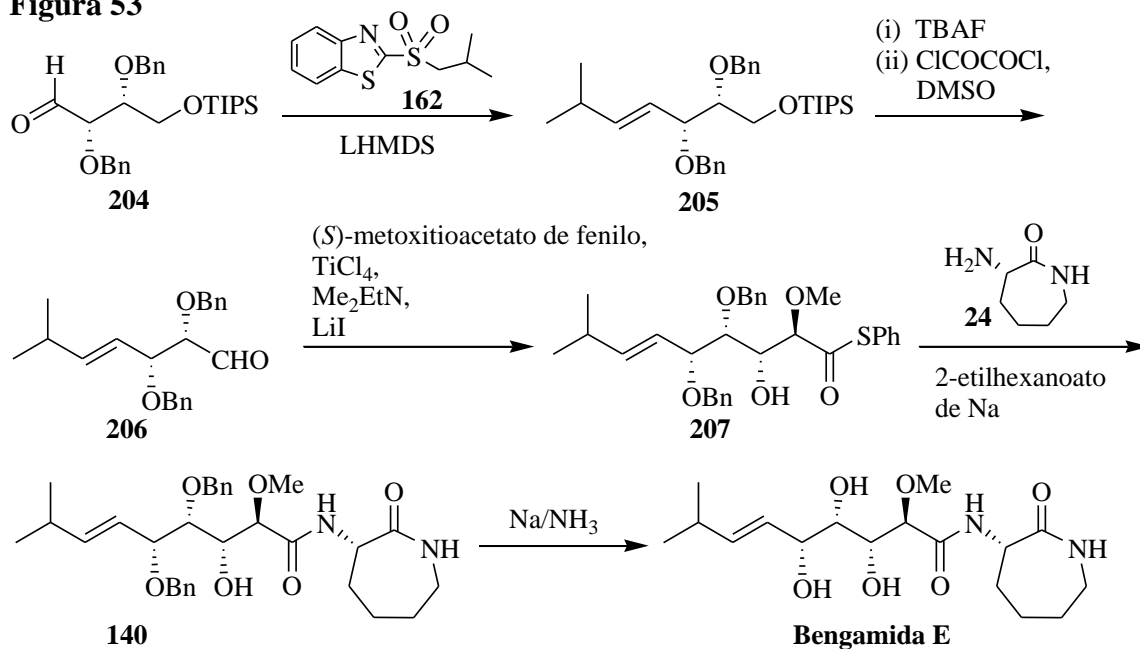
El aldehído **204** se sometió luego a las condiciones de olefinación de Julia, usando la sal de litio de 2-benzotiazolil-sulfona **162**, en esas condiciones la estereoselectividad de la reacción favoreció predominantemente al isómero *E* (*E*:*Z* >20:1), figura 53.

Una vez sintetizado **206**, la atención del grupo se centró en la realización del siguiente paso crítico: una reacción aldólica con (*S*)-metoxitioacetato de fenilo para construir el sistema correspondiente a los centros quirales de C-2 y C-3 en relación *anti*, figura 53. Luego de tratar con diversas condiciones decidieron utilizar las reportadas por Annunziata et al.. De esta forma se trató (*S*)-metoxitioacetato de fenilo con TiCl₄ y Me₂EtN, la solución resultante se agregó a una solución de **206** con LiI. Luego de la reacción no se detectó la presencia de productos de adición *syn*, y se obtuvo una mezcla de dos isómeros *anti*, en relación 1:1 (rendimiento global 70%). Todos los intentos posteriores por mejorar esta selectividad no dieron resultados, figura 53.

El tratamiento de **207** con la amino- ϵ -caprolactama **24** en presencia de 2-etilhexanoato de sodio produjo la amida **140**. La posterior remoción de los grupos bencilos dio como resultado la Bengamida E, figura 53.

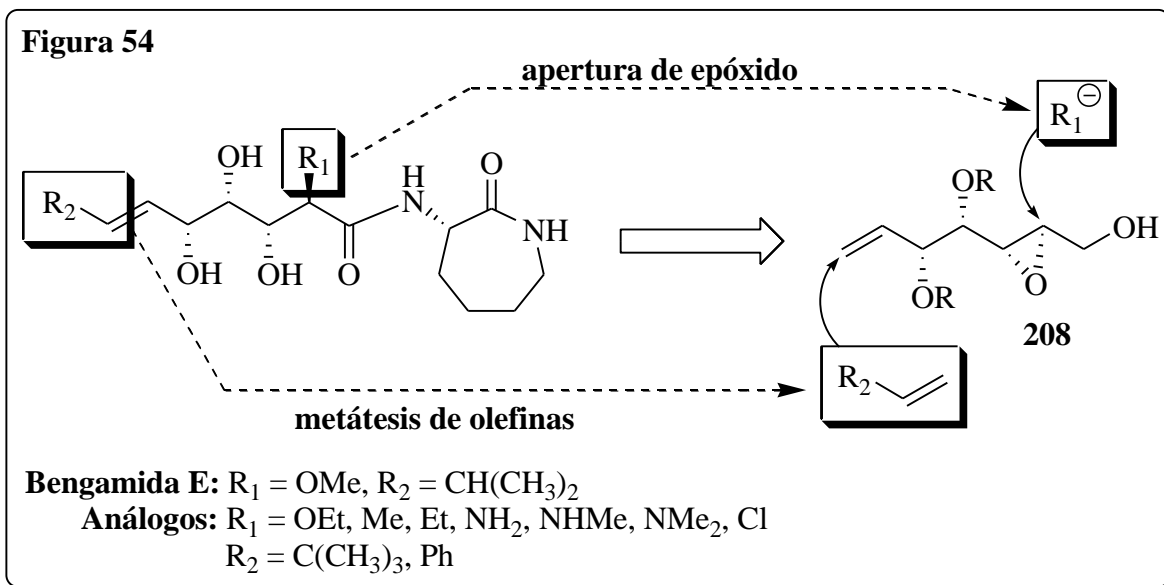
Los autores destacan que la reacción de acoplamiento se lleva a cabo a temperatura ambiente en condiciones cercanas a la neutralidad, lo que la hace compatible con diversas funciones sensibles a ácidos o bases. Por lo tanto proveen una alternativa muy suave para la preparación de amidas a partir de tioésteres.

Figura 53



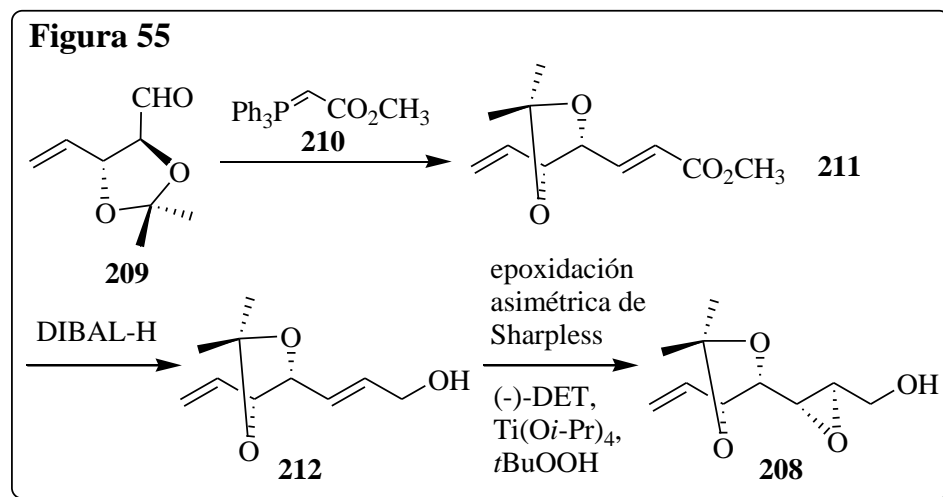
2.3.11) Sarabia et al.. Síntesis de Bengamida E y análogos.

El grupo de Sarabia y colaboradores reporta en 2005 dos artículos en los cuales se detalla la metodología para la obtención de la Bengamida E y moléculas análogas.^{19,37} La ruta sintética tiene como características principales la reacción de apertura de un anillo oxirano y una reacción de metátesis de alquenos, figura 54. De esta forma, se prepararon análogos estructurales modificados en el C-2 y en la posición vinílica terminal del precursor **208**, mediante la introducción de diversos nucleófilos y sustituyentes alquílicos durante la apertura del epóxido y la reacción de metátesis, respectivamente.



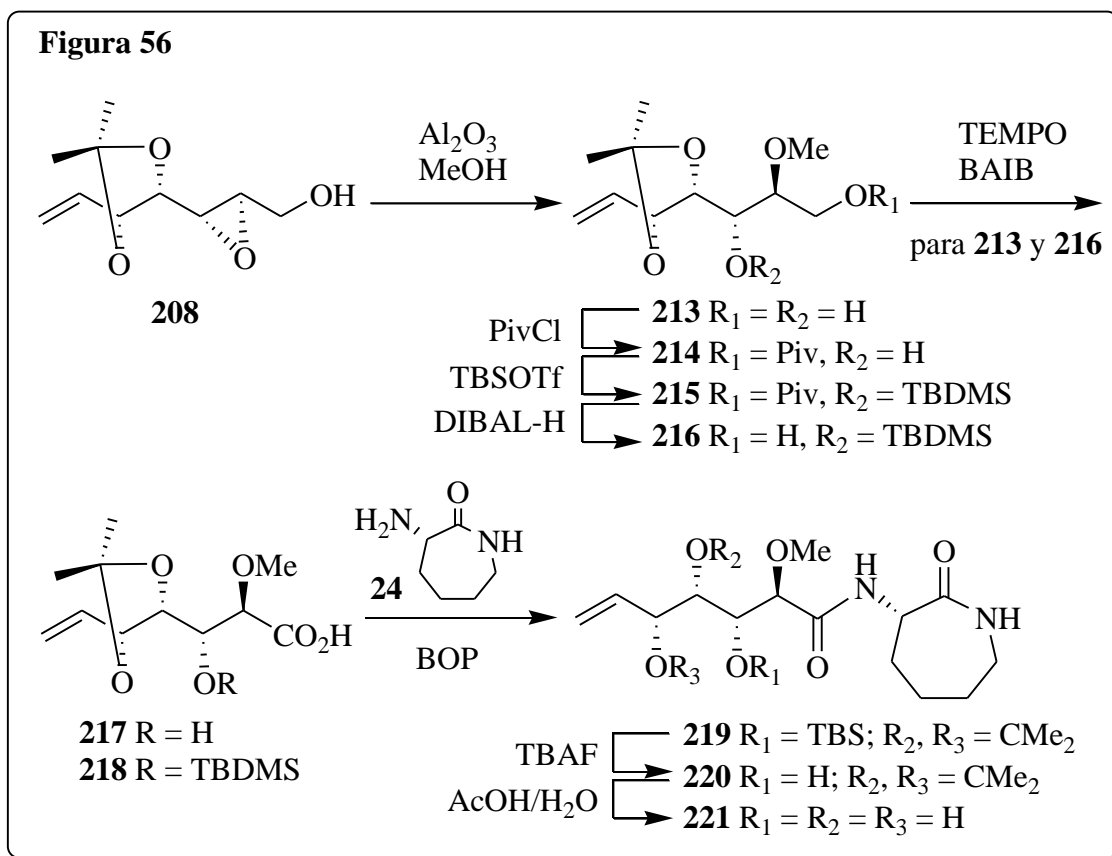
2.3.11.1) Síntesis del epoxi alcohol **208**.

El compuesto **208** se preparó a partir del aldehído **209** por reacción con el iluro de fósforo, **210**. Se redujo luego el éster con DIBAL-H para dar el alcohol alílico **212** y finalmente se utilizaron condiciones de epoxidación asimétrica de Sharpless con (-)-DET, dando como producto el epoxi alcohol **208** con excelente diastereoselectividad, figura 55.³⁷

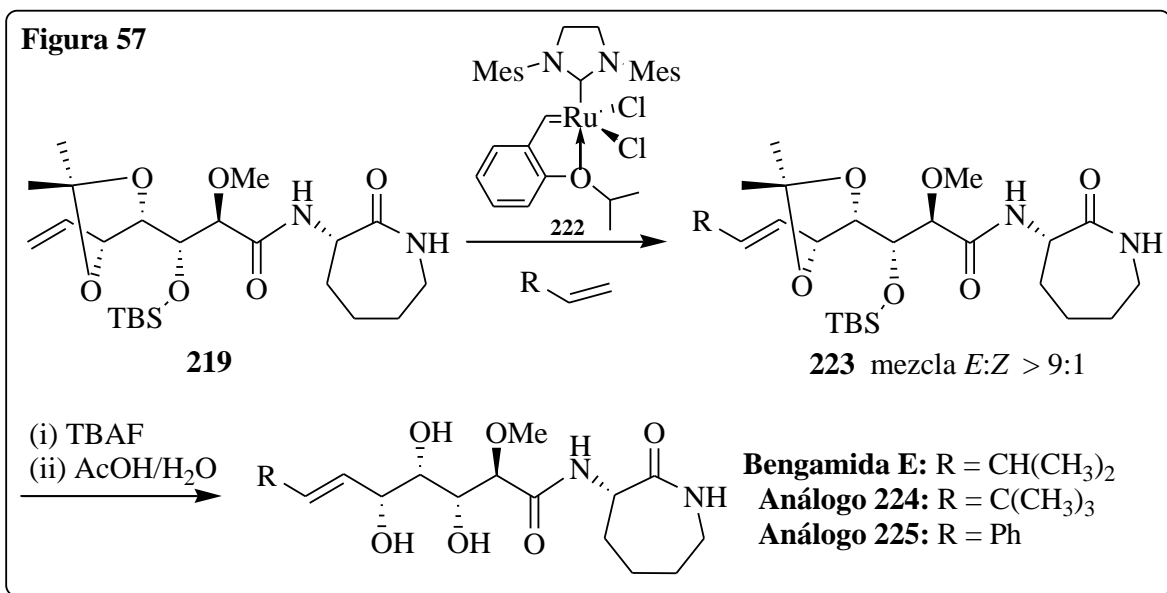


2.3.11.2) Síntesis de Bengamida E y análogos.

El tratamiento de **208** con alúmina neutra en MeOH produce la apertura del epóxido introduciendo un grupo metoxilo en la molécula con completa regioselectividad, figura 56. La oxidación del diol resultante, **213**, se realizó con un sistema TEMPO (N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina)/BAIB (bis(acetoxi)iodobenceno) en presencia de agua. Se sometió **217** a condiciones de acoplamiento con la lactama disponible comercialmente **24**, mediada por la acción de BOP [hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tris(dimetilamino)fosfonio]. Se formó de esta manera la amida **220**, junto con su epímero en C-2. La epimerización se evitó trabajando con el ácido **217** protegido en C-2 como su TBDMS-éter, obteniéndose la amida protegida **219**. La eliminación de los grupos protectores da como producto el análogo de la Bengamida E **221**, figura 56.³⁷

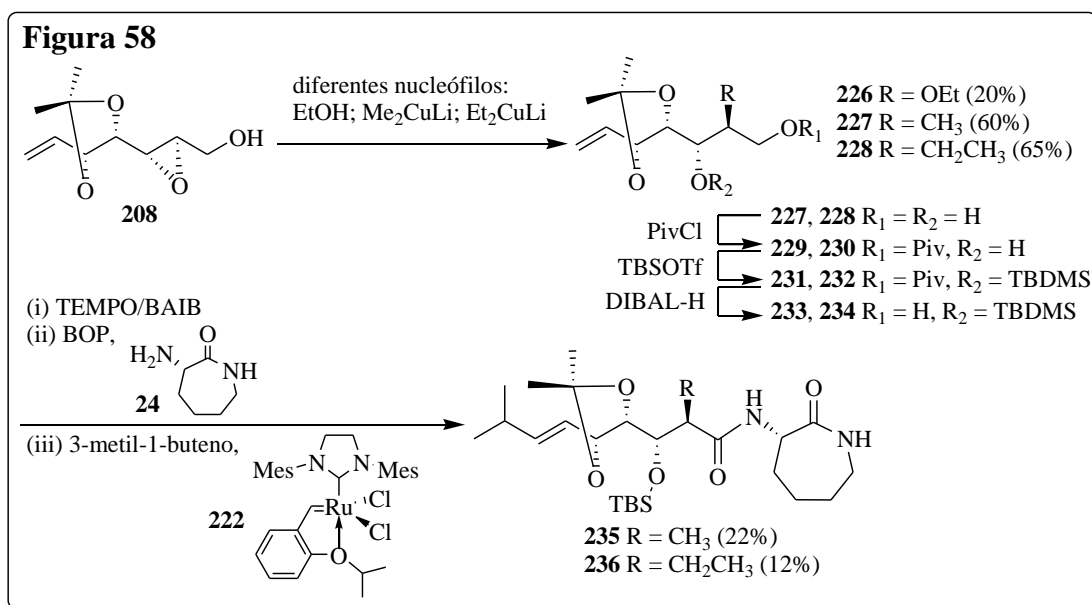


Una vez obtenido el análogo protegido **219** se empezó a trabajar a nivel de la olefina terminal con reacciones de metátesis, de forma de obtener la Bengamida E y otras estructuras relacionadas, figura 57. Se encontró que el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación **222** promovía la reacción de metátesis de **219** en presencia de 3-metil-1-buteno generando el compuesto **223** con alto rendimiento y excelente selectividad (mezcla 9:1 de los isómeros *E:Z*). Se probó también estas condiciones sobre la amida desprotegida **221** pero no se obtuvieron resultados positivos. En forma similar se intentaron introducir otras funciones alquilo, obteniéndose Bengamida E y los análogos **224** y **225**, luego de la remoción de los grupos protectores, figura 57.

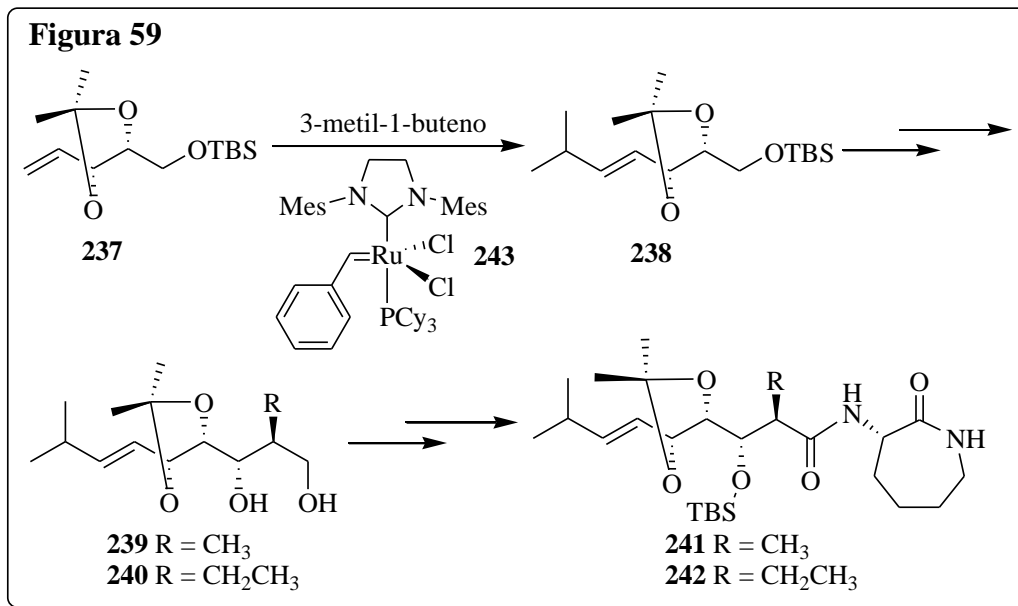


2.3.11.3) Variaciones estructurales a nivel del C-2 de la cadena lateral.

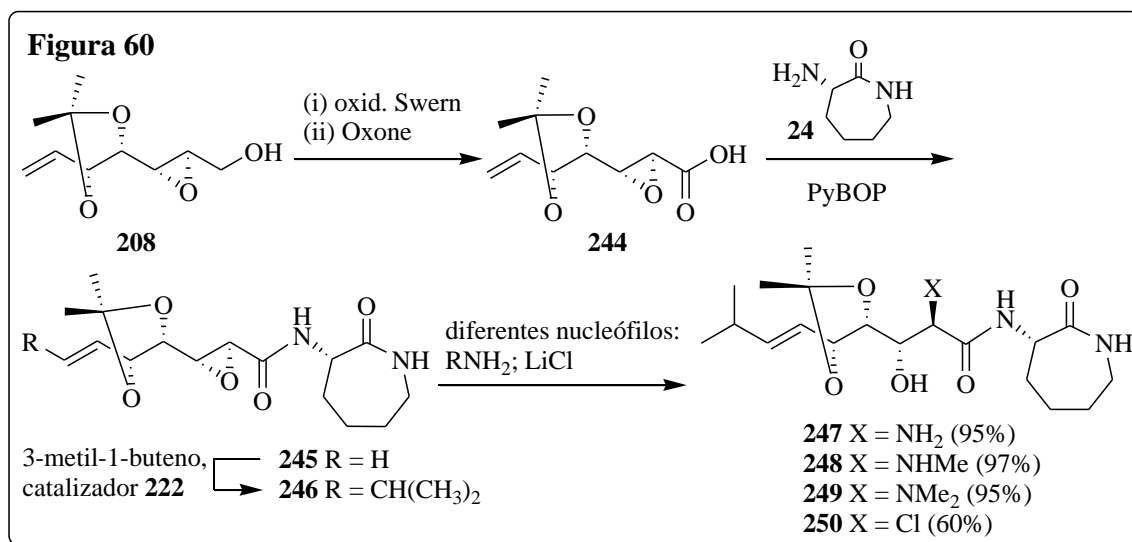
Otra posibilidad para realizar modificaciones estructurales es trabajar con diferentes nucleófilos sobre el anillo oxirano de **208**, figura 58.³⁷ De esta forma **208** fue tratado con distintos nucleófilos: la introducción de un grupo etoxilo se realizó en las mismas condiciones que para el metoxilo pero el rendimiento fue bajo (20%); el tratamiento de **208** con organocupratos produjo los correspondientes 2-metil- y 2-etil-derivados, **227** y **228**, con buenos rendimientos, figura 58. Con los compuestos **227** y **228** se procedió con los mismos pasos sintéticos que para la Bengamida E, obteniéndose los análogos **235** y **236**, respectivamente. Sin embargo la reacción final de metátesis procedió con bajos rendimientos: 22% para **235** y 12% para **236**, figura 58. Según los autores, estos resultados inesperados parecen demostrar la importancia del sustituyente en posición C-2 en el curso de la reacción de metátesis.



Para evitar este inconveniente decidieron introducir el grupo isopropilo terminal antes de la incorporación de los grupos alquilo por la reacción de apertura del oxirano, figura 59. Por lo tanto, partiendo del precursor **237** se realiza la reacción de metátesis para dar **238**, posteriormente se continúa la secuencia sintética utilizando la misma química ya descrita, obteniéndose los análogos **241** y **242** sin mayores dificultades, figura 59.



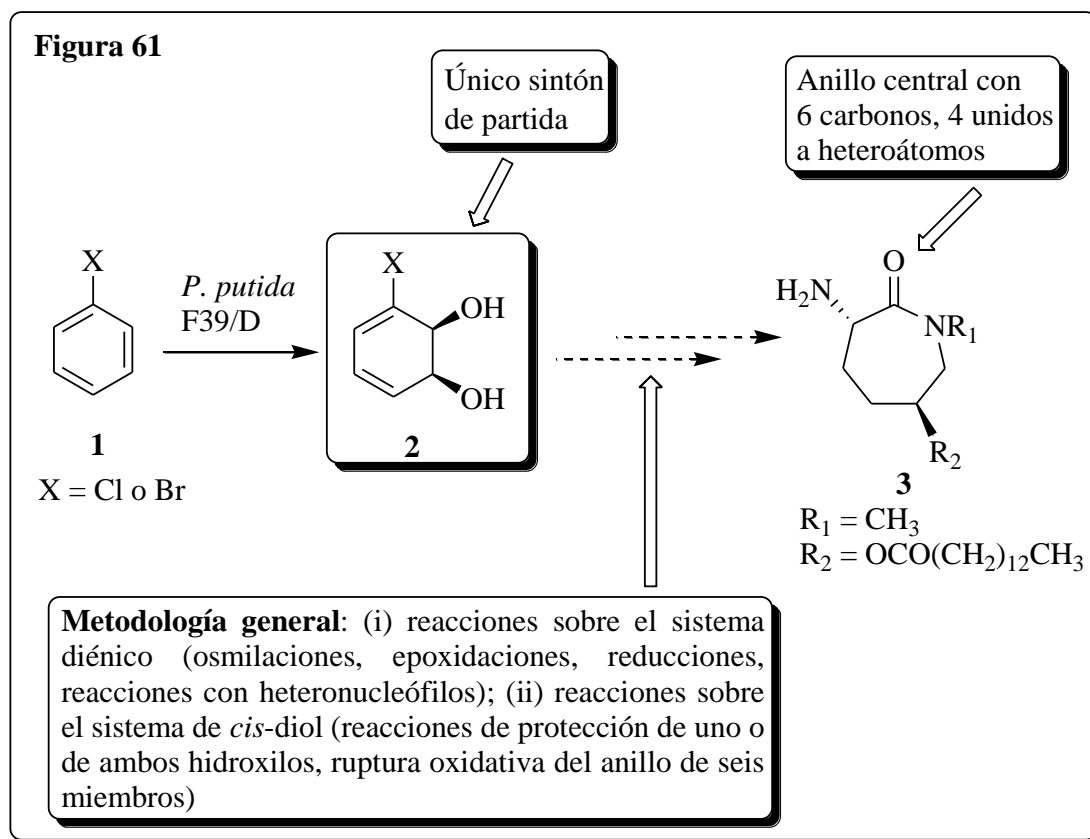
Por otro lado, los 2-amino derivados de las bengamidas representan análogos muy interesantes debido a la posible coordinación con iones cobalto presentes en el sitio activo de las aminopeptidasas. La estrategia sintética hacia este tipo de derivados se esquematiza en el siguiente cuadro, figura 60. El tratamiento del epóxido **208** con diferentes aminas generó los correspondientes 2-amino derivados con alto rendimiento y completa regio- y estereoselectividad. La introducción de otros heteroátomos resultó ser eficiente para Cl pero no para los otros halógenos; para nucleófilos azufrados los resultados fueron negativos obteniéndose productos de eliminación, figura 60.



3) Resultados y discusión.

La funcionalización presente en el anillo central lo hace un buen candidato para intentar su síntesis usando la metodología de biotransformación de arenos. La misma produce muy fácilmente compuestos polioxigenados y nitrogenados mediante distintas reacciones, tanto a nivel del sistema diénico polarizado del ciclohexadienol (osmilaciones, epoxidaciones, reducciones, reacciones con heteronucleófilos) como sobre el sistema de *cis*-diol (ruptura oxidativa del anillo de seis miembros), figura 61. El anillo central puede verse como derivado de sintones de tipo **2**, ya que cuenta con seis átomos de carbono y cuatro de ellos soportan heteroátomos.

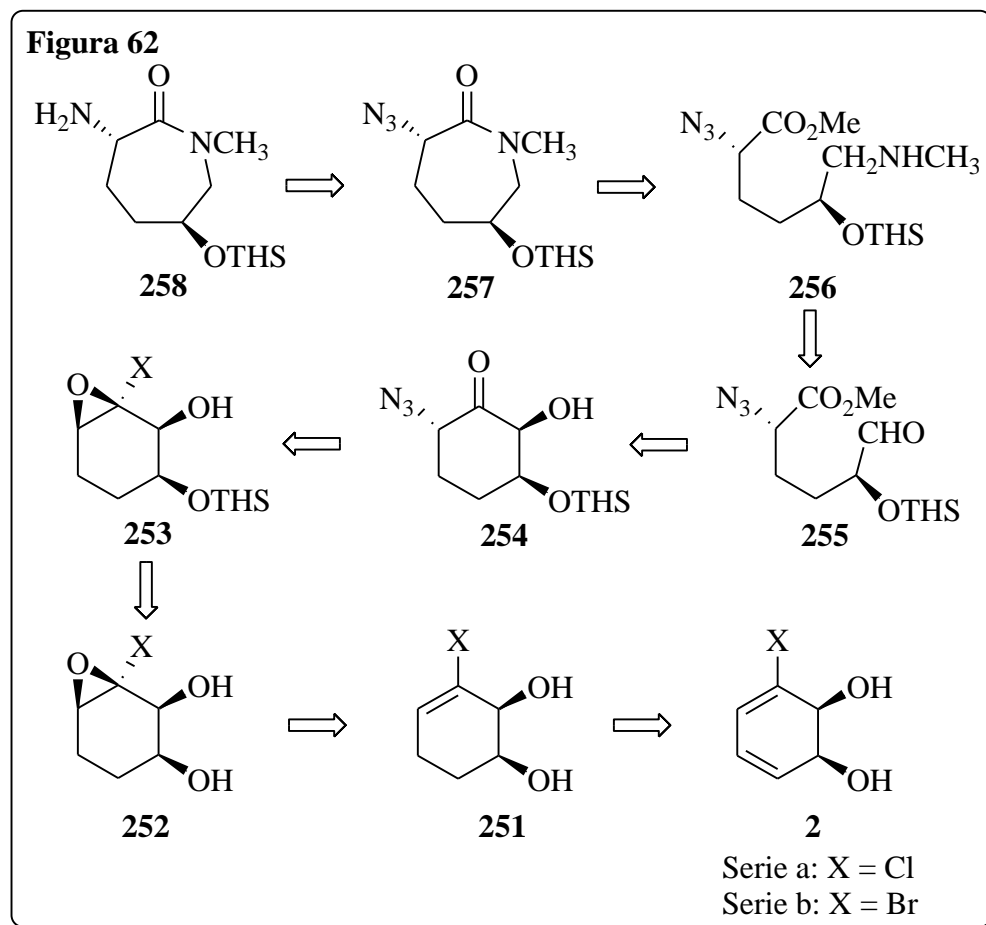
A continuación se va a exponer y discutir los resultados del trabajo experimental. Dicha tarea implica la descripción de la química utilizada en las cuatro rutas de aproximación que se probaron, con el objetivo de sintetizar el anillo central de bengamidas **3**. Es importante destacar que el único sintón de partida utilizado en las cuatro rutas fue el halociclohexadienol de tipo **2**, figura 61. A su vez se presentan los resultados de actividad biológica de un grupo de estructuras intermedias.



Tanto con el halociclohexadienol de partida **2** como con los posteriores intermedios halogenados obtenidos no se encontraron diferencias en reactividad según el halógeno presente (Cl o Br). Por lo tanto desde el punto de vista sintético resultó similar partir del Cl- o Br-diol **2**, y la elección de uno u otro se basó sólo en la disponibilidad que hubiera de cada uno en el laboratorio. En la sección 5.2 se especifica cual halociclohexadienol **2** (Cl- o Br-) se utilizó para la preparación de cada uno de los diferentes intermedios.

3.1) Primera ruta de aproximación.

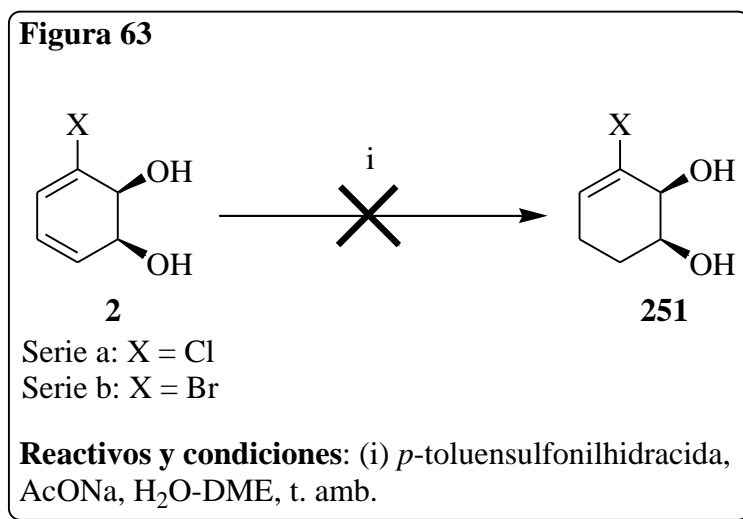
La ruta que se propuso, en primer lugar, hacia la síntesis del anillo central de las bengamidas a partir del *cis*-ciclohexadiendiol quiral **2**, es la que se muestra en el siguiente análisis retrosintético, figura 62.



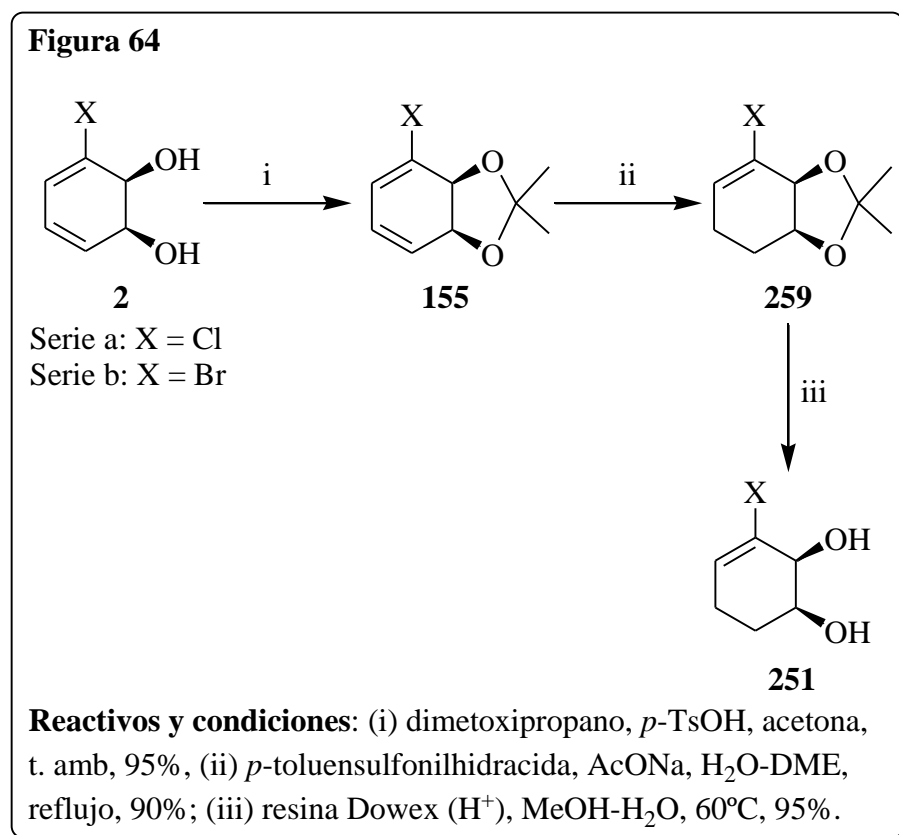
En forma general, esta ruta implica la formación estereoselectiva del epóxido **252**, la protección regioselectiva en uno de los hidroxilos del mismo, **253**, y el uso del ión azida para introducir la función nitrogenada a través de la apertura del oxirano, **254**. Posteriormente se plantea una ruptura oxidativa del ciclo de seis miembros, vía la formación de un sistema de α -hidroxicetona y una aminación reductiva seguida de lactamización para la obtención de la ϵ -caprolactama de tipo **257**.

De esta forma, el primer paso sintético consistió en la reducción regioselectiva del doble enlace que no sostiene el halógeno en el diol de partida **2**, figura 63. Hudlicky y colaboradores³⁸ reportaron la obtención del diol reducido **251** a partir de **2** usando diimida como agente reductor, el cual se genera *in situ* a partir de azodicarboxilato de potasio^{39,40} en medio ácido a 0°C-t. amb. Estas condiciones de reacción son ideales, ya que se sabe que los dioles del tipo **2** son inestables a temperaturas mayores de 25°C.^{4a} Debido a que en el momento de llevar a cabo esta reacción no se disponía en el laboratorio de azodicarboxilato de potasio, se utilizó *p*-toluensulfonilhidracida a temperatura ambiente (para no promover

la descomposición de **2**) como forma alternativa de generar diimida,^{41,42} figura 63. En estas condiciones, no se obtuvo el diol reducido **251**.

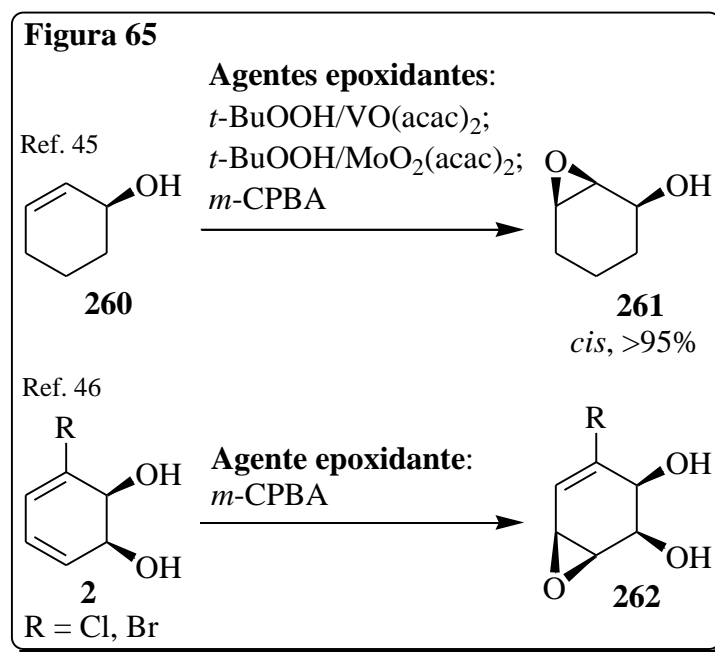


Sin embargo, sí fue posible la obtención de **251** mediante la siguiente secuencia de reacciones, figura 64.



Aquí el compuesto a reducir **155** está protegido como acetónido⁴³ el cual posee una mayor estabilidad térmica que **2**. Esto permite utilizar condiciones de reacción más drásticas (calentar el sistema a reflujo) para generar la diimida, formándose el haluro vinílico **259**. La regioselectividad de la reacción está asegurada por la presencia del halógeno, que dirige el ataque hacia el doble enlace más rico en electrones. Luego se realiza la desprotección de **259** mediante hidrólisis ácida con resina Dowex.⁴⁴

Una vez obtenido el diol **251**, el siguiente paso es su epoxidación estereoselectiva, de forma de obtener el producto *syn*. Itoh y colaboradores⁴⁵ reportaron que en epoxidaciones de alcoholes alílicos en ciclos de seis carbonos el ataque es mayoritariamente *syn*; Carless y colaboradores⁴⁶ reportaron resultados consistentes, cuando la epoxidación se realiza sobre el diol desprotegido **2**, figura 65.



Teniendo en cuenta esta información, se decidió tomar ventaja de la orientación de los grupos hidroxilos para controlar la dirección del ataque a través de la formación de enlaces de hidrógeno con el agente epoxidante y de esa forma obtener el epóxido *cis* **252**, figura 66.

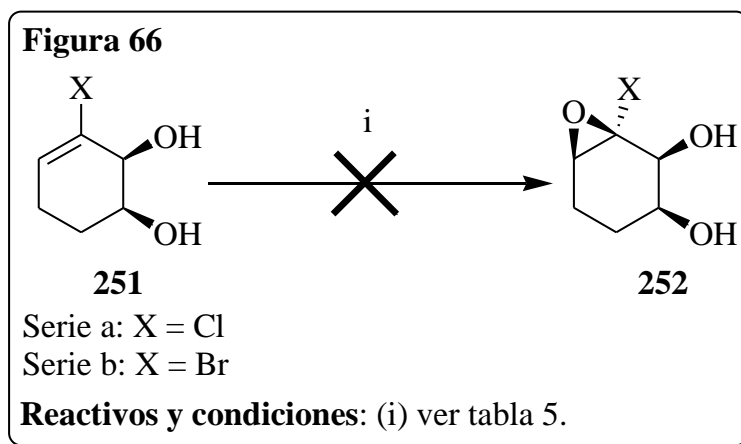
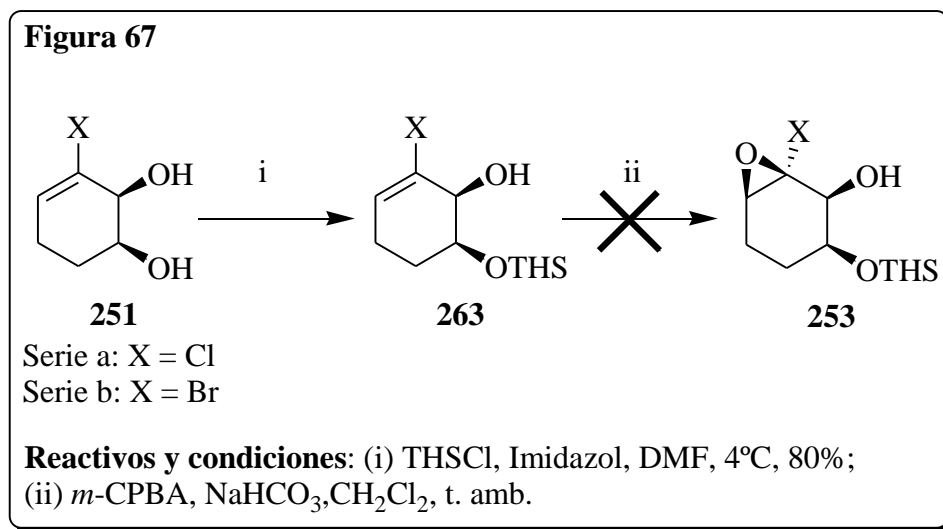


Tabla 5		
Entrada	Condiciones	Resultado
1	<i>m</i> -CPBA (1,3 eq), CH ₂ Cl ₂ , 0°C-t. amb. ⁴⁷	No reaccionó
2	<i>m</i> -CPBA (1,3 eq), NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , t. amb. ⁴⁷	No reaccionó
3	<i>m</i> -CPBA (5 eq), CHCl ₃ -CH ₂ Cl ₂ (1:1), reflujo. ⁴⁷	Descomposición
4	<i>m</i> -CPBA (5eq), CHCl ₃ -CH ₂ Cl ₂ (1:1), t. amb. ⁴⁷	No reaccionó
5	H ₂ O ₂ (30 vol, 2 eq), KOH (2 eq), MeOH, t. amb. ⁴⁸	No reaccionó
6	<i>t</i> -BuOOH, VO(acac) ₃ (cat.), tolueno, reflujo. ⁴⁵	Descomposición

Se probaron distintas condiciones pero no se pudo obtener el compuesto deseado **252**, figura 66.

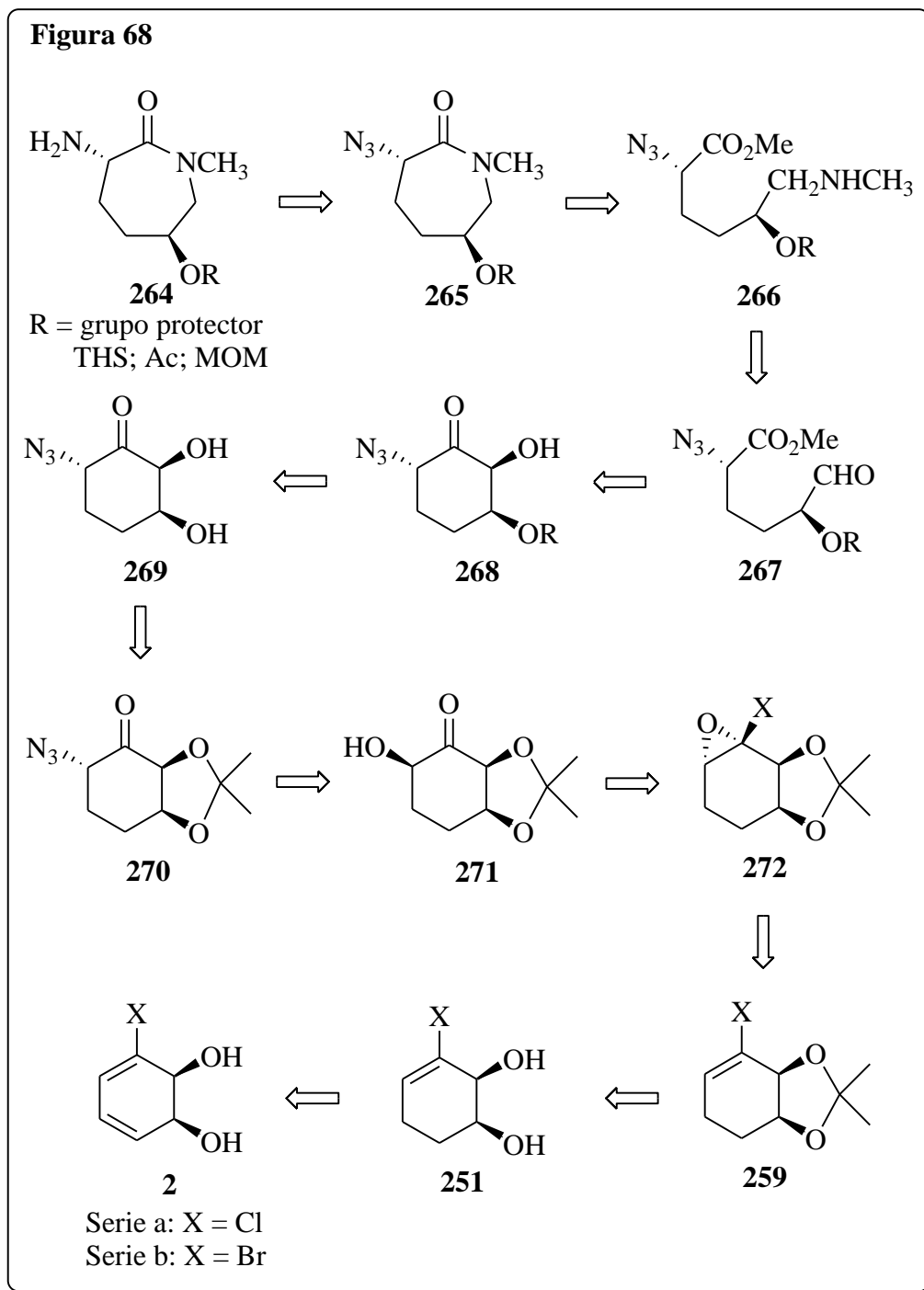
Posteriormente, se probó proteger primero **251** y luego epoxidar, para intentar lograr un cambio en la reactividad de la molécula. Para ello se protegió **251** regioselectivamente en el hidroxilo más lejano respecto del halógeno, con el grupo dimetiltexilsililo, para dar **263**. La razón de la selectividad observada (aproximadamente 9:1) es de origen estérico, debido a la presencia del halógeno.⁴³ Se trató de epoxidar **263** sin obtener resultados positivos, recuperándose el material de partida, figura 67.



Visto que no fue posible la obtención de los epóxidos **252** y **253**, se decidió en este punto cambiar la ruta sintética propuesta.

3.2) Segunda ruta de aproximación.

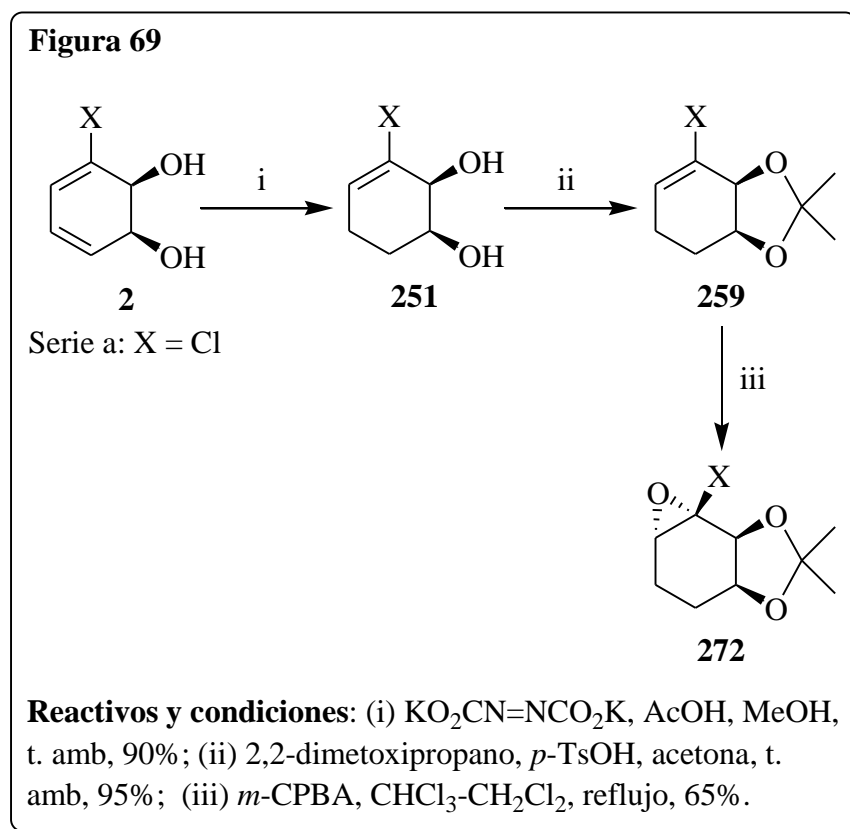
En el siguiente cuadro vemos el análisis retrosintético correspondiente a la segunda aproximación hacia la síntesis del anillo de bengamidas partiendo del diol **2**, figura 68.



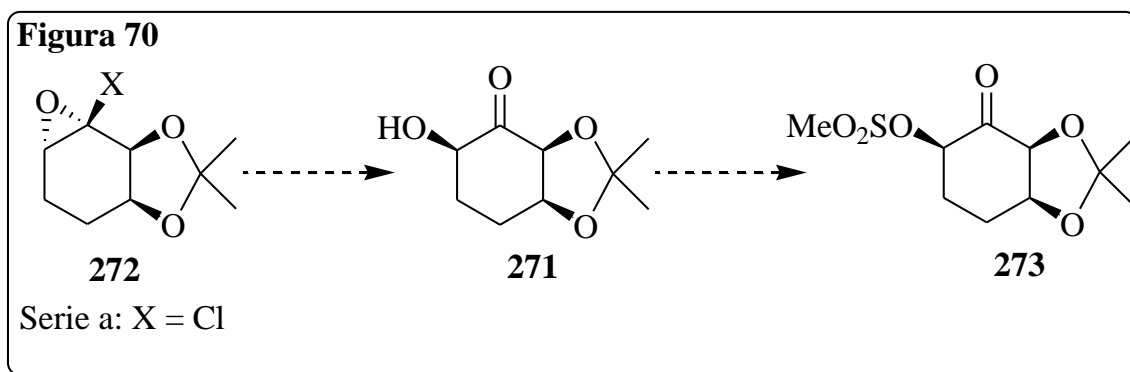
La diferencia fundamental con la ruta 1 es la formación en este caso del epóxido *anti*, **272**, que dará la α -azidocetona **270** a través de una secuencia de doble inversión de

configuración, pasando por la α -hidroxicetona **271**. La desprotección del acetónido y la monoprotección selectiva del hidroxilo menos impedido darán el compuesto **268**, que puede seguir una secuencia similar a la propuesta en la primera ruta.

El α -halooxirano **272** se preparó a partir del diol **2**, a través de la siguiente secuencia de reacciones, figura 69. El primer paso consiste en la reducción regioselectiva de **2**, con diimida generada *in situ* a partir de azodicarboxilato de potasio, para dar el haluro vinílico **251**. El compuesto reducido se protege como acetónido, **259**, y su posterior tratamiento con *m*-CPBA produce el epóxido *anti* **272**, que se obtiene como un único isómero.⁴⁹

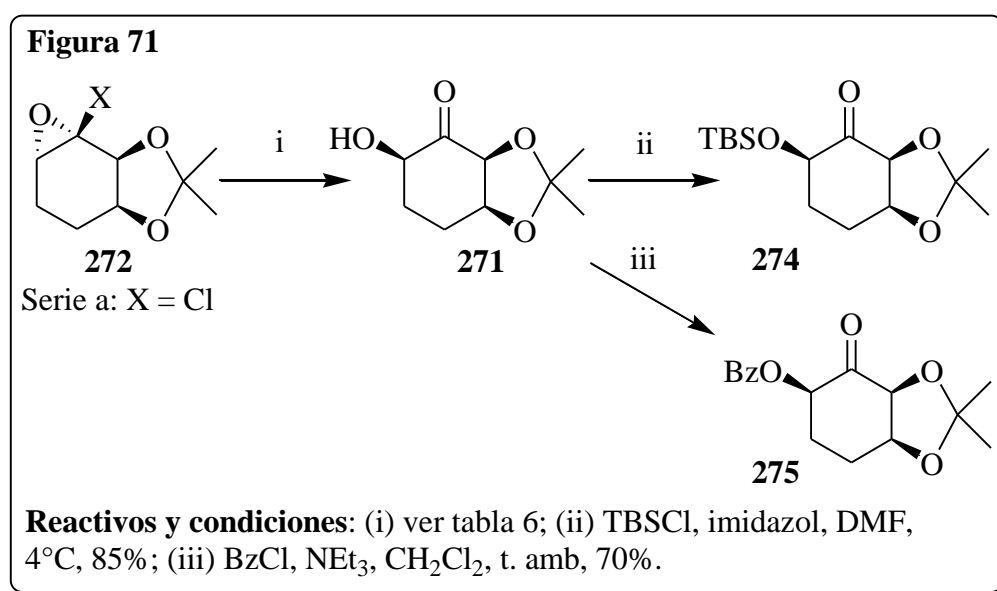


Una vez obtenido el compuesto **272** se buscaron distintas condiciones de apertura de la función epóxido, tanto en medio básico como en medio ácido, de forma de obtener la correspondiente α -hidroxicetona, **271**, figura 70.



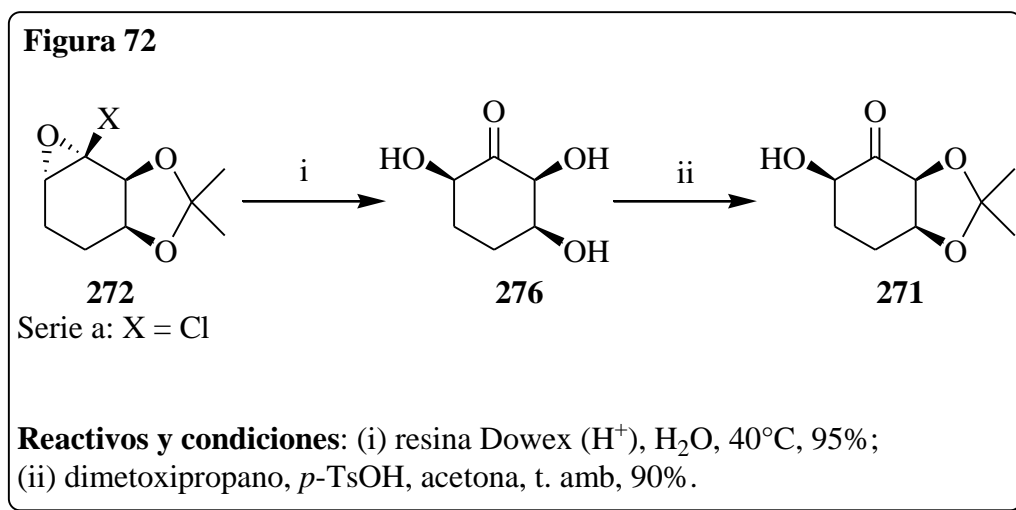
Esta cetona posee un grupo hidroxilo libre en α al carbonilo, el cual es susceptible de ser transformado en un buen grupo saliente para reacciones de S_N , como por ejemplo un éster del ácido metanosulfónico, **273**, figura 70.

En la figura 71 y la tabla 6 se presentan las condiciones utilizadas en medio básico, siendo la mejor el calentamiento a reflujo del epóxido **272** en una solución acuosa de NaHCO_3 durante 5 min. (tabla 6, entrada 12). Tiempos más prolongados de reacción llevan a la descomposición del material de partida, debido a la pérdida del grupo protector. Es conocida la inestabilidad del grupo acetónido en condiciones de hidrólisis en sistemas relacionados.⁵¹ A los efectos de caracterizar completamente **271**, se sintetizaron los derivados **274** y **275**, en donde se introdujeron en la molécula un grupo dimetiltterbutilsililo y un grupo benzoílo respectivamente, figura 71.



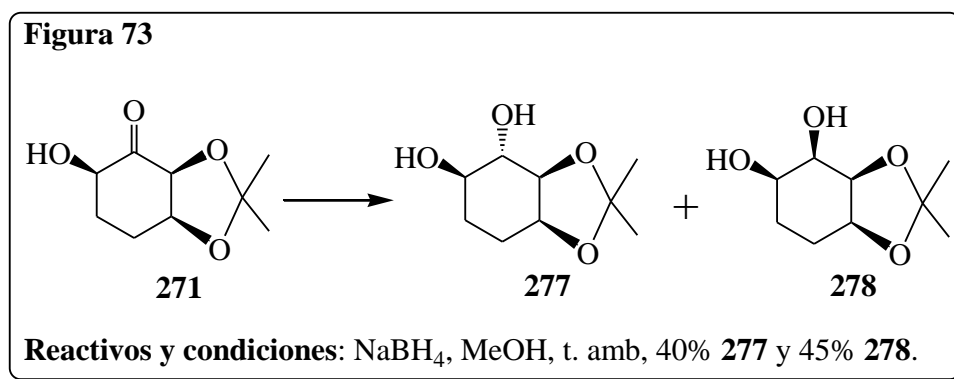
Entrada	Condiciones	Resultado
1	KOH, DMSO- H_2O , 90° C. ⁵¹	Descomposición
2	KOH, DMSO- H_2O , 40° C. ⁵¹	Descomposición
3	Zn, H_2O -THF, reflujo. ⁵²	Descomposición
4	Al_2O_3 (básica), DMSO- H_2O , 80°C. ⁵²	Descomposición
5	Bu_4NOH (1,5 eq), DMSO, t. amb. ⁵²	Descomposición
6	Benzoato de Na (1,1 eq), H_2O , t. amb. ⁵³	No reaccionó
7	Benzoato de Na (1,1 eq), H_2O -acetona, t. amb. ⁵³	No reaccionó
8	Benzoato de Na (1,1 eq), H_2O -acetona, reflujo. ⁵³	No reaccionó
9	NaHCO_3 (1,1 eq), H_2O -THF, reflujo. ⁵³	No reaccionó
10	Benzoato de Na (1,1 eq), H_2O , reflujo, 5 min. ⁵³	271 , 65%
11	Benzoato de Na (1,1 eq), Bu_4NHSO_4 , H_2O , reflujo, 5 min. ⁵³	271 , 65%
12	NaHCO_3 (1,1 eq), H_2O , reflujo, 5 min.	271 , 85%

En condiciones de hidrólisis ácida se observa la apertura del epóxido y como es de esperar la pérdida del grupo protector, formándose el triol **276** como único isómero, figura 72. Si en dicho compuesto se vuelve a introducir el grupo acetónido se obtiene la hidroxicetona **271**.



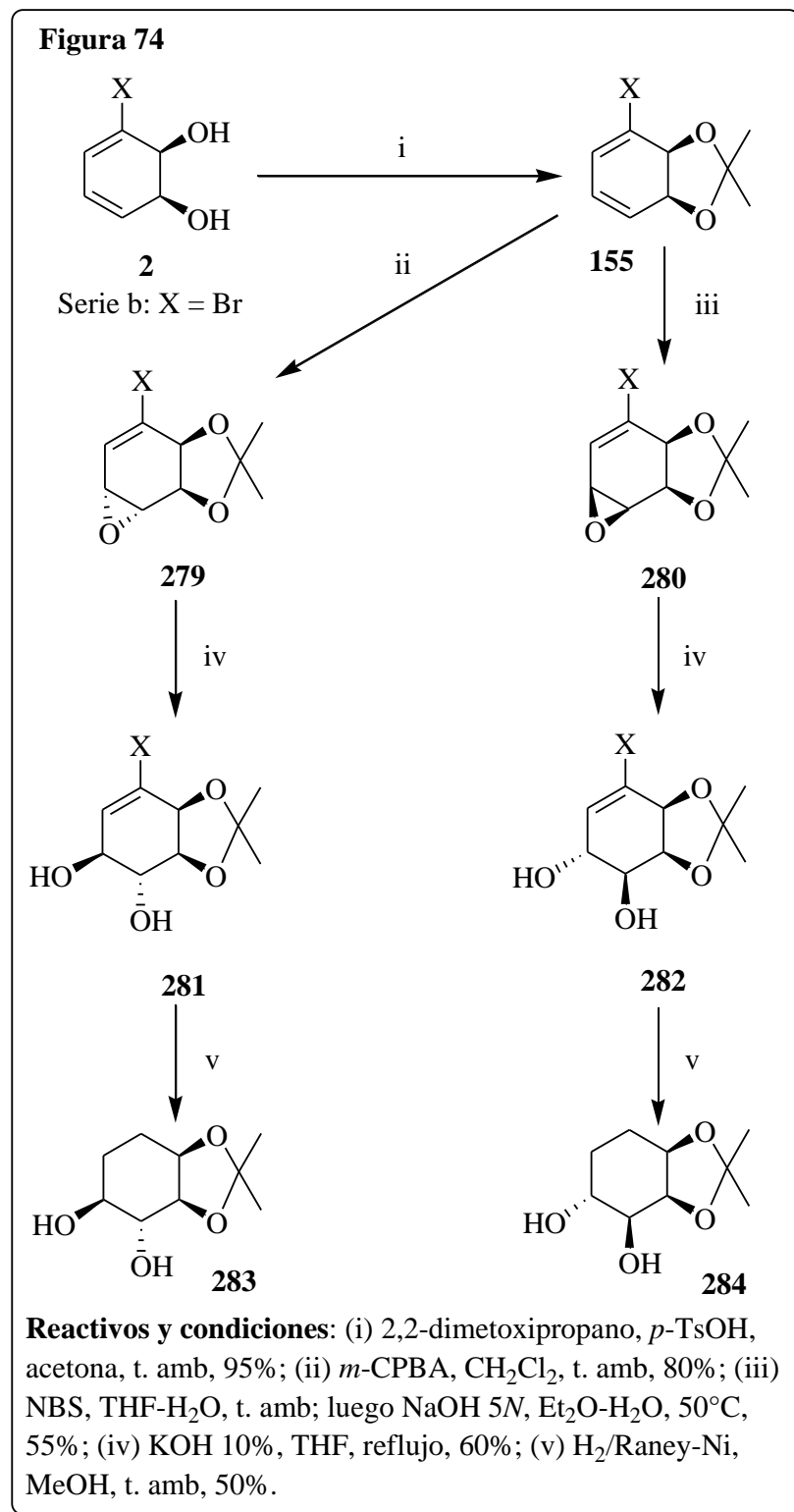
La estereoquímica de la α -hidroxicetona **271** fue, en principio, asignada por analogía con aperturas de α -haloepóxidos en sistemas estrechamente relacionados.⁵⁰ Debido a que los sistemas de α -haloepóxidos son en general inestables, susceptibles de sufrir un rearrreglo del tipo epóxido-carbonilo,⁵⁴ se generaron dudas acerca de la configuración del carbono α que sostiene el grupo hidroxilo libre en el compuesto **271**.

Para determinar la configuración del carbono α , se preparó a partir de **271** un derivado de configuración conocida, figura 73.⁴⁹ En primer lugar, la cetona **271** fue reducida con $NaBH_4$ en MeOH dando una mezcla aproximadamente 1:1 de los tetroles diprottegidos **277** y **278**, los cuales difieren solamente en la configuración del nuevo centro quiral (epímeros en el C-3), figura 73.



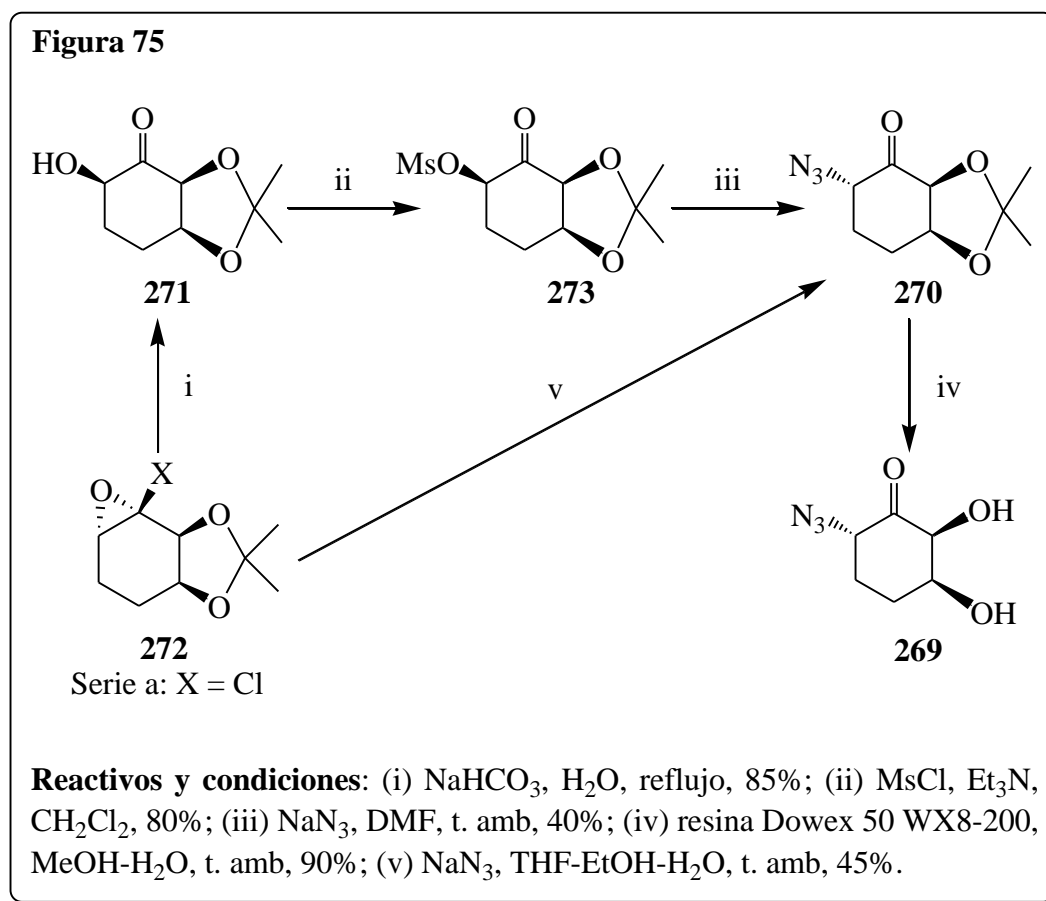
Por otro lado se sintetizaron a partir del diol **2**, los tetroles diprottegidos **283** y **284** para ser usados como estándares, figura 74. La configuración relativa en **283** y **284** fue determinada en forma inequívoca, ya que ambos se obtuvieron a partir de los compuestos conocidos **281**³⁴ y **282**^{55a} respectivamente, mediante reducción del doble enlace y concomitante deshalogenación, por hidrogenación catalítica sobre Raney-Ni. Además **283** es un compuesto conocido.^{55b} Cuando se compararon los espectros de 1H - y ^{13}C -RMN de **277** y

278 contra los espectros de los estándares **283** y **284**, los espectros de **277** resultaron ser idénticos a los de **283**, lo que indica que ambos compuestos poseen la misma configuración relativa de sus centros quirales. Como se esperaba, los espectros de **278** resultaron ser diferentes de los correspondientes a **284**.



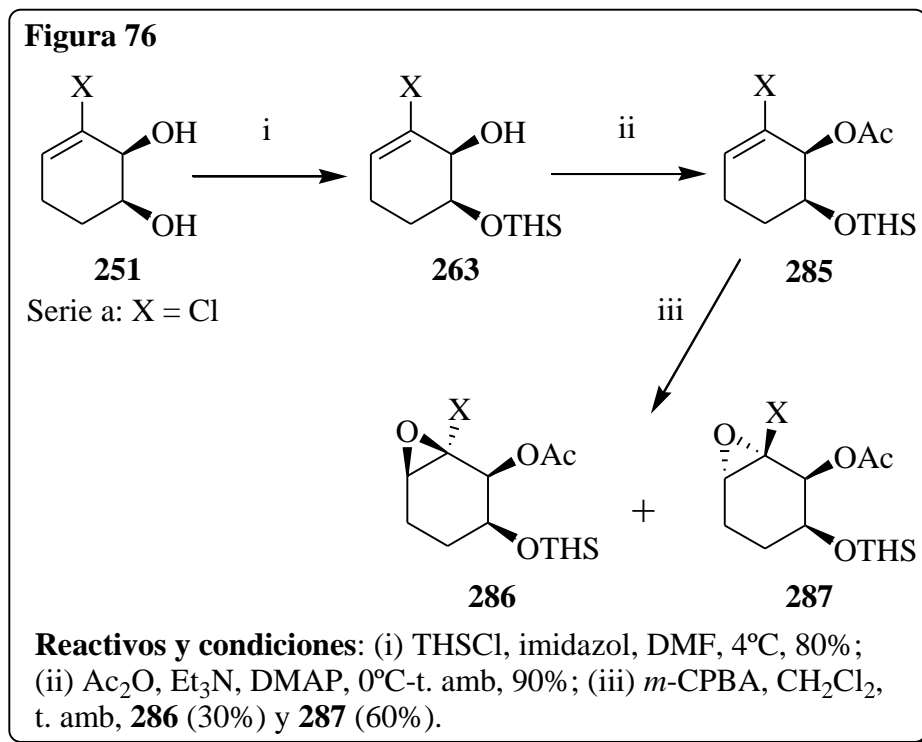
Quedó así determinada la configuración relativa del C-4 en **277**, la cual es idéntica a la del carbono α que sostiene el grupo hidroxilo libre en **271**. De esta forma se confirmó nuestra suposición inicial acerca de la estereoquímica de la cetona **271**.⁴⁹

Una vez obtenido **271**, preparado con un rendimiento del 50% desde el diol **2**, el siguiente paso sintético fue la transformación del grupo hidroxilo libre de **271** en un buen grupo saliente frente a una posterior reacción de S_N , figura 75. En este caso se formó el mesilato correspondiente **273**, y luego **270** se obtuvo a través de una inversión usando azida de sodio en DMF. El azido derivado fue fácilmente desprotegido en condiciones ácidas, obteniéndose el diol **269**. Un resultado no esperado se obtuvo cuando se trató **272** con azida de sodio en una mezcla de THF-EtOH-H₂O, dando como producto la azidocetona **270** y no su epímero en C-6. Esto hace posible la síntesis en un solo paso de **270** a partir del α -halooxirano **272**. Las consideraciones mecanísticas de esta apertura se discuten en la sección siguiente.

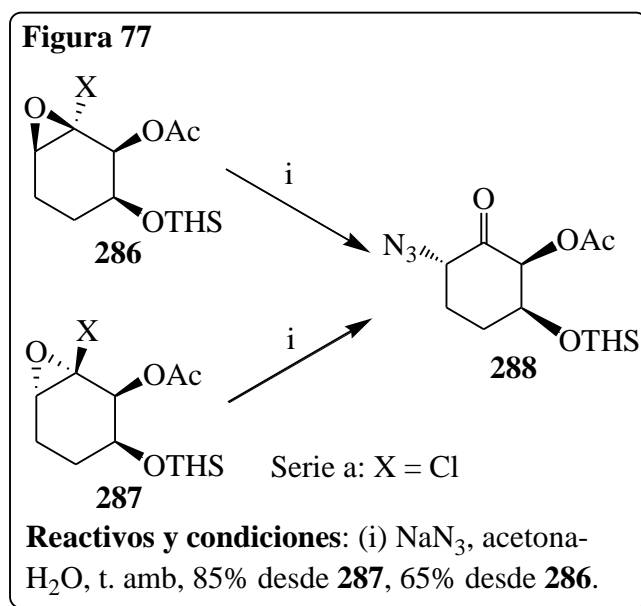


Paralelamente a la ruta sintética que lleva a la obtención de **269**, la cual hace uso de acetónido como grupo protector inicial del sistema diol, se realizó otra secuencia en la que se hizo una protección diferencial de los hidroxilos del sistema diol en **251**, figura 76. En primer lugar se protege en forma selectiva uno de los hidroxilos con dimetiltilxilililo, luego el otro hidroxilo es acetilado, con Ac₂O, para dar **285**. Cuando se somete este compuesto a condiciones de epoxidación, con *m*-CPBA, se genera la mezcla de los diastereómeros **286** y

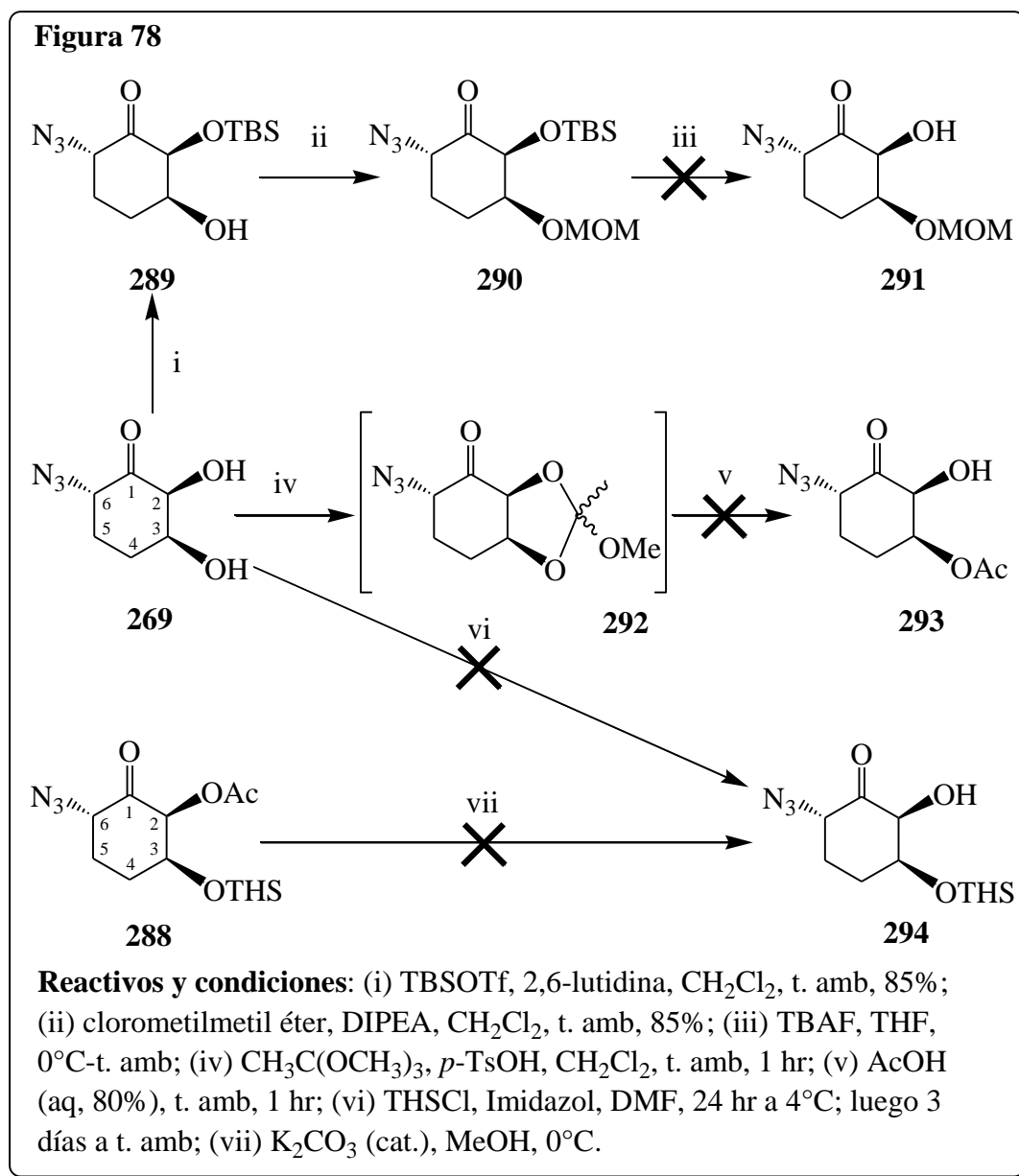
287 en una relación 1:2. Como se observa, la estereoselectividad cuando el sistema diol está protegido en forma diferencial, con acetilo y dimetiltexilsililo, es mucho menor que cuando está protegido como acetónido, ya que se forma un sistema bicíclico mucho más rígido, que genera un solo estereoisómero.



Sin embargo, se observa que cuando los α -halooxiranos **286** y **287** se tratan con azida de sodio, ambos compuestos dan como producto de la reacción la misma azidocetona **288**, figura 77.⁴⁹



De acuerdo al análisis retrosintético planteado, una vez obtenidos los compuestos **269** y **288**, el siguiente paso es la formación de una α -hidroxicetona en la cual el hidroxilo en C-2 está libre y el hidroxilo en C-3 protegido, figura 68.



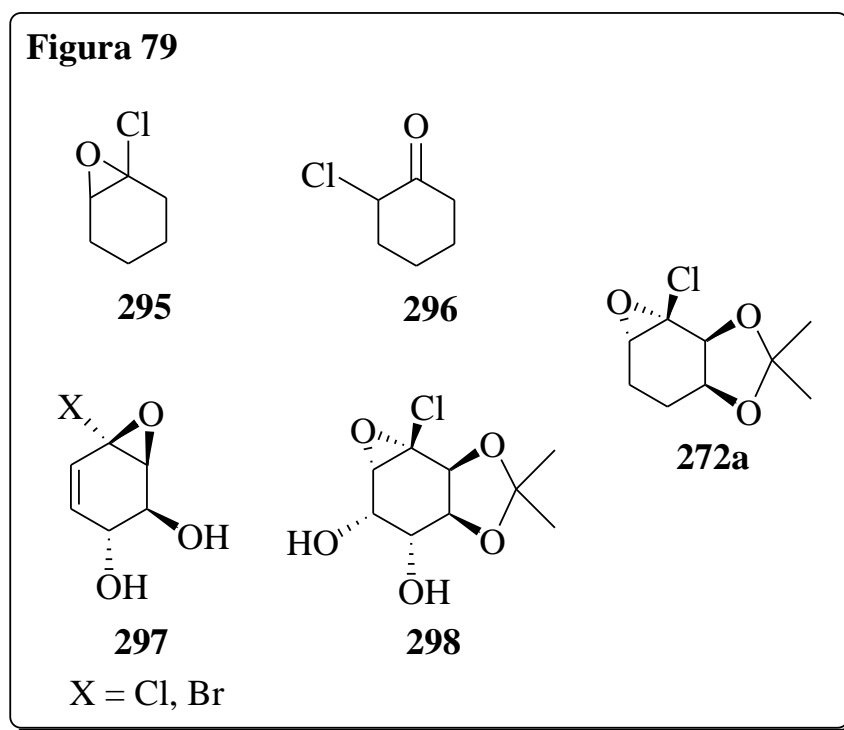
En primer lugar, se intentó la introducción del grupo protector metoximetilo (MOM) en la secuencia de reacciones indicada, figura 78. El tratamiento de la cetona **269** con TBSOTf y 2,6-lutidina³⁴ genera el compuesto protegido con el grupo dimetiltertbutilsilio (TBS) en el grupo hidroxilo en C-2, **289**. Posterior tratamiento con MOMCl produce la cetona diprotegida **290**. Al someter dicho compuesto a las condiciones usuales de desprotección de grupos sililados, fluoruro de tetrabutil amonio (TBAF) en THF, se produce la descomposición de **290**. En segundo lugar, se intentó introducir un grupo acetilo, usando trimetilortoacetato y posterior hidrólisis del ortoéster formado en medio ácido. En este caso se observa

descomposición del compuesto **292** luego de someterlo al tratamiento con AcOH. En tercer lugar, se intentó proteger esa posición con el grupo dimetiltexilsililo (THS), usando THSCl e imidazol. En las condiciones indicadas se recuperó el material de partida **269** sin reaccionar. Por último, al someter la cetona diprottegida **288** a las condiciones usuales de desprotección de grupos acetilo, se observó descomposición del material de partida en las condiciones indicadas.

De esta manera, al no poderse obtener un compuesto de tipo **268**, susceptible de experimentar una ruptura oxidativa a nivel de la α -hidroxicetona, se optó por plantear una nueva estrategia sintética (sección 3.3).

3.2.1) Estudio de la apertura nucleofílica del α -halooxirano **272**.

Teniendo en cuenta los diferentes resultados estereoquímicos obtenidos en la apertura del α -halooxirano **272**, con diferentes nucleófilos para dar **270** o **271**, figura 75, resultó interesante examinar más detenidamente el curso de este tipo de reacción.⁴⁹ Se mencionó anteriormente que los α -halooxiranos son en general inestables y rearreglan fácilmente a α -halocetonas a menos que estén estabilizados por un sustituyente adecuado.⁵⁴ Así, el cloropóxido **295** reportado por Gasteiger rearregla a temperatura ambiente para dar **296**.⁵⁶ Además, haloepóxidos más funcionalizados, como **297**, son inestables a temperatura ambiente, figura 79.⁵⁷ Sin embargo, el clorooxirano altamente oxigenado **298**, reportado por Hudlicky y colaboradores, es muy estable.⁵⁰

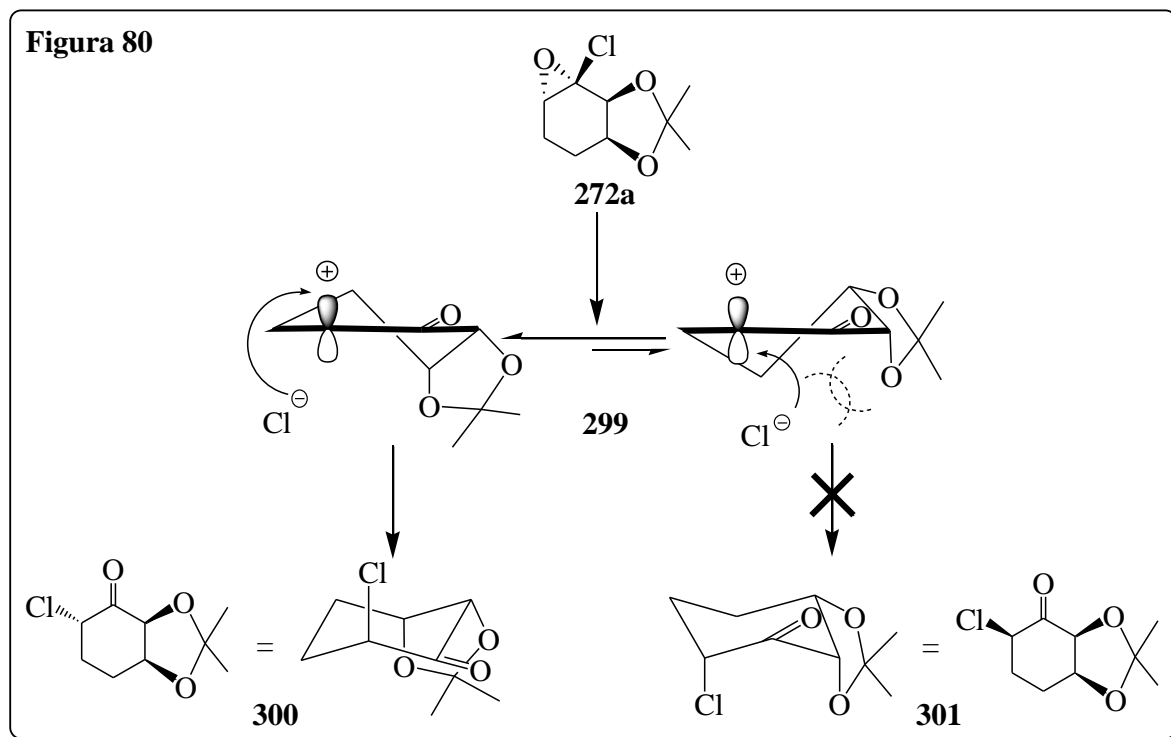


Observamos que el compuesto **272a** muestra una estabilidad intermedia ($t_{1/2}$ en tolueno a 110°C es aproximadamente 10 hr). Con respecto al rearreglo (por ejemplo de **295** a **296**), la conversión de α -halooxiranos en compuestos α -halocarbonílicos ocurre, en general,

fácilmente, debido a la pérdida de la tensión del anillo de tres miembros.⁵⁴ Por lo tanto, **272a** podría funcionar como sintón para la preparación de ciclohexanonas α -sustituidas, aprovechando su alta reactividad.

Los α -halooxiranos no sólo ofrecen una mayor reactividad que la de los compuestos α -halocarbonílicos, sino que sus reacciones pueden seguir diferentes caminos. Por ejemplo, **295** reacciona cuantitativamente con metóxido de sodio en metanol para dar 2-metoxiciclohexanona,⁵⁶ mientras que 2-clorociclohexanona, **296**, genera productos provenientes de un rearrreglo de Favorski y de un ataque al grupo carbonilo.⁵⁸ Además, la reacción de fosfitos con compuestos α -clorocarbonílicos produce cantidades variables de productos tipo Arbusov o tipo Perkow, mientras 2-clorooxiranos dan sólo ésteres del ácido β -cetofosfónico.⁵⁹

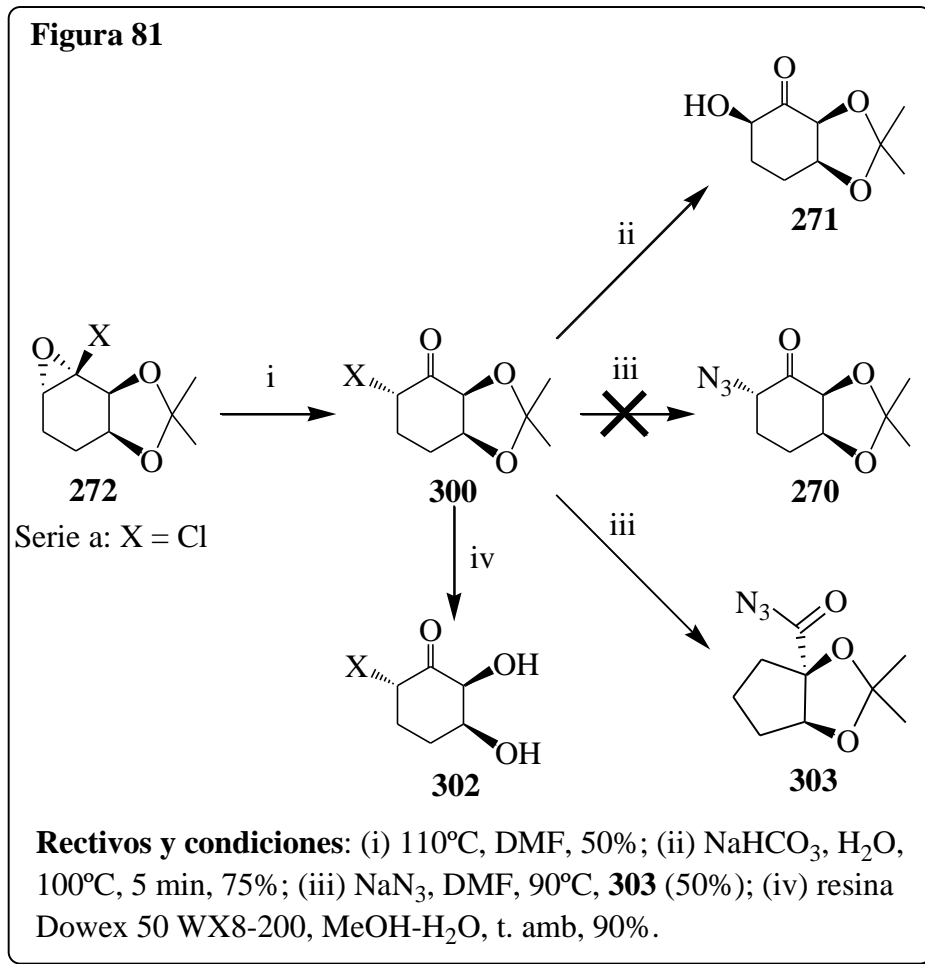
Por lo tanto, es necesario examinar el mecanismo de apertura de **272** para dar compuestos tipo **270** o **271**, figura 75. En uno de los más completos estudios acerca del mecanismo del rearrreglo epóxido-carbonilo, Mc Donald postuló que el rearrreglo térmico procede vía apertura disrotatoria del enlace C_{β} -O para generar un par iónico α -cetocarbenio-cloruro, **299**,⁶⁰ figura 80. El posterior ataque cinético del cloruro produce un enlace axial C-Cl en la α -clorocetona final. Si fuera necesario, el ion cloruro puede migrar desde una cara del epóxido a la otra para dar el producto del ataque axial.^{60,54} Para minimizar la interacción 1,3 diaxial entre el nucleófilo entrante y el grupo protector, el mecanismo propuesto genera la clorocetona **300** a partir de **272a**, como se muestra. Si hay presentes nucleófilos fuertes, es esperable que compitan con el ion cloruro por el carbocatión.



Los resultados experimentales presentados anteriormente son consistentes con el mecanismo propuesto, figura 80. En un medio polar y con un nucleófilo pobre, como las condiciones usadas ($H_2O-NaHCO_3$ a $100^\circ C$), el α -halooxirano **272** forma la α -halocetona **300**, la cual reacciona para formar la α -hidroxicetona **271** por un mecanismo S_N2 ,⁶¹ (Nota:

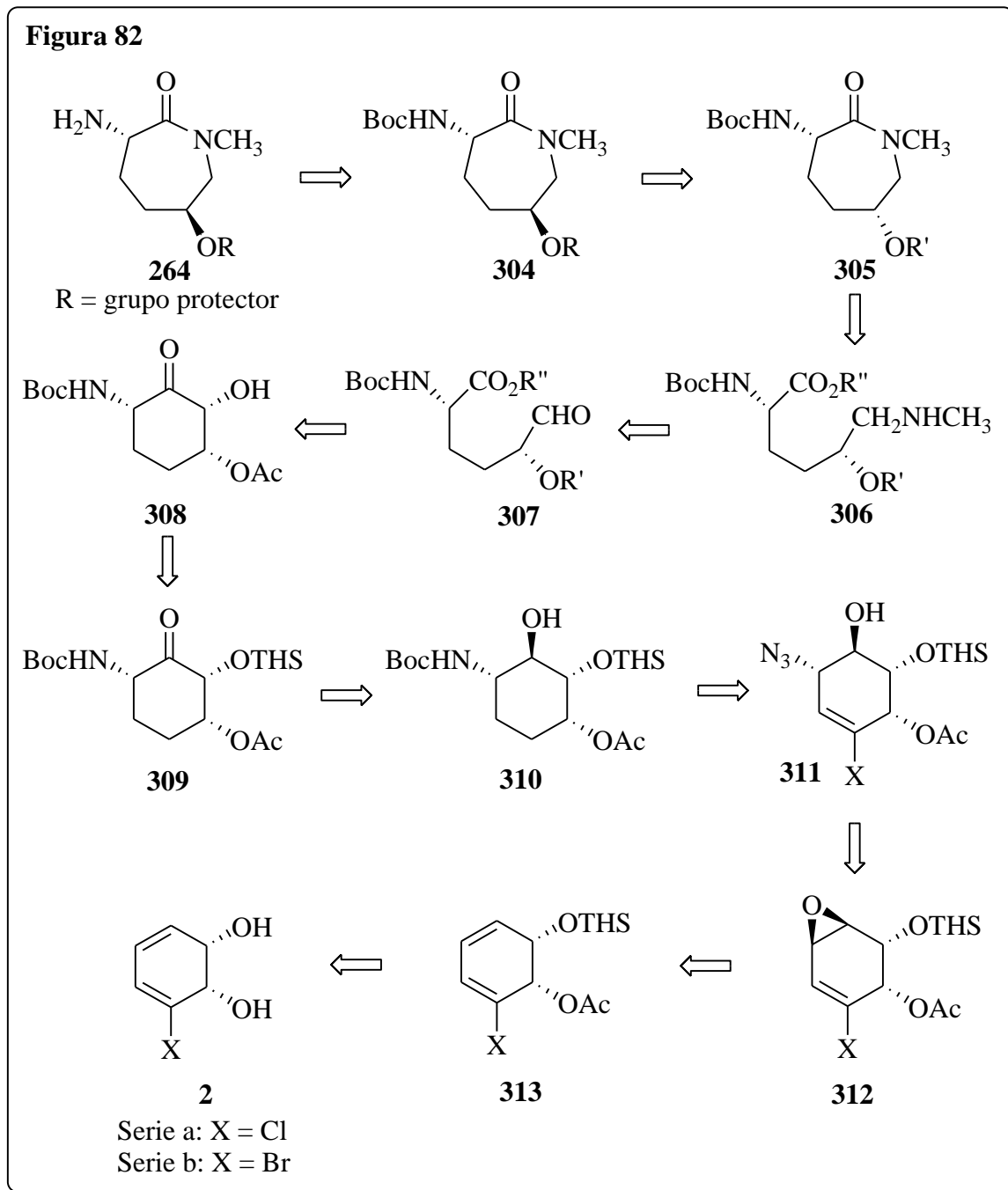
la preparación de una α -hidroxicetona estrechamente relacionada fue reportada por Hudlicky y colaboradores⁵⁰ mediante calentamiento de un α -clorooxirano en agua en presencia de alúmina). Por otro lado, en presencia de nucleófilos más fuertes como el ión azida, se obtiene la α -azidocetona **270**. Este compuesto es el resultado del ataque cinético del ión azida al carbocatión formando un enlace axial C-N en forma análoga a la formación de la clorocetona **300**. Además, el resultado del ataque del ión azida a los compuestos isoméricos **286** y **287** dando ambos la misma azidocetona **288** como único producto, figura 77, también está de acuerdo con el mecanismo propuesto.

Para corroborar nuestra hipótesis, la clorocetona **300** se preparó mediante un rearrreglo térmico del α -clorooxirano **272a**, y posteriormente se sometió este compuesto a las mismas condiciones usadas previamente para la obtención de la hidroxicetona **271** y la azidocetona **270**, figuras 75 y 81. Al calentar **272a** a 110°C en DMF se produce la clorocetona **300**, la cual fue completamente caracterizada como su derivado desprotegido **302**. Como era esperado, la α -hidroxicetona **271** se obtuvo luego de tratar **300** con H₂O-NaHCO₃ a 100°C, mientras que las condiciones usadas para el desplazamiento con azida (NaN₃ en DMF a temperatura ambiente) no mostraron resultados luego de 24 hr. Al calentar esta mezcla a 90°C se obtiene, formalmente, el producto de un rearrreglo de Favorski, **303**.⁵⁶ En consecuencia, la clorocetona **300** no es un intermedio en la formación de la azidocetona **270** a partir de **272a**, lo que es consistente con el mecanismo propuesto.



3.3) Tercera ruta de aproximación.

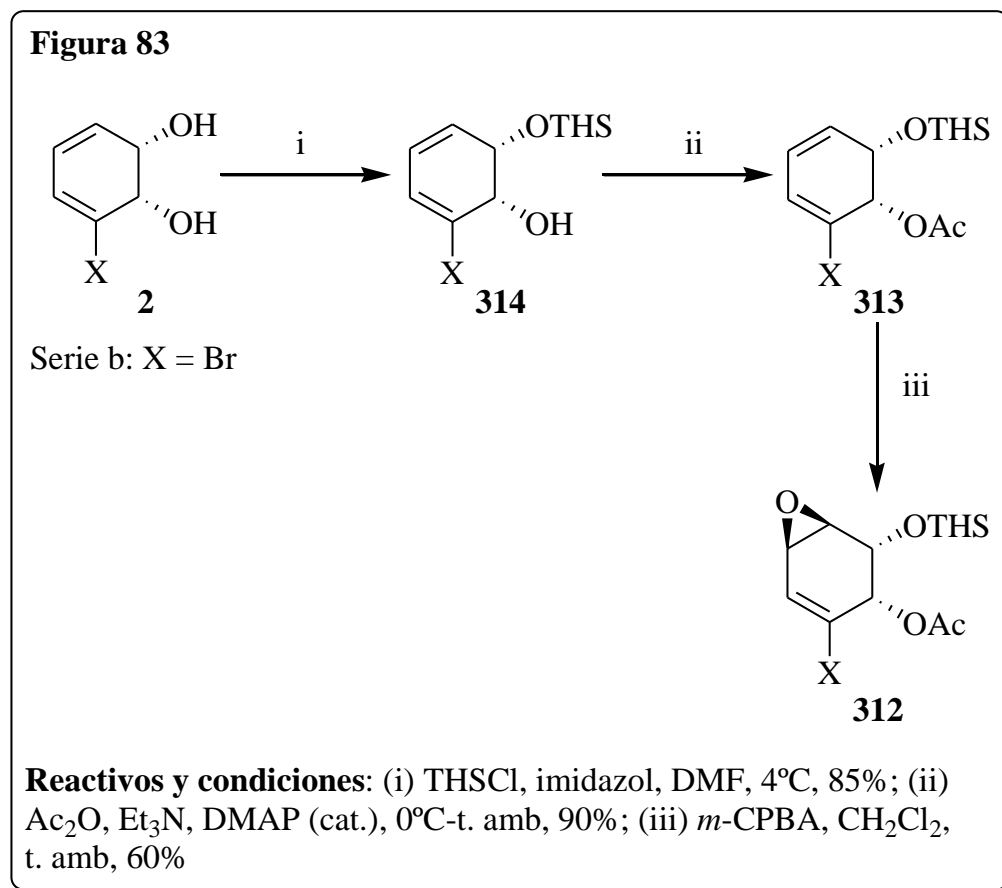
En el siguiente cuadro vemos el análisis retrosintético correspondiente a la tercera aproximación hacia la síntesis del anillo de bengamidas partiendo del diol **2**, figura 82.



Esta ruta implica, en primer lugar, la protección diferencial del diol **2** con los grupos dimetiltexilsililo y acetilo como se muestra, figura 82. En segundo lugar, la formación de una función epóxido sobre el doble enlace que no sostiene el halógeno. Posteriormente, la función nitrogenada se inserta con la configuración adecuada, a través de la apertura del

oxirano con el ion azida, **311**. Pasos posteriores implican la deshalogenación, reducción del doble enlace, y la reducción del grupo azida a amina, para generar el compuesto **310**. La oxidación del hidroxilo libre genera la cetona correspondiente, **309**, que puede ser desprotegida a la α -hidroxicetona **308**. La ruta propuesta continúa con la ruptura oxidativa del ciclo de seis miembros de **308**, con periodato de sodio o tetraacetato de plomo, de forma tal que se generan en la molécula una función carboxilo y una función aldehído, **307**. La posterior aminación reductiva sobre el aldehído formado, con metilamina, forma el compuesto **306**, que es capaz de generar a través de la formación de un enlace amida intramolecular, el sistema de ϵ -caprolactama buscado, **305**. La desventaja de esta ruta con respecto a las aproximaciones vistas anteriormente, es que se tiene que realizar una inversión de la configuración en el carbono que sostiene la función oxigenada del compuesto **305**, la cual se puede realizar aplicando el protocolo de Mitsunobu, figura 82.

Siguiendo la secuencia retrosintética mostrada arriba, se empezó a trabajar en la protección regioselectiva del hidroxilo en C-3 de **2**, con el grupo protector dimetiltexilsililo **314**, figura 83. La regioquímica de esta reacción está controlada por el efecto estérico del halógeno. Luego se protegió el hidroxilo en C-2 con el grupo acetilo, formándose el compuesto diprotectado **313**. Al someter este compuesto a condiciones de epoxidación con *m*-CPBA se obtuvo el oxirano **312** como único isómero, resultado del ataque *anti*.



Una vez obtenido **312**, se lo redujo, mediante deshalogenación con hidruro de tributil estaño, para obtener **315**, figura 84.⁶² Posteriormente se realizó la apertura de dicho epóxido con azida de sodio para dar el azido-alcohol **316**. Sobre este compuesto se buscaron distintas condiciones de oxidación del grupo hidroxilo para obtener la cetona **317**, figura 84 y tabla 7. Se probó en primer lugar con el periodinano de Dess-Martin,⁶³ que se ha usado con éxito sobre otros alcoholes secundarios presentes en compuestos relacionados. Dicho reactivo se preparó a partir de ácido iodobenzoico en 2 pasos.⁶⁴ Luego se probaron otros oxidantes como Py-SO₃ en DMSO;⁶⁵ PCC;⁶⁶ PCC-tamices moleculares;⁶⁷ dióxido de manganeso; cloruro de oxalilo (oxidación de Swern).⁶⁸ Se eligieron condiciones de forma tal de no promover la isomerización del doble enlace en **316**. Si eso ocurriera, se formaría la cetona α,β -insaturada correspondiente, perdiéndose la configuración del centro quiral que sostiene la función azida. En ningún caso fue posible obtener la cetona **317**, figura 84.

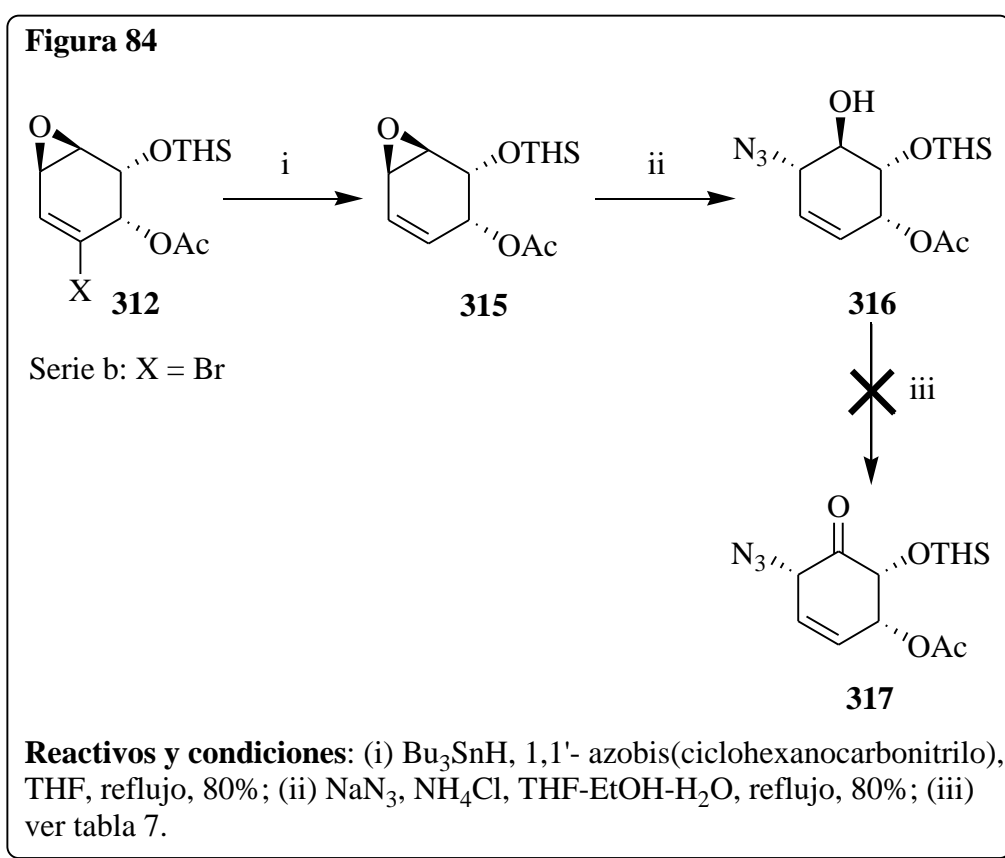
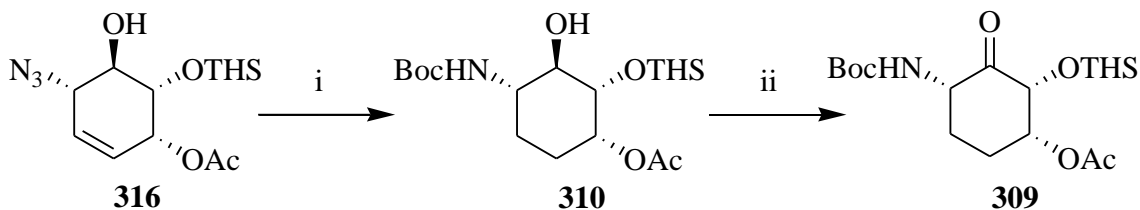


Tabla 7		
Entrada	Condiciones	Resultado
1	Periodinano de Dess-Martin (3 eq), CH ₂ Cl ₂ , t. amb.	No reaccionó
2	Py-SO ₃ (4 eq), Et ₃ N, DMSO, t. amb.	No reaccionó
3	PCC (6 eq), CH ₂ Cl ₂ , t. amb.	No reaccionó
4	PCC (4 eq), tamices moleculares (30 mg), CH ₂ Cl ₂ , t. amb.	No reaccionó
5	MnO ₂ (10 eq), CH ₂ Cl ₂ , t. amb.	No reaccionó
6	Cloruro de oxalilo (1,1 eq), Et ₃ N, DMSO, THF, -50° C.	No reaccionó

Dado que no fue posible en este punto generar la función cetona en **316**, se buscó modificar la reactividad de dicha molécula realizando los cambios que se muestran en el siguiente cuadro, figura 85. En un paso sintético se logró realizar tres transformaciones simultáneas sobre **316**: reducir la azida a amina, proteger la amina con el grupo Boc y reducir el doble enlace.⁶⁹ Para ello se usó H₂ en presencia de Pd/C y (Boc)₂O, obteniéndose el aminoalcohol **310**. Este compuesto es susceptible de ser oxidado, utilizando periodinano de Dess-Martin, a la cetona **309**, figura 85.

Figura 85

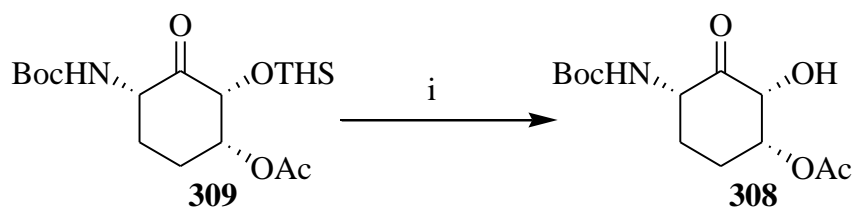


Reactivos y condiciones: (i) H₂/10% Pd-C, AcOEt, (Boc)₂O, t. amb, 70%; (ii) Periodinano de Dess-Martin, CH₂Cl₂, t. amb, 90%.

Siguiendo con el esquema retrosintético propuesto arriba, una vez obtenida la cetona **309**, se probaron diferentes condiciones de desprotección regioselectiva del grupo sililado para obtener la correspondiente α -hidroxicetona **308**, figura 86. Se trabajó por un lado en medio ácido, para no promover la posible migración del grupo acetilo, para ello se usaron AcOH; *p*-TsOH; resina Dowex; resina Amberlist 15; BF₃·Et₂O; HCl (en distintas concentraciones); HF (en distintas concentraciones). También se ensayaron condiciones básicas usando TBAF; KF y 18-corona-6. Por último se probó una condición en medio neutro usando NBS. Se observa en la entrada 12 de la tabla 8 la única condición en la que se obtuvo el compuesto **308**, con bajo rendimiento (15-30%), debido a la formación de varios productos secundarios, y a descomposición de **308** durante el proceso de aislamiento y purificación.

Una alternativa que se planteó buscando un cambio de reactividad de **309** hacia la desprotección del grupo texilo, fue invertir la configuración del carbono que sostiene el hidroxilo acetilado, obteniéndose una molécula en la que no todos los sustituyentes estuvieran en posición relativa *cis*, figura 87.

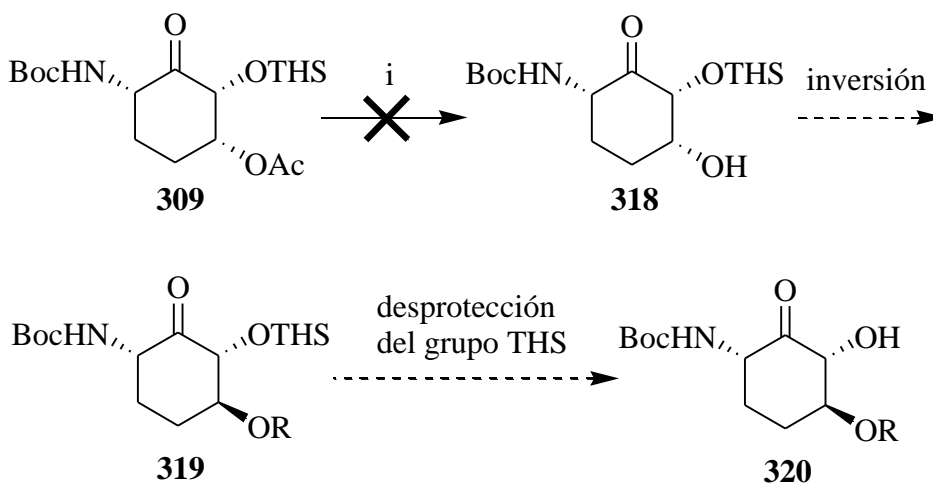
Figura 86



Reactivos y condiciones: (i) ver tabla 8.

Tabla 8		
Entrada	Condiciones	Resultado
1	AcOH-THF-H ₂ O (2:1:1), t. amb, 24 hrs. ⁷⁰	No reaccionó
2	AcOH-THF-H ₂ O (2:1:1), reflujo. ⁷⁰	309 , sin Boc, (65%)
3	AcOH-THF-H ₂ O (5:1:1), t. amb, 24 hrs. ⁷⁰	No reaccionó
4	<i>p</i> -TsOH (cat.), EtOH, t. amb. ⁷¹	No reaccionó
5	<i>p</i> -TsOH (1 eq), THF-H ₂ O, t. amb. ⁷¹	No reaccionó
6	Resina Dowex (H ⁺), MeOH, t. amb, 24 hs. ⁷²	No reaccionó
7	Resina Dowex (H ⁺), MeOH, reflujo. ⁷²	309 , sin Boc, (50%)
8	Amberlist 15, EtOH, t. amb. ⁷²	No reaccionó
9	BF ₃ (Et ₂ O), CH ₂ Cl ₂ , t. amb. ⁷³	No reaccionó
10	HCl (1%), EtOH, t. amb. ⁷⁴	No reaccionó
11	HCl (3%), EtOH, t. amb. ⁷⁴	No reaccionó
12	HCl (10%), EtOH, t. amb. ⁷⁴	308 , (15-30%)
13	HF (48% aq) (40% v/v), CH ₃ CN, t. amb. ⁷⁵	Descomposición
14	HF (48% aq) (5% v/v), CH ₃ CN, t. amb. ⁷⁵	Descomposición
15	HF (48% aq) (1% v/v), CH ₃ CN, t. amb. ⁷⁵	Descomposición
16	HF (48% aq) (1,1eq), CH ₃ CN, t. amb. ⁷⁵	Descomposición
17	TBAF (1 eq), THF, 0°C. ⁷⁰	No reaccionó
18	TBAF (1 eq), THF, t. amb. ⁷⁰	Descomposición
19	TBAF (sobre sílica) (1 eq), THF, t. amb. ⁷⁰	Descomposición
20	KF, 18-Corona-6, CH ₃ CN, t. amb. ⁷⁶	Descomposición
21	NBS, THF-H ₂ O, t. amb. ⁷⁷	Descomposición

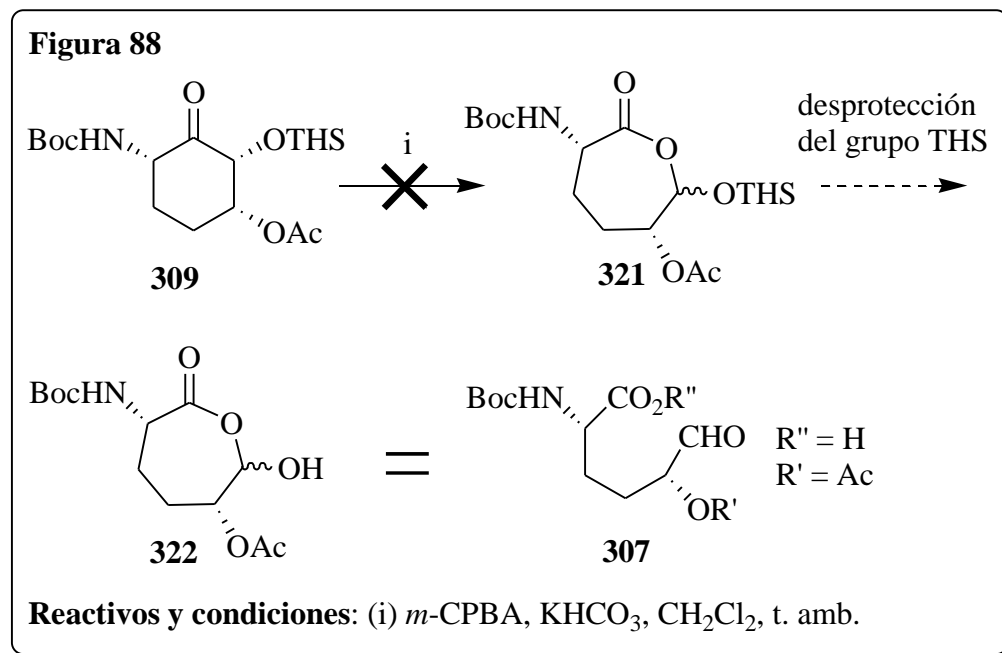
Figura 87



Reactivos y condiciones: (i) Na₂CO₃, MeOH-H₂O, t. amb.

Mediante la desprotección de **309** con Na₂CO₃ en metanol y posterior aplicación del protocolo de Mitsunobu,⁷⁸ se obtendría **319**, figura 87. Sin embargo al aplicar a **309** condiciones de desprotección del grupo acetilo, también se observó descomposición del material de partida.

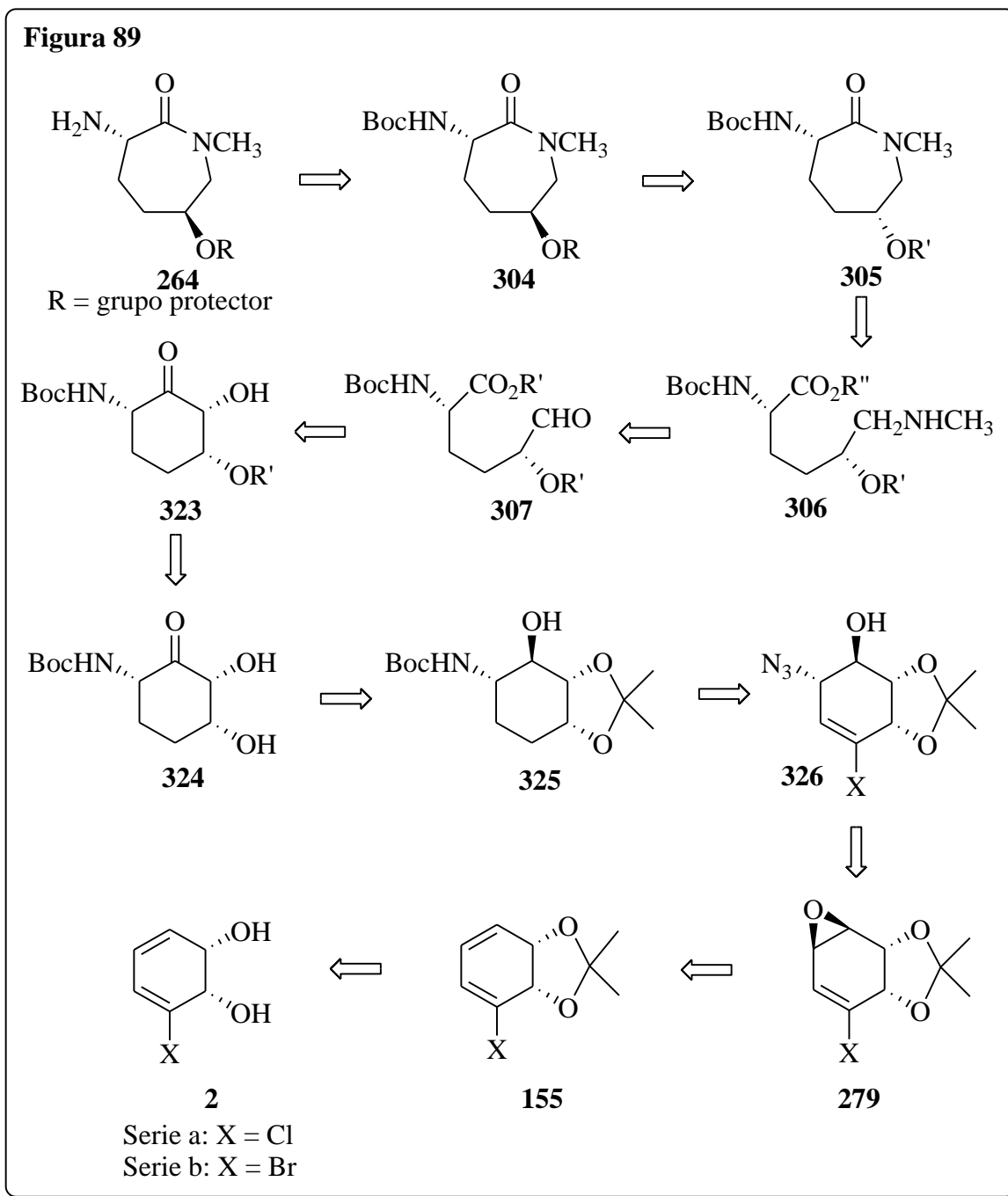
Otra alternativa para poder llegar a partir de la cetona **309** al compuesto **307**, es a través de una reacción de Baeyer-Villiger utilizando *m*-CPBA y posterior desprotección del grupo texilo, figura 88.⁷⁹ En las condiciones probadas no se obtuvo el compuesto buscado, **321**, recuperándose el material de partida sin reaccionar.



Visto en este punto que no fue posible obtener los compuestos de tipo **308** o **307**, se decidió buscar una nueva ruta de síntesis.

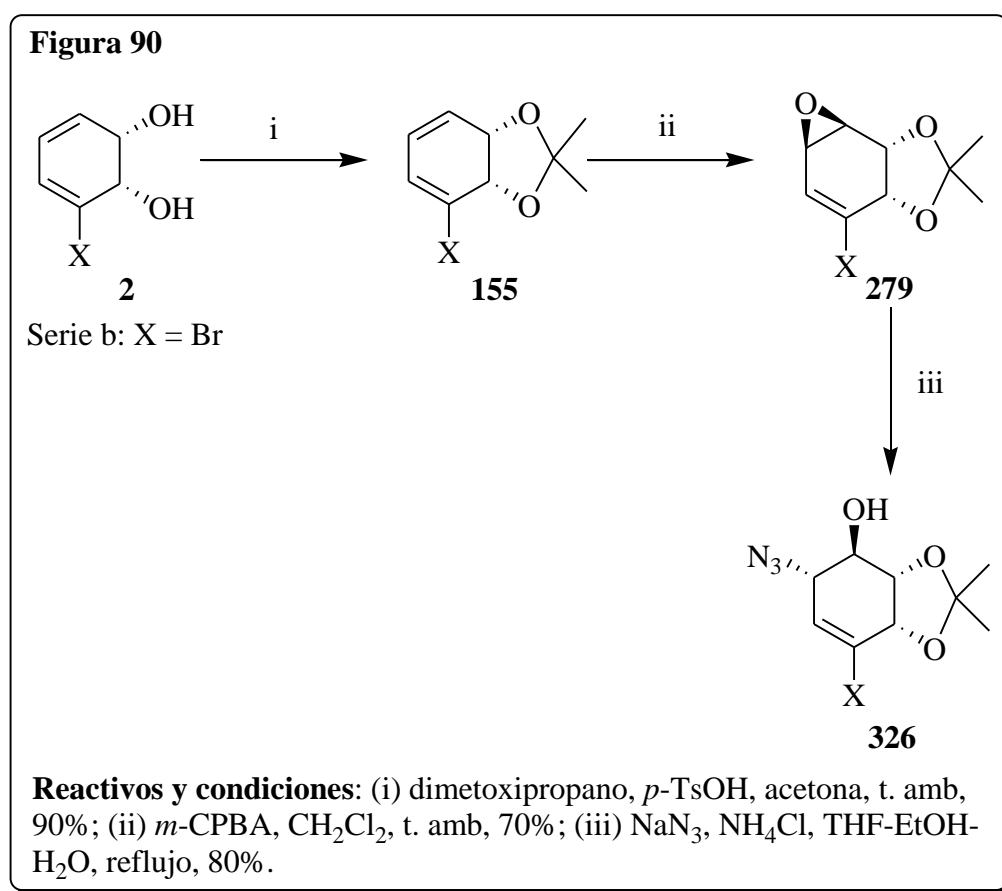
3.4) Cuarta ruta de aproximación.

En el siguiente cuadro vemos el análisis retrosintético propuesto correspondiente a la cuarta aproximación hacia la obtención del anillo de ϵ -caprolactama **264**, a partir del diol **2**, figura 89.

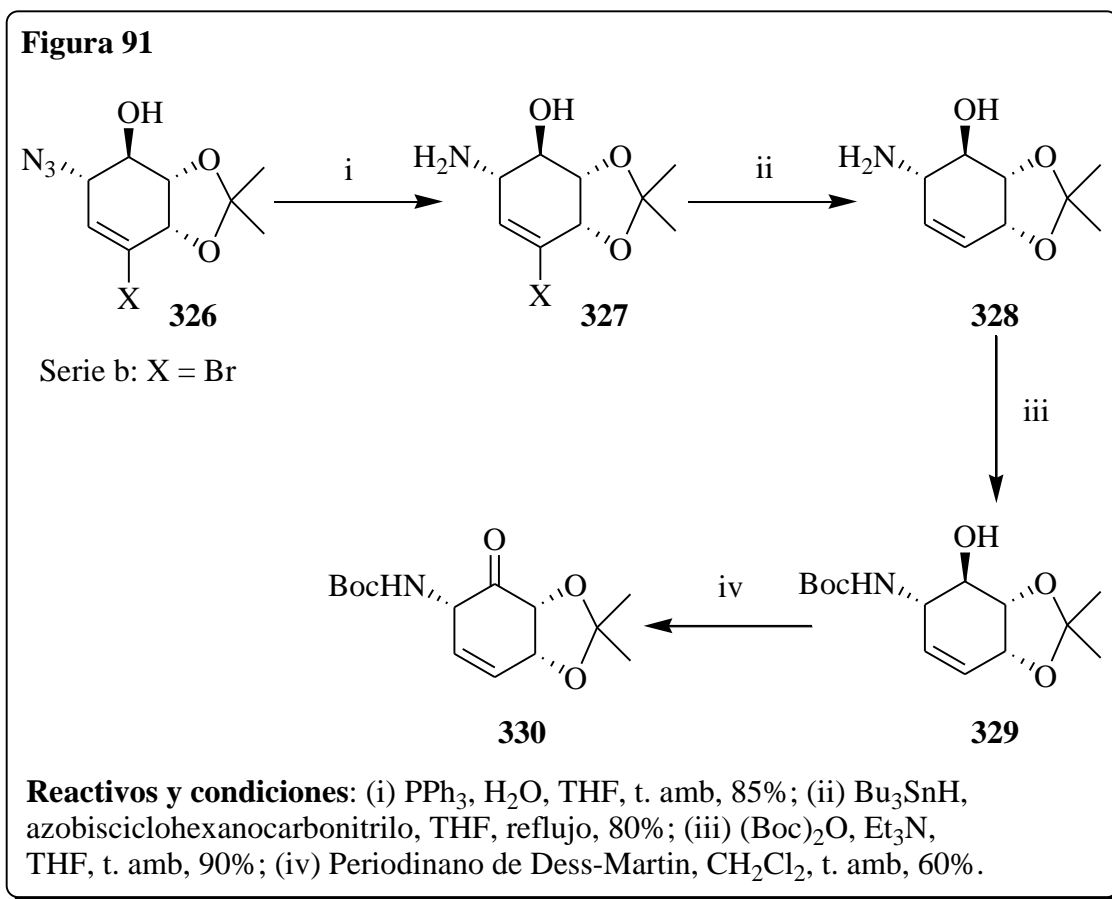


El principal cambio con respecto a la aproximación vista en la sección 3.3, es el uso de acetónido como grupo protector del sistema diol de **2**, en lugar de empezar con la protección diferencial de los hidroxilos. Una vez obtenido el amino-alcohol **325**, se plantea la desprotección del grupo acetónido para dar la cetona **324** y sobre este compuesto intentar la protección selectiva del hidroxilo en C-3, generando el sistema de α -hidroxicetona en **323**, figura 89.

El primer paso consistió en la protección de **2** con dimetoxipropano para generar **155**, luego se sometió dicho compuesto a condiciones de epoxidación con *m*-CPBA para dar el epóxido *anti* **279**, figura 90. Una vez obtenido **279**, se realizó la inserción de la función nitrogenada con la configuración adecuada, usando azida de sodio, obteniéndose el azido-alcohol **326**.

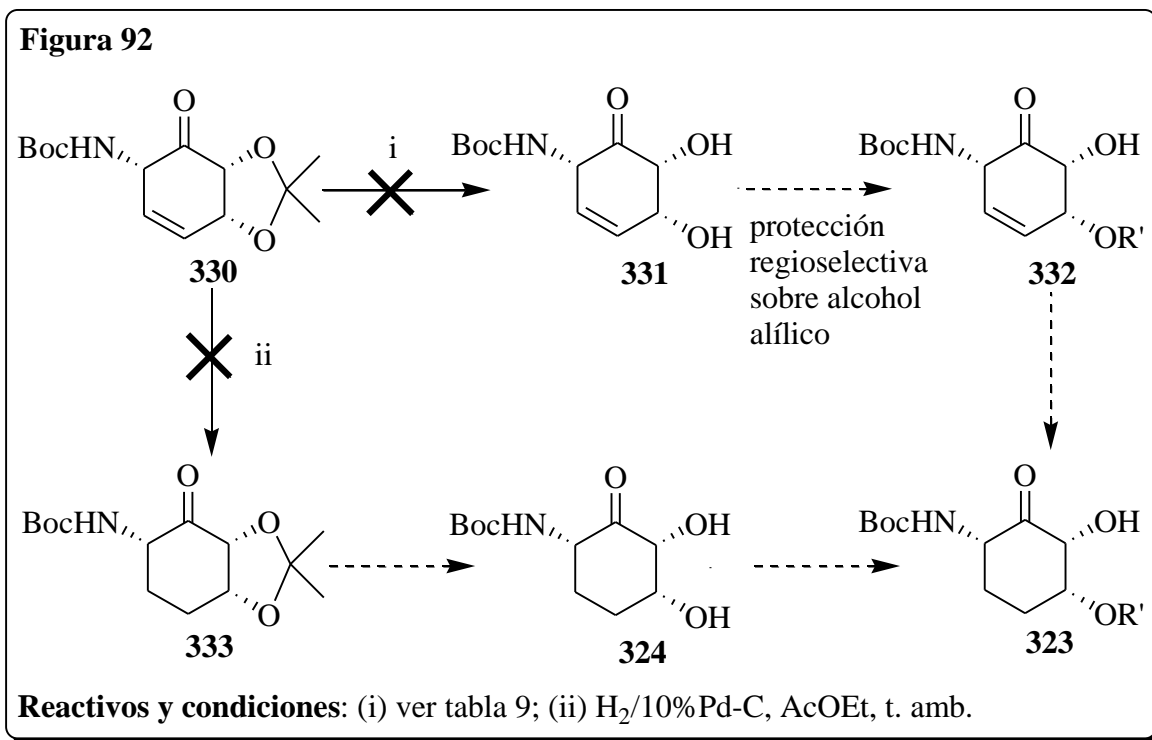


Se realizó posteriormente la reducción de la función azida en **326**, con trifenilfosfina,⁸⁰ formándose la amina **327**, figura 91. La deshalogenación de **327**, con Bu₃SnH, produjo el compuesto **328**, luego se protegió la función amino con el grupo Boc, **329**.⁸¹ Finalmente se oxida **329** a la cetona correspondiente, con el periodinano de Dess-Martin, obteniéndose el compuesto **330**, figura 91.



Una vez obtenido el compuesto **330**, se trató de desproteger el acetónido para dar el diol **331**, figura 92. De esa manera se obtendría un sistema diol en el cual uno de los hidroxilos es alílico, y por lo tanto más reactivo, hacia una posterior reacción de protección, figura 92 y tabla 9. En ninguna de las condiciones mostradas en la tabla 9, fue posible la obtención del compuesto deseado **331**.

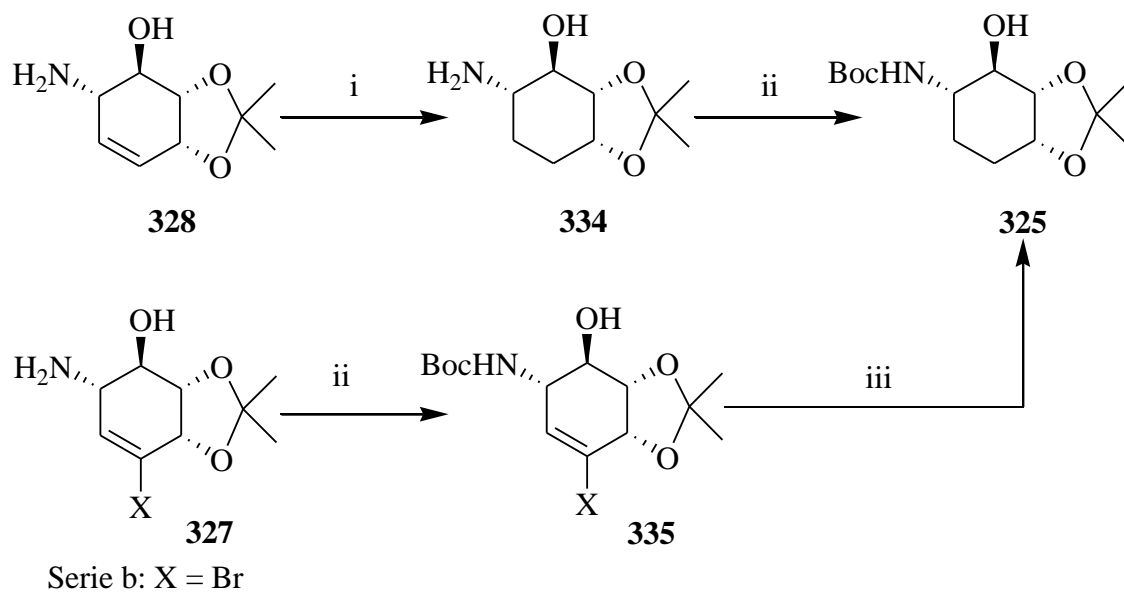
Por lo tanto, siguiendo con la ruta propuesta, se decidió ensayar la reducción del doble enlace en el compuesto **330**, como paso previo a la desprotección del acetónido, figura 92. Mediante tratamiento de **330** con $\text{H}_2/10\% \text{Pd-C}$ en AcOEt a temperatura ambiente,⁸² no fue posible la obtención del compuesto reducido **333**, observándose descomposición del material de partida.



Entrada	Condiciones	Resultado
1	I_2 (cat.), MeOH, t. amb, 2 días. ⁸³	No reaccionó
2	Resina Dowex (H^+), MeOH- H_2O , t. amb, 12 hr. ⁴³	Descomposición
3	Resina Dowex (H^+), MeOH, t. amb, 12 hr. ⁴³	Descomposición
4	Resina Amberlyst 15 (H^+), MeOH, t. amb, 6 hr. ⁸⁴	Descomposición
5	<i>p</i> -TsOH, MeOH, t. amb, 5hr. ^{85a}	Descomposición
6	AcOH (80%), t. amb, 24 hr. ^{85b}	Descomposición
7	HCl (5%), THF, t. amb, 2 días. ^{85c}	No reaccionó
8	HCl (10%), THF, t. amb, 12 hr. ^{85c}	Descomposición

Dado estos resultados se decidió volver unos pasos atrás, y someter al amino-alcohol **328** a condiciones de reducción del doble enlace, con $H_2/10\%Pd-C$ en AcOEt a temperatura ambiente, obteniéndose de esa manera el compuesto reducido **334**, figura 93. Se protegió la función amino de **334** con Boc, usando $(Boc)_2O$, para dar **325**. Este compuesto también se obtuvo por la secuencia alternativa partiendo del amino-alcohol **327**, en la que la reducción del doble enlace y la deshalogenación se realiza en un solo paso usando H_2 y Raney-Ni como catalizador, figura 93.

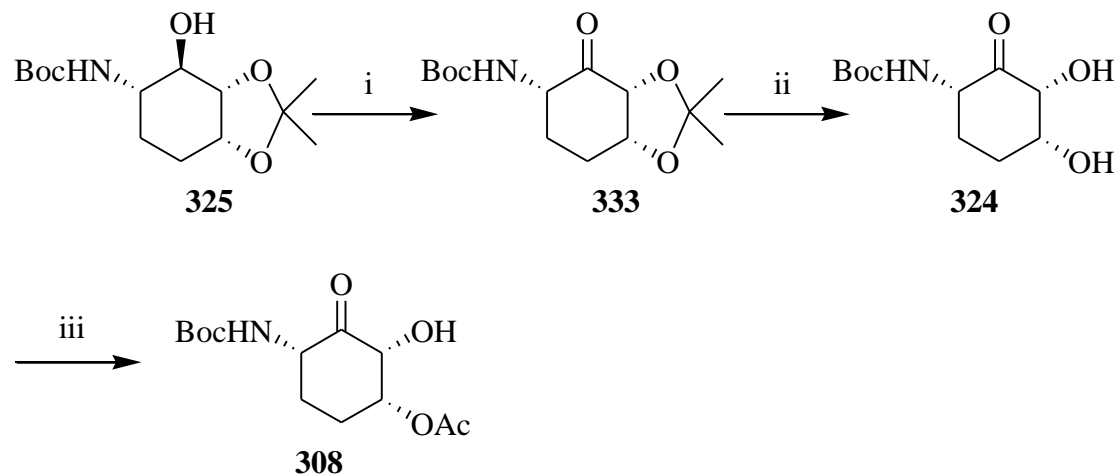
Figura 93



Reactivos y condiciones: (i) H₂/10%Pd-C , AcOEt, t. amb, 5 hr, 75%; (ii) (Boc)₂O, Et₃N, THF, t. amb, 4 hr, 65%; (iii) H₂/Ni-Raney, MeOH, t. amb, 90%.

Sintetizado el compuesto 325, se procedió a su oxidación a la cetona correspondiente, con periodinano de Dess-Martin como agente oxidante, obteniéndose 333, figura 94.

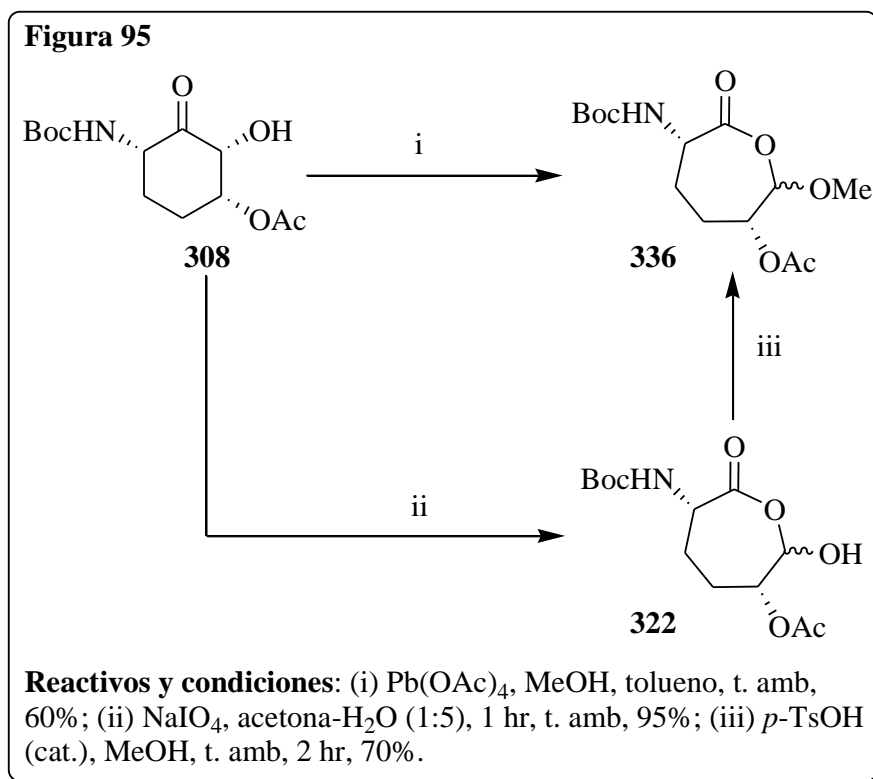
Figura 94



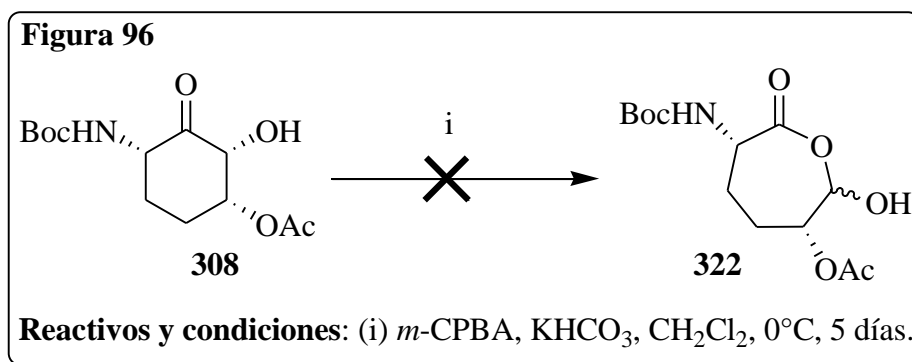
Reactivos y condiciones: (i) Periodinano de Dess-Martin , CH₂Cl₂, t. amb, 6 hr, 90%; (ii) resina Dowex (H⁺), MeOH, 4 hrs, 95%; (iii) CH₃C(OCH₃)₃, *p*-TsOH, CH₂Cl₂, t. amb, 1 hr; luego AcOH (aq, 80%), t. amb, 1 hr, 70%.

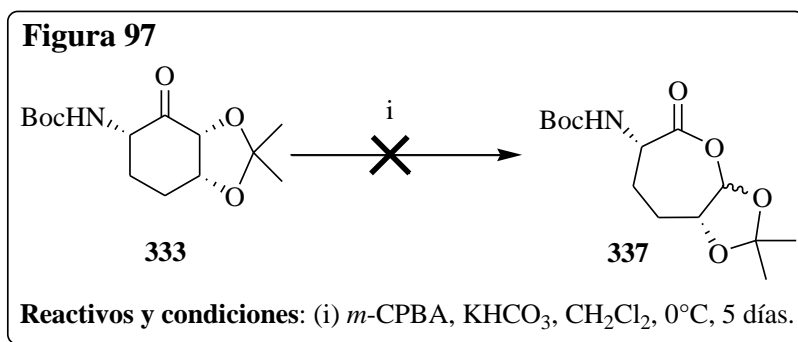
Al someter **333** a condiciones de hidrólisis del grupo acetónido en medio ácido, se obtuvo el diol desprotegido **324**. Fue posible la protección regioselectiva del hidroxilo en C-3 de **324**, usando ortoacetato de trimetilo y posterior hidrólisis en medio ácido, introduciendo en esa posición un grupo acetilo, figura 94.⁸⁶

Con la α -hidroxicetona **308** sintetizada, el siguiente paso es la ruptura oxidativa del anillo de seis miembros, figura 95. Como agentes oxidantes se probaron el tetraacetato de Pb y el periodato de sodio, generando los compuestos **336** y **322** respectivamente. El compuesto **336** también se obtuvo al tratar **322** en MeOH y medio ácido.

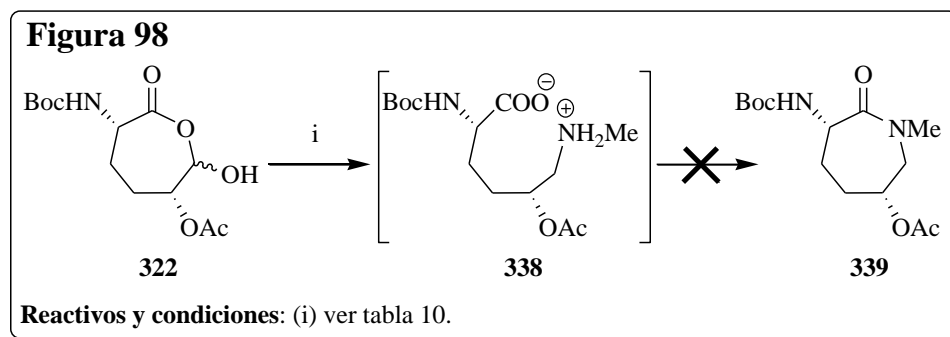


Otra forma de realizar la ruptura oxidativa es por medio de la reacción de Baeyer-Villiger. Ogawa y colaboradores han realizado aperturas regioselectivas sobre ciclohexanonas derivadas de ciclitolos, que son sistemas similares al nuestro.⁸⁷ Sin embargo, la aplicación de las condiciones reportadas por Ogawa sobre las cetonas **308** y **333**, no produjo reacción, recuperándose el material de partida, figuras 96 y 97



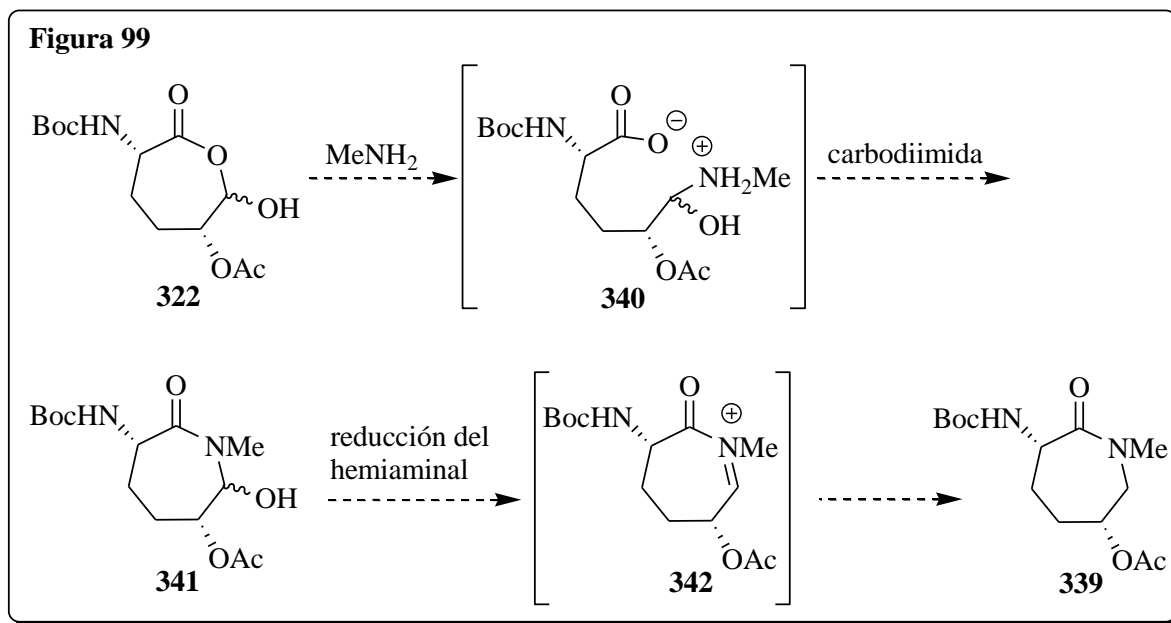


Siguiendo el esquema retrosintético planteado, a partir del compuesto **322** es posible mediante una reacción en tandem, aminación reductiva-lactamización, la obtención de la ϵ -caprolactama **339** en un solo paso, figura 98. Para ello se probaron varias condiciones con distintos agentes reductores; los resultados obtenidos se muestran en la figura 98 y tabla 10.

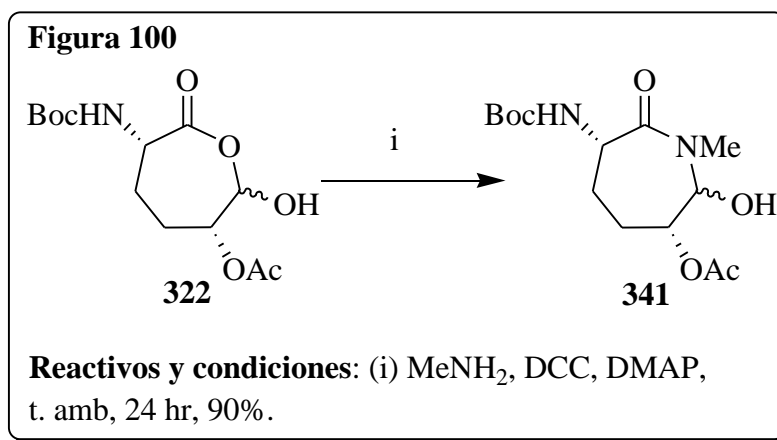


Entrada	Condiciones	Resultado
1	MeNH ₂ (1,1 eq), NaBH(OAc) ₃ (1,1 eq), THF, t. amb, 2 días. ⁸⁸	Descomposición
2	MeNH ₂ (4 eq), NaBH(OAc) ₃ (3 eq), THF, t. amb, 2 días. ⁸⁸	Descomposición
3	MeNH ₂ (1,1 eq), NaBH ₄ (1,1 eq), MeOH, 45°C, 24 hrs. ⁸⁸	Descomposición
4	MeNH ₂ (1,1 eq), NaBH ₄ (1,1 eq), MeOH, t. amb, 24 hrs. ⁸⁸	Descomposición
5	MeNH ₂ (3 eq), NaBH ₄ (1,2 eq), MeOH, 45°C, 24 hrs. ⁸⁸	Descomposición
6	MeNH ₂ (3 eq), NaBH ₄ (1,2 eq), MeOH, t. amb, 24 hrs. ⁸⁸	Descomposición
7	MeNH ₂ (1,1 eq), NaBCNH ₃ (1,1 eq), THF, t. amb, 24 hrs. ⁸⁸	No reaccionó
8	MeNH ₂ (3 eq), NaBCNH ₃ (1,5 eq), THF, t. amb, 3 días. ⁸⁸	No reaccionó
9	MeNH ₂ (6 eq), NaBCNH ₃ (6 eq), THF, t. amb, 2 días. ⁸⁸	No reaccionó
10	MeNH ₂ (1,1 eq), NaBH(OAc) ₃ (1,1 eq), AcOH (20 eq), THF, t. amb, 24 hrs. ⁸⁹	Descomposición
11	MeNH ₂ (1,1 eq), NaBH(OAc) ₃ (1,1 eq), AcOH (20 eq), THF, t. amb, 8 hrs. ⁸⁹	Descomposición
12	MeNH ₂ (4 eq), NaBCNH ₃ (5 eq), MeOH (pH = 6; HCl), t. amb, 24 hrs. ⁹⁰	No reaccionó
13	MeNH ₂ (10 eq), NaBCNH ₃ (6 eq), MeOH (5N HCl), t. amb, 3 días. ⁹⁰	No reaccionó
14	MeNH ₂ (1,5 eq), Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄ (2 eq), NaBH ₄ (2 eq), EtOH, t. amb, 12 hrs. ⁹¹	Descomposición

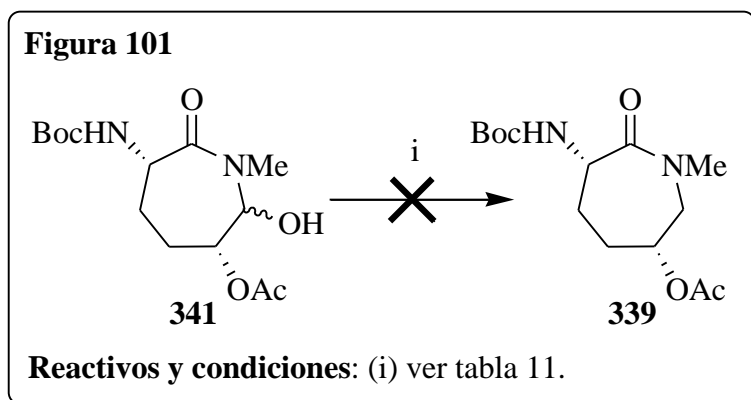
Visto que no se obtuvieron resultados positivos, se decidió ensayar la obtención de la lactama **339** a partir de **322** en dos etapas, figura 99. La primer etapa implica la formación de un acil hemiaminal, **341**, mediante la reacción de **322** con metilamina y un agente deshidratante, por ejemplo DCC. La adición de metilamina al carbonilo generaría el aducto **340**, el cual es susceptible de formar un anillo de siete miembros a través de una reacción de lactamización intramolecular en presencia de una carbodiimida. La segunda etapa es la reducción del hemiaminal formado, generándose el compuesto buscado **339**.



Siguiendo el esquema descrito anteriormente, se trató la lactona **322** con metilamina, DCC y dimetilaminopiridina obteniéndose el hemiaminal **341**, figura 100.

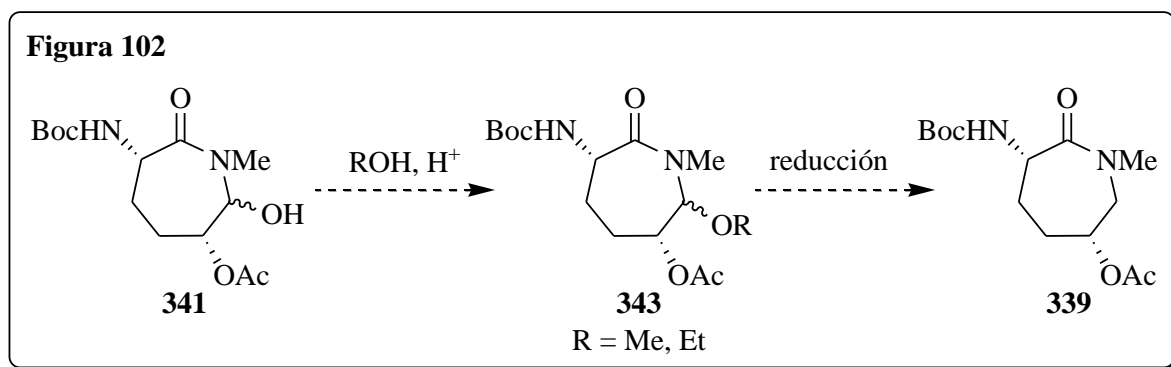


Una vez obtenido el compuesto **341** la siguiente etapa consistió en la reducción del hemiaminal, para lo que se ensayaron varias condiciones, figura 101 y tabla 11.

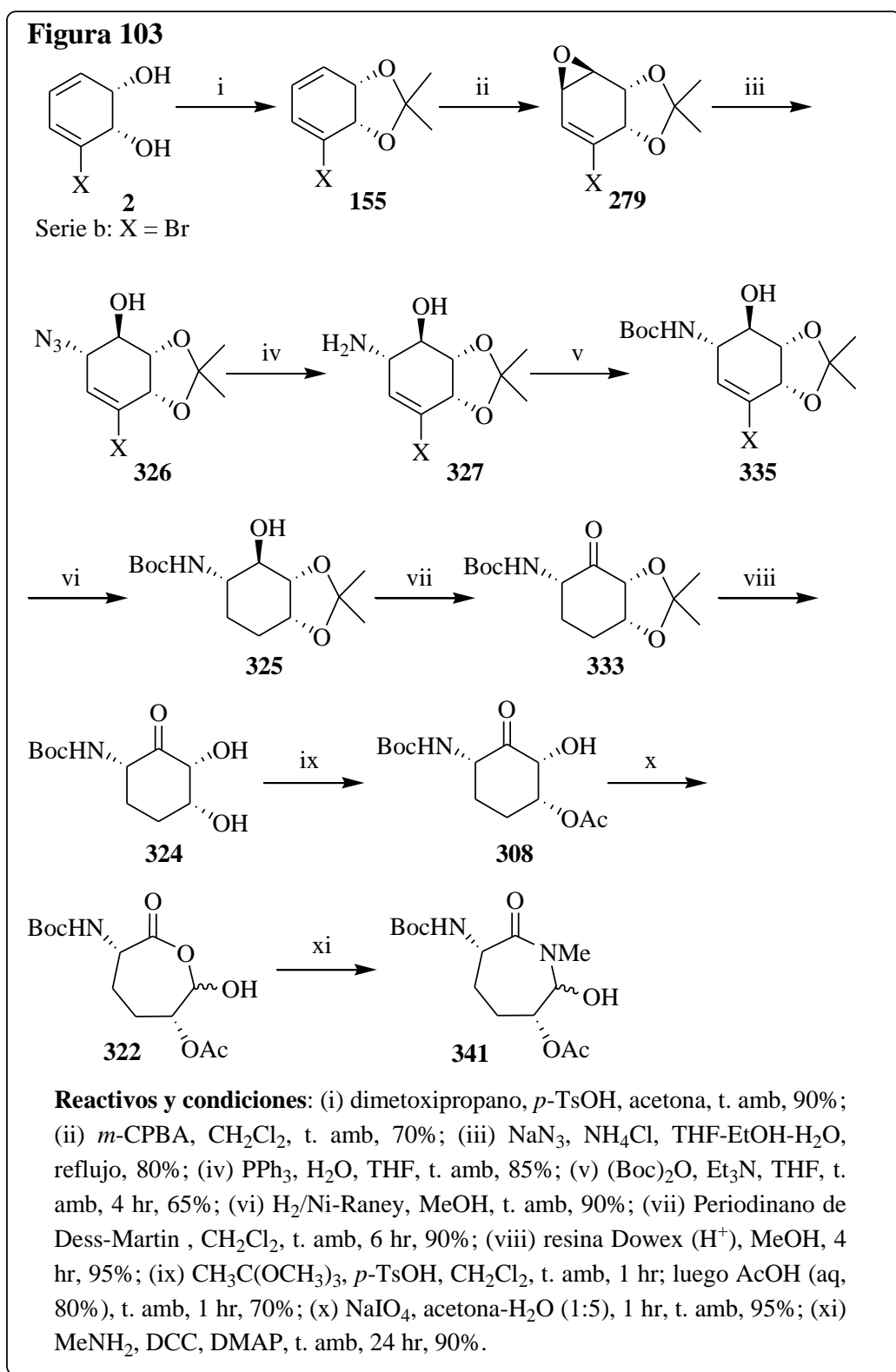


Entrada	Condiciones	Resultado
1	NaBCNH ₃ (1,1 eq), AcOH (1,5 eq), THF, t. amb, 24 hrs. ⁹²	No reaccionó
2	NaBCNH ₃ (3 eq), AcOH (3,5 eq), THF, t. amb, 2 días. ⁹²	No reaccionó
3	NaBH ₄ (1,1 eq), AcOH (1,1 eq), THF, t. amb, 24 hrs. ⁹³	No reaccionó
4	NaBH ₄ (3 eq), AcOH (3,5 eq), THF, t. amb, 3 días. ⁹³	No reaccionó

Con las condiciones usadas no se logró sintetizar la lactama **339**. El uso de agentes reductores borados (como borohidruro de Na o cianoborohidruro de Na) en medio ácido es un procedimiento habitual para la reducción de hemiaminales, sin embargo existen en la literatura otras alternativas: Pedregal y colaboradores⁹⁴ describen la reducción de un hemiaminal usando Et₃SiH/BF₃·Et₂O; Uneyama y colaboradores⁹⁵ utilizan H₂, RhCl(PPh₃)₃/PPh₃·Cl₂. Alternativamente, se pueden ensayar las condiciones de reducción discutidas anteriormente sobre un derivado de **341** que posea un sustituyente metoxilo o etoxilo en lugar del hidroxilo libre, **343**, el cual se obtendría fácilmente a partir del alcohol correspondiente en medio ácido, figura 102. Al finalizar este trabajo la condiciones mencionadas no se han ensayado.

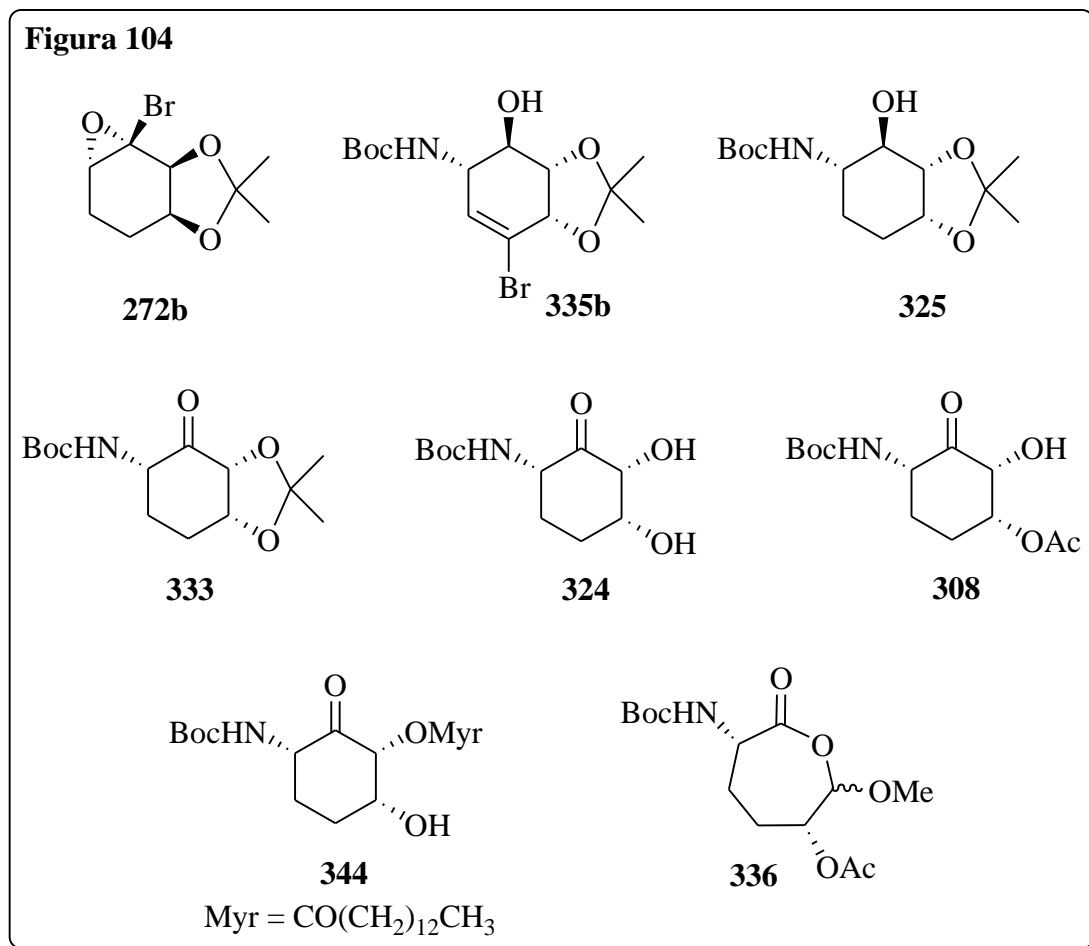


En el siguiente esquema se presenta un resumen de la cuarta ruta de aproximación que permitió la obtención de un anillo de siete miembros con el grupo amino α al carbonilo con la configuración requerida, compuesto **341**, figura 103.



3.5) Evaluación biológica de intermedios sintéticos.

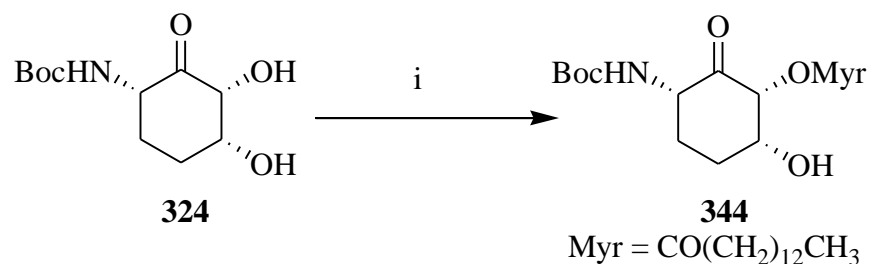
Durante nuestro trabajo en la aproximación sintética al anillo central de bengamidas resultó interesante la evaluación biológica de una serie de estructuras obtenidas a partir de la transformación quimioenzimática de halobencenos, figura 104. Estos compuestos pueden ser vistos como análogos estructurales más simples de la ϵ -caprolactama de bengamidas, conteniendo al menos cuatro átomos de carbono unidos a heteroátomos O o N. Estos intermedios resultan fáciles de obtener con buenos rendimientos a través de la metodología sintética que hemos desarrollado.



Ya hemos visto la obtención de cada uno de ellos, excepto para la cetona **344**, la cual se obtiene a partir de **324**, ácido mirístico, DCCy DMAP con un rendimiento del 70%, figura 105.

Los compuestos fueron evaluados usando el modelo *in vitro* del nemátodo *Nippostrongylus brasiliensis* (estadio parasitante L4), tabla 12.⁹⁶ En la tabla aparecen Albendazol, Fenbendazol, Levamisol como estándares con actividad antihelmíntica conocida⁹⁶ y la CE₅₀ de cada compuesto fue determinada.

Figura 105



Reactivos y condiciones: (i) DCC, DMAP, ác. mirístico, CH₂Cl₂, t. amb, 70%

Tabla 12

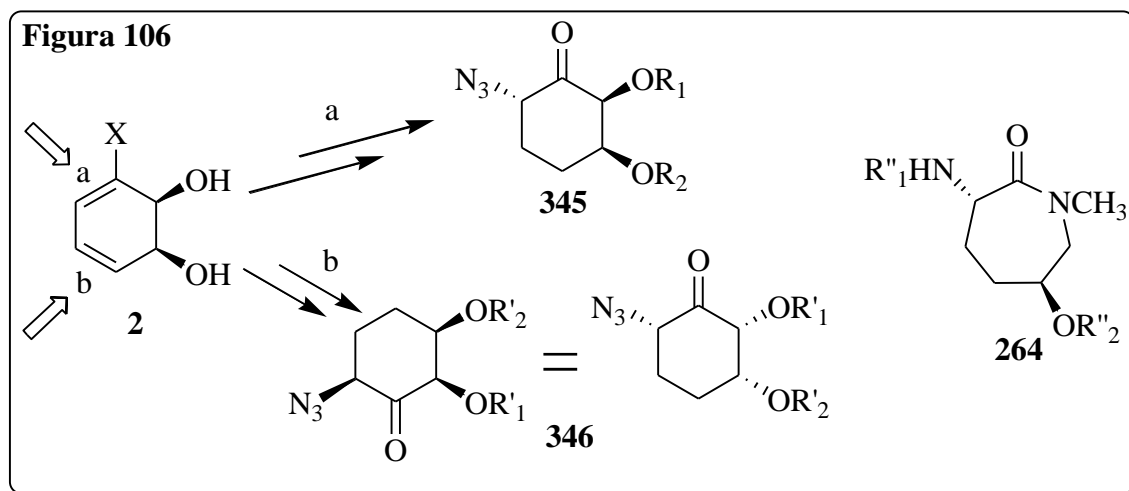
Compuesto	PM	CE ₅₀ µg/ml	CE ₅₀ mM
Albendazol	265,3	0,091	3,4 x 10 ⁻⁴
Fenbendazol	299,3	0,036	1,2 x 10 ⁻⁴
Levamisol	204,3	0,044	2,1 x 10 ⁻⁴
272b	248,9	16,9	7,0 x 10 ⁻²
308	287,0	1,61	5,6 x 10 ⁻³
324	245,0	0,76	3,1 x 10 ⁻³
325	287,0	11,8	4,0 x 10 ⁻²
333	285,0	1,5	5,2 x 10 ⁻³
335b	364,0	3,08	8,5 x 10 ⁻³
336	301,0	5,58	2,0 x 10 ⁻²
344	471,0	1,45	3,1 x 10 ⁻³

Teniendo en cuenta las estructuras y los resultados de los ensayos antihelmínticos *in vitro* realizados podemos hacer los siguientes comentarios:

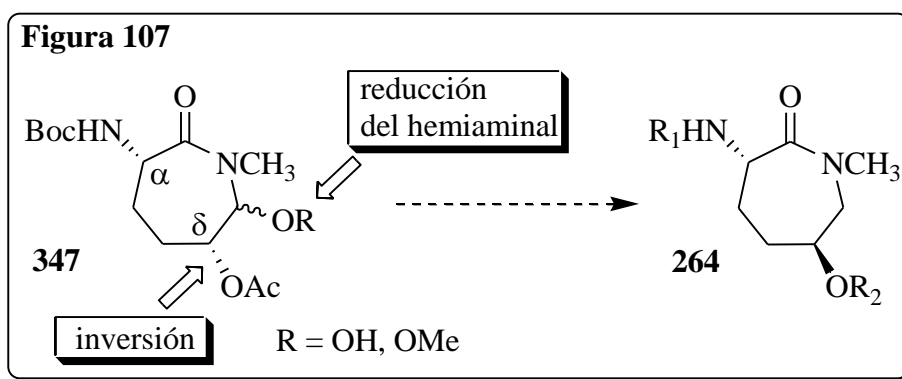
- 1) Los productos **333**, **324**, **308** y **344** presentan una actividad semejante, todas ellas presentan el sistema NHBoc-CH-CO y la sustitución sobre el sistema diol no afecta la actividad;
- 2) La reducción de la función carbonilo reduce la actividad, comparar **333** y **325**;
- 3) La presencia de un doble enlace (halogenado) en el ciclo aumenta la actividad, comparar **335b** y **325**;
- 4) La pérdida del grupo NHBoc-CH-CO baja la actividad, ver compuesto **272b**;
- 5) La expansión del anillo en forma de una lactona baja la actividad, ver compuesto **336**. Esto podría deberse a la apertura del anillo de la lactona. Esta apertura se da con mayor facilidad en lactonas que en lactamas, que son los sistemas de las bengamidas.

4) Conclusiones y proyecciones futuras.

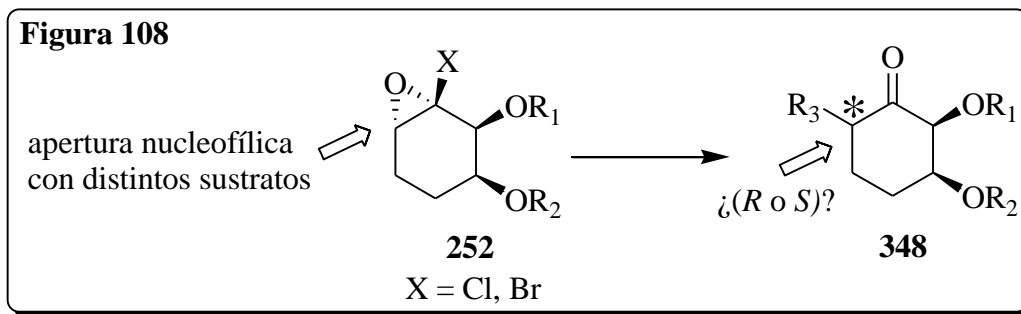
4.1) En primer lugar es importante mencionar que se logró obtener la función nitrogenada en α al carbonilo con la configuración requerida, figura 106. Esto se llevó a cabo trabajando de dos maneras: (a) a nivel del doble enlace que sostiene el halógeno, (b) a nivel del doble enlace distal, a través de una apertura nucleofílica de oxirano.



4.2) Por medio de una de las rutas fue posible la expansión del anillo de 6 miembros, lográndose obtener el sistema de ϵ -caprolactama con un sustituyente oxigenado en posición δ , compuesto **347**, figura 107. La configuración estereoquímica de dicho sustituyente es susceptible de ser invertida por los métodos tradicionales descritos en la literatura (Mitsunobu). La posterior reducción del hemiaminal nos lleva al compuesto objetivo **264**.

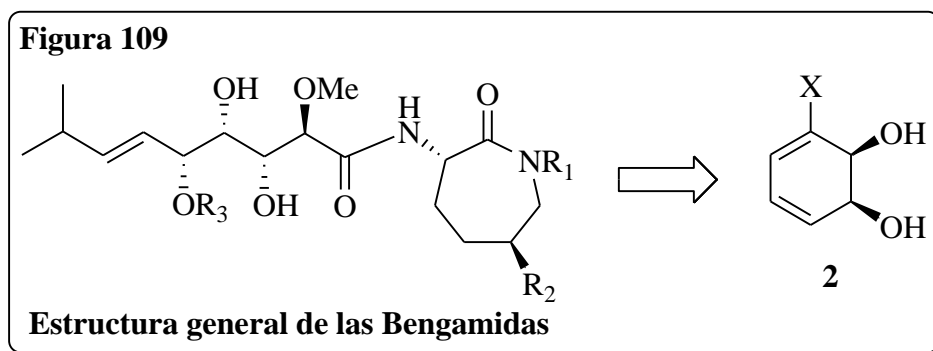


4.3) Se realizaron aportes significativos para la dilucidación del mecanismo de apertura de α -halooxiranos en reacciones de sustitución nucleófila (Seoane, G.; Fonseca, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1393.), figura 108. Los resultados son consistentes con estudios realizados en sistemas análogos y aportan nuevos datos sobre el curso estereoquímico de la reacción en presencia de distintos nucleófilos. Se demostró que la α -haloacetona que es un intermedio en el mecanismo aceptado puede formarse o no, dependiendo de la naturaleza de los nucleófilos presentes.



4.4) Se lograron sintetizar en pocos pasos y de forma sencilla una serie de estructuras que fueron sometidas a evaluación biológica, como antihelmínticos. Dichos intermedios demostraron tener una interesante actividad *in vitro*, que permite pensar en seguir trabajando sobre estas estructuras para generar análogos con una potencia de acción mayor.

4.5) Con la obtención del compuesto **341**, y vistos los trabajos descritos en la literatura sobre la obtención de la cadena lateral oxigenada de las bengamidas, podrían llegar a obtenerse no solo las bengamidas naturales conocidas, sino también sus enantiómeros y otros análogos a partir solamente de los *cis*-ciclohexadienoles quirales obtenidos por biotransformación microbiana de halobencenos, figura 109.



5) Parte experimental.

5.1) Generalidades

Los reactivos utilizados son de origen comercial a excepción de los ciclohexadienoles quirales que son de origen microbiano, obtenidos en nuestro laboratorio por biotransformación de halobencenos.⁴³

Los disolventes son previamente destilados para su utilización. El tetrahidrofurano, dietiléter, tolueno anhidros son destilados sobre sodio en presencia de benzofenona. Otros disolventes anhidros fueron secados y purificados según bibliografía consultada.⁹⁷

Las reacciones no hidrolíticas se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno, con técnicas normales de exclusión aire y humedad.

El seguimiento de las reacciones por cromatografía en capa fina se realizó utilizando placas comerciales de 0.20 mm de espesor de Sílica Gel 60, con indicador fluorescente (254 nm). El revelado de las mismas se realizó por exposición a luz ultravioleta (254 nm); por asperjado y revelado por calor con una solución de anisaldehído y ácido sulfúrico en etanol (anisaldehído-H₂SO₄-EtOH, 1:4:95); y/o por asperjado y revelado por calor con una solución de ácido fosfomolibdico en etanol (12g en 250ml).

La purificación de los productos por cromatografía en columna se lleva a cabo con Sílica Gel para cromatografía “flash” (Merck, grado 60, 230-400 mesh; Fluka, grado 60, 220-240 mesh).

Las biotransformaciones se realizan con el microorganismo *Pseudomonas putida* F39/D, en un fermentador New Brunswick Scientific BIOFLO III con reactor de 3 litros, que cuenta con los accesorios necesarios para el control de temperatura, agitación, pH y oxígeno disuelto.

Los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C se obtuvieron en un equipo Bruker Avance DPX-400 (400 MHz). Los desplazamiento químico de ¹H (δ) se expresan en ppm utilizando tetrametilsilano como referencia interna (0.0 ppm). Los desplazamientos químicos de ¹³C (δ) se expresan en ppm con respecto a la línea central del triplete correspondiente al CDCl₃ (77.0 ppm).

Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un equipo Perkin-Elmer 1310 y en un espectrofotómetro Shimadzu FT-IR 8100, en celdas de NaCl comerciales o en discos de KBr. Las frecuencias de absorción se expresan en cm⁻¹.

Los espectros de masa fueron realizados en un equipo Shimadzu GC-MS QP 1100 EX (impacto electrónico a 70 eV; 20 eV; o ionización química usando metano).

Los análisis elementales fueron realizados en un equipo Fisons EA 1108 CHNS-O.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de punto de fusión capilar Gallenkamp, y no fueron corregidos.

Las rotaciones ópticas fueron medidas en un polarímetro automático Zuzi modelo 412, en celdas de 1 dm, y se expresan en ° cm² g⁻¹.

5.2) Protocolos de síntesis

(5S, 6S)-1-cloro-5,6-(isopropilidendioxi)ciclohexa-1,3-dieno (155a).⁶² A una solución del bromo diol **2a** (4 mmol) en acetona (5 ml) a temperatura ambiente, se agrega dimetoxipropano (8 mmol), y *p*-TsOH (un cristal). La solución se deja agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agrega resina Amberlyst A-21 (débilmente básica) (50 mg), previamente lavada con acetona (3 x 5 ml). Se deja actuar durante 15 minutos, la solución se filtra, y se evapora el disolvente a vacío. Se obtiene **155a** como un aceite: 0.9 g, 95%. El compuesto así obtenido se utiliza en siguientes pasos de síntesis, sin posteriores etapas de purificación. $R_f = 0.5$ (hexanos/EtOAc, 9:1); IR (KBr) 3060, 2979, 2931, 2890, 1660, 1580, 1375, 1220, 1164, 1071 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.41 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 4.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 5.91 (m, 2 H), 6.10 (m, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 25.1 (CH_3), 27.3 (CH_3), 72.5 (CH), 74.9 (CH), 105.7 (C), 121.2 (CH), 122.7 (CH), 127.6 (CH), 130.1 (C).

(5S, 6S)-1-bromo-5,6-(isopropilidendioxi)ciclohexa-1,3-dieno (155b).⁶² A una solución del bromo diol **2b** (8 mmol) en acetona (10 ml) a temperatura ambiente, se agrega dimetoxipropano (16 mmol), y *p*-TsOH (un cristal). La solución se deja agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agrega resina Amberlyst A-21 (débilmente básica) (100 mg), previamente lavada con acetona (3 x 5 ml). Se deja actuar durante 15 minutos, la solución se filtra, y se evapora el disolvente a vacío. Se obtiene **155b** como un aceite: 1.8 g, 95%. El compuesto así obtenido se utiliza en siguientes pasos de síntesis, sin posteriores etapas de purificación. $R_f = 0.5$ (hexanos/EtOAc, 9:1); IR (KBr) 3054, 2988, 2936, 2899, 1653, 1587, 1381, 1211, 1159, 1064 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.45 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 4.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 5.94 (m, 2 H), 6.14 (m, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 25.3 (CH_3), 27.1 (CH_3), 73.0 (CH), 75.2 (CH), 106.8 (C), 122.1 (CH), 123.9 (CH), 124.4 (CH), 133.7 (C).

(1S, 2S)-3-cloro-3-ciclohexen-1,2-diol (251a).³⁸ A una solución del diol **2a** (1.0 g, 6.8 mmol) en MeOH (50 mL) a temperatura ambiente se le agregó PAD (5.0 g, 27 mmol) y AcOH (5 mL) gota a gota. Luego de 4 horas se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se redissuelve en Et_2O (50 ml). La disolución se neutraliza con solución saturada de NaHCO_3 , se lava con solución de NaCl 10% (2 x 20 ml) y seseca sobre MgSO_4 . Luego de filtrar los sólidos, el disolvente se evapora a presión reducida para dar un crudo que se purifica por columna cromatográfica (silica, EtOAc/hexanos 1:1) para dar **251a** como un sólido blanco (0.9 g, 90%). $R_f = 0.3$ (hexanos/EtOAc, 1:1); ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.82 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 2.23 (m, 1 H), 2.42 (d, $J = 6$ Hz, OH, 1 H), 2.48 (d, $J = 4$ Hz, OH, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 6.26 (m, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 25.5 (CH_2), 25.3 (CH_2), 69.4 (CH), 72.4 (CH), 122.8 (C), 132.4 (CH).

(1S, 2S)-3-bromo-3-ciclohexen-1,2-diol (251b).³⁸ A una solución de **259b** (90 mg, 0.39 mmol) en MeOH- H_2O (2:1, 30 ml), se le agrega una punta de espátula de resina Dowex 50W8-200 (previamente lavada con la mezcla del disolvente, 3 x 10 ml). Se calienta a reflujo durante 2 horas. Se filtra la resina y se lava con EtOAc. Se evapora el disolvente a vacío y se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos/EtOAc, 1:1), para dar **251b** como un sólido blanco: 70 mg, 95%. $R_f = 0.3$ (hexanos/EtOAc, 1:1); ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.81 (m, 2 H), 2.09 (m, 1 H), 2.26 (m, 1 H),

2.45 (d, $J = 6$ Hz, OH, 1 H), 2.51 (d, $J = 4$ Hz, OH, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 6.22 (m, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 25.1 (CH_2), 25.2 (CH_2), 69.0 (CH), 71.9 (CH), 122.4 (C), 132.7 (CH).

(1S, 2S)-3-cloro-1,2-isopropilidendioxi-3-ciclohexeno (259a). A partir de **155a**: se calienta a reflujo una solución de cloro diol **155a** (100 mg, 0.54 mmol) y *p*-toluensulfonilhidracida (1 g, 5.4 mmol) en dimetoxipropano (50 ml). Luego se agrega gota a gota durante 30 minutos una solución acuosa de AcONa (1.5 g, 10.8 mmol, concentración 0.3 g/ml). La reacción se sigue por capa fina (SiO_2 ; hexanos/EtOAc, 80:20) hasta que no se detecta más material de partida al UV (aproximadamente 4 horas). La mezcla se diluye con una solución saturada de NaCl (50 ml), y se extrae con Et_2O (3 x 15 ml). Después de evaporar el disolvente a vacío se obtiene un aceite que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos/EtOAc, 90:10), para dar **259a** como aceite incoloro: 103 mg, 90%. A partir de **251a**: a una solución del diol **251a** (0.5 g, 3.4 mmol) en acetona (10 ml) a temperatura ambiente se agrega 2,2-dimetoxipropano (0.4 g, 4.0 mmol) y una cantidad catalítica de *p*-TsOH. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 1 hora. Luego se agrega resina Amberlist A-21 (0.1 g) y se deja actuar por 15 min. La solución se filtra, se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose un aceite que se purifica por columna (SiO_2 ; hexanos/EtOAc, 90:10). Se obtiene **259a** como un aceite incoloro (0.6 g, 95%). $R_f = 0.4$ (hexanos/EtOAc, 90:10); $[\alpha]_D^{25} = +64.6^\circ$ (c 1.1, acetona); IR (KBr) 2986, 2934, 1651, 1381, 1369, 1242, 1221 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.41 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.76 (m, 1 H), 2.00 (m, 3 H), 2.29 (m, 1 H), 4.40 (m, 2 H), 5.98 (m, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.5 (CH_2), 24.8 (CH_2), 26.6 (CH_3), 27.8 (CH_3), 74.3 (CH), 75.6 (CH), 109.6 (C), 128.1 (CH), 131.3 (C); EM (IQ, CH_4) *m/z* (intensidad relativa): 188 (3), 175 (53), 173 (100), 149 (51), 113 (65); AE calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Cl}$: C, 57.30%, H, 6.95%. Encontrado: C, 57.21%, H, 7.11%.

(1S, 2S)-3-bromo-1,2-isopropilidendioxi-3-ciclohexeno (259b). A partir de **155b**: se calienta a reflujo una solución de bromo diol **155b** (100 mg, 0.43 mmol) y *p*-toluensulfonilhidracida (1.0 g, 4.3 mmol) en dimetoxipropano (50 ml). Luego se agrega gota a gota durante 30 minutos una solución acuosa de AcONa (1.2 g, 8.7 mmol, concentración 0.3 g/ml). La reacción se sigue por capa fina (SiO_2 ; hexanos/EtOAc, 80:20) hasta que no se detecta más material de partida al UV (aproximadamente 4 horas). La mezcla se diluye con una solución saturada de NaCl (50 ml), y se extrae con Et_2O (3 x 15 ml). Después de evaporar el disolvente a vacío se obtiene un aceite que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos/EtOAc, 90:10), para dar **259b** como aceite incoloro: 103 mg, 90%; $R_f = 0.4$ (hexanos/EtOAc, 90:10); ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.41 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.80 (m, 1 H), 2.05 (m, 3 H), 2.33 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 6.22 (m, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.7 (CH_2), 24.6 (CH_2), 26.7 (CH_3), 27.8 (CH_3), 74.7 (CH), 76.8 (CH), 109.5 (C), 122.6 (C), 132.4 (CH).

(5S, 6S)-1-cloro-5-dimetil(1,1,2-trimetilpropil)sililoxi-6-hidroxiciclohexeno (263a) Se disuelve el cloro diol **2a** (200 mg, 1.4 mmol) en 10 ml de MeOH, enfriar a 0°C . Se agraga luego azodicarboxilato de potasio (815 mg, 4.3 mmol), y posteriormente se agrega AcOH (600 mg, 9.8 mmol) disuelto en 10 ml de MeOH durante 1 hora. Terminado el agregado del AcOH, se deja llegar a temperatura ambiente y se agrega azodicarboxilato de potasio (272 mg, 1.4 mmol), y AcOH (170 mg, 2.8 mmol). Se deja agitando durante 3 horas. Se

concentra a vacío, se agraga 10 ml de solución concentrada de NaCl y se extrae con Et₂O (4 x 20 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene el compuesto **251a** como un sólido blanco: 190 mg, 90%. Se disuelve el cloro diol reducido **251a** (190 mg, 1.2 mmol) en la mínima cantidad de DMF (aproximadamente 1 ml/g de **251a**) a 0°C, luego se incorpora con agitación el imidazol (210 mg, 3.0 mmol). Posteriormente se agrega gota a gota THSCl (277 mg, 1.4 mmol), se deja agitando a 0°C durante 5 minutos y el balón se coloca en heladera a 4°C durante 24 horas. Se diluye con Et₂O (25 ml), y se agrega agua (20 ml). Se separan las capas y la fase acuosa se extrae con Et₂O (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución de CuSO₄ (10%, 2 x 10 ml), y luego con solución saturada de NaCl. Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite incoloro que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 80:20), para dar **263a** como un aceite incoloro: 300 mg, 80%. $R_f = 0.3$ (hexanos/EtOAc, 98:2); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.13 (s, 6 H), 0.82 (s, 6 H), 0.84 (m, 6 H), 1.55 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 2.74 (d, $J = 3$ Hz, OH, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 4.10 (m, 1 H), 6.14 (m, 1 H).

(5S, 6S)-1-bromo-5-dimetil(1,1,2-trimetilpropil)siloxi-6-hidroxiciclohexeno (263b). Se disuelve **251b** (100 mg, 0.52 mmol) en la mínima cantidad de DMF (aproximadamente 1 ml/g de **251b**) a 0°C, luego se incorpora con agitación el imidazol (78 mg, 1.1 mmol). Posteriormente se agrega lentamente THSCl (102 mg, 0.57 mmol), se deja agitando a 0°C durante 5 minutos y luego el balón se coloca en heladera a 4°C durante 24 horas. Se diluye con Et₂O (25 ml), y se agrega agua (20 ml). Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con Et₂O (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución acuosa de CuSO₄ (10%, 2 x 10 ml), y luego con solución acuosa saturada de NaCl. Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite incoloro que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 98:2), para dar **263b** como un aceite incoloro: 124 mg, 80%. $R_f = 0.3$ (hexanos/EtOAc, 98:2); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.15 (s, 6 H), 0.86 (s, 6 H), 0.90 (m, 6 H), 1.60 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 2.07 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 2.76 (d, $J = 3$ Hz, OH, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 6.19 (m, 1 H); ¹³C RMN (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 (CH), 72.5 (CH), 121.9 (C), 132.4 (CH).

(2S, 3S, 6S)-6-azido-2,3-dihidroxiciclohexanona (269). A una solución de **270** (90 mg, 0.43 mmol) en MeOH-H₂O (2:1, 30 ml), se le agrega una punta de espátula de resina Dowex 50W8-200 (previamente lavada con la mezcla del disolvente, 3 x 10 ml). Se deja agitando la solución durante 4 horas. Se filtra la resina y se lava con EtOAc. Se evapora el disolvente a presión reducida y se obtiene un sólido que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 1:1), para dar **269** como un sólido blanco (73 mg, 90%). $R_f = 0.2$ (hexanos/EtOAc, 1:1); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.90 (m, 1 H), 2.20 (m, 3 H), 2.74 (s, OH, 1 H), 3.87 (s, OH, 1 H), 4.00 (m, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 26.5 (CH₂), 27.7 (CH₂), 64.7 (CH), 72.5 (CH), 77.4 (CH), 205.1 (C).

(2S, 3S, 6R)-2,3-isopropilidendioxi-6-azidociclohexanona (270). A partir del epóxido **272a**: a una solución de **272a** (30 mg, 0.15 mmol) en THF-EtOH-H₂O (1:1:1, 20 ml), se le agrega NaN₃ (15 mg, 0.22 mmol). Se deja agitando la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se diluye con agua, y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 70:30), para dar **270** como un sólido blanco: 15 mg, 45%.

A partir de 273: a una solución de **273** (69 mg, 0.26 mmol) en DMF (15 ml), se le agrega NaN_3 (19 mg, 0.78 mmol). Se deja agitando la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluye con agua, y se extrae con Et_2O (3 x 20 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos/ EtOAc , 70:30), para dar **270** como un sólido blanco: 16 mg, 40%. $R_f = 0.6$ (hexanos/ EtOAc , 1:1); PF = 66.5-70.0° C; $[\alpha]_D^{25} = +94.4^\circ$ (c 0.30, acetona); IR (KBr) 2995, 2986, 2878, 2106, 1726, 1381, 1226, 1022 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.41 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 2.08 (m, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.41 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 4.59 (m, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 24.1 (CH_2), 26.1 (CH_3), 27.1 (CH_2), 27.2 (CH_3), 65.0 (CH), 76.8 (CH), 79.7 (CH), 110.4 (C), 202.9 (C); EM (IE, 20 eV) m/z (intensidad relativa): 211 (20), 196 (21), 183 (3), 97 (49), 59 (100); AE calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Cl}$: C, 52.82%, H, 6.40%, el producto no es estable.

(2S, 3S)-2,3-isopropilidendioxi-6-hidroxiciclohexanona (271). **A partir del triol 276:** a una solución de **276** (35 mg, 0.24 mmol) en acetona (5 ml) a temperatura ambiente, se agrega dimetoxipropano (50 mg, 0.48 mmol) y *p*-TsOH (un cristal). La solución se deja agitando durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se agrega resina Amberlyst A-21 (débilmente básica) (20 mg), previamente lavada con acetona (3 x 5 ml). Se deja actuar durante 15 minutos, la solución se filtra, y se evapora el disolvente a vacío. Se obtiene un sólido blanco, que se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos/ EtOAc , 1:1), para dar **271** como un sólido blanco: 80 mg, 90%. **A partir del epóxido 272a:** a una solución de NaHCO_3 (18 mg, 0.21 mmol) en H_2O (5 ml), se agrega **272a** (42 mg, 0.21 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 5 minutos. Se deja llegar a temperatura ambiente y se extrae con EtOAc (3 x 10 ml), luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un sólido que se purifica por columna cromatográfica (SiO_2 ; hexanos/ EtOAc , 1:1), para dar **271** como un sólido blanco: 32 mg, 85%. **A partir de la clorocetona 300:** a una solución de NaHCO_3 (45 mg, 0.53 mmol) en H_2O (10 ml), se agrega **300** (110 mg, 0.53 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 5 minutos. Se deja llegar a temperatura ambiente y se extrae con EtOAc (3 x 10 ml), luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un sólido que se purifica por columna cromatográfica (SiO_2 ; hexanos/ EtOAc , 1:1), para dar **271** como un sólido blanco: 74 mg, 75%. $R_f = 0.3$ (hexanos/ EtOAc , 1:1); PF = 112.3-114.9° C; IR (KBr) 3200 (ancho), 2978, 2955, 2936, 1745, 1167, 1142, 1024 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.40 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.85 (ddd, 1 H), 2.02 (m, 1 H), 2.23 (m, 2 H), 3.61 (s, ancho, OH, 1 H), 4.18 (dd, $J = 12, 6$ Hz, 1 H), 4.45 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 4.60 (m, ancho, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.6 (CH_2), 26.1 (CH_3), 27.1 (CH_3), 29.8 (CH_2), 74.4 (CH), 77.5 (CH), 79.1 (CH), 110.3 (C), 208.9 (C); EM (IE, 20 eV) m/z (intensidad relativa): 186 (5), 171 (34), 143 (80), 128 (29), 111 (17), 43 (100). Debido a la inestabilidad del compuesto el AE se realizó sobre el derivado sililado **274**.

(1S, 2S, 3S, 4S)-2-cloro-3,4-isopropilidendioxi-1,2-oxiciclohexeno (272a). Se disuelve **259a** (100 mg, 0.43 mmol) en una mezcla CHCl_3 - CH_2Cl_2 (1:2, 20 ml) y se calienta a reflujo. Luego se agrega *m*-CPBA (370 mg, 2.2 mmol). Se deja a reflujo durante 5 horas. Se diluye con CH_2Cl_2 (50 ml), y se lava con solución de NaHSO_3 (10%, 2 x 50 ml), luego con solución de NaHCO_3 (50 %, 2 x 50 ml), y finalmente con solución saturada de NaCl (1 x 20 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite incoloro que se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos/ EtOAc , 90:10), para dar **272a** como un sólido incoloro: 70 mg, 65%. $R_f = 0.5$ (hexanos/ EtOAc , 90:10); PF = 71.0-73.3° C; $[\alpha]_D^{25} =$

+50.5° (c 0.62, acetona); IR (KBr) 2993, 2936, 2899, 1246, 1228, 1159, 1082, 903 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.41 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H), 1.66 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 3.58 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 4.32 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 18.3 (CH₂), 18.6 (CH₂), 25.8 (CH₃), 27.4 (CH₃), 62.1 (CH), 72.2 (CH), 74.5 (CH), 78.0 (C), 109.8 (C); EM (IQ, CH₄) *m/z* (intensidad relativa): 205 (8), 203 (39), 156 (36), 139 (100), 129 (26), 111 (33); AE calculado para C₉H₁₃O₃Cl: C, 52.82%, H, 6.40%. Encontrado: C, 51.55%, H, 5.50%.

(1S, 2S, 3S, 4S)-2-bromo-3,4-isopropilidendioxi-1,2-oxiciclohexeno (272b). Se disuelve **259b** (30 mg, 0.13 mmol) en una mezcla CHCl₃-CH₂Cl₂ (1:2, 15 ml) y se calienta a reflujo. Luego se agrega *m*-CPBA (30 mg, 0.17 mmol). Se deja a reflujo durante 5 horas. Se diluye con CH₂Cl₂ (50 ml), y se lava con solución de NaHSO₃ (10%, 2 x 50 ml), luego con solución de NaHCO₃ (50 %, 2 x 50 ml), y finalmente con solución saturada de NaCl (1 x 20 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite incoloro que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 90:10), para dar **272b** como un sólido incoloro: 21 mg, 65%. *R_f* = 0.5 (hexanos/EtOAc, 90:10); ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.45 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.68 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 2.25 (m, 1 H), 3.59 (d, *J* = 3 Hz, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.36 (m, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 18.7 (CH₂), 19.1 (CH₂), 26.3 (CH₃), 27.8 (CH₃), 62.6 (CH), 72.7 (CH), 75.0 (CH), 78.4 (C), 110.4 (C)

(2S, 3S)-isopropilidendioxi-6-metansulfoniloxiciclohexanona (273). A una solución de **271** (22 mg, 0.12 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C, se le agrega MsCl (67 mg, 0.59 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml), luego se incorpora Et₃N (60 mg, 0.59 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (3 ml). Se deja llegar a temperatura ambiente y se agita la solución durante 30 minutos. Se agrega agua y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite que se purifica por columna cromatográfica (SiO₂; hexanos/EtOAc, 1:1), para dar **273** como un aceite incoloro: 19 mg, 62%. *R_f* = 0.5 (hexanos/EtOAc, 1:1); ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.41 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.23 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.40 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 4.46 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 4.58 (m, ancho, 1 H), 5.12 (dd, *J* = 12, 6 Hz, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 23.1 (CH₂), 26.1 (CH₃), 27.1 (CH₃), 27.7 (CH₂), 39.8 (CH₃), 76.6 (CH), 80.0 (CH), 81.0 (CH), 110.6 (C), 201.9 (C).

(2S, 3S, 6R)-6-(*t*-butildimetilsililoxi)-2,3-isopropilidendioxiciclohexanona (274). Se disuelve **271** (40 mg, 0.22 mmol) en DMF (0.5 ml) a 0°C, luego se incorpora con agitación el imidazol (50 mg, 0.66 mmol). Posteriormente se agrega lentamente TBSCl (95 mg, 0.66 mmol), se deja agitando a 0°C durante 5 minutos y luego el balón se coloca en heladera a 4°C durante 24 horas. Se diluye con Et₂O (10 ml), y se agrega agua (20 ml). Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con Et₂O (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución acuosa de CuSO₄ 10% (2 x 10 ml), y luego con solución acuosa saturada de NaCl. Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite incoloro que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 90:10), para dar **274** como un sólido blanco (56 mg, 85%). *R_f* = 0.3 (hexanos/EtOAc, 90:10); PF = 96.0-100.1°C; [α]_D²⁵ = +64.2° (c 0.30, acetona); IR (KBr) 2986, 2945, 2926, 2899, 2855, 1736, 1253, 794 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.04 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H), 1.38 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 2.02 (m, 3 H), 2.25 (m, 2 H), 4.21 (m, 1 H), 4.34 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 4.54 (m, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ -4.9 (CH₃), -4.1 (CH₃), 18.9 (C), 23.7 (CH₂), 26.2 (3 x CH₃), 26.4 (CH₃), 27.4 (CH₃), 30.9 (CH₂), 76.5 (CH), 77.3 (CH), 80.2 (CH), 110.3 (C), 206.5 (C). EM (IE, 70

eV) m/z (intensidad relativa): 285 (10), 245 (8), 244 (19), 243 (100), 185 (50), 167 (18), 157 (38), 129 (51); AE calculado para C₁₅H₂₈O₄Si: C, 59.96%; H, 9.39%. Encontrado: C, 59.21%; H, 9.35%.

(2S, 3S, 6R)-6-benziloxi-2,3-isopropilidenedioxi-ciclohexanona (275). Se disuelve **271** (40 mg, 0.22 mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, se agrega Et₃N (44 mg, 0.44 mmol) y finalmente se incorpora el BzCl (45 mg, 0.33 mmol) lentamente y con agitación. La mezcla se deja con agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluye con CH₂Cl₂ y se lava sucesivamente con HCl 5% (2 x 10 ml), con H₂O (2 x 10 ml), y con solución de NaCl 10% (1 x 10 ml). Se seca la solución con Na₂SO₄. Luego se evapora el disolvente a vacío, obteniéndose un aceite incoloro que se purifica por columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 70:30), se obtiene **275** como un aceite incoloro (44 mg, 70%). $R_f = 0.7$ (hexanos/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_D^{25} = +61.8^\circ$ (c 0.40, acetona); IR (KBr) 2986, 2937, 1751, 1720, 1290, 1124 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 2.17 (m, 1 H), 2.27 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 4.54 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.59 (m, 1 H), 8.09 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 23.6 (CH₂), 26.4 (CH₃), 26.7 (CH₂), 27.4 (CH₃), 75.9 (CH), 77.2 (CH), 80.2 (CH), 110.6 (C), 128.8 (CH), 129.8 (CH), 130.3 (CH), 133.7 (CH), 165.8 (C), 201.7 (C); EM (IE, 20 eV) m/z (intensidad relativa): 290 (3), 247 (10), 105 (100), 99 (11), 77 (20).

(2S, 3S)-2,3,6-trihidroxi-ciclohexanona (276). En un balón se colocan el epóxido **272a** (50 mg, 0.25 mmol), agua (10 ml), y una punta de espátula de resina Dowex 50W8-200 (previamente lavada con agua, 3 x 10 ml). Se calienta la mezcla a 40°C aproximadamente. La reacción se sigue por capa fina (hexanos/EtOAc, 1:1) hasta desaparición del material de partida. Se filtra la resina, se agrega EtOAc y se evapora a vacío, esto se repite hasta eliminar toda el agua. Se obtiene un sólido que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; MeOH/EtOAc, 25:75), para dar **276** como un sólido blanco: 30 mg, 84%. $R_f = 0.3$ (MeOH/EtOAc, 25:75); ¹H RMN (CD₃OD) δ 1.95 (m, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 4.27 (m, 3 H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 25.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 72.5 (CH), 73.2 (CH), 76.1 (CH), 208.7 (C). Debido a su inestabilidad este compuesto se caracterizó completamente como su derivado protegido con acetónido **271**.

(1S, 2S, 3S, 4R)-1,2-O-isopropilidenciclohexan-1,2,3,4-tetraol (277) y **(1S, 2S, 3R, 4R)-1,2-O-isopropilidenciclohexan-1,2,3,4-tetraol (278)**. Se disuelve la cetona **271** (0.4 g, 2.2 mmol) en MeOH (30 ml) a rt y se agrega NaBH₄ (90 mg, 2.4 mmol). Luego de 15 min se concentra la solución a vacío, y se diluye en Et₂O (50 ml). La mezcla se lava con solución de NaHCO₃ al 10% (2 x 25 ml), y luego con solución de NaCl 10% (25 ml). Se seca con Na₂SO₄, se evapora el disolvente a vacío obteniéndose un crudo que se purifica por columna (SiO₂; EtOAc), para dar **277** como un sólido blanco (0.26 g, 40%), $R_f = 0.2$ (EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 3.28 (s, OH, 2 H), 3.42 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 4.26 (m, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 24.1 (CH₂), 26.6 (CH₃), 26.9 (CH₂), 28.7 (CH₃), 71.8 (CH), 74.4 (CH), 78.7 (CH), 81.2 (CH), 109.5 (C); y **278** como un sólido blanco (0.29 g, 45%), $R_f = 0.3$ (EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.36 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.67 (m, 2 H), 1.81 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 2.75 (s, OH, 1 H), 3.05 (s, OH, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 4.33 (m, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 23.0 (CH₂), 25.7 (CH₃), 26.1 (CH₂), 28.0 (CH₃), 69.1 (CH), 69.3 (CH), 73.7 (CH), 77.0 (CH), 109.4 (C).

(3R, 4R, 5S, 6S)-1-bromo-5,6-isopropilidendioxi-3,4-oxiclohex-1-eno (279b).⁶² Se disuelve el compuesto **155b** (100 mg, 0.43 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a temperatura ambiente, se agrega *m*-CPBA (149 mg, 0.86 mmol), y la solución se deja con agitación durante 12 horas. Se diluye al medio con CH₂Cl₂, se lava con solución de NaHSO₃ (10%, 2 x 40 ml) y posteriormente con solución de NaHCO₃ (10%, 2 x 40 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 90:10), para dar **279b** como un aceite incoloro: 74 mg, 70%. *R_f* = 0.4 (hexanos/EtOAc, 90:10); ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.43 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 3.32 (m, 1 H), 3.57 (m, 1 H), 4.41 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 4.86 (m, 1 H), 6.47 (m, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 26.3 (CH₃), 27.8 (CH₃), 48.6 (CH), 49.8 (CH), 73.0 (CH), 74.5 (CH), 111.7 (C), 126.8 (CH), 130.2 (C).

(3S, 4S, 5S, 6S)-1-bromo-5,6-isopropilidendioxi-3,4-oxiclohex-1-en (280).^{55a} Se disuelve el compuesto **155b** (235 mg, 1.01 mmol) en una mezcla THF-H₂O (1:1) (50 ml) y se aísla el sistema de la luz. Se agrega luego NBS (305 mg, 1.73 mmol) y se deja con agitación a temperatura ambiente. Seguir la reacción por capa fina hasta desaparición del material de partida. Se agregan 100 ml de éter y se extrae con solución de bisulfito de sodio hasta decoloración. La capa orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se concentra a vacío hasta un volumen aproximado de 10 ml. Esta disolución de la bromohidrina se gotea lentamente sobre una solución de NaOH 5*N* a 50°C durante 3 horas. Se extrae con éter (3 x 30 ml), se lava con solución de NaCl 10% y se seca sobre Na₂SO₄. Luego de filtrar los sólidos y concentrar a presión reducida, se obtiene un crudo que se purifica por columna cromatográfica (SiO₂; hexanos/AcOEt, 9:1), para dar **280** como un aceite incoloro: 137 mg, 55%. *R_f* = 0.3 (hexanos/AcOE, 9:1); ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.43 (s, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 3.48 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.72 (m, 1 H), 6.70 (m, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 25.7 (CH₃), 27.6 (CH₃), 50.7 (CH), 54.9 (CH), 74.3 (CH), 77.3 (CH), 109.1 (C), 125.8 (C), 130.5 (CH).

(1S, 2R, 3S, 4S)-5-bromo-3,4-O-isopropilidenciclohex-5-eno-1,2,3,4-tetraol (281b).⁵¹ Se disuelve el epóxido **279b** (100 mg, 0.40 mmol) en THF (50 ml). Se agregó a la mezcla una solución acuosa de KOH 10% (50 ml) y se colocó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂, las fracciones orgánicas combinadas se neutralizan con solución de HCl 10%, y se lava con solución de NaCl al 10%. Luego de secar sobre Na₂SO₄, se filtran los sólidos y se concentra a presión reducida. Se obtiene un crudo que se purifica por columna cromatográfica (SiO₂; hexanos/AcOEt, 1:1), para dar **281b** como un sólido blanco: 64 mg, 60%. *R_f* = 0.4 (hexanos/AcOE, 1:1); ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.44 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 3.28 (s, ancho, OH), 3.41 (s, ancho, OH), 3.75 (m, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 4.70 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 6.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 26.4 (CH₃), 28.5 (CH₃), 71.3 (CH), 73.6 (CH), 77.1 (CH), 78.0 (CH), 111.6 (C), 120.2 (C), 134.5 (CH).

(1S, 2R, 3S, 4R)-1,2-O-isopropilidenciclohex-5-eno-1,2,3,4-tetraol (282b).^{55a} Se disuelve el epóxido **280b** (100 mg, 0.40 mmol) en THF (50 ml). Se agregó a la mezcla una solución acuosa de KOH 10% (50 ml) y se colocó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂, las fracciones orgánicas combinadas se neutralizan con solución de HCl 10%, y se lava con solución de NaCl al 10%. Luego de secar sobre Na₂SO₄, se filtran los sólidos y se concentra a presión reducida. Se obtiene un crudo que se purifica por columna cromatográfica (SiO₂; hexanos/AcOEt, 1:1), para dar **282b** como un sólido blanco: 64 mg,

60%. $R_f = 0.3$ (hexanos/AcOEt, 1:1); ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.43 (s, 6 H), 3.75 (m, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 6.14 (m, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 26.7 (CH_3), 27.7 (CH_3), 70.4 (CH), 73.4 (CH), 77.1 (CH), 78.9 (CH), 111.3 (C), 123.4 (C), 132.7 (CH).

(1R, 2S, 3R, 4S)-1,2-O-isopropilidenciclohexano-1,2,3,4-tetraol (283).^{55b} Se disuelve el compuesto **281b** (95 mg, 0.26 mmol) en MeOH (50 ml), se agrega Ni-Raney (sobre solución de NaOH, 100 mg). Se deja barbotear H_2 en la mezcla para desplazar todo el aire, luego se cierra el sistema y se agita la solución durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtra el catalizador, y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se diluye en EtOAc (40 ml) y se lava con solución de NaCl 10% (2 x 20 ml). Se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un crudo que se purifica por columna columna (SiO_2 ; EtOAc), para dar **283** como un sólido blanco: 40 mg, 50%. $R_f = 0.2$ (EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.37 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 3.28 (s, OH, 2 H), 3.42 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 4.26 (m, 1 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24.1 (CH_2), 26.6 (CH_3), 26.9 (CH_2), 28.7 (CH_3), 71.8 (CH), 74.4 (CH), 78.7 (CH), 81.2 (CH), 109.5 (C).

(1R, 2S, 3S, 4R)-1,2-O-isopropilidenciclohexano-1,2,3,4-tetraol (284). Se disuelve el compuesto **282b** (95 mg, 0.26 mmol) en MeOH (50 ml), se agrega Ni-Raney (sobre solución de NaOH, 100 mg). Se deja barbotear H_2 en la mezcla para desplazar todo el aire, luego se cierra el sistema y se agita la solución durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtra el catalizador, y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se diluye en EtOAc (40 ml) y se lava con solución de NaCl 10% (2 x 20 ml). Se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un crudo que se purifica por columna columna (SiO_2 ; EtOAc), para dar **284** como un sólido blanco: 40 mg, 50%. $R_f = 0.3$ (AcOEt); ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28 (m, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.60 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.41 (m, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 26.7 (CH_3), 27.7 (CH_3), 70.4 (CH), 73.4 (CH), 77.1 (CH), 78.9 (CH), 111.3 (C), 123.4 (C), 132.7 (CH).

Acetato de (1S, 6S)-2-cloro-6-dimetil(1,1,2-trimetilpropil)sililoxiciclohex-2-en-1-ilo (285a). A una solución del compuesto **263a** (270 mg, 0.93 mmol) en Ac_2O (5 ml/mmol de **263a**) a 0°C , se agregan Et_3N (190 mg, 1.86 mmol), y dimetilaminopiridina (punta de espátula). Se deja con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se vierte en un matraz Erlenmeyer, se agrega agua (aproximadamente el mismo volumen que de anhídrido acético), hielo, y luego se comienza a incorporar NaHCO_3 sólido hasta que no se observa más desprendimiento de $\text{CO}_2(\text{g})$. Posteriormente se separan las capas y la fase acuosa se extrae con Et_2O (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución acuosa de CuSO_4 (10%, 2 x 10 ml), y luego con solución acuosa saturada de NaCl. Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos/EtOAc, 98:2), para dar **285a** como un aceite incoloro: 280 mg, 90%. $R_f = 0.7$ (hexanos/EtOAc, 98:2); ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.11 (s, 6 H), 0.83 (s, 6 H), 0.90 (d, $J = 7$ Hz, 6 H), 1.69 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 2.28 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 5.52 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 6.05 (m, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ -2.6 (2 CH_3), 18.9 (2 CH_3), 20.5 (2 CH_3), 21.3 (CH_3), 24.7 (CH_2), 25.3 (C), 26.3 (CH_2), 34.5 (CH), 69.5 (CH), 72.0 (CH), 128.7 (C), 130.2 (CH), 170.5 (C).

Acetato de (1S, 2R, 3S, 6S)-2-cloro-2,3-oxi-6-dimetil(1,1,2-trimetilpropil)siloxi ciclohexan-1-ilo (287a) y Acetato de (1R, 2R, 3S, 6R)-2-cloro-2,3-oxi-6-dimetil(1,1,2-trimetilpropil)sililoxiciclohexan-1-ilo (286a). Se disuelve el compuesto **285a** (270 mg, 0.84 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a temperatura ambiente, se agrega *m*-CPBA (730 mg, 4.2 mmol), y la solución se deja con agitación durante 48 horas. Se diluye al medio con CH₂Cl₂, se lava con solución de NaHSO₃ (10%, 2 x 20 ml) y posteriormente con solución de NaHCO₃ (10%, 2 x 20 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 98:2), para dar **286a** como un sólido blanco: 750 mg, 30%. $R_f = 0.4$ (hexanos/EtOAc, 90:10); $[\alpha]_D^{25} = +32.3^\circ$ (c 0.30, acetona); PF = 63-65°C; IR (KBr) 2992, 2978, 2947, 1726, 1356, 1270, 1230, 1140, 1100, 860 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.07 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.82 (s, 6 H), 0.87 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 1.43 (m, 1 H), 1.59 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 3.50 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 5.52 (d, $J = 3$ Hz, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ -2.74 (CH₃), -2.66 (CH₃), 18.8 (CH₃), 18.9 (CH₃), 20.5 (2 CH₃), 21.2 (CH₃), 22.2 (CH₂), 24.3 (CH₂), 25.3 (C), 34.5 (CH), 61.9 (CH), 68.2 (CH), 75.3 (CH), 75.7 (C), 170.5 (C); EM (IQ, CH₄) m/z (intensidad relativa): 348 (5), 306 (17), 207 (10), 148 (22), 132 (100), 114 (37); AE calculado para C₁₆H₂₉O₄ClSi: C, 55.07%; H, 8.38%. Encontrado: C, 54.01%; H, 8.25%; y **287a** como un aceite incoloro: 1.7 g, 60%. $R_f = 0.5$ (hexanos/EtOAc, 90:10); $[\alpha]_D^{25} = +57.8^\circ$ (c 0.30, acetona); IR (KBr) 2996, 2980, 2945, 1730, 1370, 1262, 1228, 1120, 1088, 890 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.08 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.83 (s, 6 H), 0.87 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 1.44 (m, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 1.60 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.20 (m, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 5.50 (d, $J = 3$ Hz, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ -2.62 (CH₃), -2.59 (CH₃), 18.8 (CH₃), 18.9 (CH₃), 20.6 (2 x CH₃), 21.2 (CH₃), 21.6 (CH₂), 24.0 (CH₂), 25.3 (C), 34.6 (CH), 61.7 (CH), 67.2 (CH), 72.1 (CH), 78.4 (C), 169.9 (C); EM (IQ, CH₄) m/z (intensidad relativa): 348 (16), 306 (16), 207 (12), 148 (20), 132 (100), 114 (28); AE calculado para C₁₆H₂₉SiO₄Cl: C, 55.07%; H, 8.38%. Encontrado: C, 54.93%; H, 8.29%.

(2S, 3S, 6R)-2-acetoxi-6-azido-3-dimetil(1,1,2-trimetilpropil)sililoxiciclohexanona (288). **A partir del epóxido 286a:** se disuelve el compuesto **286a** (20 mg, 0.059 mmol) en acetona (5 ml), luego se agrega NaN₃ (42 mg, 0.65 mmol), y se incorpora la mínima cantidad de agua para disolver totalmente la azida de sodio. Se deja con agitación durante 48 horas a temperatura ambiente. La solución se concentra a vacío, se agrega 10 ml de agua, y se extrae con Et₂O (3 x 20 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 90:10), para dar **288** como un aceite incoloro: 13 mg, 65%. **A partir del epóxido 287a:** se disuelve el compuesto **287a** (30 mg, 0.089 mmol) en acetona (5 ml), luego se agrega NaN₃ (12 mg, 0.18 mmol), y se incorpora la mínima cantidad de agua para disolver totalmente la azida de sodio. Se deja con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentra a vacío, se agrega 10 ml de agua, y se extrae con Et₂O (3 x 20 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 90:10), para dar **288** como un aceite incoloro: 15 mg, 85%. $R_f = 0.5$ (hexanos/EtOAc, 70:30); $[\alpha]_D^{25} = +89.7^\circ$ (c 0.60, acetona); IR (KBr) 2993, 2985, 2950, 1748, 1732, 1388, 1250, 1115, 880 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.10 (s, 3 H), 0.15 (s, 3 H), 0.83 (s, 6 H), 0.86 (d, 3 H), 0.87 (d, 3 H), 1.59 (m, 1 H), 1.96 (m, 2 H), 2.18 (m, 5 H), 3.92 (t, $J = 10$ Hz, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ -2.58 (CH₃), -2.45 (CH₃), 18.8 (CH₃), 19.0 (CH₃), 20.3 (CH₃), 20.6 (CH₃), 20.9 (CH₃), 25.4 (C), 25.4 (CH₂),

27.6 (CH₂), 34.5 (CH), 65.1 (CH), 72.5 (CH), 78.8 (CH), 170.1 (C), 197.5 (C). Debido a la inestabilidad de este compuesto no fue posible obtener más datos experimentales (EM y AE).

(2S, 3S, 6S)-6-azido-2-t-butildimetilsililoxi-3-hidroxiciclohexanona (289). Se disuelve **269** (30 mg, 0.16 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0°C, luego se incorpora con agitación 2,6-lutidina (90 mg, 0.85 mmol). Posteriormente se agrega lentamente TBSOTf (90 mg, 0.34 mmol) a 0°C. Se continúa la agitación a 0°C durante 5 minutos y luego el balón se deja llegar a temperatura ambiente. Luego de 4 horas, se diluye con Et₂O (10 ml), y se agrega solución de HCl 10% (20 ml). Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con Et₂O (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución de NaCl 10% (2 x 10 ml). Luego de secar con Na₂SO₄ y evaporar a vacío se obtiene un sólido que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 90:10), para dar **289** como un sólido blanco: 41 mg, 85%. *R_f* = 0.8 (hexanos/EtOAc, 1:1); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.06 (s, 3 H), 0.20 (s, 3 H), 0.93 (s, 9 H), 1.84 (m, 1 H), 2.16 (m, 3 H), 2.71 (s, OH, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 4.24 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ -5.2 (CH₃), -4.2 (CH₃), 18.7 (C), 26.1 (3 x CH₃), 26.9 (CH₂), 27.5 (CH₂), 65.3 (CH), 74.3 (CH), 78.8 (CH), 202.5 (C). Debido a la inestabilidad de este compuesto no fue posible obtener más datos experimentales ([α]_D²⁵, IR, EM y AE).

(2S, 3S, 6S)-6-azido-2-t-butildimetilsililoxi-3-(metoximetilenoxi)ciclohexanona (290). Se disuelve **289** (25 mg, 0.09 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente, luego se incorpora con agitación diisopropiletilamina (13 mg, 0.1 mmol). Posteriormente se agrega lentamente MOMCl (8 mg, 0.1 mmol). Luego de 12 horas, se evapora el CH₂Cl₂ a vacío y el residuo se diluye con Et₂O (10 ml). Se agrega solución de HCl 10% (20 ml), se separan las capas y la capa acuosa se extrae con Et₂O (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución de NaHCO₃ 5% (2 x 10 ml), y luego con solución de NaCl 10% (2 x 10 ml). Luego de secar con Na₂SO₄ y evaporar a vacío se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 90:10), para dar **290** como un aceite incoloro: 25 mg, 85%. *R_f* = 0.3 (hexanos/EtOAc, 90:10); IR (KBr) 2995, 2970, 2935, 2820, 1742, 1385, 1263, 1140, 1085, 795 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.04 (s, 3 H), 0.17 (s, 3 H), 0.94 (s, 9 H), 1.84 (m, 1 H), 2.16 (m, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.80 (m, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 4.67 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 4.82 (d, *J* = 4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ -5.1 (CH₃), -4.2 (CH₃), 18.8 (C), 26.1 (3 x CH₃), 27.2 (CH₂), 27.8 (CH₂), 55.9 (CH₃), 65.2 (CH), 79.1 (CH), 79.4 (CH), 97.0 (CH₂), 202.1 (C). Debido a la inestabilidad de este compuesto no fue posible obtener más datos experimentales ([α]_D, EM y AE).

(2S, 3S, 6R)-2,3-isopropilidendioxi-6-clorociclohexanona (300). Se disuelve el epóxido **272a** (71 mg, 0.35 mmol) en DMF (3 ml), la solución se calienta con agitación a 110°C durante 30 minutos. Se diluye con agua y se extrae con Et₂O (3 x 20 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 70:30), para dar **300** como un sólido blanco: 36 mg, 50%. *R_f* = 0.6 (hexanos/EtOAc, 1:1); PF = 80-82° C; IR (KBr) 2950, 2938, 1743, 1157, 1136, 1010 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.41 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 2.12 (m, 1 H), 2.28 (m, 3 H), 4.45 (m, 2 H), 4.61 (m, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 25.3 (CH₂), 26.2 (CH₃), 27.1 (CH₃), 32.1 (CH₂), 62.3 (CH), 76.8 (CH), 80.2 (CH), 110.5 (C), 199.8 (C); EM (IE, 70 eV) *m/z* (intensidad relativa): 204 (2), 189 (28), 161 (36), 83 (19), 59 (34), 43 (100). Este compuesto se caracterizó completamente como su derivado desprotegido **302**.

(2S, 3S, 6S)-6-cloro-2,3-dihidroxiciclohexanona (302). A una solución de **300** (90 mg, 0.44 mmol) en MeOH-H₂O (2:1, 30 ml), se le agrega una punta de espátula de resina Dowex 50W8-200 (previamente lavada con la mezcla del disolvente, 3 x 10 ml). Se deja agitando la solución durante 4 horas. Se filtra la resina y se lava con EtOAc. Se evapora el disolvente a vacío y se obtiene un sólido que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 1:1), para dar **302** como un sólido blanco (70 mg, 95%). $R_f = 0.2$ (hexanos/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_D^{25} = +81.6^\circ$ (c 0.50, acetona); PF = 144.2-145.5° C; IR (KBr) 3390 (ancho), 2934, 1741, 1130, 1099, 1028, 779 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*) δ 1.80 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 4.14 (s, ancho, 1 H), 4.27 (m, 1 H), 4.91 (ddd, $J = 7, 6, <1$, Hz, 1 H), 4.96 (d, $J = 2$ Hz, OH, 1 H), 5.01 (d, $J = 7$ Hz, OH, 1 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*) δ 29.0 (CH₂), 32.6 (CH₂), 63.0 (CH), 73.1 (CH), 78.1 (CH), 202.2 (C); EM (IE, 20 eV) m/z (intensidad relativa): 164 (1), 128 (51), 120 (100), 82 (55), 57 (78); AE calculado para C₆H₉O₃Cl: C, 43.79%; H, 5.51%. Encontrado: C, 43.92%; H, 5.84%.

(1R, 2S)-1,2-isopropilidendioxiciclopentanocarbonilazida (303). Se disuelve el compuesto **300** (20 mg, 0.10 mmol) en DMF (5ml) a temperatura ambiente, luego se agrega NaN₃ (20 mg, 0.30 mmol). Se calenta la solución a 90°C durante 1 hora. Se diluye la solución con agua y se extrae con Et₂O (3 x 20 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 90:10), para dar **303** como un aceite incoloro: 10 mg, 48%. $R_f = 0.4$ (hexanos/EtOAc, 90:10); IR (KBr) 2941, 2116, 1732, 1458, 1385 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.54 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.84 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 4.31 (t, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 17.9 (CH₂), 25.9 (CH₃), 27.2 (CH₂), 27.1 (CH₃), 37.2 (CH₂), 81.8 (CH), 92.6 (C), 112.3 (C), 202.2 (C); EM (IE, 20 eV) m/z (intensidad relativa): 183 (0.5, M⁺-N₂), 169 (7, M⁺-N₂-CH₂), 149 (7), 125 (8), 113 (21), 95 (30). Debido a la inestabilidad de este compuesto no fue posible obtener más datos experimentales ($[\alpha]_D^{25}$, AE).

(2R, 3R, 6S)-3-acetoxi-6-*t*-butiloxicarbonilamino-2-hidroxiciclohexanona (308). **A partir de 309:** se disuelve el compuesto **309** (20 mg, 0.047 mmol) en una solución de HCl (conc.) en EtOH (10%, 5 ml) a temperatura ambiente. Se deja la solución con agitación durante 12 horas. Se diluye con CH₂Cl₂ (15 ml), se lava con solución de NaHCO₃ (10%, 2 x 10 ml), y con solución de NaCl (sat, 1 x 10). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 1:1), para dar **308** como un sólido blanco: 4 mg, 30%. **A partir de 324:** se disuelve el compuesto **324** (12 mg, 0.05 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ a t. amb. Luego se incorporan trimetilortoacetato (30 mg, 0.25 mmol) y una punta de espátula de ác. *p*-toluensulfónico. La mezcla se agita durante 1 hora. Se agrega una punta de espátula de resina básica (Amberlist A21) y se deja actuar durante 5 min. Se filtra la resina y la mezcla se concentra a presión reducida, obteniéndose un crudo que se disuelve en 10 ml de una solución acuosa de AcOH al 80%. Se deja agitando durante 1 hora a t. amb. Se incorporan 20 ml de agua y 30 ml de Et₂O. Se va pasa la mezcla a un matraz Erlenmeyer, y se agrega lentamente y con agitación vigorosa NaHCO₃ (s) hasta pH básico. Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con Et₂O (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución acuosa NaCl (conc.) (1 x 10 ml) y se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra a presión reducida, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/AcOEt, 7:3) para dar **308** como un sólido blanco: 10 mg, 70%. $R_f = 0.4$ (hexanos/AcOEt, 1:1); PF = 160-162° C; $[\alpha]_D^{25} = -$

19.8° (c 2.0, AcOEt); IR (KBr) 3427, 3377, 2978, 2937, 1743, 1716, 1520, 1367, 1244, 1165 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.47 (s, 9 H), 1.70 (m, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 2.11 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 3.45 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 4.41 (m, ancho, 1 H), 5.41 (s, ancho, 1 H), 5.57 (s, ancho, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.2 (CH_3), 25.4 (CH_2), 28.6 (3 x CH_3), 30.2 (CH_2), 57.6 (CH), 75.6 (CH), 75.8 (CH), 80.9 (C), 170.5 (C), 175.2 (C), 208.6 (C); EM (IE, 20eV) m/z (intensidad relativa): 287 (1), 218 (12), 185 (13), 159 (27), 144 (10), 126 (18), 116 (32), 89 (70), 73 (100), 57 (48), 41 (29); AE calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}$: C, 54.35%, H, 7.37%, N, 4.88%. Encontrado: C, 54.42%, H, 7.32%, N, 4.67%.

(2R, 3R, 6S)-3-acetoxi-6-*t*-butiloxicarbonilamino-2-dimetil(1,1,2-trimetilpropil)sililoxi-ciclohexanona (309). Se disuelve el compuesto **310** (55 mg, 0.13 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a t. amb. Se agrega luego Dess-Martin Periodinano (275 mg, 0.65 mmol). La suspensión resultante se deja con agitación durante 24 hrs. Se diluye con Et_2O (50 ml), se vierte la suspensión en un matraz Erlenmeyer, y se agrega una solución acuosa de NaHCO_3 (10%, 50 ml). Luego se agrega lentamente la mínima cantidad de tiosulfato de sodio sólido, hasta observar la desaparición del sólido blanco en suspensión. Se separan las fases, y la fase acuosa se extrae con Et_2O (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl. Luego de secar sobre Na_2SO_4 y concentrar a presión reducida se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos/AcOEt, 80:20), para dar **309** como un aceite incoloro: 54 mg, 95%. $R_f = 0.5$ (hexanos/ EtOAc , 80:20); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -35.9^\circ$ (c 0.9, acetona); IR (KBr) 3269, 3045, 2932, 2924, 1730, 1712, 1692, 1453, 1286, 1122, 877 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.05 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.84 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H), 0.88 (t, 6 H), 1.44 (s, 9 H), 1.57 (m, 1 H), 1.67 (m, 1 H), 1.99 (m, 5 H), 2.42 (s, ancho, 1 H), 4.24 (m, ancho, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 5.53 (s, ancho, 2 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ -3.1 (CH_3), -2.4 (CH_3), 18.7 (CH_3), 19.0 (CH_3), 20.3 (CH_3), 20.7 (CH_3), 21.2 (CH_3), 25.5 (C), 26.2 (CH_2), 28.3 (3 CH_3), 29.9 (CH_2), 34.6 (CH), 57.9 (CH), 76.2 (CH), 77.0 (CH), 80.1 (C), 155.6 (C), 170.3 (C), 203.3 (C); EM (IE, 70eV) m/z (intensidad relativa): 370 (3), 313 (2), 286 (5), 243 (4), 159 (16), 116 (20), 81 (12), 69 (100), 59 (55); AE calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{NSi}$: C, 58.71%, H, 9.15%, N, 3.26%. Encontrado: C, 58.92%, H, 9.26%, N, 3.35%.

Acetato de (1S, 2S, 3S, 4S)-1-acetoxi-4-*t*-butiloxicarbonilamino-2-dimetil(1,1,2-trimetilpropil)sililoxi-3-hidroxiciclohexilo (310). Se disuelve el compuesto **316** (24 mg, 0.07 mmol) en AcOEt (20 ml) a temperatura ambiente, se agrega $(\text{Boc})_2\text{O}$ (22 mg, 0.11 mmol) y 10% Pd-C (25 mg). Se deja pasar H_2 por la solución hasta desplazar el aire y luego se deja con agitación bajo atm. de H_2 hasta desaparición del material de partida **316**, aproximadamente 4 hrs. Se filtra la solución usando papel de filtro y luego se concentra a presión reducida obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos/AcOEt, 80:20), para dar **310** como un aceite incoloro: 21 mg, 70%. $R_f = 0.7$ (hexanos/AcOEt, 1:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -58.1^\circ$ (c 1.2, acetona); IR (KBr) 3480 (ancha), 2974, 2930, 1735, 1717, 1465, 1267, 1110, 880 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.14 (s, 3 H), 0.15 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H), 0.89 (d, 3 H), 0.91 (d, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.54 (m, 3 H), 1.64 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 3.57 (s, ancho, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 5.05 (s, ancho, 1 H), 5.13 (m, 1 H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ -2.4 (CH_3), -2.3 (CH_3), 18.8 (CH_3), 18.9 (CH_3), 20.6 (CH_3), 20.7 (CH_3), 21.5 (CH_3), 25.1 (C), 25.3 (CH_2), 26.0 (CH_2), 28.8 (3 CH_3), 34.5 (CH), 52.0 (CH), 72.2 (CH), 74.1 (CH), 74.9 (CH), 79.9 (C), 156.1 (C), 170.6 (C); EM (IE, 70eV) m/z (intensidad relativa): 372 (3), 346 (2), 317 (5), 288 (9), 159

(13), 129 (10), 116 (22), 73 (100), 59 (46); AE calculado para C₂₁H₄₁O₆NSi: C, 58.43%, H, 9.57%, N, 3.25%. Encontrado: C, 58.71%, H, 9.34%, N, 3.47%.

Acetato de (3S, 4S, 5S, 6R)-2-bromo-3-acetoxi-4-dimetil(1,1,2-trimetilpropil)sililoxi-6,7-oxiclohex-1-en-3-ilo (312b).⁴³ Se disuelve el compuesto **313b** (430 mg, 1.15 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a temperatura ambiente, se agrega *m*-CPBA (400 mg, 2.3 mmol), y la solución se deja con agitación durante 48 horas. Se diluye al medio con CH₂Cl₂, se lava con solución de NaHSO₃ (10%, 2 x 40 ml) y posteriormente con solución de NaHCO₃ (10%, 2 x 40 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 98:2), para dar **312b** como un aceite incoloro: 270 mg, 60%. *R_f* = 0.8 (hexanos/EtOAc, 90:10); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.13 (s, 3 H), 0.15 (s, 3 H), 0.86 (s, 6 H), 0.88 (d, 3 H), 0.89 (d, 3 H), 1.61 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 3.36 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 5.43 (m, 1 H), 6.50 (m, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ -2.6 (CH₃), -2.3 (CH₃), 18.8 (CH₃), 19.0 (CH₃), 20.5 (CH₃), 20.7 (CH₃), 21.2 (CH₃), 25.3 (C), 34.7 (CH), 49.0 (CH), 53.7 (CH), 67.5 (CH), 70.1 (CH), 126.9 (C), 127.0 (CH), 169.9 (C).

(5S, 6S)-1-bromo-6-acetoxi-5-dimetil(1,1,2-trimetilpropil)sililoxiciclohexa-1,3-dieno (313b).⁴³ Se disuelve **2b** (244 mg, 1.3 mmol) en la mínima cantidad de DMF (aproximadamente 1 ml/g de **2b**) a 0°C, luego se incorpora con agitación el imidazol (212 mg, 3.2 mmol). Posteriormente se agrega lentamente THSCl (275 mg, 1.6 mmol), se deja agitando a 0°C durante 5 minutos y luego el balón se coloca en heladera a 4°C durante 24 horas. Se diluye con Et₂O (25 ml), y se agrega agua (20 ml). Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con Et₂O (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución acuosa de CuSO₄ (10%, 2 x 10 ml), y luego con solución acuosa saturada de NaCl. Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite incoloro, compuesto **314b**,⁴³ que se somete a condiciones de acetilación sin posteriores pasos de purificación. A una solución del compuesto **314b** (432 mg, 1.3 mmol) en Ac₂O (5 ml/mmol de **314b**) a 0°C, se agregan Et₃N (260 mg, 2.6 mmol), y dimetilaminopiridina (punta de espátula). Se deja con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se vierte en un matraz Erlenmeyer, se agrega agua (aproximadamente el mismo volumen que de anhídrido acético), hielo, y luego se comienza a incorporar NaHCO₃ sólido hasta que no se observa más desprendimiento de CO₂(g). Posteriormente se separan las capas y la fase acuosa se extrae con Et₂O (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución acuosa de CuSO₄ (10%, 2 x 10 ml), y luego con solución acuosa saturada de NaCl. Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 98:2), para dar **313b** como un aceite incoloro: 435 mg, 90%. *R_f* = 0.7 (hexanos/EtOAc, 98:2); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.15 (s, 3 H), 0.17 (s, 3 H), 0.86 (s, 6 H), 0.89 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 1.63 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 4.69 (m, 1 H), 5.49 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 5.80 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1 H), 5.89 (m, 1 H), 6.25 (d, *J* = 6 Hz, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ -2.67 (CH₃), -2.60 (CH₃), 18.92 (CH₃), 18.93 (CH₃), 20.39 (CH₃), 20.54 (CH₃), 21.2 (CH₃), 25.4 (C), 34.6 (CH), 70.1 (CH), 71.3 (CH), 122.1 (CH), 125.8 (CH), 131.1 (C), 131.6 (CH), 170.3 (C).

Acetato de (3S, 4S, 5S, 6R)-3-acetoxi-4-dimetil(1,1,2-trimetilpropil)sililoxi-6,7-oxiclohex-1-en-3-ilo (315). A una solución de epóxido **312b** (100 mg, 0.26 mmol) en THF (50 ml), se le agrega Bu₃SnH (149 mg, 0.51 mmol), y 1,1'-Azobis(ciclohexancarbonitrilo) (30 mg, 0.13 mmol). La solución se coloca a reflujo durante

6 horas. Se evapora el THF a vacío, obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/AcOEt, 98:2), para dar **315** como un aceite incoloro: 66 mg, 80%. $R_f = 0.3$ (hexanos/EtOAc, 98:2); $[\alpha]_D^{25} = -50.4^\circ$ (c 0.6, acetona); IR (KBr) 2989, 2954, 1725, 1622, 1247, 1102, 870 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.09 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H), 0.83 (s, 6 H), 0.85 (d, 3 H), 0.87 (d, 3 H), 1.61 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 3.38 (m, 2 H), 4.57 (m, 1 H), 5.21 (m, 1 H), 5.70 (m, 1 H), 6.03 (m, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ -2.5 (CH₃), -2.2 (CH₃), 18.8 (CH₃), 19.0 (CH₃), 20.5 (CH₃), 20.7 (CH₃), 21.5 (CH₃), 24.4 (C), 34.7 (CH), 47.2 (CH), 53.6 (CH), 65.2 (CH), 69.9 (CH), 124.5 (CH), 131.9 (CH), 170.5 (C); EM (IE, 70eV) m/z (intensidad relativa): 314 (1), 160 (10), 154 (15), 110 (20), 60 (100), 69 (15); AE calculado para C₁₆H₂₈O₄Si: C, 61.50%, H, 9.03%. Encontrado: C, 61.58%, H, 8.96%.

Acetato de (3S, 4S, 5S, 6S)-3-acetoxi-6-azido-4-dimetil(1,1,2-trimetilpropil)siloxi-5-hidroxiciclohex-1-en-3-ilo (316). Se disuelve el epóxido **315** (51 mg, 0.15 mmol) en THF-EtOH-H₂O (1:1:1, 30 ml), se agrega NaN₃ (22 mg, 0.32 mmol), y NH₄Cl (18 mg, 0.32 mmol). Se coloca la solución a reflujo durante 4 horas. Luego se diluye con H₂O (50 ml), se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml), y se lava las fases orgánicas combinadas con solución concentrada de NaCl (1 x 20 ml). Luego de secar y concentrar a presión reducida se obtiene un sólido que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/AcOEt, 90:10), para dar **316** como un sólido blanco: 45 mg, 85%. $R_f = 0.4$ (hexanos/EtOAc, 90:10); $[\alpha]_D^{25} = -34.9^\circ$ (c 1.1, acetona); IR (KBr) 3280 (ancho), 2977, 2964, 1729, 1630, 1394, 1240, 1089, 835cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.14 (s, 3 H), 0.17 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 1.63 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 2.47 (s, OH, 1 H), 3.67 (dd, $J = 9, 4$ Hz, 1 H), 3.98 (m, 2 H), 5.35 (m, 1 H), 5.74 (dd, $J = 10, 2$ Hz, 1 H), 5.91 (m, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ -2.5 (CH₃), -2.2 (CH₃), 18.9 (CH₃), 20.0 (CH₃), 20.5 (CH₃), 20.7 (CH₃), 21.3 (CH₃), 25.4 (C), 34.5 (CH), 63.6 (CH), 68.4 (CH), 71.9 (CH), 72.4 (CH), 126.1 (CH), 130.7 (CH), 170.7 (C); EM (IE, 70eV) m/z (intensidad relativa): 313 (5), 257 (3), 212 (4), 170 (10), 159 (12), 143 (10), 95 (20), 60 (47), 42 (100), 26 (45); AE calculado para C₁₆H₂₉O₄N₃Si: C, 54.06%, H, 8.22%, N 11.82%. Encontrado: C, 54.18%, H, 8.10%, N 11.62%.

(3S, 6R, 7RS)-6-acetoxi-3-t-butoxicarbonilamino-7-hidroxioxepano-2-ona (322). Se disuelve el compuesto **308** (20 mg, 0.07 mmol) en 10 ml de una mezcla acetona-agua (1:5) a temperatura ambiente y luego se agrega NaIO₄ (16 mg, 0.077 mmol). La solución resultante se deja con agitación durante 5 horas. La mezcla se diluye al medio con agua y se extrae con AcOEt (3 x 20 ml). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida, obteniéndose **322** como un aceite incoloro: 20 mg, 95%. $R_f = 0.3$ (hexanos/AcOE, 1:1); ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.46 (s, 9 H), 1.73 (m, 1 H), 1.97 (m, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 4.70 (d, ancho, 1 H), 4.91 (d, ancho, 1 H), 5.54 (m, ancho, 1 H), 6.65 (s, ancho, 2 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 19.4 (CH₂), 19.7 (CH₂), 20.2 (CH₂), 21.4 (CH₃), 28.5 (3 x CH₃), 52.7 (CH), 68.8 (CH), 75.2 (CH), 82.4 (C), 156.0 (C), 170.5 (C), 176.9 (C). Debido a la inestabilidad de este compuesto no fue posible obtener más datos experimentales ($[\alpha]_D^{25}$, IR, EM y AE).

(2S, 3S, 6R)-6-t-butiloxicarbonilamino-2,3-dihidroxiciclohexanona (324). A una solución de **333** (20 mg, 0.07 mmol) en MeOH (10 ml), se le agrega una punta de espátula de resina Dowex 50W8-200 (previamente lavada con MeOH, 3 x 10 ml). Se deja agitando

la solución a t. amb. durante 4 hrs. Se filtra la resina y se lava con MeOH. Se evapora el MeOH a vacío y se obtiene un sólido que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 25:75) para dar **324** como un sólido blanco: 17 mg, 95%. $R_f = 0.2$ (hexanos/EtOAc, 1:1); PF = 125-128° C; $[\alpha]_D^{25} = -42.1^\circ$ (c 0.4, AcOEt); IR (KBr) 3543, 3391, 3354, 3007, 2980, 2941, 1738, 1687, 1525, 1169, 995 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.46 (s, 9 H), 1.90 (m, 2 H), 2.10 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 2.66 (s, ancho, OH, 1 H), 3.81 (s, ancho, OH, 1 H), 4.27 (m, 1 H), 4.41 (m, 2 H), 5.33 (s, NH, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 26.6 (CH₂), 28.7 (3 x CH₃), 31.3 (CH₂), 57.6 (CH), 73.1 (CH), 77.3 (CH), 80.5 (C), 155.6 (C), 206.9 (C); EM (IE, 20eV) m/z (intensidad relativa): 143 (49), 109 (6), 82 (10), 57 (74), 44 (27), 40 (100); AE calculado para C₁₁H₁₉O₅N: C, 53.87%, H, 7.75%, N, 5.71%. Encontrado: C, 53.61%, H, 7.87%, N, 5.65%.

(1S, 2S, 3R, 4S)-4-*t*-butiloxicarbonilamino-3-hidroxi-1,2-isopropilidendioxiclohexano (325). **A partir de 334:** se disuelve el compuesto **334** (295 mg, 1.58 mmol) en THF (40 ml) a t. amb. Se agrega Et₃N (240 mg, 2.37 mmol), y luego (Boc)₂O (517 mg, 2.37 mmol). Se deja la solución con agitación durante 4 horas. Se evapora a vacío el THF, obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; Et₂O/hexanos, 1:1), para dar **325** como un aceite incoloro denso: 284 mg, 65%. **A partir de 335:** se disuelve el compuesto **335** (100 mg, 0.27 mmol) en MeOH (50 ml) a t. amb. Se agrega Raney-Ni (en suspensión básica de NaOH, 100 mg). Se hace pasar hidrógeno por la suspensión resultante durante 1 minuto para evacuar el aire y luego la mezcla se agita durante 30 minutos en una atmósfera de hidrógeno. Se filtra el catalizador y la solución se concentra a presión reducida para dar un crudo que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 1:1), para dar **325** como un aceite incoloro denso: 70 mg, 90%. $R_f = 0.3$ (hexanos/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_D^{25} = -49.9^\circ$ (c 0.6, acetona); IR (KBr) 3400 (ancha), 2982, 2936, 1713, 1525, 1367, 1172 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.37 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.52 (s, 3 H), 1.54 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 2.14 (m, 1 H), 2.62 (s, ancho, 1 H), 3.36 (s, ancho, 1 H), 3.49 (m, 1 H), 3.94 (m, 1 H), 4.29 (m, 1 H), 4.72 (s, ancho, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 24.9 (CH₃), 26.2 (CH₂), 26.6 (CH₃), 27.9 (CH₂), 28.7 (3 x CH₃), 74.2 (CH), 77.1 (CH), 80.3 (CH), 80.5 (C), 81.6 (CH), 109.4 (C), 156.9 (C); EM (IE, 20eV) m/z (intensidad relativa): 112 (8), 111 (4), 97 (7), 69 (6), 59 (9), 57 (30), 44 (30), 40 (100); AE calculado para C₁₄H₂₅O₅N: C, 58.52%, H, 8.77%, N, 4.87%. Encontrado: C, 58.70%, H, 8.82%, N, 4.80%.

(3S, 4R, 5S, 6S)-1-bromo-3-azido-4-hidroxi-5,6-isopropilidendioxiclohex-1-eno (326b).⁶² Se disuelve el epóxido **279b** (482 mg, 1.95 mmol) en THF-EtOH-H₂O (1:1:1, 100 ml), se agrega NaN₃ (760 mg, 11.7 mmol), y NH₄Cl (320 mg, 6.9 mmol). Se coloca la solución a reflujo durante 4 horas. La solución se diluye con H₂O (100 ml), y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lava con solución concentrada de NaCl (1 x 50 ml). Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un sólido que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 80:20), para dar **326b** como un sólido blanco: 452 mg, 80%. $R_f = 0.3$ (hexanos/EtOAc, 80:20); ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.43 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H), 3.70 (t, 1 H), 3.92 (d, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 4.69 (d, 1 H), 6.11 (d, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 26.2 (CH₃), 28.4 (CH₃), 62.6 (CH), 73.2 (CH), 77.3 (CH), 78.2 (CH), 111.6 (C), 120.9 (C), 131.2 (CH).

(3S, 4R, 5S, 6S)-1-bromo-3-amino-4-hidroxi-5,6-isopropilidendioxibiciclohex-1-eno (327b).⁵¹ Se disuelve el compuesto **326b** (373 mg, 1.3 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente, se agrega 1 ml de H₂O, y PPh₃ (680 mg, 2.6 mmol). Se deja la solución con agitación durante 6 horas. Se evapora el THF a vacío, obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; MeOH/EtOAc, 10:90), para dar **327b** como un sólido blanco: 290 mg, 85%. *R_f* = 0.3 (MeOH/EtOAc, 10:90); ¹H RMN (CD₃OD) δ 1.40 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 3.32 (m, 1 H), 3.59 (t, *J* = 7 Hz, 1 H), 4.21 (t, *J* = 6 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 6.18 (d, *J* = 3 Hz, 1 H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 25.2 (CH₃), 27.3 (CH₃), 53.6 (CH), 72.3 (CH), 77.3 (CH), 78.7 (CH), 110.4 (C), 120.7 (C), 133.5 (CH).

(3S, 4R, 5S, 6S)-3-amino-4-hidroxi-5,6-isopropilidendioxibiciclohex-1-eno (328).⁵¹ A una solución del aminoalcohol **327b** (200 mg, 0.76 mmol) en THF (100 ml), se le agrega Bu₃SnH (440 mg, 1.52 mmol), y 1,1'-azobis(ciclohexancarbonitrilo) (93 mg, 0.38 mmol). La solución se coloca a reflujo durante 6 horas. Se evapora el THF a vacío, obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; MeOH/EtOAc, 20:80), para dar **328** como un sólido blanco: 112 mg, 80%. *R_f* = 0.3 (MeOH/EtOAc, 20:80); ¹H RMN (CD₃OD) δ 1.38 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 3.23 (m, 1 H), 3.33 (m, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 4.67 (m, 1 H), 5.77 (dd, *J* = 10, 1 Hz, 1 H), 5.86 (m, 1 H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ 25.0 (CH₃), 27.5 (CH₃), 52.4 (CH), 73.1 (CH), 74.7 (CH), 78.6 (CH), 109.9 (C), 124.5 (CH), 132.9 (CH).

(3S, 4R, 5S, 6S)-3-*t*-butiloxicarbonilamino-4-hidroxi-5,6-isopropilidendioxibiciclohex-1-eno (329). Se disuelve el compuesto **328** (114 mg, 0.62 mmol) en THF (40 ml) a t. amb. Se agrega Et₃N (94 mg, 0.93 mmol), y luego (Boc)₂O (203 mg, 0.93 mmol). Se deja la solución con agitación durante 8 horas. Se evapora a vacío el THF, obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 60:40), para dar **329** como un sólido blanco: 160 mg, 90%. *R_f* = 0.5 (hexanos/EtOAc, 1:1); ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.39 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.51 (s, 3 H), 2.79 (s, ancho, NH, 1 H), 3.63 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 4.14 (m, 2 H), 4.64 (m, 1 H), 4.88 (d, OH, 1 H), 5.77 (dd, *J* = 10, 2 Hz, 1 H), 5.88 (m, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 26.3 (CH₃), 28.6 (CH₃), 28.7 (3 CH₃), 72.5 (CH), 73.1 (CH), 78.3 (2 CH), 110.6 (C), 125.3 (CH), 132.0 (CH), 157.0 (C).

(2S, 3S, 6R)-6-*t*-butiloxicarbonilamino-2,3-isopropilidendioxibiciclohex-4-eno (330). Se disuelve el compuesto **330** (18 mg, 0.07 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente. Se agrega luego Periodinano de Dess-Martin (90 mg, 0.21 mmol). La suspensión resultante se deja con agitación durante 24 horas. Se diluye con Et₂O (50 ml), se vierte la suspensión en un matraz Erlenmeyer, y se agrega una solución acuosa de NaHCO₃ (10%, 50 ml). Luego se agrega lentamente la mínima cantidad de tiosulfato de sodio sólido, hasta observar la desaparición del sólido blanco en suspensión. Se separan las fases, y la fase acuosa se extrae con Et₂O (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl. Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 80:20), para dar **330** como un sólido blanco: 11 mg, 60%. *R_f* = 0.8 (hexanos/EtOAc, 1:1); ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.34 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 2.91 (m, 2 H), 4.38 (d, *J* = 5 Hz, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 7.13 (s, ancho, 1 H), 7.31 (m, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 25.8 (CH), 26.2 (CH₃), 27.9 (CH₃), 28.6 (3 CH₃), 72.9 (CH), 75.5 (CH), 81.0 (C), 109.8 (C), 123.6 (CH), 131.7 (CH), 153.3 (C), 191.5 (C).

(2S, 3S, 6R)-6-*t*-butiloxicarbonilamino-2,3-isopropilidendioxiciclohexanona (333). Se disuelve el compuesto **325** (266 mg, 0.93 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a temperatura ambiente. Se agrega luego Dess-Martin Periodinano (2 g, 4.5 mmol). La suspensión resultante se deja con agitación durante 6 horas. Se diluye con Et₂O (100 ml), se vierte la suspensión en un matraz Erlenmeyer, y se agrega una solución acuosa de NaHCO₃ (10%, 50 ml). Luego se agrega lentamente la mínima cantidad de tiosulfato de sodio sólido, hasta observar la desaparición del sólido blanco en suspensión. Se separan las fases, y la fase acuosa se extrae con Et₂O (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl. Luego de secar y evaporar a vacío se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 60:40), para dar **333** como un sólido blanco: 240 mg, 90%. $R_f = 0.7$ (hexanos/EtOAc, 1:1); PF = 142-144° C; $[\alpha]_D^{25} = -42.8^\circ$ (c 0.5, acetona); IR (KBr) 3283, 3057, 2937, 2899, 1741, 1699, 1456, 1118, 1066 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.38 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.73 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 5.58 (s, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 24.2 (CH₂), 26.4 (CH₃), 27.3 (CH₃), 28.6 (3 x CH₃), 29.1 (CH₂), 58.1 (CH), 77.8 (CH), 79.9 (CH), 80.2 (C), 111.4 (C), 155.5 (C), 204.9 (C); EM (IE, 20eV) m/z (intensidad relativa): 186 (11), 143 (25), 125 (12), 123 (12), 111 (15), 109 (32), 95 (19), 57 (100); AE calculado para C₁₄H₂₃O₅N: C, 58.94%, H, 8.07%, N, 4.91%. Encontrado: C, 58.64%, H, 8.07%, N, 4.87%.

(1S, 2S, 3R, 4S)-4-amino-3-hidroxi-1,2-isopropilidendioxiciclohexano (334). Se disuelve el compuesto **328** (950 mg, 5.14 mmol) en EtOAc (70 ml) a temperatura ambiente, y se agrega 10% Pd-C (950 mg). Se deja pasar H₂ por la solución hasta desaparición del material de partida **77**, aproximadamente 5 horas. Se filtra la solución usando papel de filtro, se evapora a vacío el EtOAc, obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; MeOH/EtOAc, 1:1), para dar **334** como un sólido blanco: 720 mg, 75%. $R_f = 0.2$ (MeOH/EtOAc, 30:70); ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.37 (s, 3 H), 1.54 (m, 4 H), 1.64 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 2.15 (s, ancho, OH, NH₂, 3 H), 2.53 (m, 1 H), 3.33 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 4.27 (m, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 25.2 (CH₂), 26.7 (CH₃), 28.7 (CH₂), 28.8 (CH₃), 53.2 (CH), 74.7 (CH), 78.8 (CH), 81.6 (CH), 109.2 (C).

(1S, 2S, 3R, 4S)-6-bromo-4-*t*-butoxicarbonilamino-1,2-*O*-isopropilidenciclohex-5-eno-1,2,3-triol (335b). Se disuelve el compuesto **327b** (100 mg, 0.38 mmol) en THF (40 ml) a t. amb. Se agrega Et₃N (58 mg, 0.57 mmol), y luego (Boc)₂O (124 mg, 0.57 mmol). Se deja la solución con agitación a t. amb. durante 8 horas. Se evapora a vacío el THF, obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/EtOAc, 70:30), para dar **335b** como un sólido blanco: 118 mg, 85%. $R_f = 0.4$ (hexanos/EtOAc, 1:1); PF = 185-187° C; $[\alpha]_D^{25} = +72.2^\circ$ (c 0.4, acetona); IR (KBr) 3505, 3354, 2984, 2966, 1693, 1525, 1172, 1091, 873 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.43 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.54 (s, 3 H), 3.07 (s, ancho, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 4.31 (m, 1 H), 4.67 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 5.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.17 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 26.5 (CH₃), 28.3 (CH₃), 28.7 (3 x CH₃), 52.9 (CH), 70.5 (CH), 76.7 (CH), 78.1 (CH), 82 (C), 111.2 (C), 123 (C), 131.1 (CH), 156.1 (C); EM (IE, 70eV) m/z (intensidad relativa): 252 (1.5), 221 (3), 151.1 (12), 111 (40), 97.1 (60), 69 (63), 57 (100); AE calculado para C₁₄H₂₂O₅BrN: C, 46.15%, H, 6.04%, N, 3.84%. Encontrado: C, 46.23%, H, 6.15%, N, 3.80%.

(3S, 6R, 7RS)-6-acetoxi-3-*t*-butoxicarbonilamino-7-(metoxi)oxepano-2-ona (336). A partir de **308**: Se disuelve el compuesto **308** (10 mg, 0.035 mmol) en tolueno (5 ml) y se agrega MeOH (0.5 ml). Luego se incorpora a la mezcla Pb(AcO)₄ (19 mg, 0.042 mmol) y se deja el sistema agitando a temperatura ambiente por 30 minutos. Se diluye con agua (30 ml) y se extrae con Et₂O (3 x 20 ml). Se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida, obteniéndose un crudo que se purifica por columna cromatográfica (SiO₂; hexanos/AcOEt, 70:30), para dar **336** como aceite incoloro: 7 mg, 60%. A partir de **322**: Se disuelve **322** (30 mg, 0.1 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente y se agrega una punta de espátula de ácido *p*-TsOH. La solución resultante se deja con agitación durante 2 horas. Luego se agrega una punta de espátula de resina básica (Amberlist A21) y se deja actuar durante 5 minutos. Se filtra la resina y se concentra a presión reducida obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/AcOEt, 70:30), para dar **336** como aceite incoloro: 22 mg, 70%. $R_f = 0.5$ (hexanos/AcOE, 1:1); IR (KBr) 2976, 1740, 1701, 1369, 1238, 1167, 1089 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.49 (s, 9 H), 1.72 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 2.12 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.77 (d, ancho, 1 H), 4.95 (s, ancho, 1 H), 5.51 (d, ancho, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 19.3 (CH₂), 20.3 (CH₂), 21.5 (3 x CH₃), 53.3 (CH), 69.2 (CH), 75.5 (CH), 84.0 (C), 155.9 (C), 168 (C), 170.3 (C).

(3S, 6R, 7RS)-6-acetoxi-3-*t*-butoxicarbonilamino-7-hidroxi-1-*N*-metilazepano-2-ona (341). Se disuelve el compuesto **322** (60 mg, 0.2 mmol) en 30 ml AcOEt a temperatura ambiente. Luego se agrega DCC (120 mg, 0.6 mmol), DMAP (46 mg, 0.37 mmol), MeNH₂ (solución 2.0 M en THF, 200 μ l). La solución resultante se deja con agitación durante 24 horas. La mezcla se concentra a presión reducida obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/AcOEt, 30:70), dando **341** como un sólido blanco: 55 mg, 90%. $R_f = 0.3$ (hexanos/AcOEt, 30:70); ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.26 (m, 1 H), 1.33 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H), 1.71 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 4.55 (d, ancho, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 5.30 (m, ancho 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.89 (s, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 21.5 (CH₃), 26.0 (CH₂), 26.8 (CH₃), 28.6 (3 x CH₃), 34.3 (CH₂), 54.9 (CH), 70.3 (CH), 75.8 (CH), 82.1 (C), 158.0 (C), 170.3 (C), 175.0 (C).

(2S, 3R, 6S)-6-*t*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-2-miristoiloxiciclohexanona (344). Se disuelve el compuesto **324** (20 mg, 0.082 mmol) y ácido mirístico (27 mg, 0.12 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a t. amb. Luego se agrega DCC (25 mg, 0.12 mmol), DMAP (15 mg, 0.12 mmol). Se deja la solución con agitación a t. amb. durante 2 horas. Se evapora a vacío el CH₂Cl₂ obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos/AcOEt, 1:1), para dar **344** como un sólido blanco: 27 mg, 70%. $R_f = 0.5$ (hexanos/AcOE, 1:1); PF = 155-157° C; $[\alpha]_D^{25} = -32.2^\circ$ (c 0.8, acetona); IR (KBr) 3370, 2926, 2858, 1747, 1732, 1628, 1537, 1176 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.90 (m, 3 H), 1.28 (m, 19 H), 1.46 (s, 9 H), 1.70 (m, 3 H), 1.95 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 2.33 (s, 1 H), 2.48 (m, 3 H), 4.38 (m, ancho, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 5.27 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 14.5 (CH₃), 25.3 (CH₂), 28.7 (3 x CH₃, 1 x CH₂), 29.4-30.0 (10 x CH₂), 32.3 (CH₂), 34.2 (CH₂), 58.3 (CH), 72.5 (CH), 78.6 (CH), 80.2 (C), 155.5 (C), 172.5 (C), 200.1 (C); EM (IE, 70eV) m/z (intensidad relativa): 401 (1), 287 (5), 223 (10), 209 (5), 165 (20), 115 (10), 91 (10), 78 (100), 73 (20); AE calculado para C₂₅H₄₅O₆N: C, 65.90%, H, 9.95%, N, 3.07%. Encontrado: C, 65.94%, H, 9.99%, N, 3.76%.

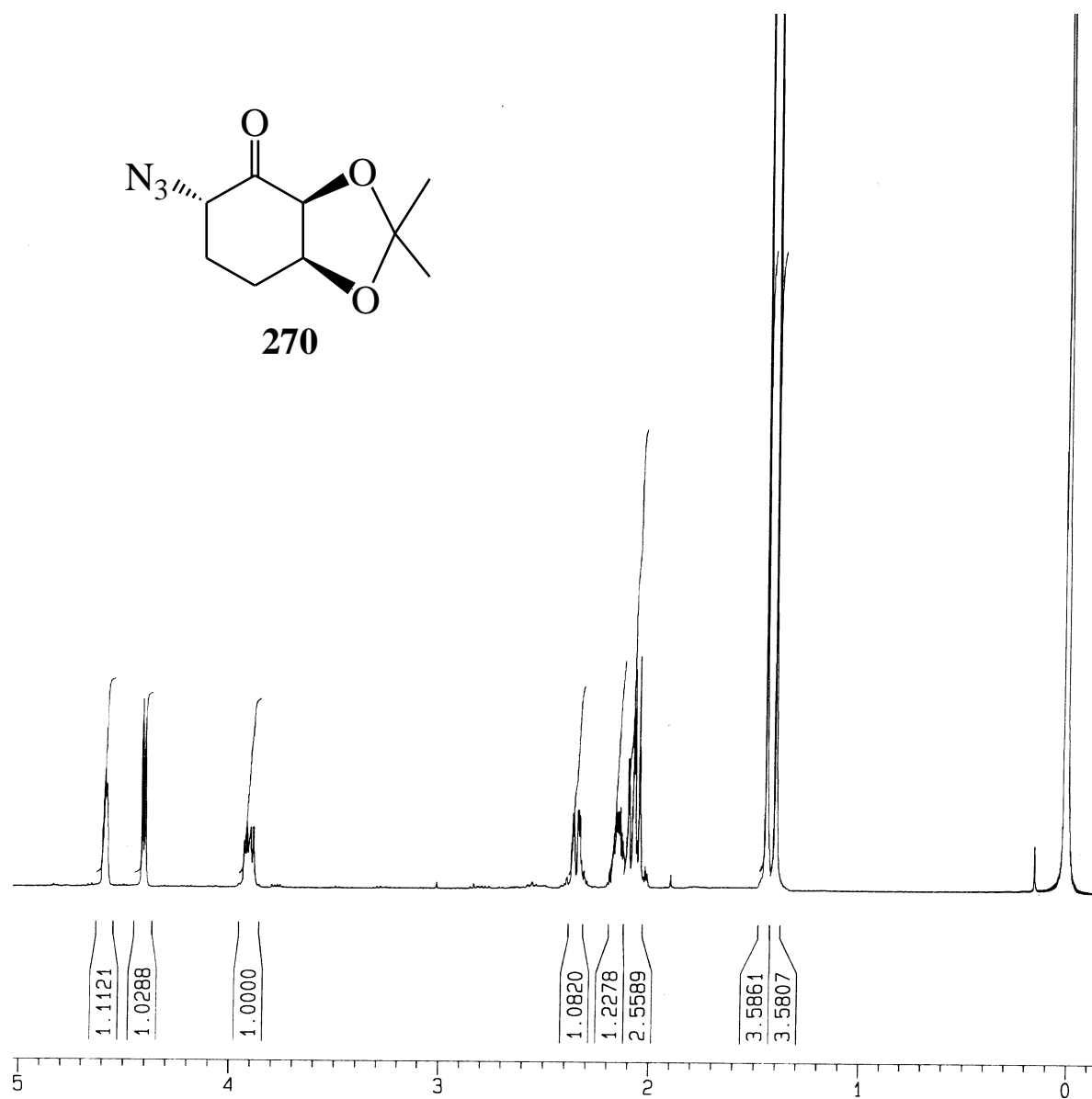
6) Referencias.

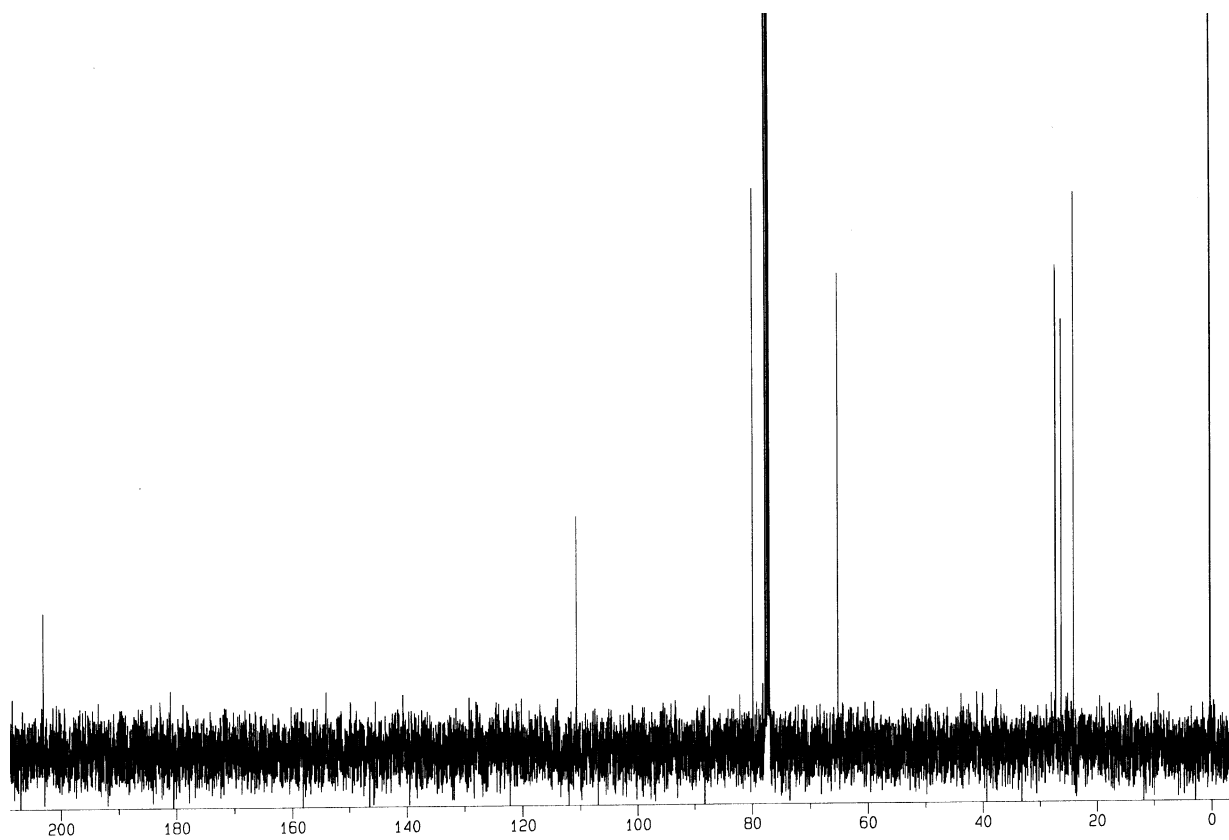
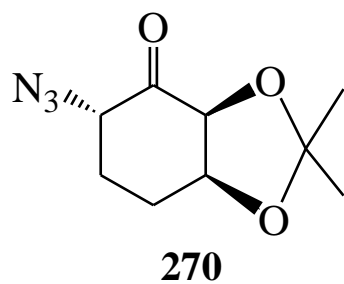
- 1) Newman, D.; Cragg, G. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1216.
- 2) Liu, L.; Weller, P. *New England J. Med.* **1996**, *334*, 1178.
- 3) a) Geerts, S.; Coles, G.; Gryseels, B. *Parasitology Today* **1997**, *13*, 149. b) Mc Manus, D.; Smyth, J. *Parasitology Today* **1986**, *2*, 163.
- 4) a) Hudlicky, T.; González, D.; Gibson, D. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32*, 35. b) Hudlicky, T.; Reed, J. en "Advances in asymmetric synthesis"; Hassner, A., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, **1995**, vol. 1, p.271.
- 5) Wackett, L. P.; Kwart, L. D.; Gibson, D. T. *Biochemistry* **1988**, *27*, 1360.
- 6) Zylstra, G. J.; Gibson, D. T. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 14940.
- 7) Quiñoa, E.; Adamczeski, M.; Crews, P.; Bakus, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4494.
- 8) Thale, Z.; Kinder, F.; Bair, K.; Bontempo, J.; Czuchta, A.; Versace, R.; Phillips, P.; Sanders, M.; Wattanasin, S.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1733.
- 9) Adamczeski, M.; Quiñoa, E.; Crews, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 647.
- 10) Adamczeski, M.; Quiñoa, E.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 240.
- 11) D'Auria, V.M.; Giannini, C.; Minale, L.; Zampella, A.; Debitus, C.; Frostin, M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 814.
- 12) Groweiss, A.; Newcomer, J.; O'Keefe, B.; Blackman, A.; Boyd, M. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1691.
- 13) Fernandez, R.; Dherbomez, M.; Letourneux Y.; Nabil, M.; Verbist, J.; Biard, J. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 678.
- 14) a) Sitachitta, N.; Rossi, J. Roberts, M. A.; Gerwick, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7131. b) Williamson, T. R.; Sitachitta, N.; Gerwick, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5175.
- 15) a) Macko, V.; Stimmel, M. B.; Peeters, H. *Experientia* **1990**, *46*, 1206. b) Yamagushi, H.; Sato, S.; Yoshida, S. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1047.
- 16) a) Rahbaek, L.; Sperry, S.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1571. b) Abrell, L. M.; Borgeson, B.; Crews, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2331.
- 17) a) Crews, P.; Hunter, L. "The search for antiparasitic agents from marine animals" en *Marine Biotechnology, Vol 1: Pharmaceutical and Bioactive Natural Products*, editado por D. Attaway y O. Zaborsky. Plenum Press, New York, 1993, pág 343-389. b) Ref 8. c) Kinder, F.; Bair, K.; Bontempo, J.; Crews, P.; Czuchta, A.; Nemzeck, R.; Thale, Z.; Vattay, A.; Versace, R.; Weltchek, S.; Wood, A.; Zabludoff, S.; Phillips, P. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **2000**, *41*, 600. d) Phillips, P. et al. *ibid.* **2000**, *41*, 59.
- 18) Boyd, M. R.; Paull, K. D. *Drug. Dev. Res.* **1995**, *34*, 91.
- 19) Sarabia, F.; Sánchez-Ruiz, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1131.
- 20) a) Towbin, H.; Bair, K. W.; DeCaprio, J. A.; Eck, M. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 52964. b) Kim, S.; LaMontagne, K.; Sabio, M.; Sharma, S.; Versace, R.; Yusuff, N.; Phillips, P. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 2984.
- 21) Lowther, W. T.; Orville, A. M.; Madden, D. T. *Biochemistry* **1999**, *38*, 7678.
- 22) Griffith, E. C.; Su, Z.; Turk, B. E.; Chen, S. *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 461.
- 23) Xu, D. D.; Waykole, L.; Calienni, J.V.; Ciszewski, L.; Lee, G.; Liu, W.; Szewczyk, J.; Vargas, K.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 856.
- 24) Chida, N.; Tobe, T.; Ogawa, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1063.
- 25) Pellegate, R.; Pinza, M.; Pifferi, G. *Synthesis* **1978**, 614.
- 26) Chida, N.; Tobe, T.; Okada, S.; Ogawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1064.

- 27) Chida, N.; Tobe, T.; Murai, K.; Yamazaki, K.; Ogawa, S. *Heterocycles* **1994**, 38, 2383.
- 28) Broka, C.; Ehrler, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5907.
- 29) Gurjar, M.; Srinivas, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3409.
- 30) Kishimoto, H.; Ohru, H.; Meguro, H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5042.
- 31) a) Marshall, J.; Luke, G. *Synlett* **1992**, 1007. b) Marshall, J.; Luke, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6229.
- 32) a) Mukai, C.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6899. b) Mukai, C.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5910. c) Mukai, C.; Moharram, S.; Kataoka, O.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2849. d) Mukai, C.; Hanaoka, M. *Synlett* **1996**, 11.
- 33) Kinder, F., Jr.; Wattanasin, S.; Versace, R.; Bair, K.; Bontempo, J.; Green, M.; Lu, Y.; Marepalli, H.R.; Phillips, P.; Roche, D.; Tran, L.; Wang, R-M.; Waykole, L.; Xu, D.; Zabudoff, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2118.
- 34) Banwell, M.; Mc Rae, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6768.
- 35) a) Boeckman, R.; Clark, T.; Shook, C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2109. b) Boeckman, R.; Clark, T.; Shook, C. *Helvetica Chim. Acta* **2002**, 85, 4532.
- 36) Liu, W.; Szweczyk, J.; Waykole, L.; Repic, O.; Blacklock, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1373.
- 37) Sarabia, F.; Sánchez-Ruiz, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9514.
- 38) Hudlicky, T.; Boros, C.; Boros, E. *Synthesis* **1991**, 174.
- 39) Berson, J.; Poonian, M.; Libbey, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5568.
- 40) Hamersma, J. W.; Snyder, E. I. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3985.
- 41) Fang, Q.; Buchwald, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3729.
- 42) Friedman, L.; Litle, R.; Reichle, W. *Org. Syn.* **1960**, 40, 93.
- 43) Brovetto, M.; Schapiro, V.; Cavalli, G.; Padilla, P.; Sierra, A.; Seoane, G.; Suescun, L.; Mariezcurrena, R. *New. J. Chem.* **1999**, 23, 549.
- 44) Ho, P. *Tetrahedron Lett* **1978**, 1623.
- 45) Itoh, T.; Jitsukawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 159.
- 46) Carless, H. A. J.; Oak, O. Z. *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 1719.
- 47) Padycula, R.; Ganey, V. *J. Org. Chem* **1998**, 54, 2787.
- 48) Watanabe, Y.; Numata, T.; Oae, S. *Synthesis* **1981**, 204.
- 49) Seoane, G.; Fonseca, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1393.
- 50) Hudlicky, T.; Mandel, M.; Rouden, J.; Lee, R. S.; Bachmann, B.; Dudding, T.; Yost, K. J.; Merola, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1553.
- 51) Hudlicky, T.; Luna, H.; Olivo, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2907.
- 52) Mandel, M.; Hudlicky, T. *Synlett* **1993**, 418.
- 53) Mandel, M.; Hudlicky, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 741.
- 54) a) Mc Donald, N.; Tabor, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6573. b) Mc Donald, N.; Tabor, T. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2934. c) McDonald, R. N. In *Mechanisms of Molecular Migrations*; Thyagarajan, B. S., Ed.; Wiley: New York, 1971; Vol. 3, pp 67-107; d) House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed.; Benjamin: Menlo Park, CA, 1972; pp 313-314.
- 55) a) Hudlicky, T.; Restrepo-Sánchez, N.; Kary, P.; Jaramillo-Gómez, L. *Carbohydr. Res.* **2000**, 324, 200. b) Hu, Y.; Meuillet, E. J.; Quiao, L.; Berggren, M. M.; Powis, G.; Kozikowski, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7415.
- 56) Gasteiger, J.; Herzog, C. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2607.
- 57) Ganey, M. V.; Padykula, R. E.; Berchtold, G. A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2787.

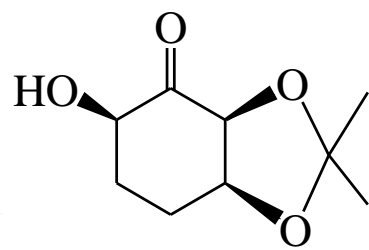
- 58) Gasteiger, J.; Herzig, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 868.
- 59) Gasteiger, J.; Herzig, C. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2687.
- 60) McDonald, R. N.; Cousins, R. C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2976.
- 61) (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A*, 4th ed.; Plenum: New York, 2000; pp 300-302; (b) Bordwell, F. G.; Brannen, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4645.
- 62) Banwell, M.; Haddad, N.; Hudlicky, T.; Nuget, T.; Mackay, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1779.
- 63) Dess, D.; Martin, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156.
- 64) Ireland, R.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899.
- 65) Johnston, M.; Kwass, J.; Beal, R.; Snider, B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5423.
- 66) Still, I.; Kutney, G.; Mc Lean, D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 566.
- 67) Herscovici, J.; Egron, M.; Antonakis, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 1967.
- 68) Mancuso, J.; Huang, S.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1987.
- 69) Saito, S.; Nakajima, H.; Inaba, M.; Moriwabe, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 837.
- 70) Corey, J.; Venkateswarli, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
- 71) Zajacek, J.; Sheng, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 992.
- 72) Corey, E.; Ponder, J.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 137.
- 73) Kelly, D.; Roberts, S. *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 295.
- 74) Wetter, H.; Oertle, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5515.
- 75) Newton, R.; Reynolds, D.; Finch, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3981.
- 76) Stork, G.; Hudrlik, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *60*, 4462.
- 77) Batten, R.; Dixon, A.; Taylor, R. *Synthesis* **1980**, 234.
- 78) Mitsunobu, O.; Wada, M.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *92*, 680.
- 79) Ogawa, S.; Tobe, T.; Chida, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7249.
- 80) Vaultier, M.; Knouzi, N.; Carrie, R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 763.
- 81) Ponnusamy, E.; Fotadar, U.; Spisni, A.; Fiat, D. *Synthesis* **1986**, 48.
- 82) Siegel, S.; Smith, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6082.
- 83) Tiwarik, K.; Isoni, E.; Szarek, W.; Zamojski, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3827.
- 84) Mc Killop, A.; Taylor, L.; Watson, R.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31.
- 85) a) Sakamura, S.; Ichihara, A.; Ubukata, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3473; b) Lewbart, M.; Schneider, J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3505; c) Angyal, S.; Beveridge, R. *Carbohydr. Res.* **1978**, *65*, 229.
- 86) Hanessian, S.; Roy, R. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 163.
- 87) Chida, N.; Ogawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 807.
- 88) Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, B. D. H.; Maryanoff C. A. *Synlett* **1994**, 81.
- 89) Ibdah, A.; Shawakfeh, K. Q.; Al-Ajlouni A. M. *Acta Chim. Slov.* **2002**, *49*, 805.
- 90) Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897.
- 91) Williamson, J. S.; Chatterjee, A.; Bhattacharyya, S. *Synlett* **1995**, 1079.
- 92) Rojas, A.; Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2477.
- 93) Melching, K. H.; Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4799.
- 94) Pedregal, C.; Ezquerra, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2053.
- 95) Suzuki, A.; Mae, M.; Amii, H.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5132.
- 96) Gordon, S.; Costa, L.; Incerti, M.; Manta, E.; Saldaña, J.; Domínguez, L.; Mariezcurrena, R.; Suescun, L. *Il Farmaco*, **1997**, *52*, 603.

-
- 97) Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F., en "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press Ltd.: Oxford (UK), **1988**.

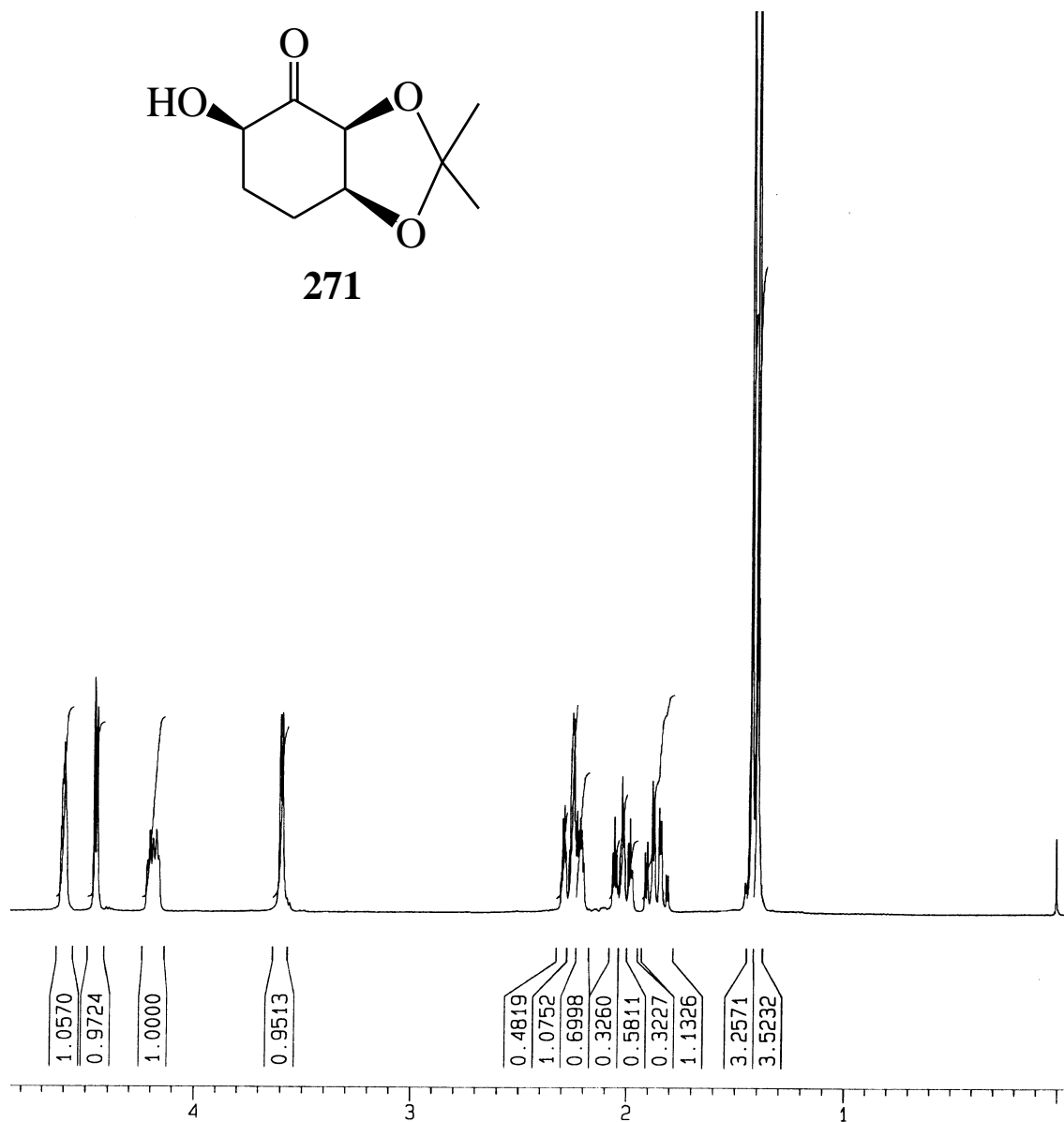
7) Anexo. Espectros de ^1H y ^{13}C de compuestos seleccionados.**7.1) Compuesto 270.**

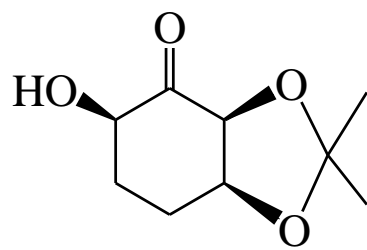


7.2) Compuesto 271.

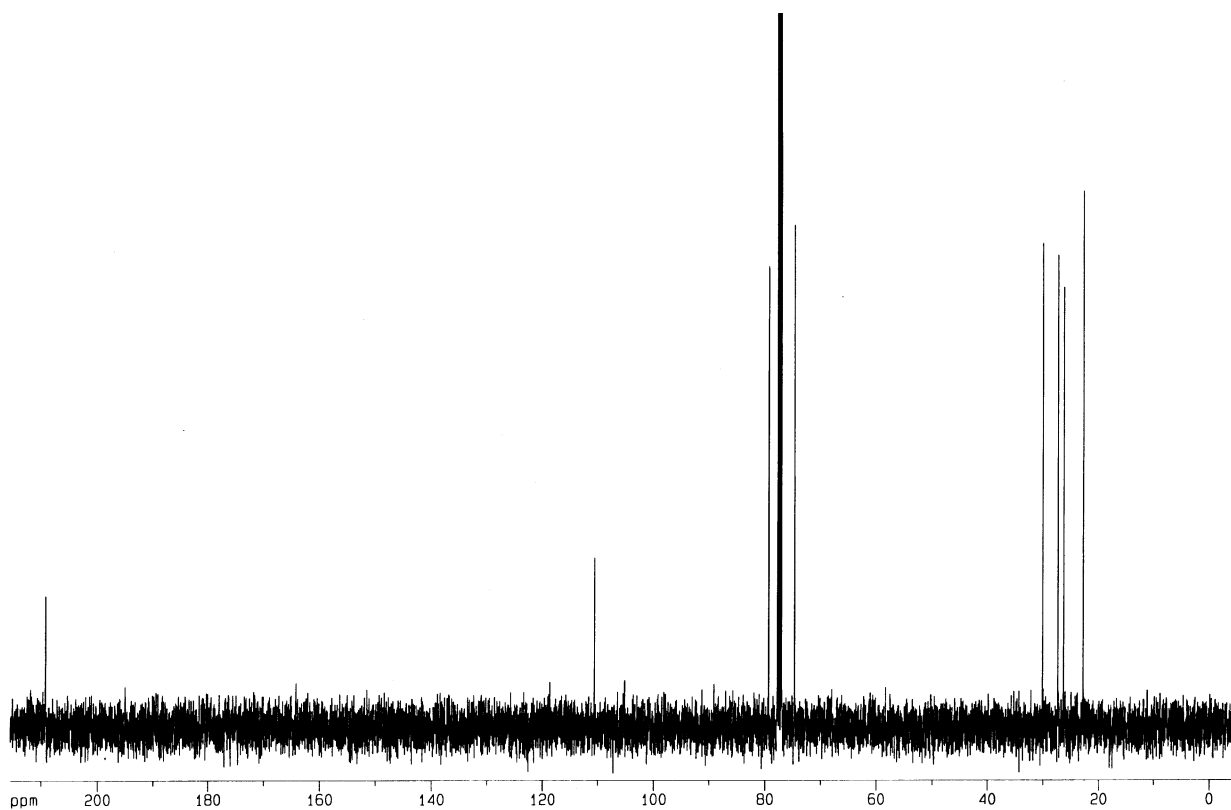


271

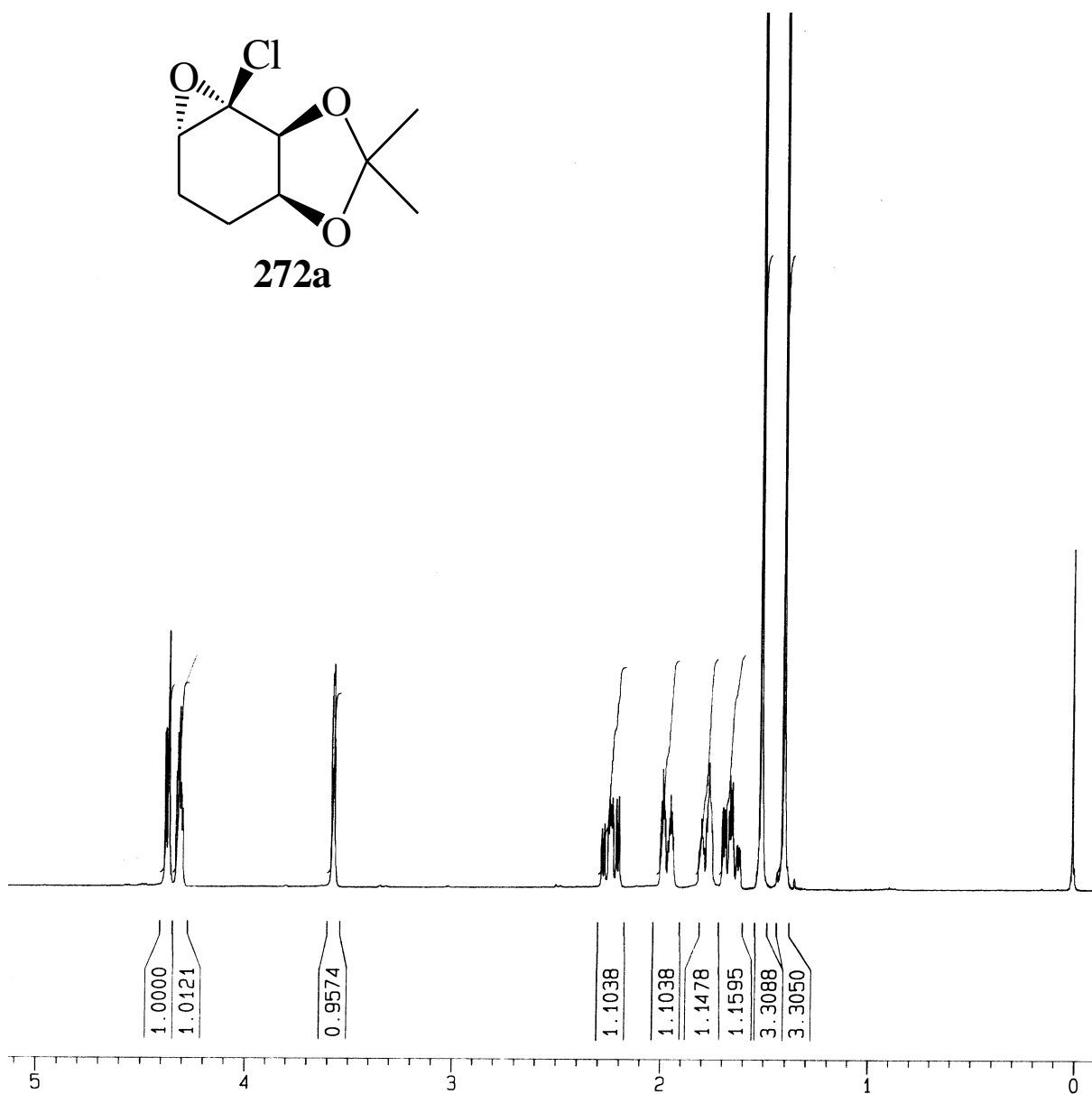
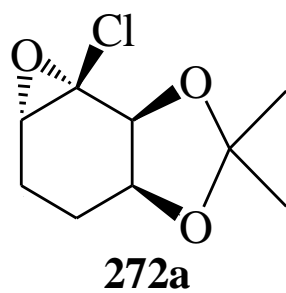


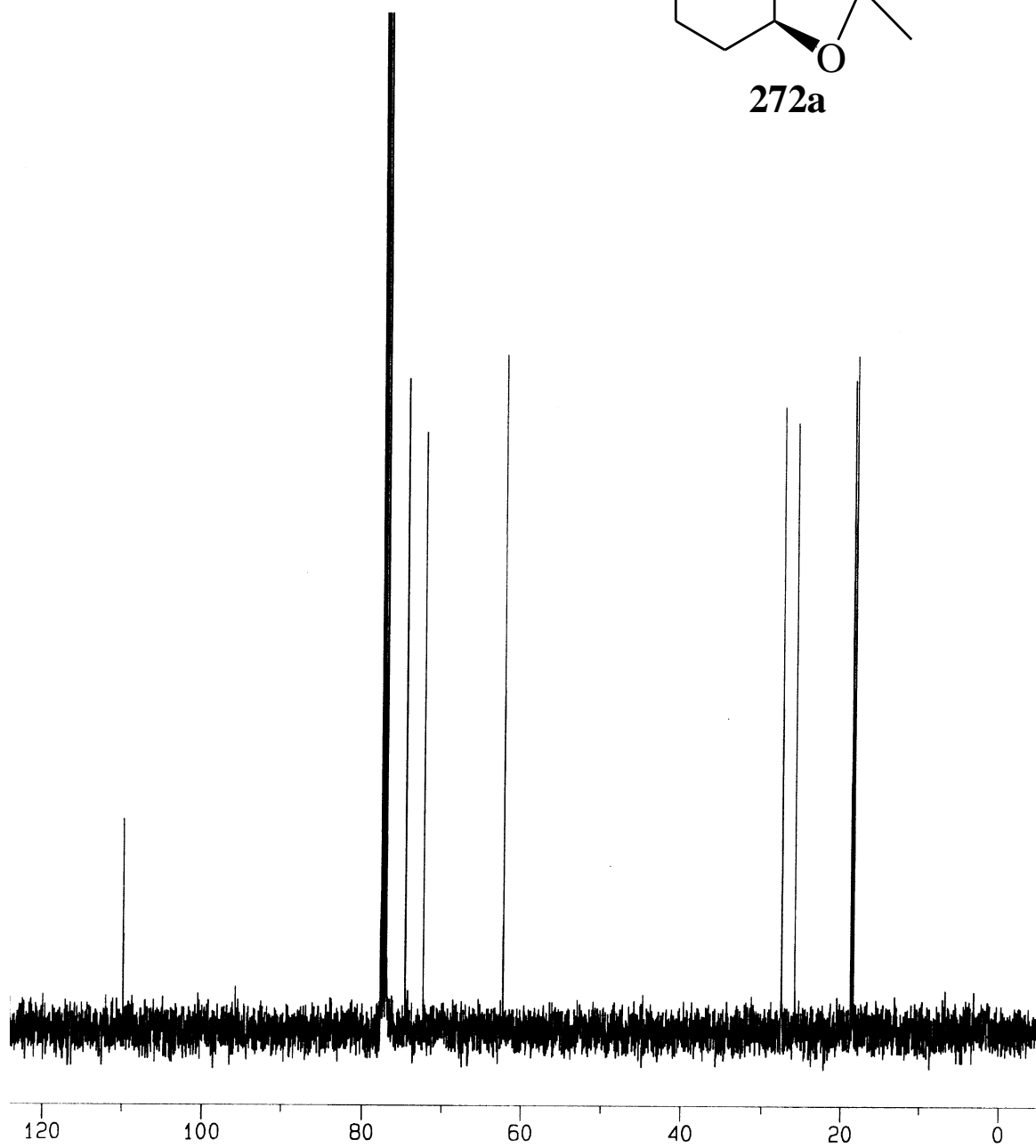
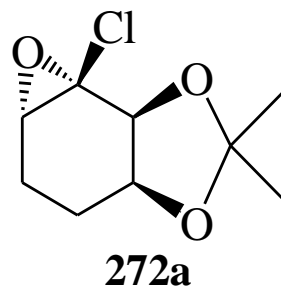


271

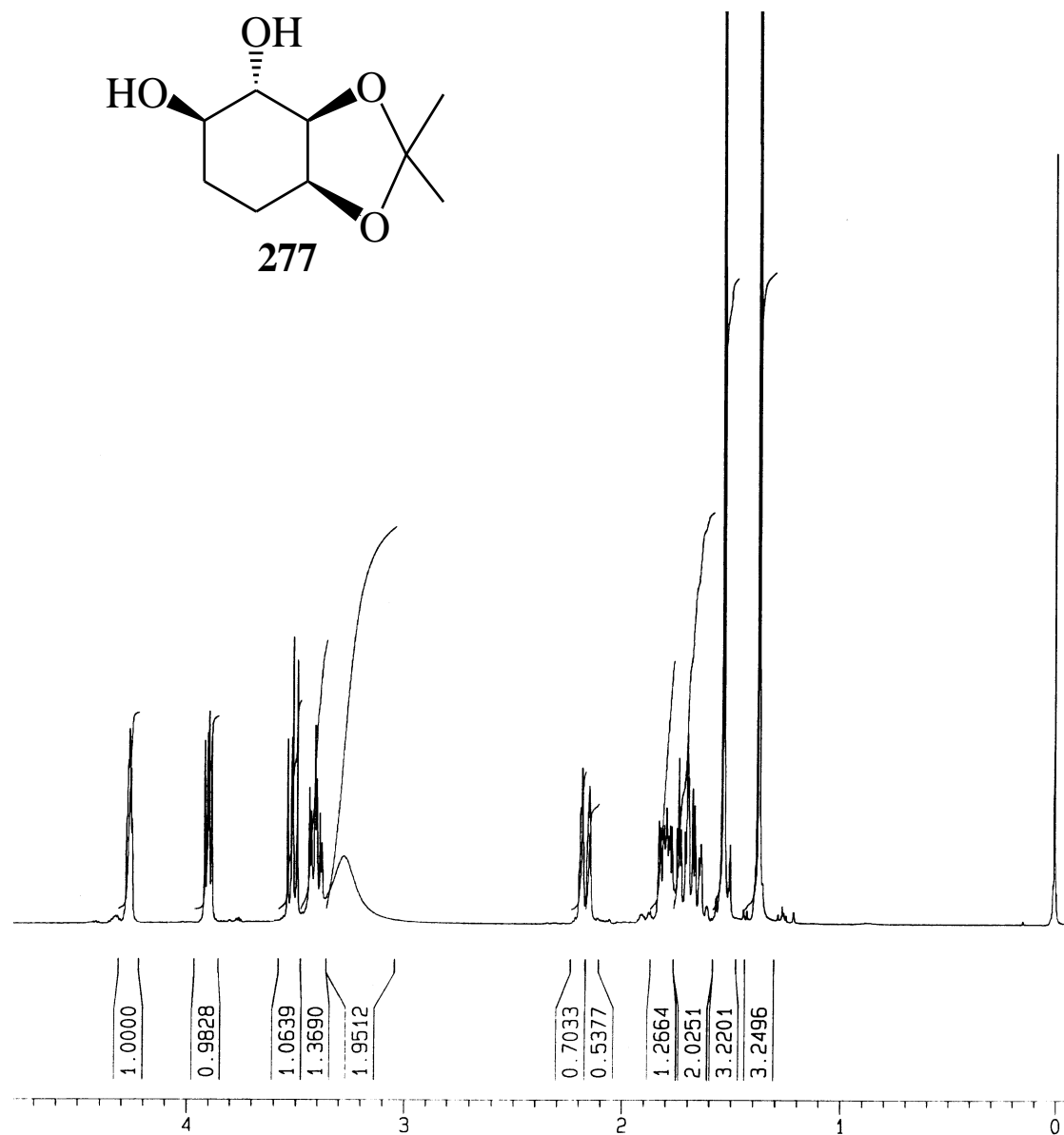


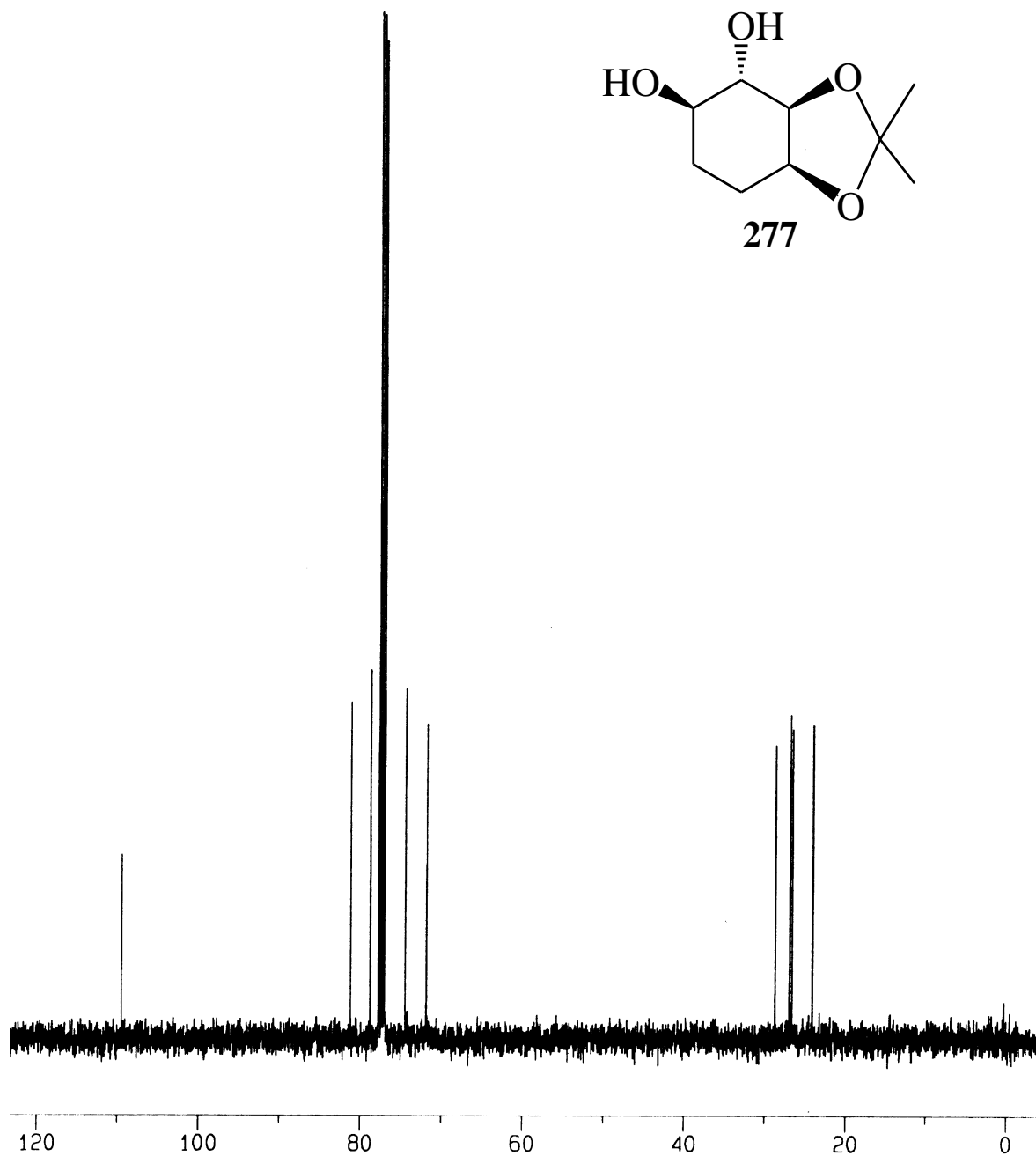
7.3) Compuesto 272a.



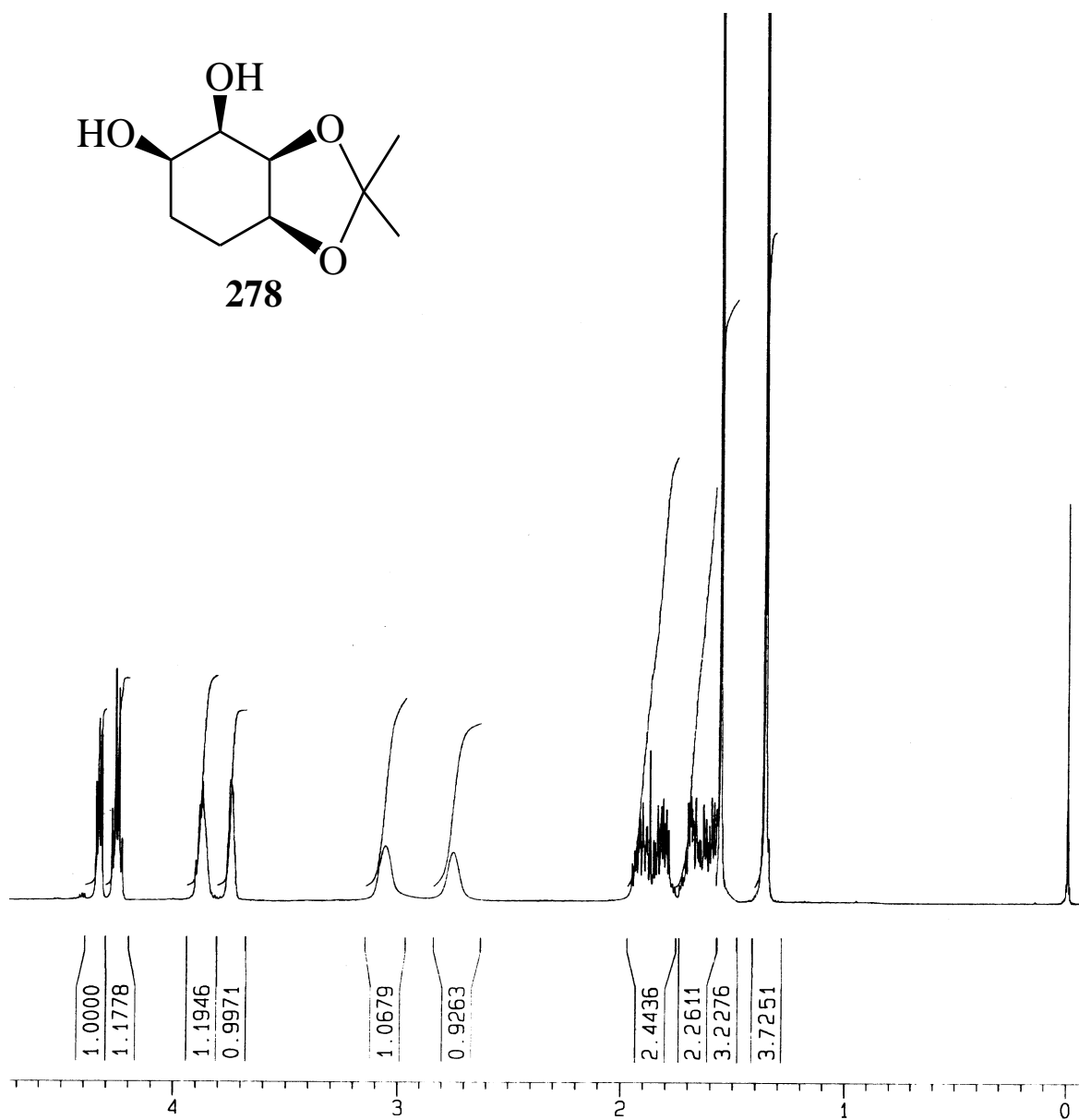


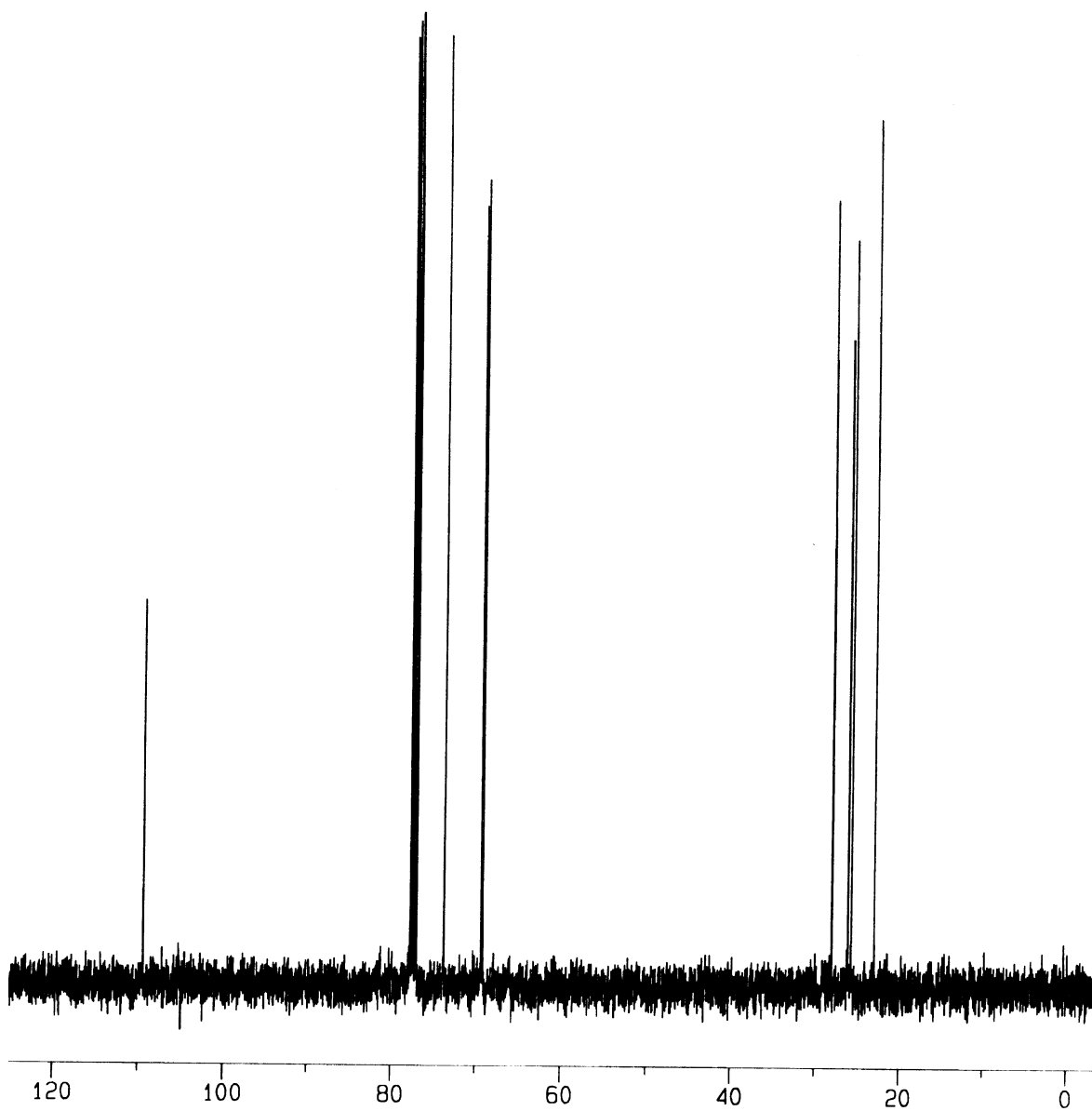
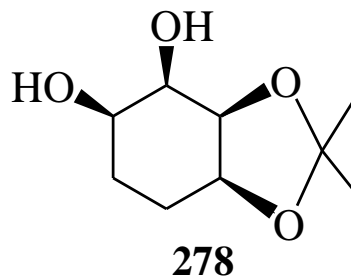
7.4) Compuesto 277.



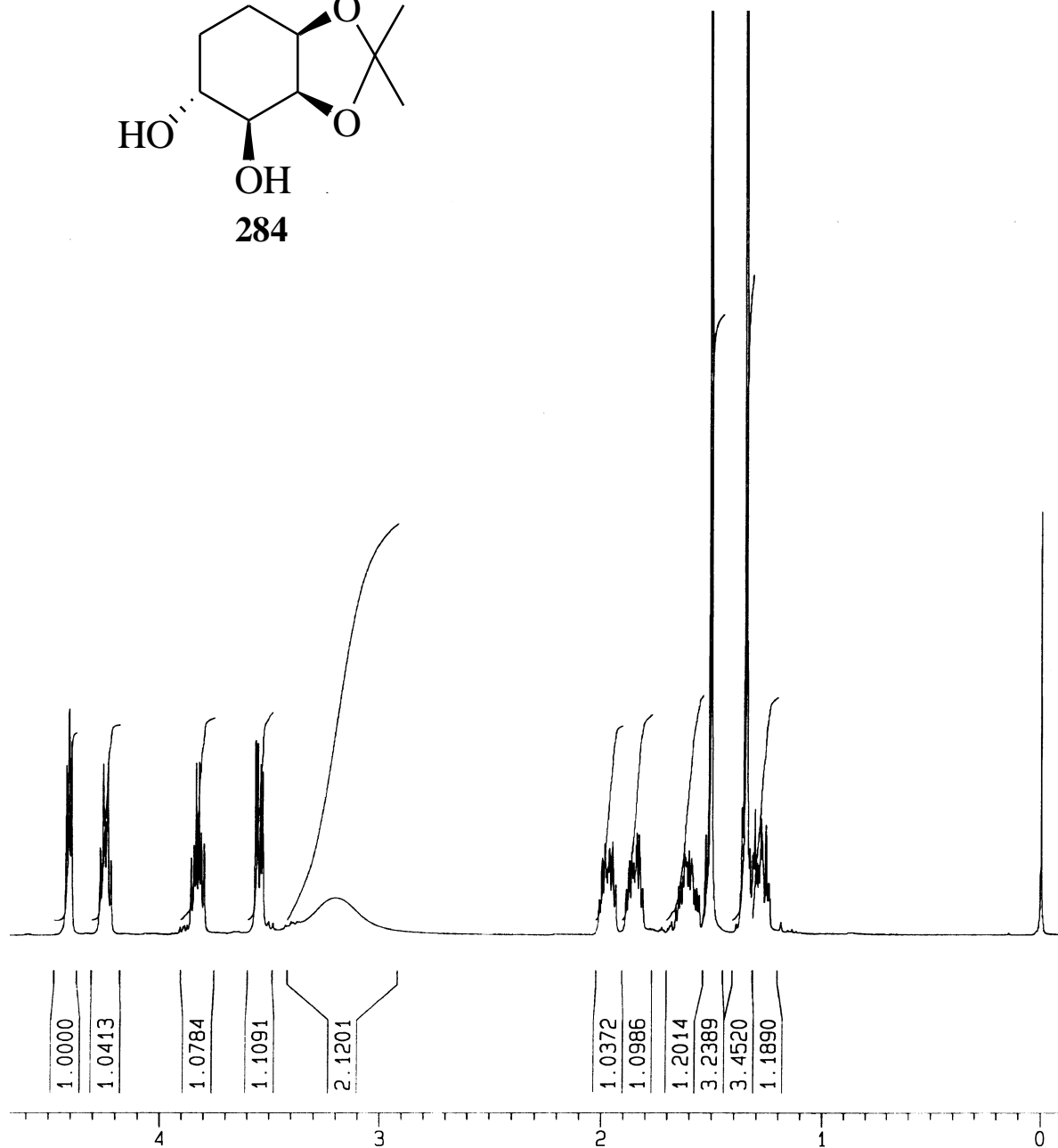
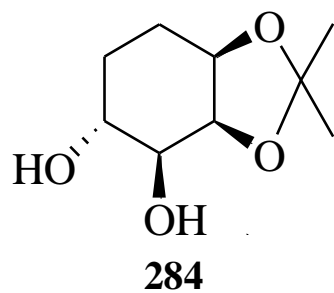


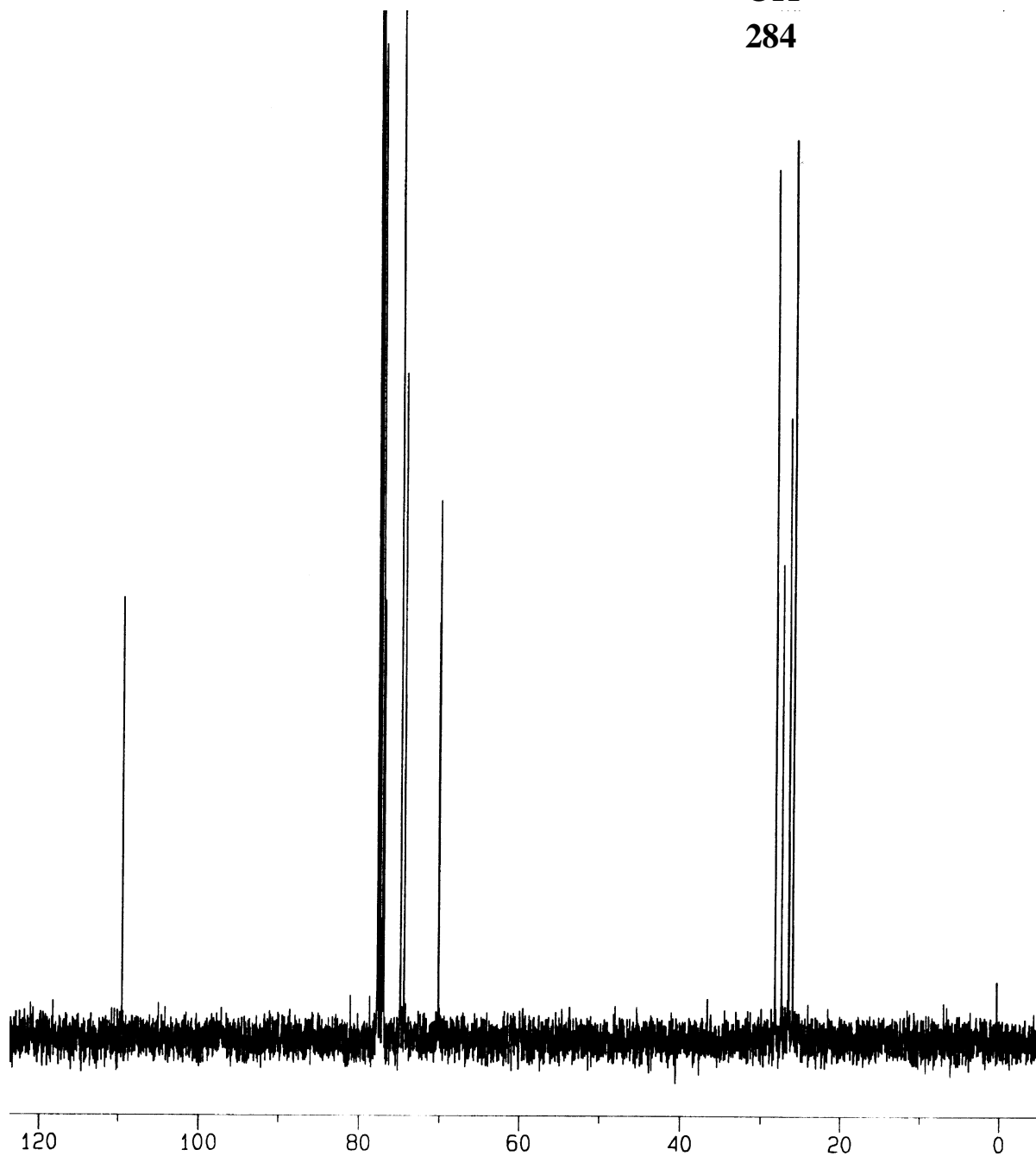
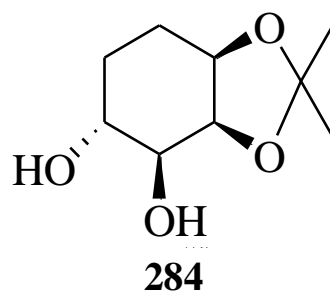
7.5) Compuesto 278.



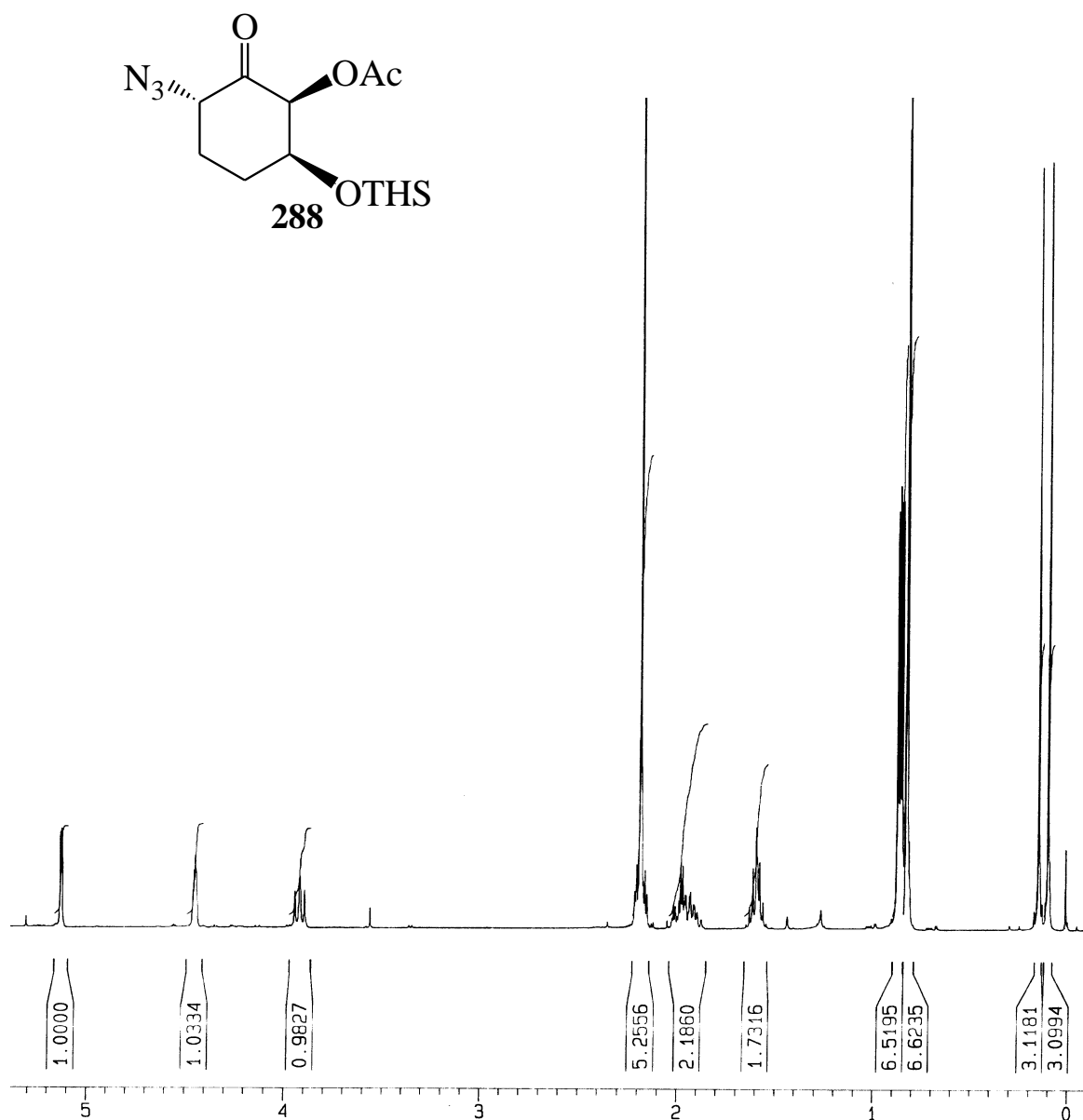


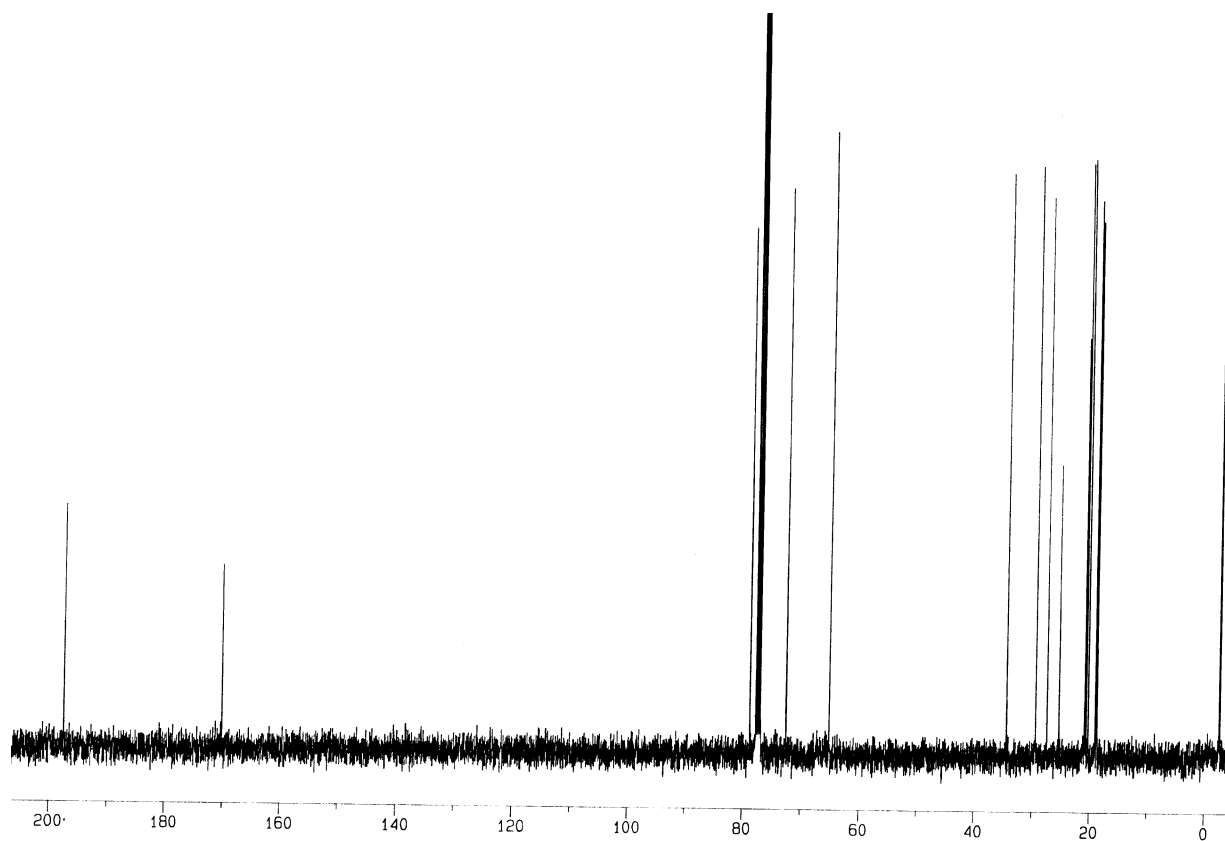
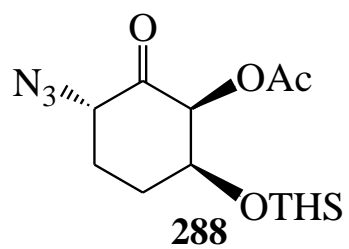
7.6) Compuesto 284.



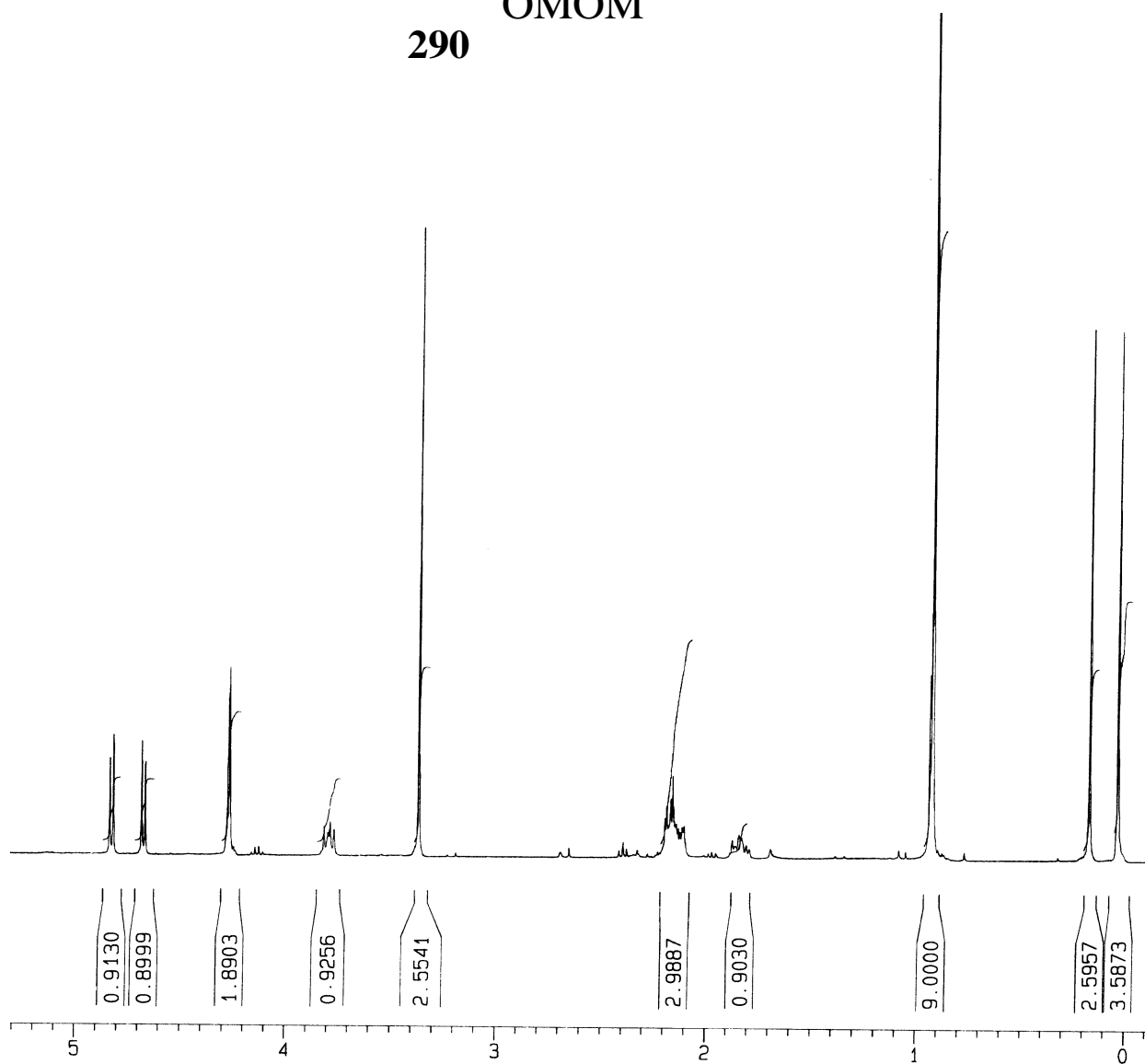
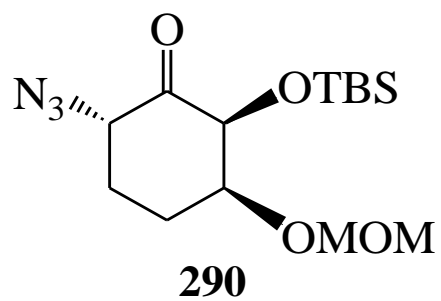


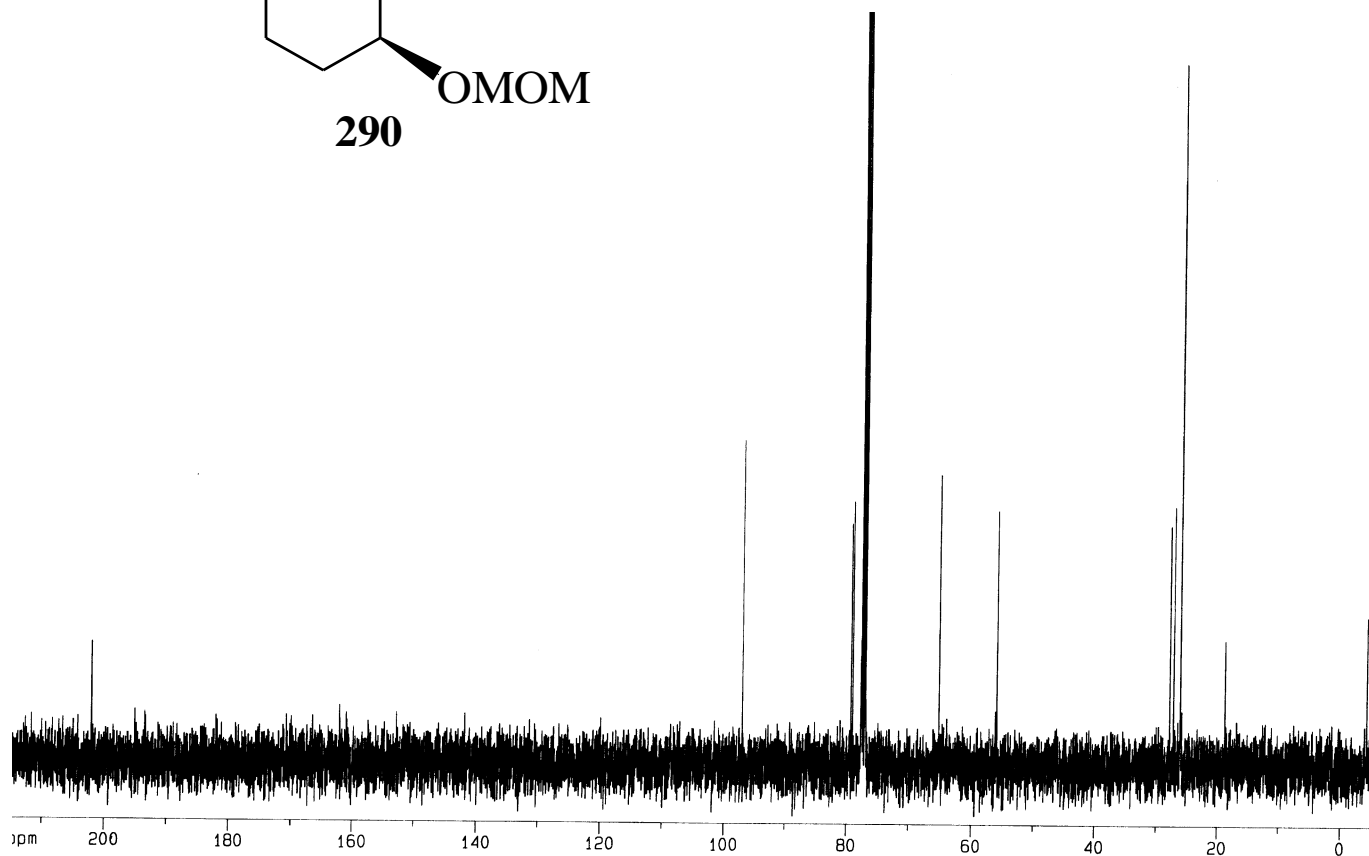
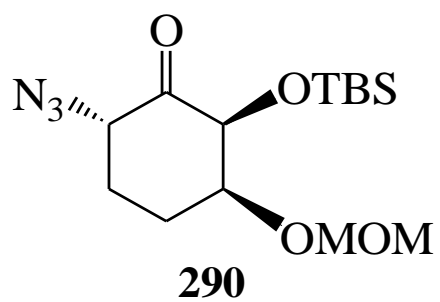
7.7) Compuesto 288.



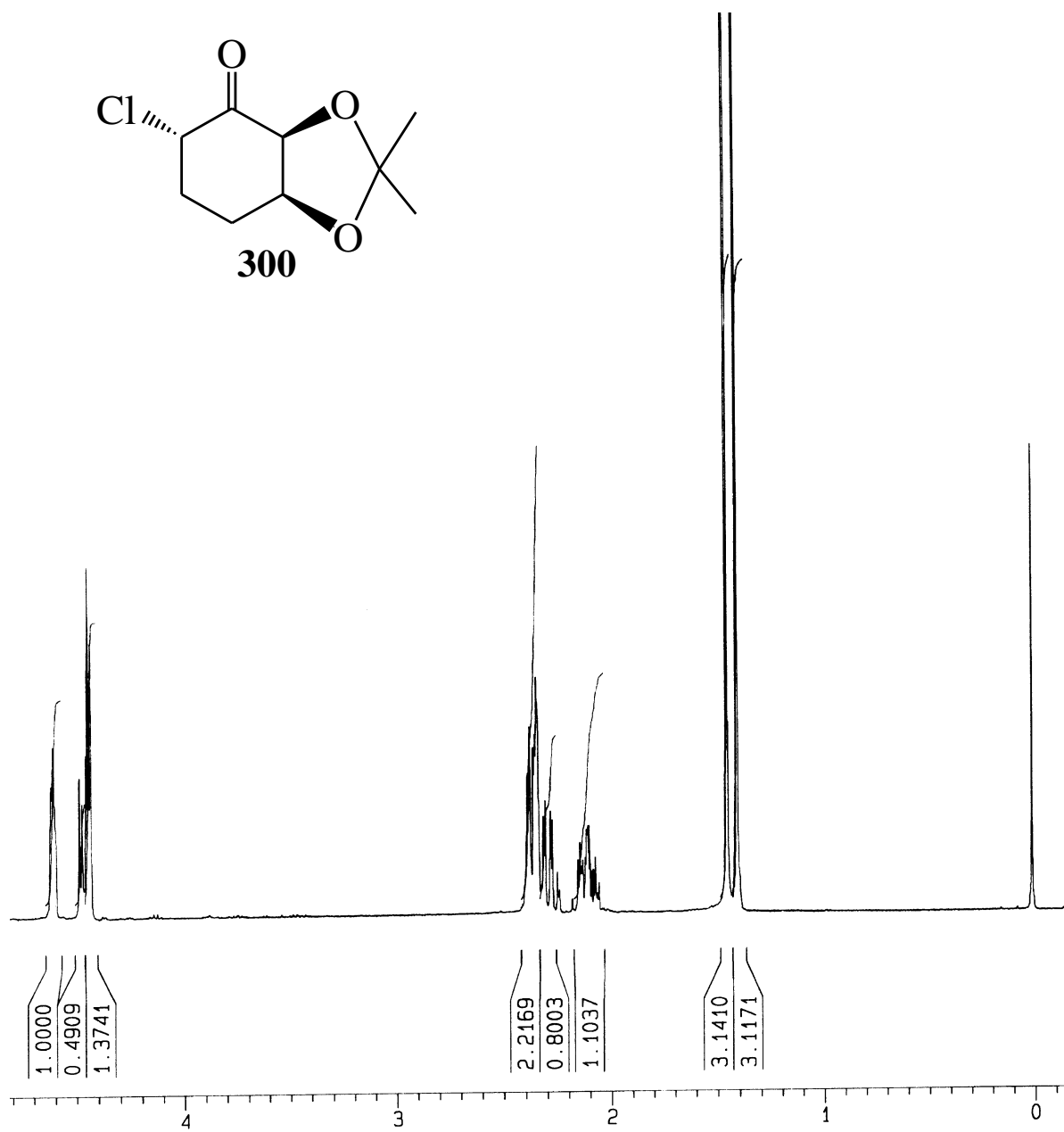


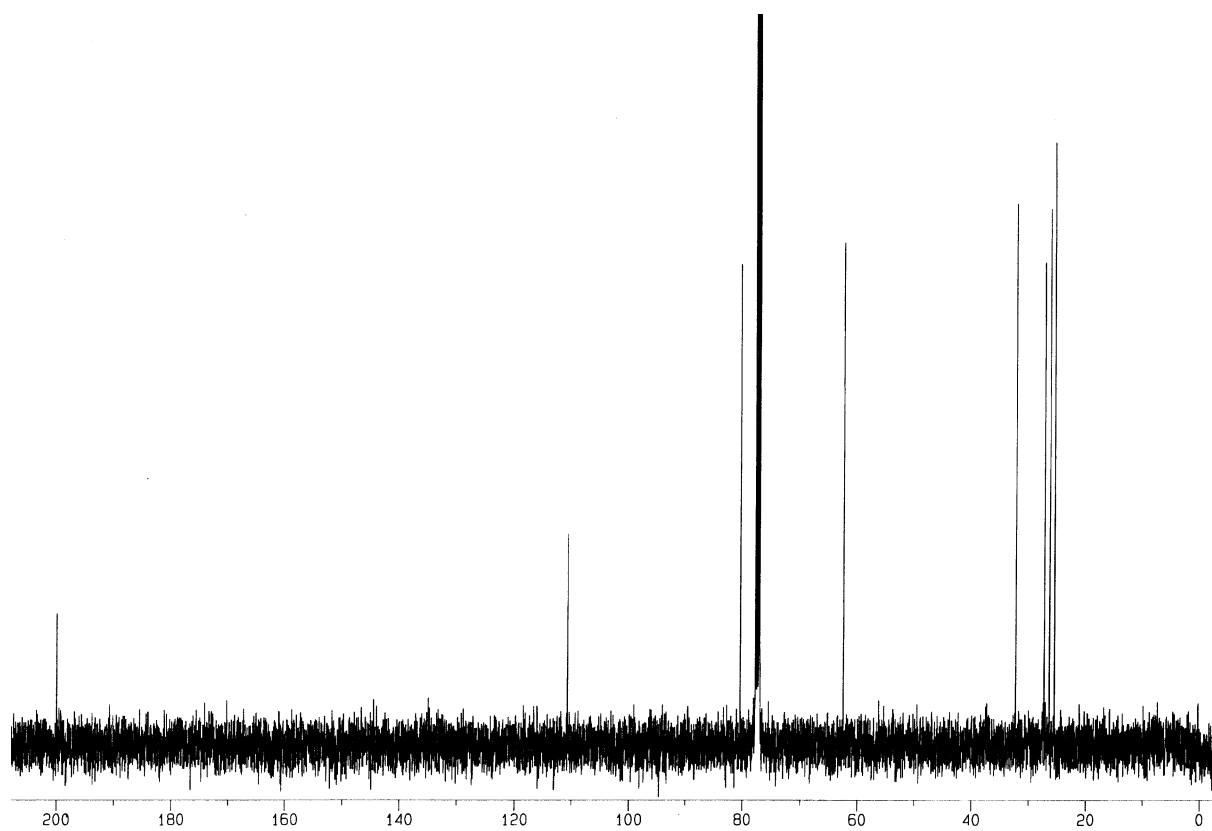
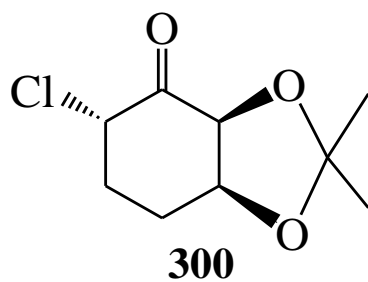
7.8) Compuesto 290.



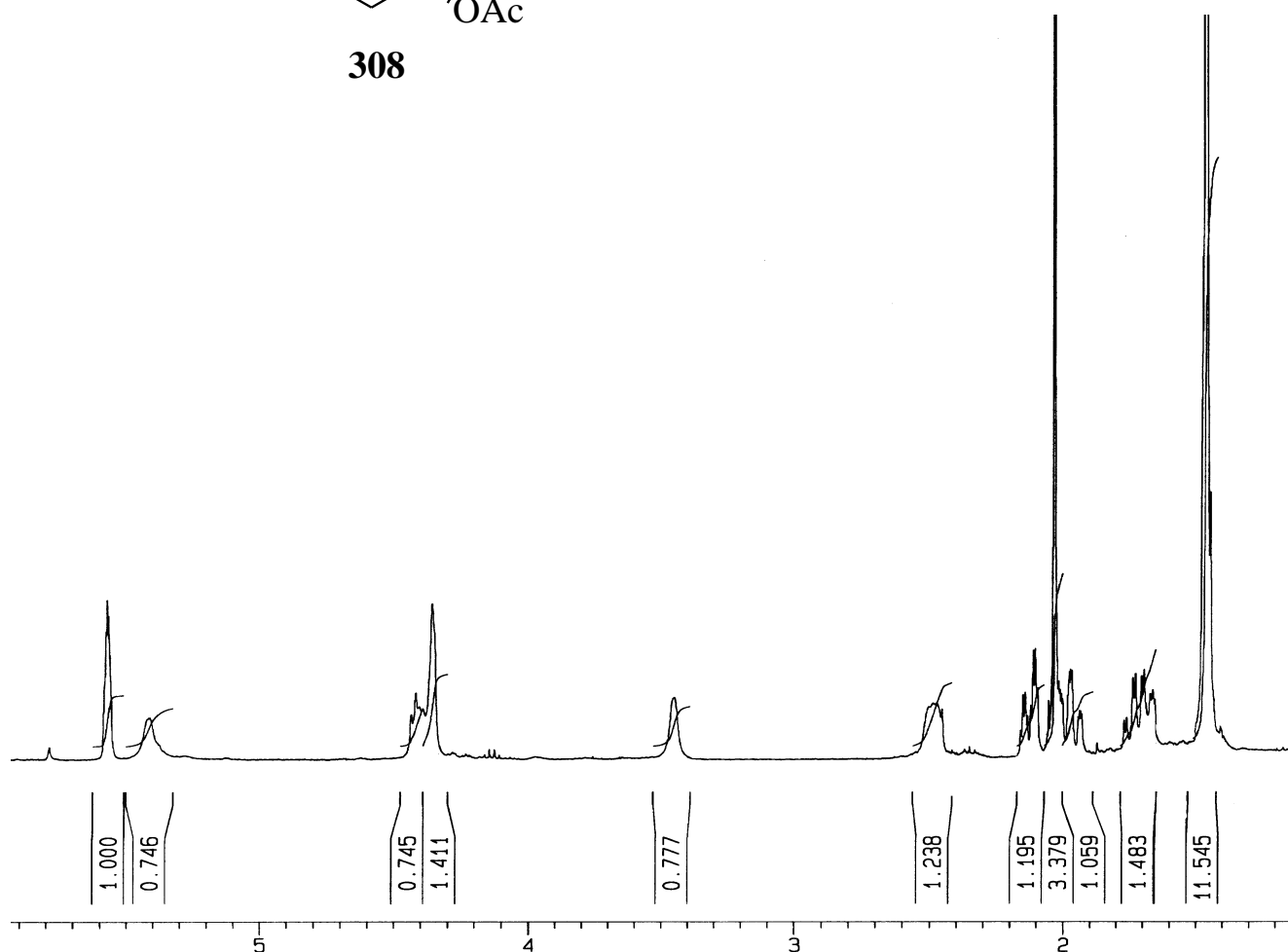
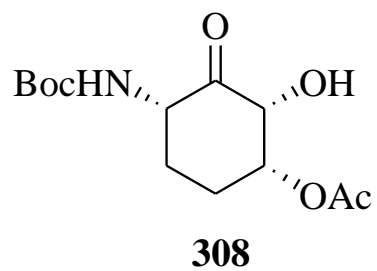


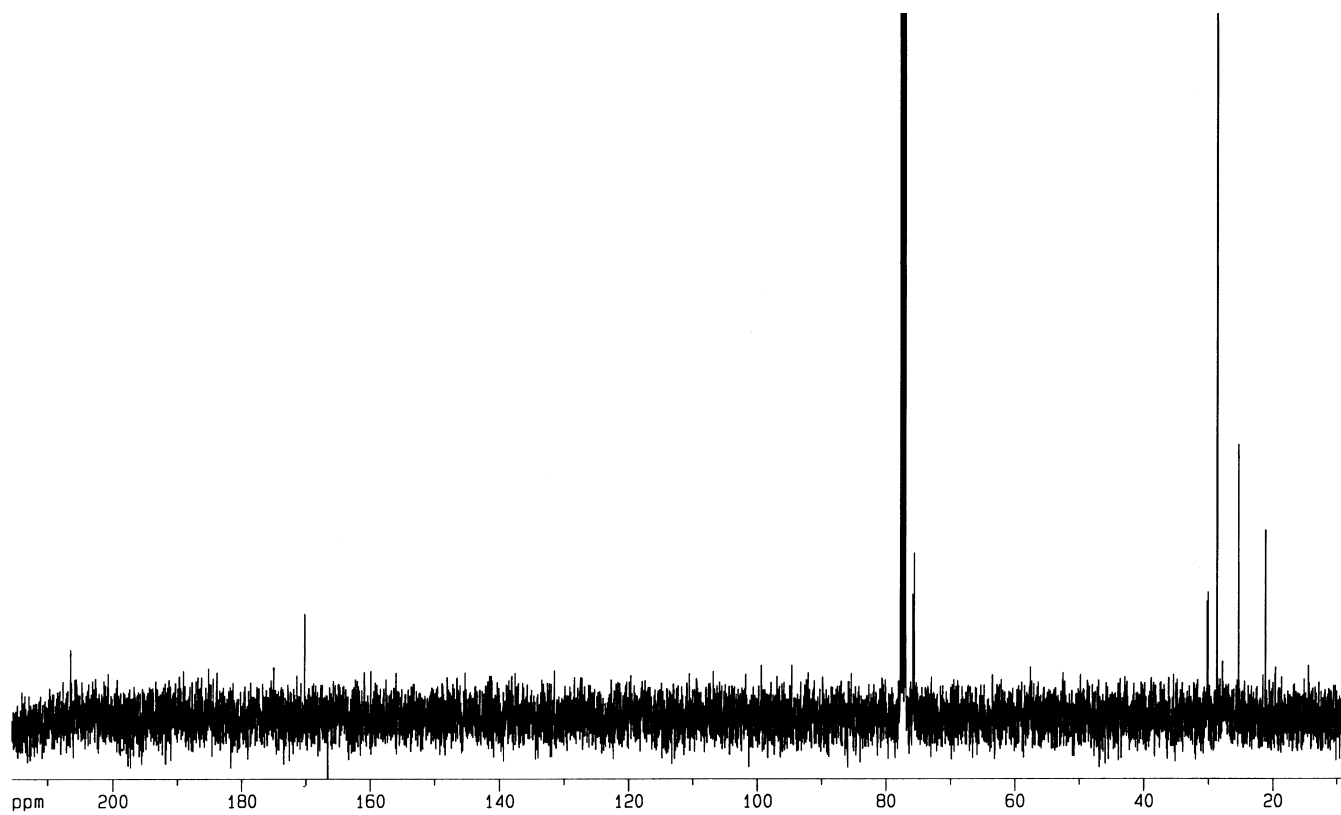
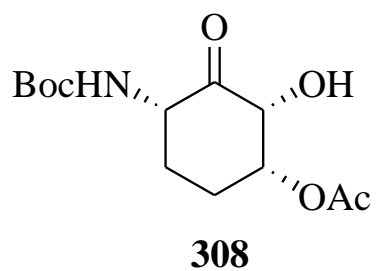
7.9) Compuesto 300.



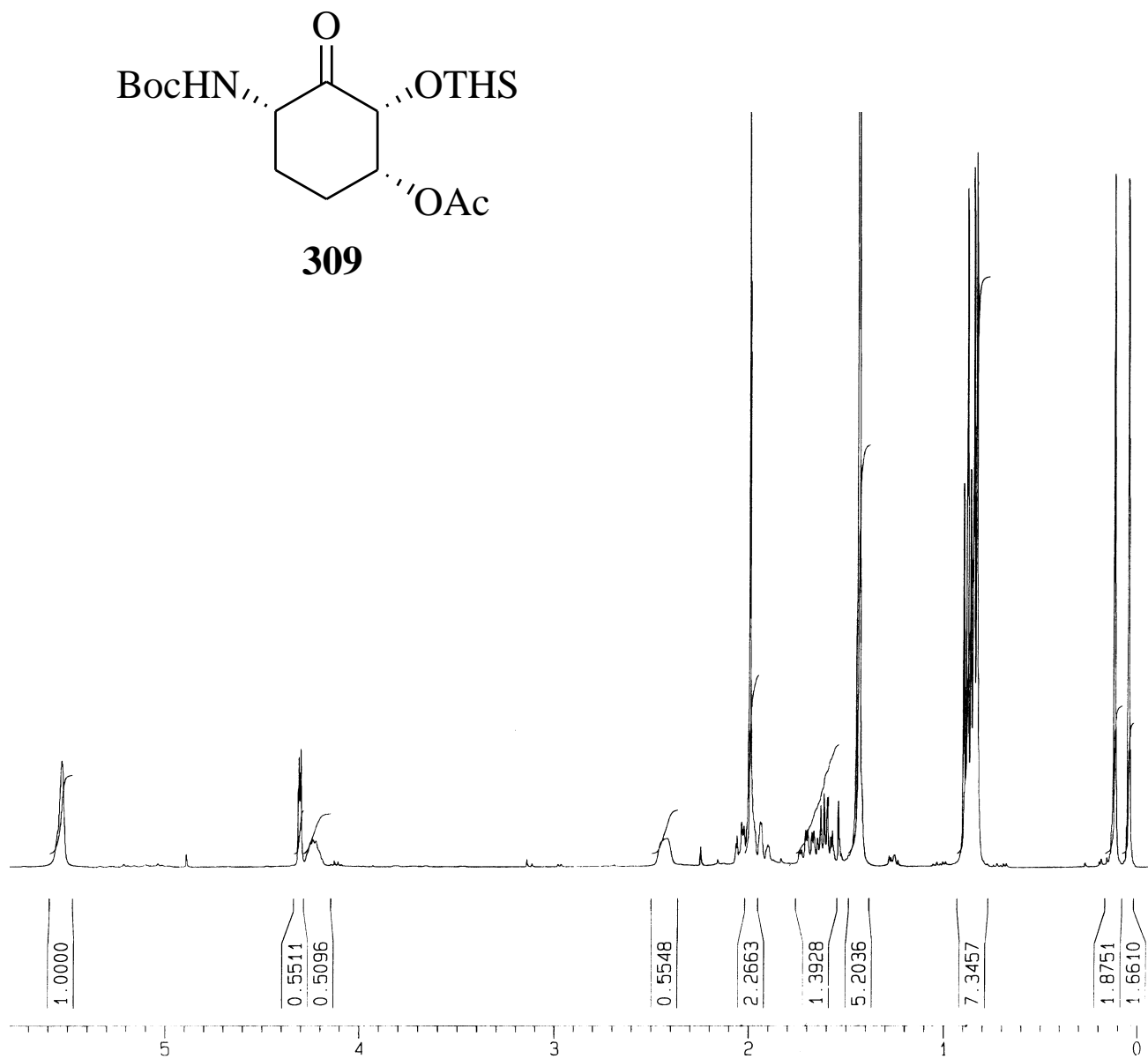


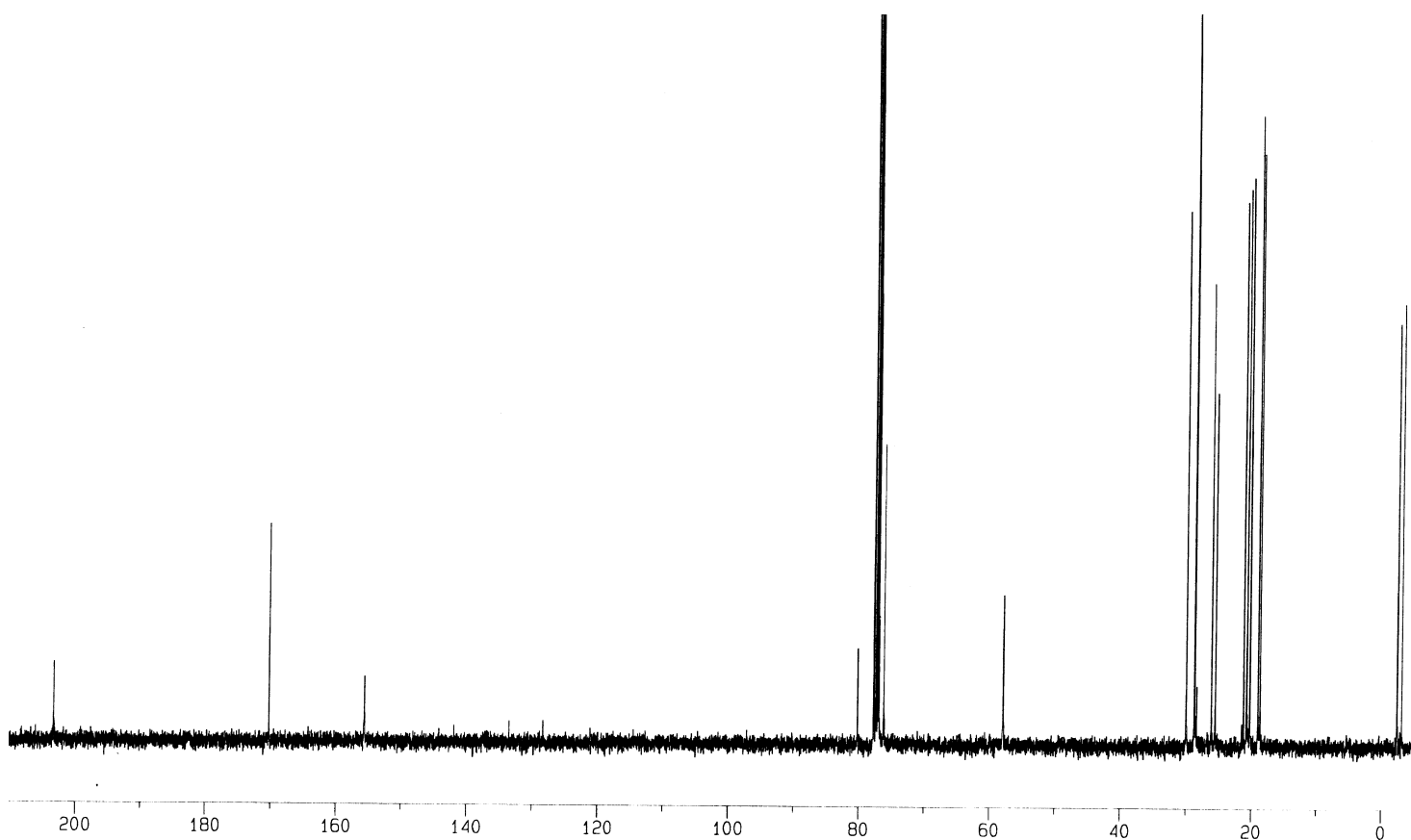
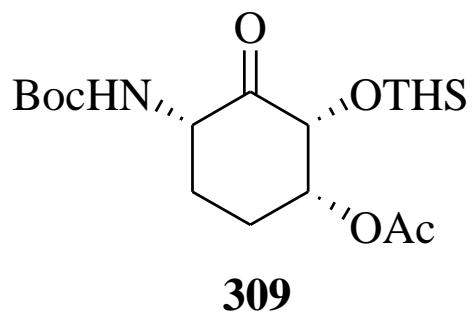
7.10) Compuesto 308.



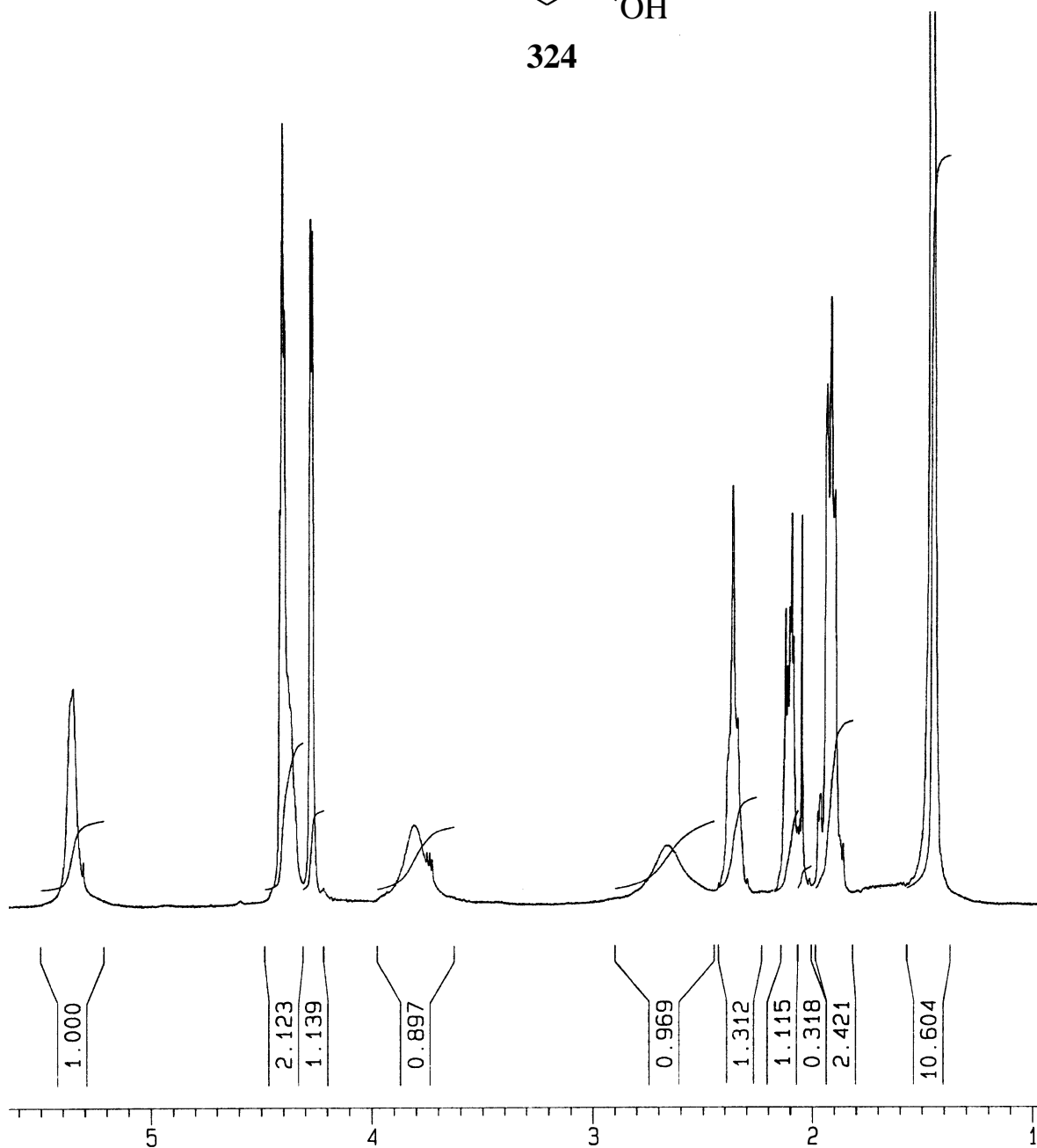
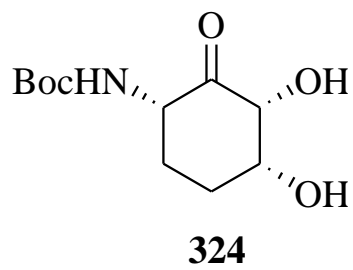


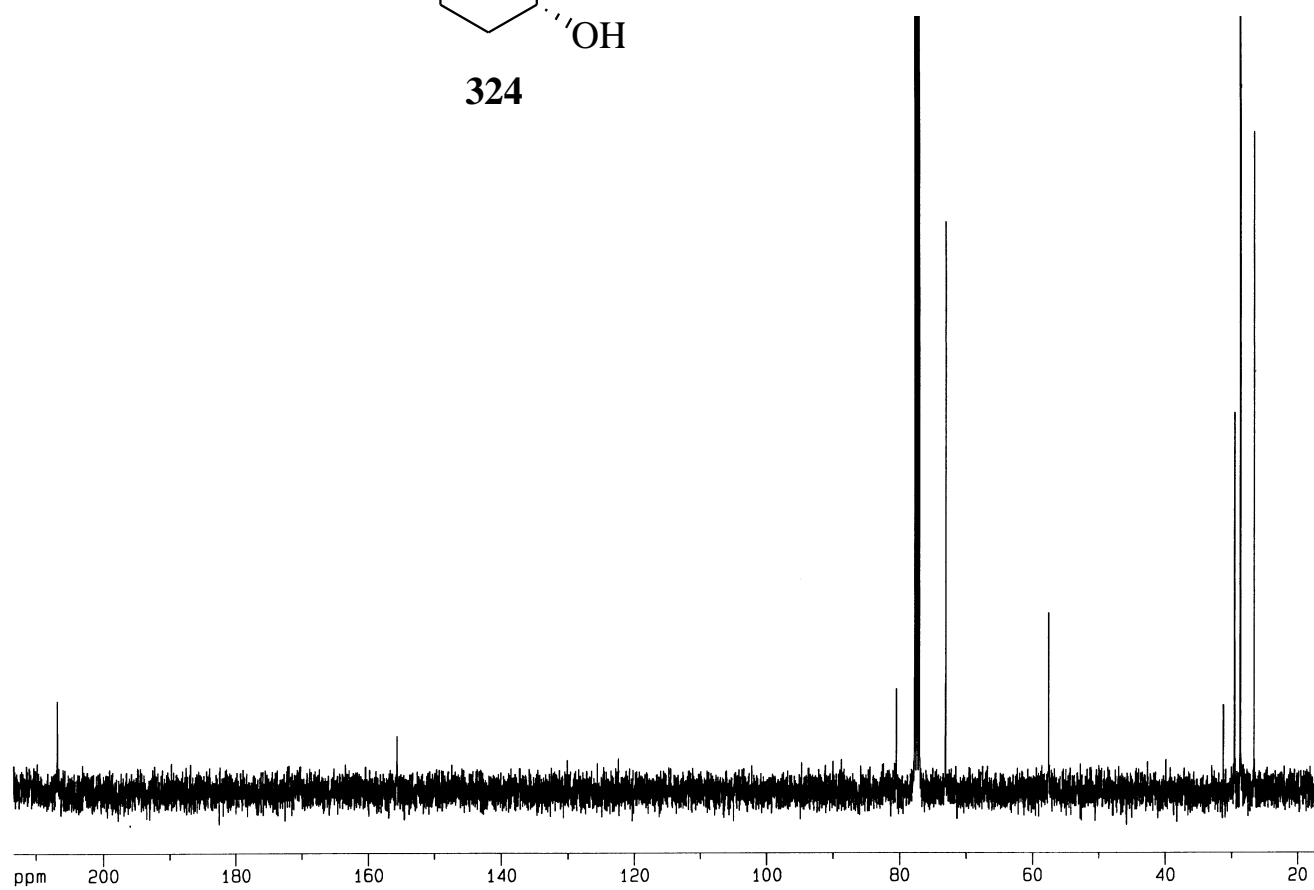
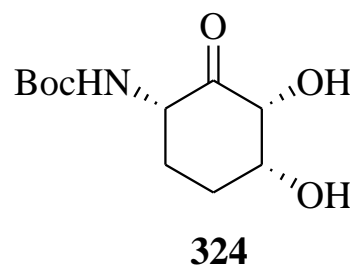
7.11) Compuesto 309.



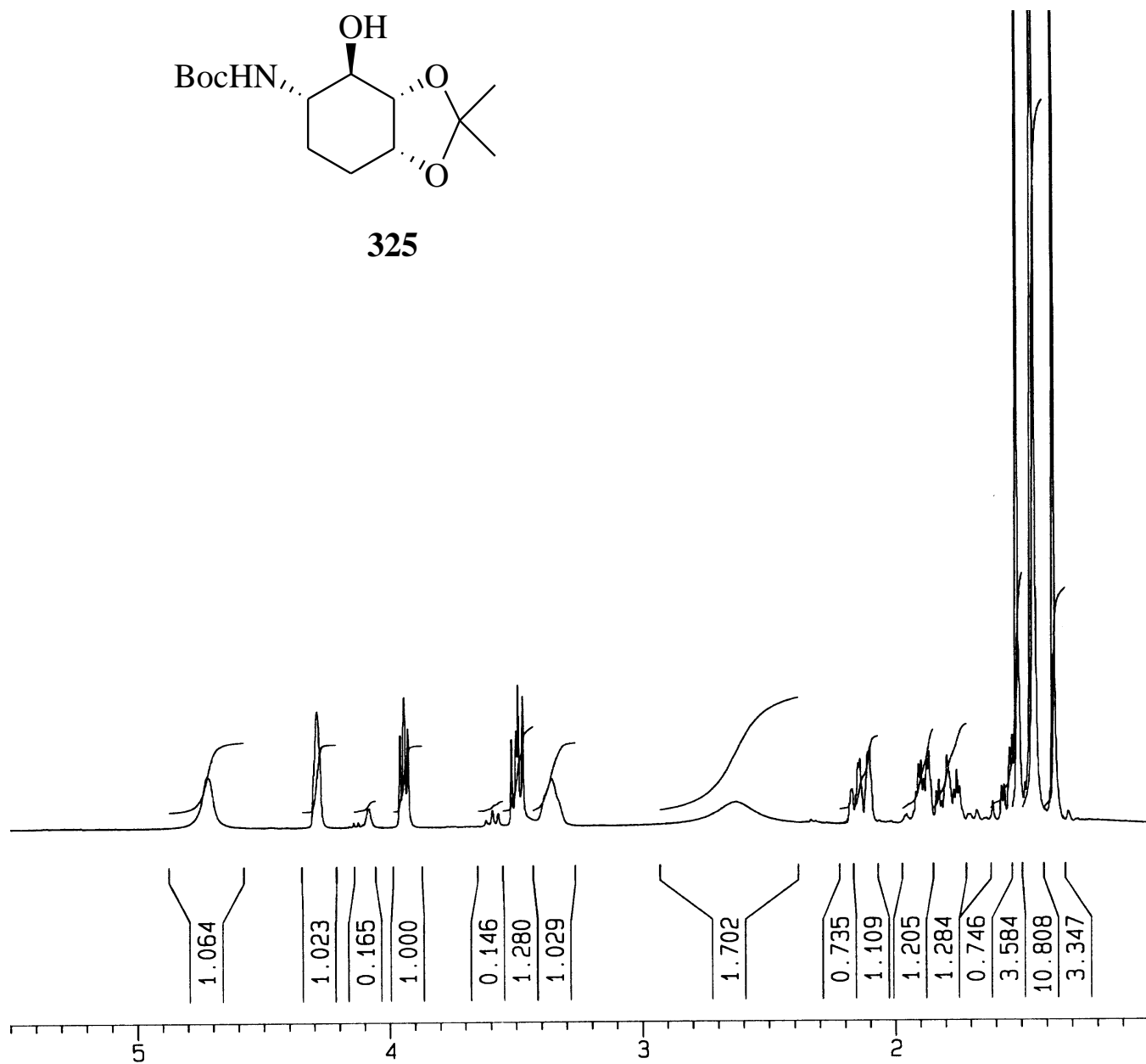
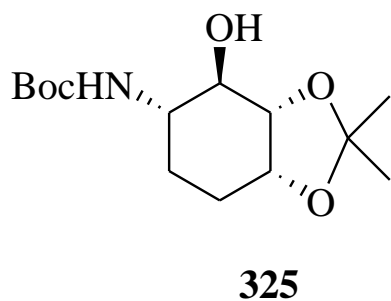


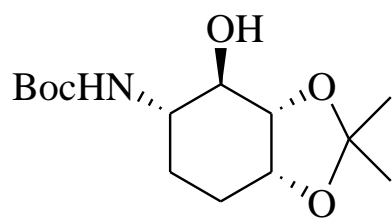
7.12) Compuesto 324.



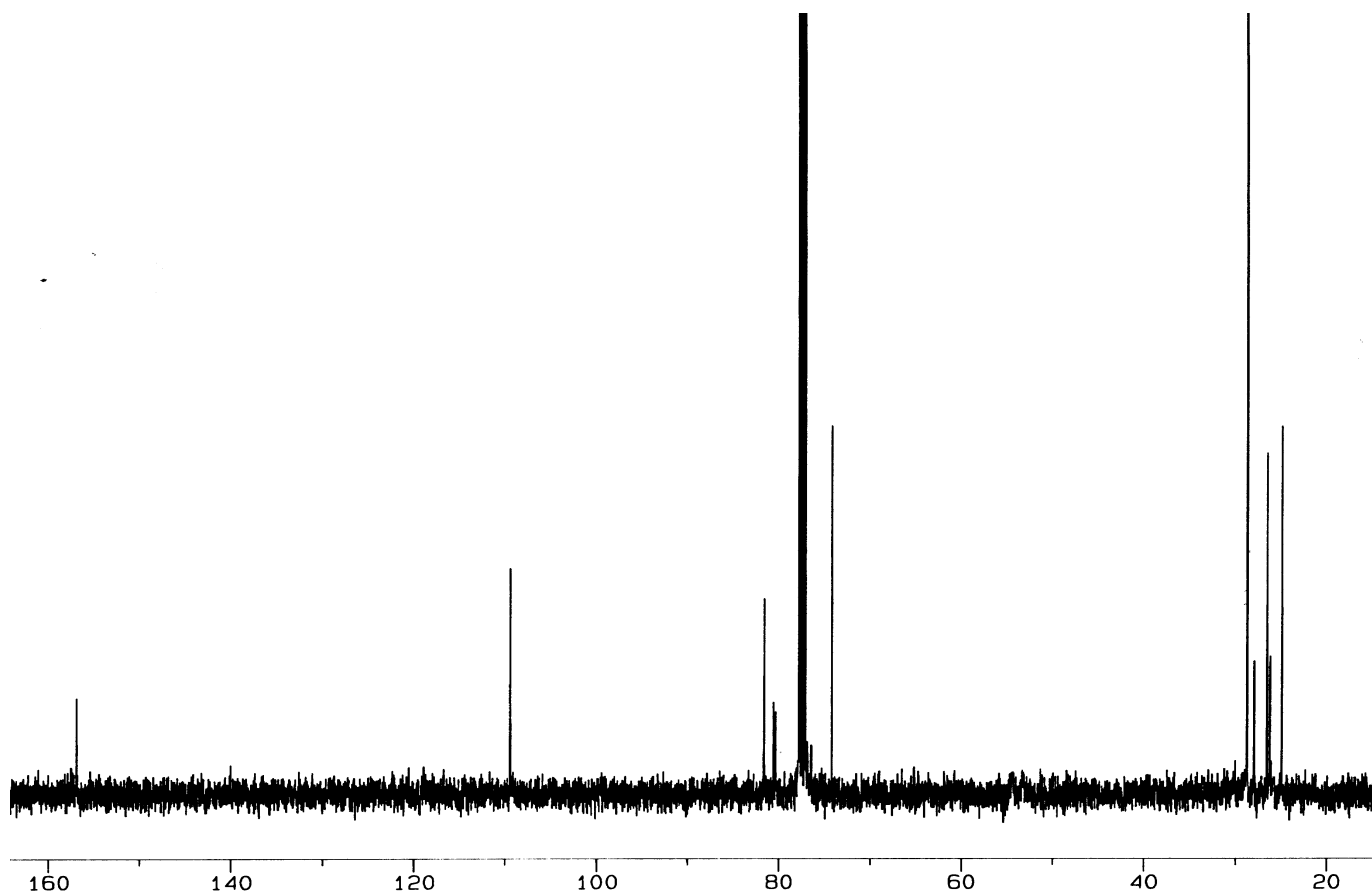


7.13) Compuesto 325.

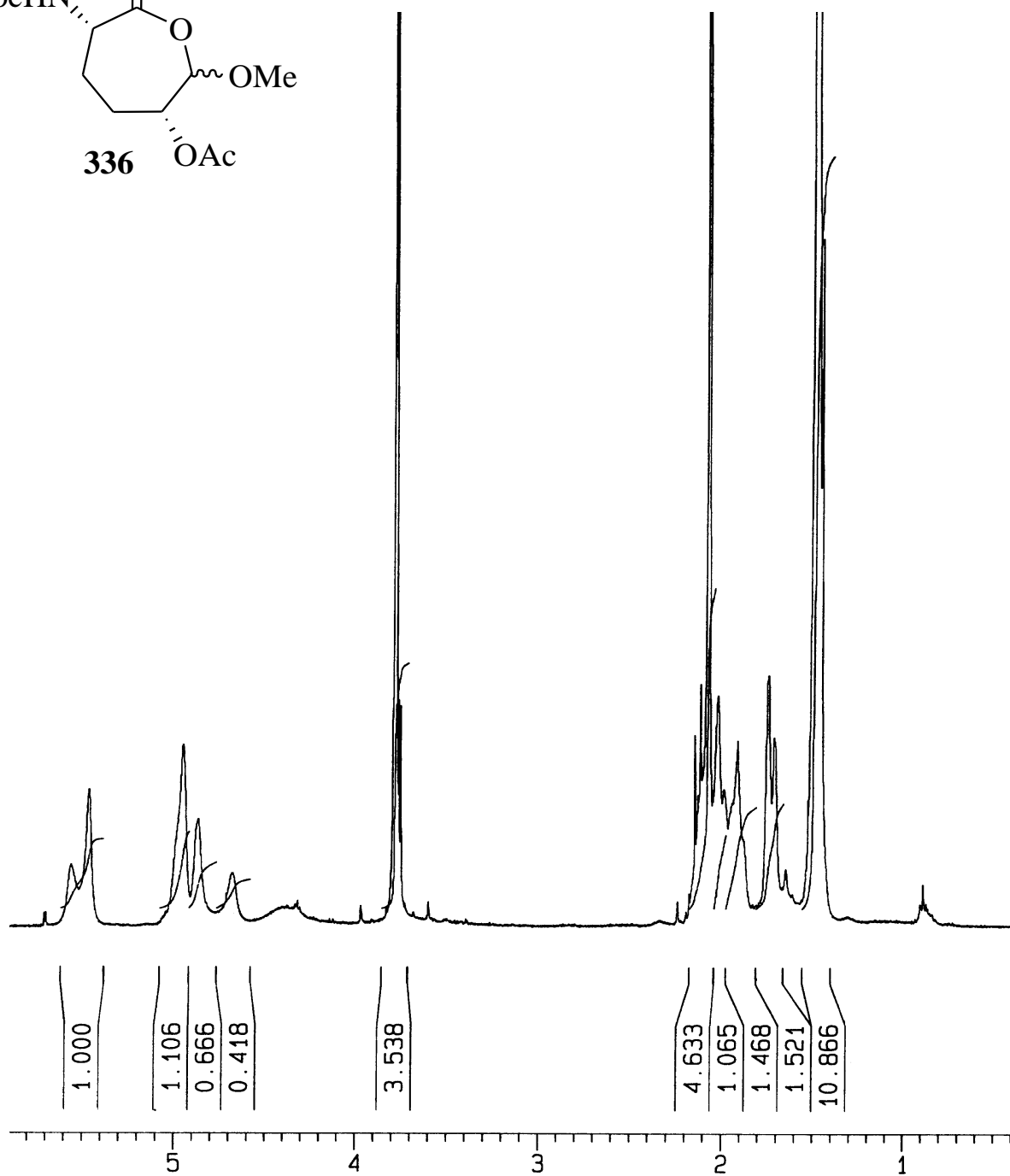
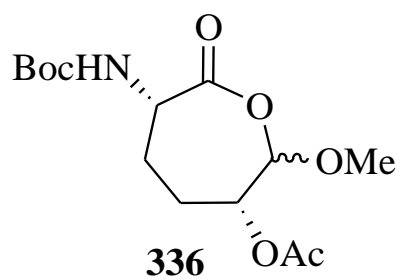


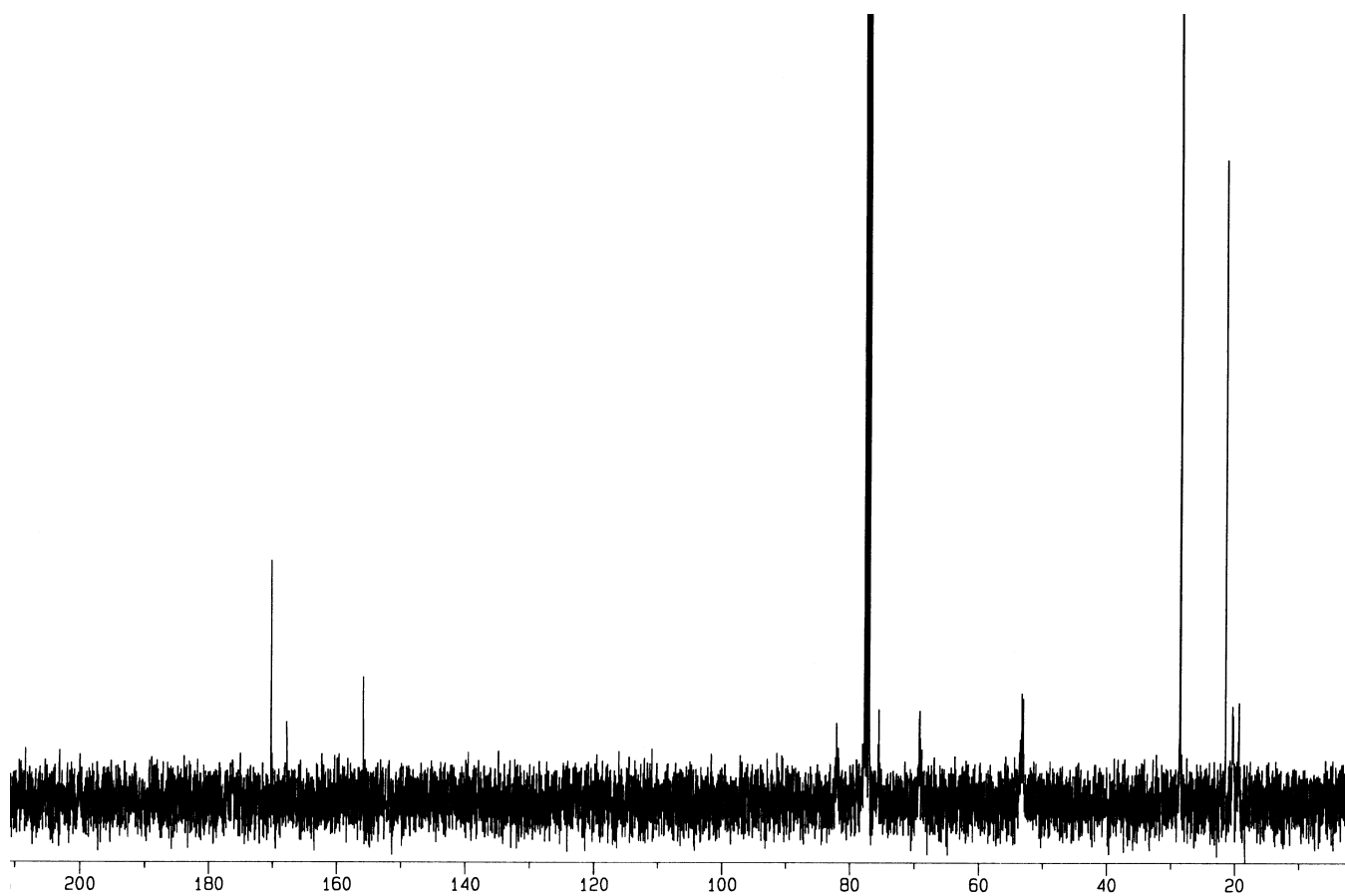
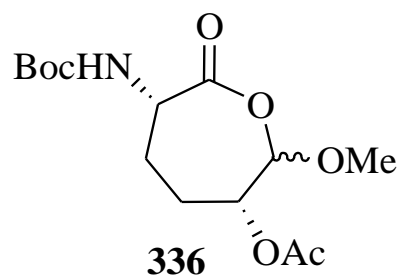


325

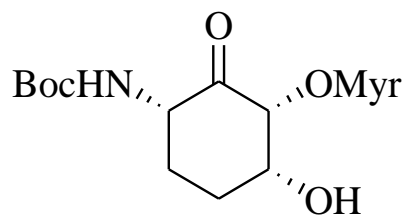


7.14) Compuesto 336.

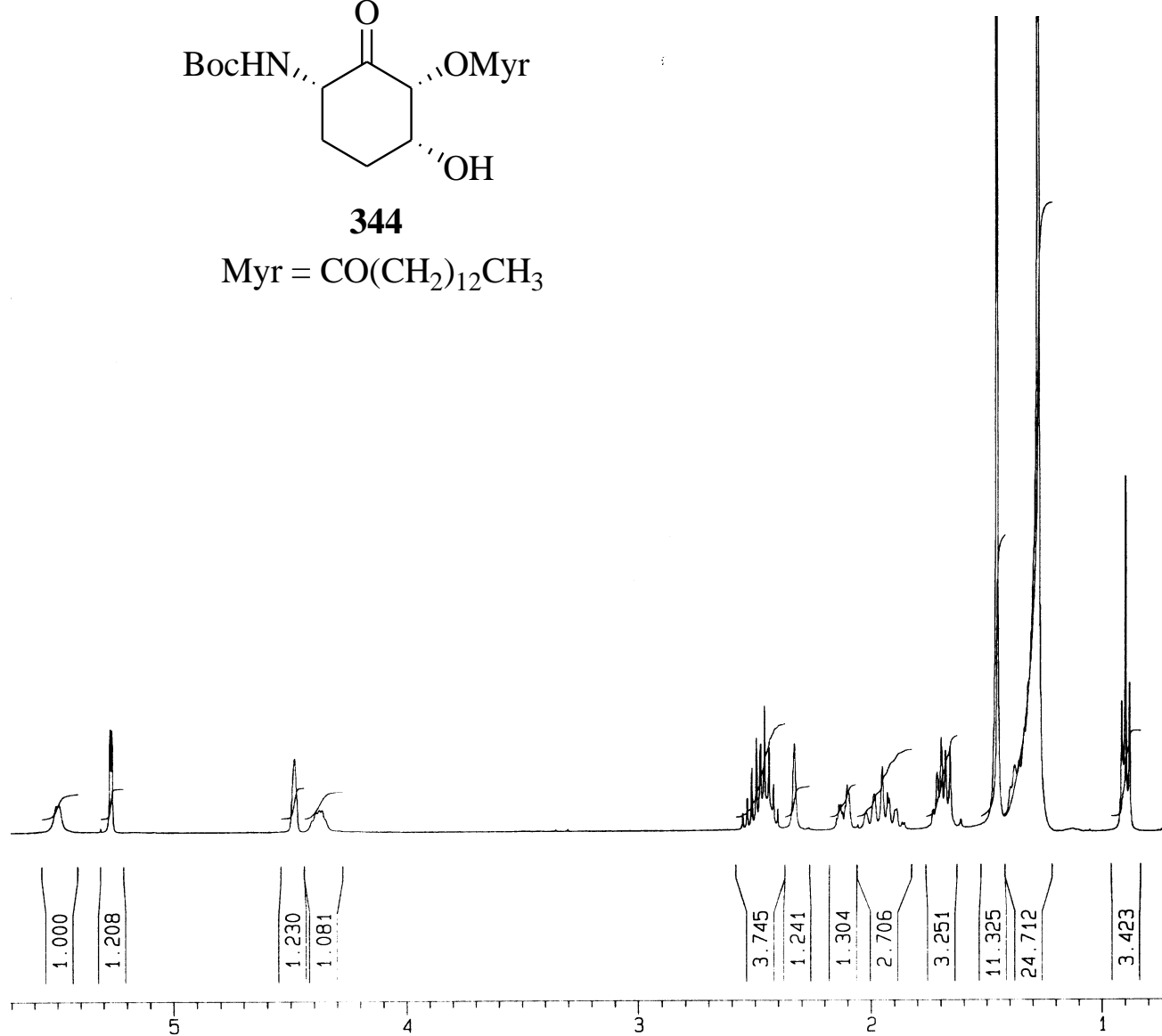


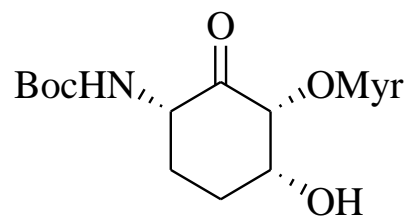


7.15) Compuesto 344.



344



**344**