Biocatálisis y “click chemistry” en la síntesis de análogos simplificados de higromicina A

Trabajo presentado por

Gonzalo Carrau Gamio

para aspirar al título de Doctor en Química

Tribunal

Dr. Gustavo Pozza Silveira (Instituto de Química, UFRGS, Brasil)

Dra. Daniela Gamenara (Facultad de Química, UdelaR)

Dr. Williams Porcal (Facultad de Química, UdelaR)

Orientadores

Dr. David Gonzalez (UdelaR)

Dr. Hélio A. Stefani (USP)

Facultad de Química – Facultade de Ciências Farmacêuticas

Universidad de la República – Universidade de São Paulo

Montevideo, Junio 2017

AGRADECIMIENTOS.

Quiero agradecer a todas aquellas instituciones que apoyaron financieramente este trabajo:

- Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII), por las becas de Maestría y Doctorado.
- Comisión Académica de Posgrado (CAP), por la beca de finalización de Doctorado.
- PEDECIBA química, por la ayuda económica a lo largo de todo el posgrado para poder cubrir necesidades del laboratorio, y para poder asistir a congresos.
- SAIQO, por las becas otorgadas para realizar tres cursos diferentes en Argentina, y por una beca para asistir a congresos.
- ACS, por una beca para asistir a un curso en Canadá.
- Programa CAPES-UdelaR, que permitió que realizara cuatro pasantías en la Universidad de San Pablo.

Agradezco a las instituciones que me permitieron desarrollar mi posgrado:

- Facultad de Química-Universidad de la República.
- Facultad de Ciencias Farmacéuticas-Universidad de San Pablo.

Agradezco al Prof. David Gonzalez y al Prof. Hélio A. Stefani por guiarme durante todo este proceso de tesis.

Quiero a su vez agradecer a varias personas que contribuyeron a la realización de este trabajo:

- A Horacio Pezaroglo, Verónica Martínez y Guillermo Gil, por todos los espectros de RMN realizados en Montevideo.
- A Guillermo Moyna, por los espectros de RMN realizados en Paysandú. Asimismo, por recibirme en su laboratorio durante algunos días, con decenas de muestras para hacer experimentos de nOe. Por ayudarme a elucidar la estereoquímica de los alquenos: gracias por introducirme en los espectros de ^{13}C sin desacoplar y por esas explicaciones exhaustivas vía audios de Whatsapp.
- A Jorge Adum y Agustina Vila, por la producción de *cis*-ciclohexadienodioles.
- A Victoria Panzl, Tania Possi y Alejandra Rodríguez por los análisis de HRMS, y por facilitarnos el uso del polarímetro.
- A Leopoldo Suescun, por los análisis de difracción de rayos X y por tratar de enseñarme a utilizar el equipo.
- A Ana Bertucci y a Paula Rodriguez, por realizar los ensayos antifúngicos.
- Al Carine Drewes, Lucía Shimada y Sandra Farsky por realizar los ensayos de inmunosupresión.

Siendo un poco menos formal ahora, me gustaría agradecer a muchas personas que me acompañaron durante todos estos años de tesis.

Primero quiero agradecer a mi familia. Por su apoyo siempre, y por creer en mi capacidad para llevar adelante esto. Porque se bancaron todas: las llegadas a casa de mal humor porque las reacciones no daban, y por todas aquellas veces que llegaba entusiasmado con algún resultado, y me escuchaban aunque no entendieran de que hablaba. A mamá, que me transmitió su vocación científica y docente. A papá, una persona con paciencia casi infinita, que transmite paz total. A mis hermanos que al principio estaban desconcertados porque no sabían cuando iba a empezar a trabajar "en serio", y con los años entendieron que esto era en serio. Gracias por estar siempre y preocuparse. A Guille y a Cami, ambos siempre pendientes, gracias! Y a la más nueva, Fran, que trajo una alegría enorme a familia!

A todos los amigos y compañeros del LSO (y laboratorios anexos): porque fue un placer trabajar con ellos todos estos años.

Al Akira's Team: Mari, Nía y Vicky. Gracias por tanto!
Vicky: gracias por toda esa alegría permanente en el lab, todas las tardes de catarsis, y por esas noches post-lab de milangas en cubos. Gracias por nuestra amistad!
A Nía, que arrancamos en el lab con una semana de diferencia, y terminamos nuestras tesis con un mes de diferencia! Por todas esas noches de 103, los viajes compartidos, todo el entusiasmo que le pones día a día al laboratorio, y más recientemente esas tardes/noches de tenis! Gracias por todo el apoyo en este final de tesis! (Igual no me olvido que me robaste mi lugar inicial en el laboratorio…).
A Mari: una divina total! Porque nuestra amistad se remonta desde mucho antes de entrar a orgánica! Todavía me acuerdo tu cara cuando te fui a hablar por primera vez en aquel laboratorio de inorgánica!! Tan dura que pareces al principio, y tan divina que resultaste ser después que nos conocimos más. Gracias por esas jornadas maratónicas de lab, siempre trabajando al lado y apoyándome siempre! Porque sé que no fue fácil tener que trabajar al lado mío con lo insoportable que puedo ser en algunas cosas, pero igual me bancaste siempre y le pusiste toda la onda. Porque además de vernos todos los días en el trabajo, compartimos casi todas la vacaciones: desde eneros enero playa, viajes alrededor del mundo, hasta fin de semana de Arequita! Gracias por todo!

A todas aquellas personas con las que di mis primeros pasos en el lab: Gabriel, Leti, MEL, Nia, Mauro, Migui, Mari, Flori, Lu Derrudi e Illiana. En particular a Gabriel, que empezamos juntos nuestro viaje en orgánica. Porque no teníamos ni idea de que estábamos haciendo ahí adentro, y tratábamos de evitar que los demás se dieran cuanta que no sabíamos cómo hacer una columna!! Por ser cómplice en todas las macanas de lab! Gracias también por dejarme elegir el proyecto de higromicina en aquella beca de iniciación 2009, que terminó resultando mi proyecto de doctorado.

A todos los que eran "doctorandos" cuando estaba entrando al laboratorio: Mai, Ana, Nacho y Vivi. Gracias por enseñarme como se trabaja en un laboratorio, y por transmitirme todo su entusiasmo por la orgánica!!

Gracias David! Por haber detectado mí gusto por la orgánica, e invitarme a entrar al LSO después de haber cursado 103. Porque siempre tiraste para adelante el trabajo. Gracias por creer en mí, por confiarme este proyecto, y por compartir todo tu conocimiento y entusiasmo por la química orgánica. Porque siempre ves todos los resultados de forma positiva, y me alentaste en todo momento para seguir creciendo.

A quienes me antecedieron en el "David Team", pero compartieron conmigo reuniones y tiempo de laboratorio: A Bellomin, que me enseñó todo en el laboratorio. Porque este proyecto salió gracias a lo que inicialmente escribió en aquella beca de iniciación del 2009. Gracias por todo el entusiasmo que transmitís en el trabajo de laboratorio. Porque aquellas hoooooras de explicación de cómo funciona un rotaevaporador, y como se interpreta un experimento de COSY rindieron frutos (creo). A Viro, una divina del Grignard! Gracias por el aliento siempre, porque entre los dos nos enterábamos de dónde estaba David! No solo compartimos el David Team, sino también una pasantía en Brasil! Que momentos lindos compartidos!! Muchas gracias por ayudarme siempre!

A los del "David Team" que entraron después que yo: Guille, Juan, y Romi. Por todas esas reuniones de intercambios productivos! A Romi, gracias por dejarme guiarla en el proyecto de ciclitoles; por toda la paciencia que me tuvo!

A todos los "grandes" de orgánica: Rissitus, que por más que me grite todo el tiempo, sé que en el fondo me quiere, jaja… Gracias por todos esos disolventes secos!!. Schapi, de las mejores docentes que tuve! Porque me acuerdo aquellos primeros teóricos de 101, en donde pensé: "yo quiero trabajar en eso"… y acá estamos... A Game, siempre preocupada porque estuviera bien! Gracias por esos hangouts de aliento durante toda la etapa de escritura! No sabes que bien vinieron!. Marga, la reina de la síntesis orgánica. Hasta el día de hoy no entiendo como larga una reacción con 2 mg y elucida 5 productos diferentes! Gracias por compartir toda tu experiencia de laboratorio conmigo, aprendí un montón contigo! Quique, porque pudiste hacerme entender el concepto HOMO-LUMO! Nunca pensé que lo iba a entender!!. Por toda la onda que le mete a las virundelas también!! A Caro, siempre dispuesta a dar una mano en asuntos administrativos! A Gasa, por esas "noches de los mutantes", acompañando siempre en la soledad nocturna. Gracias Seo, un genio de la orgánica! Por compartir todo su conocimiento. Por estar siempre dispuesto a sentarse a discutir un espectro, o un resultado raro obtenido. Alguien con quien podes hablar de cualquier tema, porque sabe de todo! Un grande!

A Carrex, un genio. Siempre con la mejor onda, desde aquel primer día mío en el lab, que me encerró en el Grignard para hacerme un interrogatorio! Gracias por compartir tu inmenso conocimiento de química orgánica conmigo, y por todo lo extra lab compartido, incluyendo esas "citas" anuales hacia finales de setiembre!!. Por el aliento y toda la ayuda en aquel concurso, y el rescate en momentos críticos de aquel BMOS: no sólo parando a todos los ómnibus que circulaban en Buzios, sino también durante aquellas mañanas post-desayuno, practicando la charla en ingles! Gracias totales!

A Agus Vila, porque hizo mucho más que simplemente generar el diol de partida! Por esas noches enteras de fermentación tratando de que la bicha no se escapara del fermentador, las noches compartidas de 103, y la rescatadora asistencia vía whatsapp respecto a todos los términos relacionados a “bio-cosas”.

A Peixoto, el rey del LSO! Siempre con la mejor onda, levantando las jornadas laborales con la mejor música! Gracias por esos viernes de Galaxia, y esos uber-peixoto musicalizados!

A Br1. Porque sos un ejemplo de tenacidad, perseverancia, alegría y compañerismo. Gracias por todo lo compartido en estos años! Ahora a por ese exitoso doctorado!

A pipo, gracias por estar siempre dispuesto a dar una mano!

A todos los que pasaron por el LSO en diferentes épocas: Colo, MEL, Leti, Pichón, Fede, Silvana, LuRo, Maxi C., Grassi, Natalí, Gabi, Pato, Claudia, Matías, Nico, Elisa, Maru, NatiRodriguez, NatiThevenet, Williams, y muchísimos más. A los más nuevos del LSO, algunos ya se fueron y otros continúan: Silvana, Gonzalo, Lucía, Eugenia, Maxi, Matías.

A los que acompañaron esta etapa final de tesis en el lab.: Pao, Grysette, Meneses, AP, Bru, Juan, Gonzalo, Maxi, Mati, Vicky, Mari, Nia, Viro, Agus.

A los extranjeros que compartieron momentos en el LSO: Geeske, Guilherme, Dani y Gaurao.

A aquellos que no son del laboratorio, pero que las vueltas de FQ te llevan conocerlos: Valdo, Vero, Cesar, MLU, y tanto más.

A los amigos inorgánicos: Nico, Mario, Lore. Están siempre ahí para dar una mano, y me facilitan el tráfico de agua destilada! Gracias por todos los asesoramientos también en materia “metales de transición” o “cálculos teóricos”!

A los POUQ (Actuales y anteriores): Mari, Nia, Vicky, Flori, Guille, Ceci, Lore, Nico, Livia, Mario, Julio, Marcelo, Seba, Marcos, Carlos, Gustavo. Un grupo de gente espectacular que le pone todas las ganas!!

A los amigos y compañeros de farmacia, siempre dispuestos a ayudarnos con algún reactivo o disolvente!

A los amigos de FQ: Migui, Gabriel, Lu, Cyn, Mari, Mario, Nadipi y Flori. Con quienes hice toda la carrera, me apoyaron siempre, y con muchos de ellos compartí muchas horas de laboratorio también.

A Hélio, que me acogió en cuatro oportunidades en su laboratorio. Por preocuparse de que estuviera pasando bien en San Pablo, y por mostrarme una química diferente. Agradezco también a todas las personas que conocí en dichas pasantías, y me ayudaron

un montón: Jesús, Fernando, Dai, Nathy, Hugo, Stanley, Fred, Flavia, Cris, Anwar, Amna, Luis, Ricardo, y muchos más.

A los amigos colombianos, que hicieron que mi estadía en San Pablo fuera excelente: Sebas y Jairo. Gracias por compartir el entusiasmo en el posgrado, y por alentarme siempre. A Lau también, por todo lo compartido! Gracias por esa "luna de miel" en Paraty!

Gracias a muchas personas extra-facultad que me acompañaron:

A los INCAS, Carry, Mosh, Pipe, Uga, Apa y Orejas. Por todos estos años de amistad extra-facultad. Porque estuvieron siempre: desde aquellos recreos de 20 en el Juan, hasta ahora. Gracias!

Al Mosh, que estaba siempre dispuesto a salir a tomar una o a salir en rollers para sacarme del mundo tesis. Gracias totales!

Gracias Maia y a Marto. Porque a pesar de que no entendían mucho que es lo que hacía en facultad tantas horas, siempre me daban para adelante y me estimulaban a seguir avanzando!

A los Favaro, mucho más que simplemente vecinos! Porque somos una gran familia! Gracias por la preocupación permanente, y estar siempre ahí acompañando!!

A Cris y Alberto, porque están siempre pendientes de cómo me está yendo en el lab, y como voy sobreviviendo a la tesis! Gracias por todo!

Gracias Carry!! Porque estos dos años compartiendo apartamento fueron geniales! Me tuviste que soportar no solo en el concurso, sino también en la Tesis! Que desafío! Gracias por el apoyo siempre, y más en los momentos de críticos en los que estaba por explotar! Me acuerdo como si fuera ayer cuando caíste con comida a la una de la mañana el día antes de concurso, porque no había comido nada en todo el día para poder terminar la presentación!! Me salvaste, Jaja. Por las clases magistrales de tenis, y aquellos partidos más parejos. Gracias por todo! También quiero agradecerle a Sofi, que tuvo que soportar la casa invadida por carpetas y papeles durante casi 3 meses!! Gracias por tirar siempre para adelante!!

Finalmente quiero agradecerle a Pablo! Tanto para agradecer!! Gracias por apoyarme en todas, y bancarme en los momentos más estresantes. Primero el concurso a G2. Después de superar eso, seguro juraste que nunca más me ibas a ver en otro estado así, peeeero….. llegó la tesis! Gracias por acompañarme durante todo el proceso, sacándome siempre una sonrisa.

En fin, seguro me estoy olvidando de algunas persona, pero en definitiva gracias a todos lo que acompañaron durante todos estos años!

Índice General.

	Índice general	i
	Índice de Figuras	vi
	Índice de Esquemas	viii
	Índice de Tablas	x
	Lista de abreviaturas	xii
I-	**Resumen**	1
	I.1- Resumen	2
	I.2- Abstract	4
	I.3- Resumo	6
II-	**Antecedentes**	8
	II.1- Antibióticos y agentes antimicrobianos	9
	II.1.1- Principales dianas terapéuticas de los agentes antimicrobianos	11
	II.2- Higromicina A	13
	II.2.1- Generalidades	13
	II.2.2- Biosíntesis	14
	II.2.3- Mecanismo de acción	17
	II.2.4- Mecanismos de resistencia de la higromicina A	22
	II.2.5- Síntesis totales y formales de higromicina A.	23
	II.2.5.1-Síntesis total del grupo de Ogawa, y modificaciones propuestas posteriormente.	24
	II.2.5.2- Síntesis realizada por el grupo de Trost	27
	II.2.5.3- Síntesis realizada por el grupo de Donohoe	30
	II.2.5.4- Síntesis formal de HA realizada por el grupo de Yan	31

	II.2.5.5- Propuesta realizada por el grupo de Xu para mejorar la estereoselectividad de la glicosidación.	33
	II.2.6- Análogos de HA: relación estructura-actividad	34
	II.2.6.1- Modificaciones en la cadena alquílica en posición 2’	35
	II.2.6.2- Modificaciones en el residuo furanósico	36
	II.2.6.3- Modificaciones en el anillo aromático	39
	II.2.6.4- Análogos conformacionalmente restringidos	40
	II.2.6.5- Modificaciones en el residuo ciclitólico	41
	II.2.6.6- Resumen de REA de acuerdo a los análogos sintetizados en los 90	45
	II.2.6.7- Últimas generaciones de análogos sintetizados	46
	II.3- “Click chemistry”	49
	II.3.1- El concepto “Click chemistry”	49
	II.3.2- Reacciones contempladas dentro del concepto “click chemistry”	50
	II.3.2.1- Reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen: reacción entre azidas y alquinos	50
	II.4- Dihidroxilación enzimática de arenos	54
	II.4.1- Reactividad de ciclohexadienodiol derivado de halobenceno	57
	II.5- Referencias bibliográficas	59
III-	**Objetivos**	65
	III.1- Objetivo general	66
	III.2- Objetivos específicos	66
	III.3- Actividades específicas	67
IV-	**Metodología de trabajo**	69
	IV.1- Síntesis de los residuos aromáticos	70

	IV.2- Síntesis de los inositoles	71
	IV.2.1- Dihidroxilación enzimática	72
	IV.2.2- Protección del diol	72
	IV.2.3- Funcionalización de la olefina distal al bromo	72
	IV.2.4- Funcionalización de la bromoolefina	72
	IV.2.5- Reducción del grupo azido a amino	72
	IV.3- Síntesis de los análogos de higromicina A	73
	IV.4- Referencias bibliográficas	73
V-	**Resultados y discusión**	74
	V.1- Síntesis de análogos simplificados con estructuras inspiradas en la HA	75
	V.1.1- Síntesis de los azidoconduritoles	75
	V.1.2- Síntesis de análogos simplificados diméricos: dímeros simétricos	77
	V.1.3- Síntesis de análogos conteniendo un alquino terminal	80
	V.1.4- Síntesis de análogos simplificados diméricos: dímeros asimétricos	81
	V.1.5- Desprotección de los análogos anteriormente sintetizados	82
	V.2- Síntesis del residuo aminociclitólico presente en la HA.	85
	V.2.1- Introducción de la función metilenodioxo, y funcionalización de la olefina distal al bromo	85
	V.2.2- Funcionalización de la bromo-olefina	92
	V.2.3- Obtención del aminociclitol presente en la HA	104
	V.2.4- Avances hacia la síntesis del enantiómero del aminociclitol natural	107
	V.3- Síntesis de azidoinositoles y aminociclitoles con variaciones estructurales respecto al aminociclitol natural	109

V.3.1- Síntesis de los aminociclitoles 29 y 81, y de los azidoinositoles 67 y 86.	109
V.3.2- Síntesis de los aminociclitoles 82 y 83	110
V.3.3- Síntesis de los azidoinositoles 84 y 85	111
V.4- Síntesis de los residuos aromáticos	119
V.4.1- Síntesis del residuo aromático conteniendo un ácido carboxílico	119
V.4.2- Síntesis del residuo aromático conteniendo un alquino terminal	123
V.4.2.1- Síntesis del alquino 122	123
V.4.2.2- Síntesis del alquino 123	124
V.4.2.3- Síntesis del alquino 124	126
V.4.2.4- Síntesis del alquino 111	129
V.5- Síntesis de análogos amídicos y triazólicos de HA: conjugación de los inositoles con los residuos aromáticos	134
V.5.1- Síntesis de los análogos amídicos	134
V.5.2- Síntesis de los análogos triazólicos	135
V.6- Evaluación biológica de los análogos sintetizados	141
V.6.1- Evaluación de la actividad biológica de la primera serie de análogos simplificados con estructura inspirada en la higromicina A.	141
V.6.1.1 Determinación de la actividad antifúngica.	141
V.6.1.2. Determinación de la actividad inmunosupresora.	142
V.6.1.2.1. Viabilidad celular.	142
V.6.1.2.2. Proliferación celular.	143
V.6.2- Evaluación de la actividad biológica de los análogos de HA amídicos y triazólicos.	145
V.7- Referencias bibliográficas	146

VI-	**Conclusiones y perspectivas**	149
VII-	**Experimental**	153
	VII.1- Materiales y métodos	154
	VII.2- Procedimientos de síntesis y caracterización de los compuestos	156
	VII.2.1- Procedimientos generales de síntesis	156
	VII.2.2- Procedimientos específicos y caracterización de los compuestos	164
	VII.3- Procedimientos de los ensayos biológicos	237
	VII.3.1- Ensayo antifúngico: bioautografía.	237
	VII.3.2- Viabilidad celular mediante ensayo de MTT.	237
	VII.3.2.1- Ratones.	237
	VII.3.2.2- Aislamiento de linfocitos esplénicos murinos.	238
	VII.3.3- Estudio de proliferación celular.	238
	VII.4- Referencias bibliográficas	239
VIII-	**Espectros de RMN seleccionados**	240

Índice de Figuras.

Figura II.1: *Línea de tiempo del desarrollo de resistencia a antibióticos claves.*	10
Figura II.2: *Principales mecanismos de acción de los agentes antimicrobianos.*	11
Figura II.3: *Estructura y numeración de la higromicina A.*	13
Figura II.4: *Estructura de otros antibióticos relacionados a la HA.*	14
Figura II.5: *Estructura de algunos antibióticos que se unen a subunidad 50S.*	18
Figura II.6: *Principales interacciones entre HA y rARN 23S.*	19
Figura II.7: *Alineamiento de estructuras de HA y Phe-tARN en centro PT.*	20
Figura II.8: *Diagrama esquemático del modo de acción del antibiótico HA.*	21
Figura II.9: *Resistencia a HA.*	23
Figura II.10: *Análogos de HA con variaciones en la subunidad furanósica natural.*	36
Figura II.11: *Análogos de HA con variaciones en la posición 7'.*	39
Figura II.12: *Estructura general de diferentes series de análogos con variaciones la sustitución del anillo aromático.*	40
Figura II.13: *Ejemplo de análogos conformacionalmente restringidos.*	41
Figura II.14: *Ejemplos de alguno de los análogos de HA sintetizados reemplazando el aminociclitol natura por diferentes aminas cíclicas y acíclicas.*	41
Figura II.15: *Análogos con aminoalcoholes cíclicos como reemplazo del ciclitol natural.*	42
Figura II.16: *Análogos con variaciones estructurales sobre el aminociclitol natural.*	44
Figura II.17: *Resumen de la relación estructura actividad.*	45
Figura II.18: *Análogos más importantes sintetizados por el grupo de Pfizer.*	46
Figura II.19: *Estructura de algunos productos de dihidroxilación de la TDO.*	56
Figura II.20: *Elementos de asimetría que permiten regio, enantio y diasterocontrol.*	57
Figura II.21: *Reactividad de dienodioles derivados de halobenceno.*	58
Figura III.1: *Análogo de higromicina A sintetizado por Pfizer; compuesto líder.*	66
Figura III.2: *Estructura general de la primera serie de análogos.*	67
Figura III.3: *Estructura general de los análogos de higromicina A a sintetizar.*	67
Figura III.4: *Estructura de los aminociclitoles y azidoinositoles a sintetizar.*	68
Figura III.5: *Estructura de los residuos aromáticos a sintetizar.*	68
Figura IV.1: *Análisis retrosintético propuesto para la síntesis de los análogos de HA.*	70
Figura IV.2: *Análisis retrosintético propuesto para la síntesis de los residuos aromáticos.*	71
Figura IV.3: *Estrategia global para la síntesis de los diferentes inositoles.*	71
Figura V.1: *Estructura general de la primera serie de análogos.*	75
Figura V.2: *Estructura general de los análogos simétricos propuestos.*	77
Figura V.3: *Estructura general de los análogos que contienen un alquino terminal.*	80
Figura V.4: *Análisis retrosintético propuesto para la síntesis del aminociclitol natural.*	85
Figura V.5: *Experimento de HMBC realizado sobre el compuesto **57b**.*	96
Figura V.6: *Determinación de la estereoquímica de la hidroxicetona **56**.*	97

Figura V.7. *Realces en experimentos nOe sobre hidroxicetona **62** y diagrama ORTEP.*	99
Figura V.8. *Constantes de acoplamiento del compuesto **65**.*	101
Figura V.9: *1D-NOESY del compuesto **65**: se irradia CH_3 endo (azul), y realzan los protones mostrados en violeta.*	101
Figura V.10: *Constantes de acoplamiento y diagrama ORTEP del compuesto **66**.*	102
Figura V.11: *Diagrama ORTEP del compuesto **68**.*	104
Figura V.12: *Comparación del espectro de ^1H RMN reportado por el grupo de Shashidhar (superior) y el obtenido por nuestro grupo (inferior).*	106
Figura V.13: *Análisis de la estructura del aminociclitol natural.*	107
Figura V.14: *Estructura de los aminociclitoles y azidoinositoles a sintetizar.*	109
Figura V.15: *Aminociclitoles y azidoinositoles sintetizados.*	118
Figura V.16: *Estructura de los residuos aromáticos a sintetizar.*	119
Figura V.17: *Análisis retrosintético propuesto para la síntesis del residuo aromático **110**.*	119
Figura V.18: *Rango de valores de $^3J_{C-H}$ cis y trans.*	122
Figura V.19: *Análisis retrosintético planteado para la obtención del alquino **111**.*	123
Figura V.20: *Estructura de los cuatro alquinos a sintetizar.*	123
Figura V.21: *Experimentos 1D-NOESY realizados sobre el aldehído **137**.*	129
Figura V.22: *Numeración asignada para el análisis de $^3J_{C-H}$ y 1D-NOESY sobre los intermedios de la ruta sintética de **111**.*	132
Figura V.23: *Estructura general de los análogos de higromicina A a sintetizar.*	134
Figura V.24: *Estructura de los análogos amídicos sintetizados, y rendimientos de las reacciones de amidación y de Zemplén para la obtención de cada uno.*	135
Figura V.25: *Estructura de los análogos triazólicos sintetizados, y rendimientos de las reacciones de cicloadición y de Zemplén para la obtención de cada uno.*	138
Figura V.26: *Placa de 96 posillos con el ensayo colorimétrico de MTT (izquierda). Reducción enzimática de MTT a formazán (derecha).*	142
Figura V.27: *Efecto de los compuestos en la viabilidad de linfocitos esplénicos de ratón.*	143
Figura V.28: *Reducción de rasazurina a resorufina en células viables.*	143
Figura V.29. *Efecto de los compuestos en la proliferación de linfocitos esplénicos de ratón.*	144
Figura VI.1: *Estructura general de los compuestos polihidroxilados sintetizados.*	150
Figura VI.2: *Aminociclitoles y azidoinositoles sintetizados.*	150
Figura VI.3: *Resumen de la síntesis de los residuos aromáticos.*	151
Figura VI.4: *Análogos amídicos sintetizados.*	151
Figura VI.5: *Análogos triazólicos sintetizados.*	152

Índice de Esquemas.

Esquema II.1: *Ruta biosintética propuesta para la síntesis de las 3 subunidades componentes de la HA.*	15
Esquema II.2: *Ensamblaje de las 3 subunidades constituyentes de la HA.*	17
Esquema II.3: *Síntesis total de HA realizada por el grupo de Ogawa en 1989.*	25
Esquema II.4: *Síntesis total de C2''-epi-HA realizada por el grupo de Trost en 2001.*	28
Esquema II.5: *Desracemización de conduritol B tetracarbonato: DYKAT.*	29
Esquema II.6: *Resumen de la síntesis total de HA planteada por el grupo de Donohoe.*	30
Esquema II.7: *Síntesis formal de HA planteada por el grupo de Yan en 2012.*	32
Esquema II.8: *Estrategia de glicosidación planteada por el grupo de Xu en 2017.*	33
Esquema II.9: *Obtención de diferentes subunidades a partir de HA.*	34
Esquema II.10: *Síntesis de análogos de HA con variaciones en la posición 2'.*	35
Esquema II.11: *Reacción general de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos.*	51
Esquema II.12: *Mecanismo general propuesto para la reacción CuAAC.*	52
Esquema II.13: *Síntesis quimioenzimática de productos naturales a partir de arenos monosustituidos.*	54
Esquema II.14: *Metabolito de dihidroxilación enzimática de tolueno, y derivatización para determinar la estereoquímica relativa de los hidroxilos.*	55
Esquema II.15: *Asignación de estereoquímica absoluta en el producto de la dihidroxilación enzimática del tolueno.*	55
Esquema V.1: *Síntesis de los azidoconduritoles.*	76
Esquema V.2: *Reacción estudiada para determinar las condiciones adecuadas de reacción.*	78
Esquema V.3: *Análogos simétricos sintetizados.*	79
Esquema V.4: *Reacción general y productos "mono-click" obtenidos.*	81
Esquema V.5: *Obtención de los análogos asimétricos conteniendo dos conduritoles diferentes.*	82
Esquema V.6: *Reacción general de desprotección del grupo isopropilideno.*	83
Esquema V.7: *Introducción de la función metilenodioxo sobre dienodiol **1**.*	86
Esquema V.8: *Introducción del metilenodioxo sobre dienodiol **1** en condiciones ácidas.*	86
Esquema V.9: *Bencilación y desprotección del acetónido.*	87
Esquema V.10: *Introducción de la función metilenodioxo sobre diol **34**.*	88
Esquema V.11: *Reacción de transacetalización sobre acetónido **33**.*	90
Esquema V.12: *Funcionalización de la bromoolefina en **35**.*	93
Esquema V.13: *Dihidroxilación de la bromoolefina en **35** con RuO_4*	94
Esquema V.14: *Propuesta de mecanismo para la formación del producto **53**.*	95
Esquema V.15: *Intentos de funcionalización de la bromo-olefina sobre **6** y **59**.*	96
Esquema V.16: *Funcionalización de la bromoolefina sobre epóxido **3**.*	98
Esquema V.17: *Acetilación del diol **63** y apertura del epóxido.*	100
Esquema V.18: *Predicción de la regioquímica de apertura del epóxido **63**.*	102
Esquema V.19: *Secuencia dihidroxilación/reducción sobre azidoalcohol **6**.*	103

Esquema V.20: *Intercambio de acetal e hidrogenación sobre sustrato modelo **66**.*	104
Esquema V.21: *Obtención del aminociclitol presente en el producto natural.*	106
Esquema V.22. *Resumen de la síntesis del aminociclitol presente en la higromicina A.*	107
Esquema V.23. *Síntesis del enantiómero del aminociclitol presente en la higromicina A.*	108
Esquema V.24. *Ensayos realizados para la ciclación del compuesto **79**.*	108
Esquema V.25: *Síntesis del aminociclitol **81** y del azidoinositol **86**.*	110
Esquema V.26: *Reacción principal de reducción del compuesto **86** a **83**.*	110
Esquema V.27: *Reducción del compuesto **67** a **82**.*	111
Esquema V.28: *Intentos de obtención del azidotriol conteniendo metilenodioxo sobre el sustrato modelo **66**.*	112
Esquema V.29: *Introducción del grupo protector PMB sobre compuesto **66**.*	113
Esquema V.30: *Intercambio del acetónido por el grupo metilenodioxo sobre la azida **96**.*	114
Esquema V.31: *Desprotección de los grupos PMB sobre **97**.*	115
Esquema V.32: *Síntesis del azidoinositol **84** protegido con acetatos.*	116
Esquema V.33: *Síntesis del azidoinositol **85** protegido con acetatos (**109**).*	116
Esquema V.34: *Resumen de las síntesis de los diferentes aminociclitoles y azidoinositoles.*	117
Esquema V.35: *Monoalilación selectiva del catecol **112**.*	120
Esquema V.36: *Síntesis del iluro de fósforo **113**.*	121
Esquema V.37: *Síntesis del residuo aromático **110**.*	121
Esquema V.38: *Síntesis del alquino **122**.*	124
Esquema V.39: *Reacciones ensayadas para sintetizar el alquino **123**.*	125
Esquema V.40: *Síntesis del alquino **123**.*	126
Esquema V.41: *Condiciones ensayadas para la reacción de adición o condensación aldólica sobre el aldehído **126**.*	127
Esquema V.42: *Síntesis del alquino **124**.*	129
Esquema V.43: *Reacción aldólica sobre p-monoalil **114**.*	130
Esquema V.44: *Reacción aldólica sobre derivado del 3,4-dihidroxibenzaldehído.*	130
Esquema V.45: *Desprotección del grupo MOM y primer paso de reacción de Corey-Fuchs sobre derivado de 3,4-dihidroxibenzaldehido.*	131
Esquema V.46: *Obtención del alquino **111**.*	132
Esquema V.47: *Síntesis de los análogos amídicos.*	134
Esquema V.48: *Ensayos de cicloadición entre azidoinositol y alquino.*	136
Esquema V.49: *Acetilación del azidoinositol **67**.*	137
Esquema V.50: *Reacción general para la síntesis de los análogos triazólicos.*	138
Esquema V.51: *Resumen de la síntesis global de los análogos amídicos.*	139
Esquema V.52: *Resumen de la síntesis global de los análogos triazólicos.*	140

Índice de Tablas.

Tabla II.1: *Resumen de las síntesis totales de HA.*	23
Tabla II.2: *Resumen de las síntesis de la unidad de aminociclitol presente en la HA.*	24
Tabla II.3: *Análogos sintetizados variando sustituyente en posición 2', y resultados de actividad biológica in vitro.*	36
Tabla II.4: *Actividad biológica de análogos con el azúcar estructuralmente modificado.*	37
Tabla II.5: *Estructura y actividad biológica de análogos con el reemplazo de la unidad furanósica por diferentes grupos alquílicos.*	38
Tabla II.6: *Actividad biológica de análogos con el reemplazo de la unidad ciclitólica por diferentes aminoalcoholes cíclicos.*	43
Tabla II.7: *Actividad biológica de análogos obtenidos modificando la unidad aminociclitólica natural.*	45
Tabla II.8: *Serie de análogos fluorados de HA.*	46
Tabla II.9: *Comparación de la actividad del compuesto **61e-R** con linezolid.*	47
Tabla II.10: *Compuestos de la última serie de análogos que presentaron mejor actividad antimicrobiana.*	48
Tabla V.1. *Optimización de las condiciones de cicloadición para la obtención de productos "doble click", dímero simétricos.*	78
Tabla V.2. *Desprotección de los acetónidos de los compuestos **9**-**18**.*	83
Tabla V.3. *Formación del dioxolano sobre dienodiol **1** en condiciones ácidas.*	86
Tabla V.4. *Condiciones ensayadas para la desprotección del acetónido presente en **33**.*	88
Tabla V.5. *Introducción del metilenodioxo sobre diol **34**.*	89
Tabla V.6. *Introducción del grupo metilenodioxo en derivados de ciclohexadienodioles.*	91
Tabla V.7. *Condiciones ensayadas para la dihidroxilación con RuO_4 sobre compuesto **35**.*	94
Tabla V.8. *Condiciones ensayadas para la dihidroxilación con RuO_4 sobre epóxido **3**.*	98
Tabla V.9. *Comparación de datos de ^1H RMN del compuesto **62** con los descritos en la literatura.*	99
Tabla V.10. *Condiciones ensayadas para la dihidroxilación/reducción sobre epóxido **3**.*	100
Tabla V.11. *Condiciones ensayadas para la reacción de hidrogenación del compuesto **71**.*	105
Tabla V.12: *Condiciones ensayadas para la reducción del azidoinositol **86**.*	111
Tabla V.13: *Desprotección del acetónido sobre compuesto **96**.*	114
Tabla V.14: *Valores de $^3J_{C-H}$ y porcentajes de realces en 1D-NOESY de compuestos **121** y **110**.*	122
Tabla V.15: *Desplazamiento químico y constantes de acoplamiento C-H de **137**.*	128
Tabla V.16: *Valores de $^3J_{C-H}$ y porcentajes de realces en 1D-NOESY de compuesto **141**, **143** y **111**.*	132
Tabla V.17: *Condiciones de cicloadición ensayadas con el azidotriol **86**.*	136

Tabla V.18: *Condiciones de cicloadición ensayadas con el triacetato **150** para dar el triazol **151d**.*	137
Tabla V.19. *Resultados del screening antifúngico.*	141

Listado de abreviaturas

1D-NOESY	Nuclear Overhauser effect en una dimensión
18-c-6	Éter corona
δ	Desplazamiento químico
µg	microgramo
AAA	Alquilación alílica asimétrca
AAE	Acetoacetato de etilo
aa-tRNA	Aminoacil-ARN de transferencia
Ac_2O	Anhídrido acético
ACP	Proteína transportadora de acilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ADS	Ascorbato de sodio
ARN	Ácido ribonucleico
BnBr	Bromuro de bencilo
BOP	Hexafluorurofosfato de (benzotriazol-1-il-oxa)-tris(dimetilamino)-fosfonio
BuOH	Butanol
BzCl	Cloruro de benzoilo
c	Cuarteto
CAN	Nitrato cérico de amónio
Cat.	Catalizador
cc.	Concentrado
CIM	Concentración Inhibitoria Mínima
Conv.	Conversión
COSY	Correlation Spectroscopy
^{13}C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13.
CuAAC	Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre
Cuant.	Cuantitativo
d	Doblete
da	Doblete ancho
DCM	diclorometano
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de dobletes de dobletes
dddd	Doblete de doblete de doblete de dobletes
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
ddt	Doblete de dobletes de tripletes
DEAD	Azodicarboxilato de etilo
DECP	Dietilcianofosfonato: $(EtO)_2P(O)CN$
descomp.	Descomposición
DIAD	Diazodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	Diisopropiletilamina
Disolv.	Disolvente

DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMM	Dimetoximetano
DMP	2,2-Dimetoxipropano
DMSO	Dimetilsulfóxido
dNDP	Desoxinucleósido difosfato
dq	Doblete de cuartetos
dt	Doblete de tripletes
DYKAT	Transformación asimétrica cinética dinámica
ee	Exceso enantiomérico
Eq.	Equivalente
ESI-MS	Espectrometría de masa con ionización por electrospray
Et_3N	Trietilamina
Et_2O	Dietil éter
Et_3N	Trietilamina
FDA	Food and Drug Administration
FID	Detector de ionización por llama
FT-IR	Espectroscopia infraroja por transformada de Fourier
g	Gramo
GC	Cromatografía gaseosa
GC-MS	Cromatografía gaseosa acoplado a espectrometría de masas
h	Hora/s
HA	Higromicina A
Hex	Hexanos
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
^{1}H RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy
Hz	Hertz
ID	Inyección directa
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropilamiduro de litio
m	Multiplete
m-CPBA	Ácido *m*-cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
MeONa	Metóxido de sodio
mg	miligramos
MHA	Metoxihigromicina A
MHz	Megahertz
MIC	Concentración mínima inhibitoria
min.	Minutos
mmol	milimol
NR	No reacciona

MDR	Resistente a múltiples fármacos (Multidrug Resistant)
mL	mililitros
MOM	metoximetoxil
MOMCl	clorometilmetiléter
MP	Material de Partida
MS	Espectrometría de masas
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol
MW	Microondas
NBS	*N*-Bromosuccinimida
NMO	*N*-Óxido de *N*-metilmorfolina
nOe	Efecto nuclear Overhauser
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
p	Quinteto
PF	Punto de Fusión
Ph	Fenilo
Phe	Fenilalanina
PMB	*para*-metoxibencilo
PMP	*para*-metoxifenilo
ppm	Partes por millón
PT	Peptidil transferasa
p-TsOH	Ácido *p*-toluenosulfónico
Py	Piridina
q	cuarteto
RCM	Ciclación por metátesis
Recup. MP	Recuperación de material de partida
Rend.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
RuAAC	Cicloadición alquino-azida catalizada por rutenio
s	Singulete
sa	Singulete ancho
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular
t	Triplete
ta	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	Ioduro de tetrabutilamonio
TBS	*t*-butildimetilsililo
t-BuOH	*t*-Butanol
t-BuOK	*t*-Butóxido de potasio
td	Triplete de dobletes
TDO	Toluenodioxigenasa
Temp.	Temperatura
TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropiranil

TIPS	Triisoprotilsilil
TLC	Cromatografía en capa fina
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
tRNA	ARN de transferencia
Troc	2,2,2-tricloroetilcarbonato

Capítulo I.

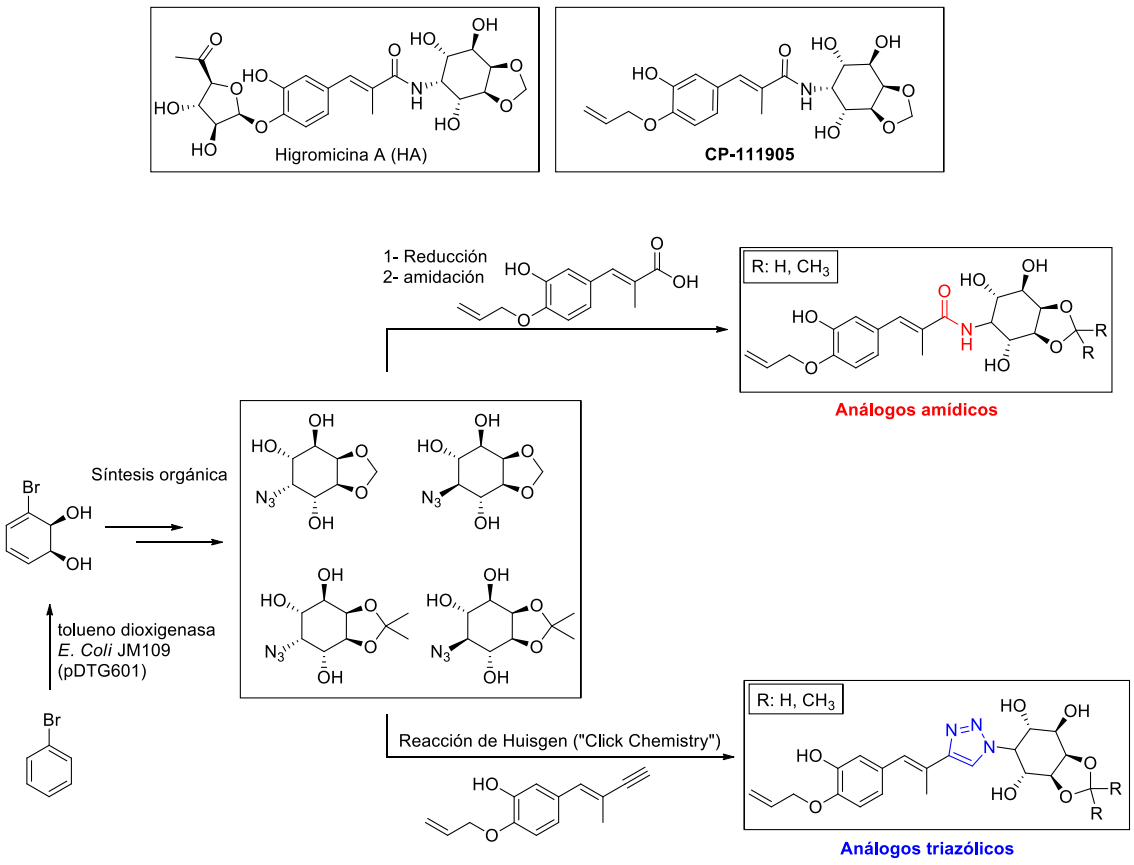
RESUMEN.

I.1- Resumen

Habiendo nacido en una época en donde los antibióticos están ampliamente disponibles y son de fácil acceso, es fácil asumir que antes de la introducción de los mismos a la clínica, cualquier persona con una infección eventualmente perecería por esa causa. Sin embargo, siempre ha habido sobrevivientes incluso de las infecciones más letales, gracias a la eficiencia de la respuesta del sistema inmune innato. De todas maneras, la tasa de mortalidad en la era pre-antibióticos era muchísimo más alta que hoy en día.

Sin embargo, la continua generación de resistencia bacteriana hace que hoy en día no se pueda dar por sentado el tratamiento de cualquier infección mediante el uso de agentes antimicrobianos. La emergente generación de resistencia a los principios activos disponibles se enfrenta mediante políticas de racionalización del uso de antibióticos y mediante la continua búsqueda de nuevos compuestos con actividad antimicrobiana.

En el presente trabajo, se describen los esfuerzos realizados para la síntesis de análogos simplificados del antibiótico higromicina A (HA). El mismo es un compuesto aislado a partir de *Streptomyces hygroscopicus*, y fue muy estudiado en la década del 90 debido a la excelente actividad que presenta *in vivo* frente al microorganismo responsable de la disentería porcina (*B. hyodysentereae*). Su estructura modular compuesta por tres subunidades lo hace un compuesto ideal para el estudio sistemático de la relación estructura-actividad. Es así que un grupo de la empresa Pfizer ha sintetizado diversos análogos, y uno de ellos en particular (CP-111906), que es un derivado de la molécula original, presentó la misma potencia que el antibiótico natural, pero tiene una complejidad estructural disminuida.



En la presente tesis doctoral nos propusimos sintetizar nuevos análogos de HA, aplicando reacciones contempladas dentro del concepto "*click chemistry*". Particularmente, se propuso sintetizar una serie de aminociclitoles y azidoinositoles a partir del bromociclohexadiendodiol enantioméricamente puro, obtenido a su vez a partir de una biotransformación de bromobenceno. Los aminociclitoles o azidoinositoles fueron posteriormente acoplados a los residuos aromáticos correspondientes, mediante un enlace amida o un anillo triazólico.

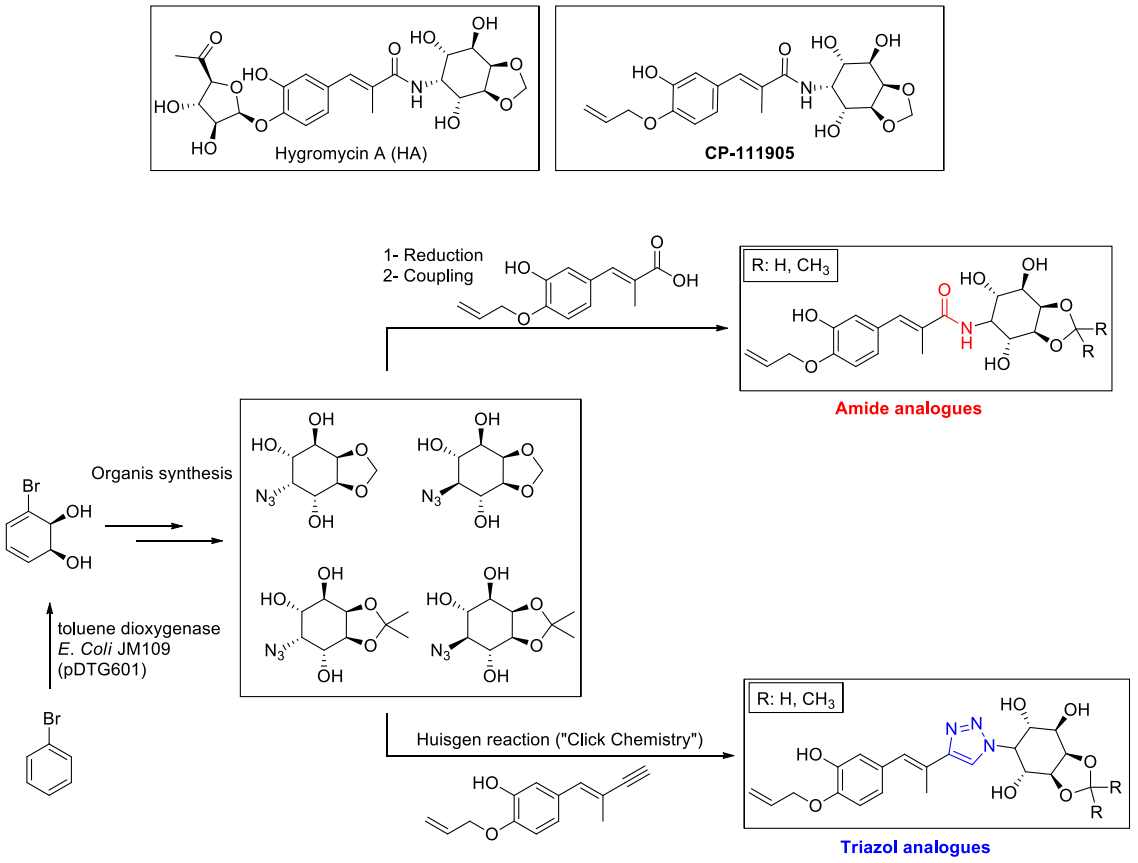
Con los análogos sintetizados se pretende evaluar los efectos del reemplazo bioisostérico amida-triazol, el efecto de sustituir el metilenodioxo por un isopropilidenodioxo, y el efecto de cambiar la configuración absoluta del carbono que soporta el grupo funcional nitrogenado. Ninguno de estos efectos ha sido estudiado previamente.

I.2- Abstract.

In an era were antibiotics are easily available, it is easy to assume that before they were introduced into the clinics, anyone with an infection would eventually succumb to its effect. However, due to the efficient response of our innate immune system, there have always been survivors even to the most lethal diseases. Nevertheless, mortality rate was considerably higher than nowadays.

The increasing bacterial resistance is making it increasingly difficult to take successful antibacterial treatment for granted. The resistance problem is being faced by antibiotic rationalization policies, as well as research on new antibacterial drugs.

The current thesis describes the endeavor made towards synthetizing a new class of hygromycin A (HA) simplified analogues. HA is an antibiotic compound first isolated in 1953 from a culture of *Streptomyces hygroscopicus*, that became relevant when it was demonstrated that it possesses excellent *in vivo* activity towards swine dysentery-responsible spirochete. Its structure arises from the bioassemble of three independent subunits, which makes HA an ideal compound for the systematic study of structure-activity relationship. In this sense, a Pfizer's group synthetized several HA analogues during the 90's and discovered that furanose moiety is not essential for preserving biological activity. Moreover, it was demonstrated that it could be replaced by an allylether group (CP-111906) retaining the parenteral compound potency with a diminished structure complexity.



The current doctoral dissertation chose CP-111905 as the lead compound, and aimed to synthetize new HA simplified analogues, making use of “click chemistry” reactions for designing the synthetic sequences. Specifically, several azido- and aminocyclitols were synthetized starting from enantiomerically pure bromocyclohexadienediol, which was obtained by bromobenzene biotransformation. The resulting cyclitols were then coupled with the corresponding aromatic subunit, rendering either triazol- or amide-analogues.

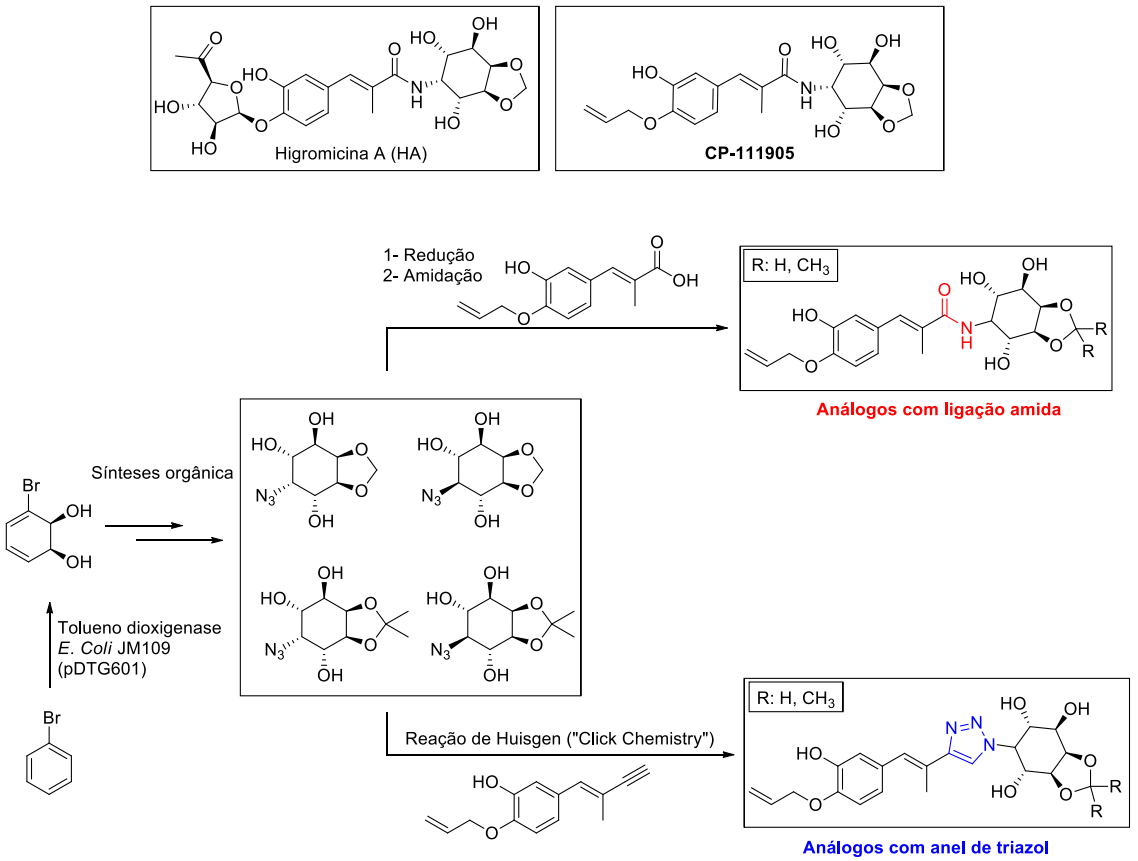
This new analogues pretend to examine the effect of: amide-triazol bioisosteric replacement, methylenedioxo-isopropylidenedioxo replacement, and the effect of modifying C2 absolute stereochemistry. None of these modifications has ever been assessed yet.

I.3- Resumo.

Sendo pessoas nascidas numa época onde as antibióticos estão amplamente disponíveis e são de simples aceso, é fácil assumir que antes da sua introdução na terapêutica, qualquer pessoa com uma infecção eventualmente morreria por essa causa. No entanto, sempre houveram sobreviventes inclusive das infecções mais letais, devido ao eficiente sistema autoimune inato. De qualquer maneira, a taxa de mortalidade na era pré-antibiótico era bem mais alta que hoje.

Porém, a continua geração de resistência bacteriana não garante o tratamento de qualquer infecção utilizando-se os antibióticos disponíveis. Os problemas da resistência bacteriana estão sendo enfrentados mediante políticas de racionalização do uso de antibióticos, e também mediante a continua pesquisa de novos moléculas com atividade antimicrobiana.

Na presente tese, descrevem-se os esforços realizados na síntese de análogos simplificados do antibiótico Higromicina A (HA), composto isolado do cultivo de *Streptomyces hygroscopicus*. Sua estrutura composta por três subunidades faz que este derivado seja ideal para o estudo sistemático de relação estruture atividade. Um grupo de pesquisa da Pfizer sintetizou muitos análogos deste antibiótico. Particularmente observou-se que o resíduo furanose pode ser substituído por um grupo alila (CP-111905). Este produto apresentou a mesma potência que o composto natural.



Nesta tese foi proposta a sínteses de novos análogos da HA, fazendo uso de reações contempladas dentro dos conceitos da “click chemistry”. Especificamente, foi proposto a síntese de uma série de aminociclitóis e azidoinositóis partindo de bromociclohexadienodiol enantiomericamente puro, obtido mediante biotransformação de bromobenzeno. Os aminociclitóis e azidoinositóis foram posteriormente acoplados aos resíduos aromáticos correspondentes formando uma ligação amida ou anel triazólico.

Com os análogos sintetizados, pretendeu-se avaliar os seguintes efeitos: troca bioisostérica amida-triazol, troca metilenodioxo-isopropilidenodioxo e troca da configuração absoluta do carbono ligado ao nitrogênio. Nenhum destes efeitos foram estudados previamente.

Capítulo II.

ANTECEDENTES.

II.1- Antibióticos y agentes antimicrobianos.

Los antibióticos son metabolitos microbianos, o análogos sintéticos inspirados en ellos, que inhiben el crecimiento y la supervivencia de microorganismos al ser tratados con dosis bajas de los mismos. La toxicidad selectiva frente a microorganismos y no frente al huésped es el concepto clave. Existen sustancias obtenidas mediante síntesis que son capaces de inhibir o matar microorganismos, pero que no están estructuralmente relacionados a productos naturales. Estos compuestos son denominados como agentes antimicrobianos, y se reserva el término antibiótico exclusivamente para aquellos compuestos que son metabolitos microbianos o análogos sintéticos de los mismos.[1]

El primer agente antimicrobiano verdaderamente efectivo data de mediados de la década del 30 (sulfonamidas), sin embargo los primeros antibióticos comenzaron a utilizarse en la década del 40 (las penicilinas)[1] a raíz de del descubrimiento de la bencilpenicilina realizado por Alexander Fleming en 1929.[2] Esto permitió el control efectivo de infecciones causadas por bacterias patogénicas Gram positivas como por ejemplo *Staphylococcus* o *Streptococcus*. Por otro lado, el aislamiento de la estreptomicina en 1943[3] facilitó el control de *Mycobacterium tuberculosis* por primera vez en la historia. Estos hallazgos propulsaron la llamada "era dorada" de los antibióticos.[4,5]

Sin embargo, el uso indiscriminado de agentes antimicrobianos para el control de infecciones humanas y animales, así como su uso extendido en la agricultura, ha creado condiciones sin precedentes para la movilización de elementos de resistencia entre poblaciones bacterianas. Estamos entrando ahora en la llamada "era de la resistencia".[4] Lamentablemente, se ha encontrado resistencia a casi todos los antibióticos desarrollados poco tiempo después de estar presentes en el mercado (Figura II.1).[6] Actualmente, el control de infecciones bacterianas mediante el uso de antibióticos ya no se puede dar por sentado.[4,7] En el año 2014, la OMS realizó un reporte informando niveles alarmantes de bacterias resistentes en todo el mundo.[8] Esto conlleva el fracaso en el tratamiento de infecciones utilizando varios de los antibióticos disponibles.[9]

Hoy en día son comunes los microorganismos resistentes a múltiples antibióticos (MDR-multidrug resistant), que son consideradas MDR por ser resistentes a uno o más antibióticos de al menos tres familias diferentes.[10] En particular, el Dr. Louis B. Rice señaló que se debe prestar especial atención a un cierto grupo de bacterias a las que denominó ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumanii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter sp.*) ya que son los microorganismos que causan la mayoría de las infecciones en los hospitales, y "escapan" a los efectos de los antibióticos.[11,12]

La crisis de la resistencia a antibióticos se ha atribuido principalmente a dos factores: el abuso de este tipo de fármacos, y la falta de desarrollo de nuevos principios activos por parte de la industria farmacéutica. Para dicha industria, la investigación en el área de antibióticos resulta muy poco atractiva, ya que las exigencias regulatorias son elevadas, y además el rédito económico de estos fármacos es bajo (sobre todo si se compara con

el rédito económico que se consigue desarrollando un fármaco utilizado para tratar enfermedades crónicas). [1,6,13]

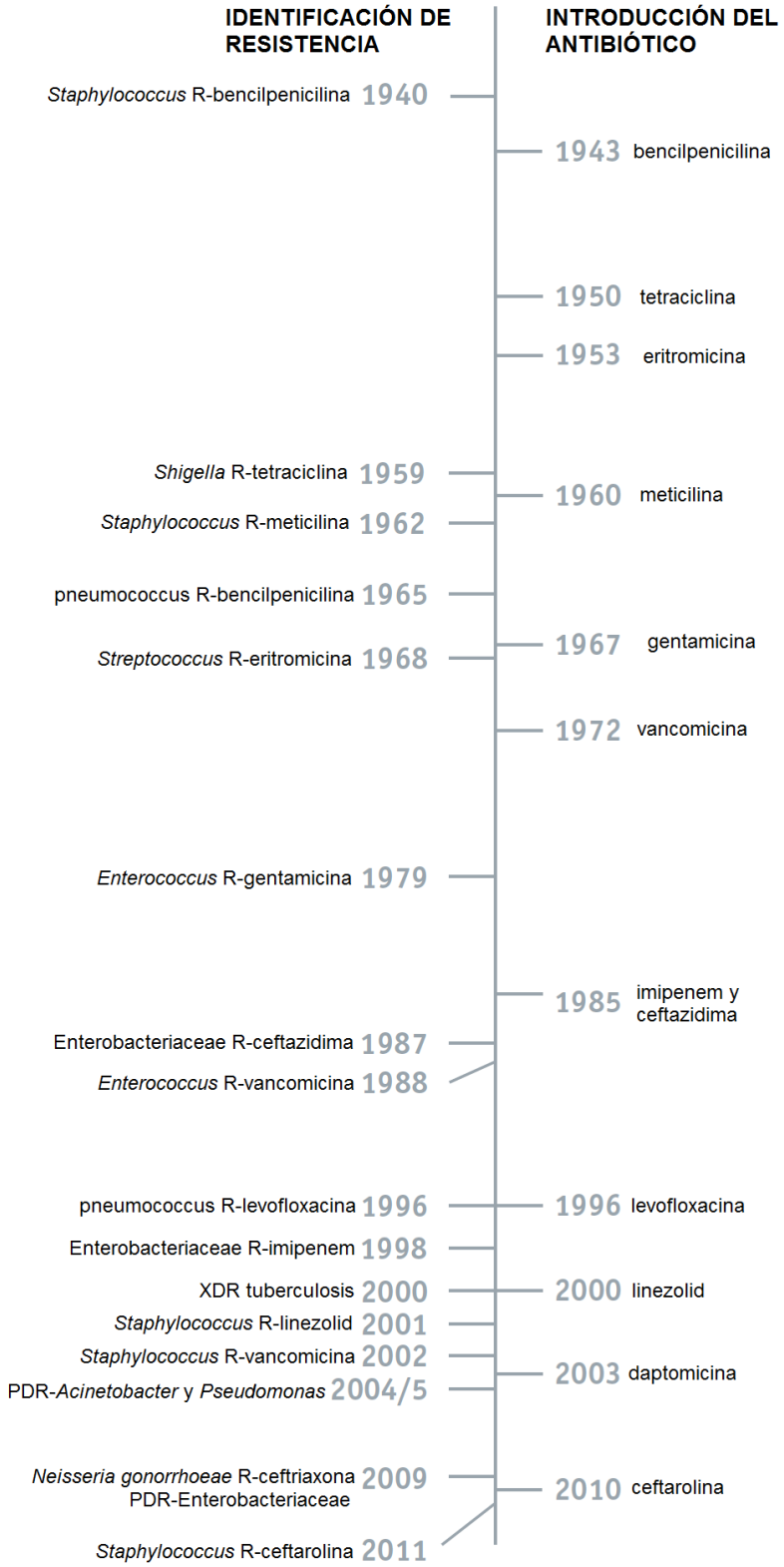


Figura II.1: *Línea de tiempo del desarrollo de resistencia a antibióticos claves.* Imagen tomada de la página del centro de control y prevención de enfermedades de EEUU. Disponible en: http://www.cdc.gov/drugresistance/. Último acceso: mayo 2017.

Hasta hace poco tiempo, la emergente generación de resistencia a los principios activos disponibles se enfrentaba casi exclusivamente mediante políticas de racionalización del uso de antibióticos.[14] Más recientemente, se han planteado cambios en las legislaciones de varios países para sobrellevar las dificultades económicas asociadas a fármacos que curan enfermedades (y no aquellos que simplemente las controlan).[4] Por ejemplo, la ley GAIN (Generating Antibiotics Incentives Now) en Estados Unidos, busca extender la exclusividad de mercado para nuevos antibióticos, y hacer más ágil el proceso de aprobación de fármacos antimicrobianos, obligando a la FDA a priorizar el proceso de revisión de estos fármacos.[15] También se han propuesto recompensa económica a empresas que larguen al mercado nuevos agentes antimicrobianos exitosos, y se han incentivado programas de participación público-privado enfocados en el tratamiento de infecciones.[16] Un ejemplo de esto lo constituye el programa "New drugs for Bad Bugs" (ND4BB) en Europa, dentro de la Iniciativa para Medicinas Innovadoras (IMI). Este programa busca que se investigue en el desarrollo de moléculas que atiendan necesidades no satisfechas.[16]

II.1.1- Principales dianas terapéuticas de los agentes antimicrobianos.

La mayoría de los agentes antimicrobianos actúa principalmente mediante alguno de los siguientes mecanismos de acción[17] (Figura II.2): i) inhibición de la síntesis de la pared bacteriana; ii) inhibición de la síntesis de proteínas; iii) inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos; iv) acción sobre membrana extracelular de bacterias gram negativas o sobre la membrana citoplasmática.

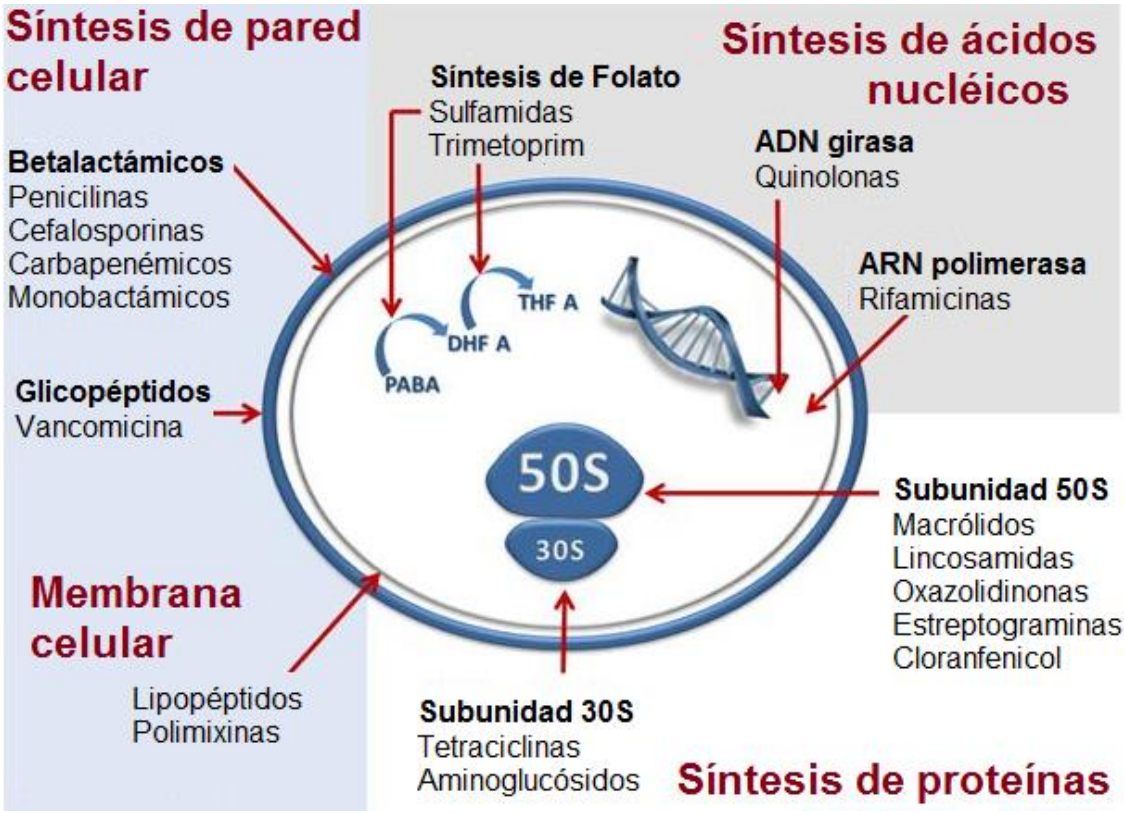


Figura II.2: *Principales mecanismos de acción de los agentes antimicrobianos.* La imagen fue tomada de internet, y posteriormente editada: http://www.upinhealth.com/antibiotic-classes-and-mechanisms-of-action/

La pared celular está presente en la inmensa mayoría de las bacterias, pero está ausente en las células eucariotas. Dentro de los fármacos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana encontramos la familia de los betalactámicos y los glicopéptidos. Los primeros actúan en el último paso de la síntesis del peptidoglicano, inhibiendo las reacciones de transpeptidación, mientras que los glicopeptidos, como por ejemplo la vancomicina, bloquean principalmente la reacción de transglucosilación.[17] Todos estos fármacos afectan la organización estructural de la pared celular.[18]

La síntesis de proteínas puede ser bloqueada por una amplia variedad de compuestos estructuralmente muy diversos, en diferentes etapas del proceso. Es así que puede verse afectada la etapa de iniciación (oxazolidinonas, aminoglucósidos), la fijación del aminoacil-tARN al ribosoma (tetraciclinas), o la etapa de elongación (lincosamidas, macrólidos, estreptograminas).[18] Los diferentes compuestos pueden actuar uniéndose a la subunidad ribosomal 30S o a la 50S (Figura II.2).

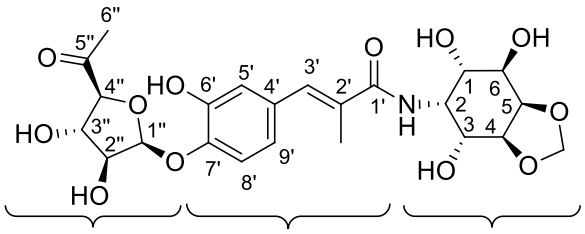
Dentro de los inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos, encontramos dos familias de antibióticos clínicamente relevantes que tienen como dianas específicas varias enzimas involucradas en la síntesis de ácidos nucleicos. Las rifamicinas inhiben la ARN polimerasa dependiente de ADN, mientras que las quinolonas interfieren en el proceso de enrollamiento/desenrollamiento del ADN (inhibiendo la ADN girasa o la topoisomerasa IV).[17] Por otro lado, las sulfamidas y el trimetoprim inhiben la síntesis del ácido fólico (son agentes antimicrobianos que bloquean las vías metabólicas de las bacterias), lo que en última instancia termina interfiriendo con la producción de nucleótidos (la timina particularmente).[17] Otros compuestos, sin embargo, pueden afectar directamente el ADN, como por ejemplo los nitroimidazoles o los nitrofuranos.[18]

Los lipopéptidos cíclicos son los principales derivados que afectan la membrana celular. Las polimixinas actúan específicamente en la membrana externa de las bacterias gram negativas, mientras que otros lipopolipéptidos como la daptomicina, actúa sobre la membrana citoplasmática en bacterias gram positivas.[17]

II.2- Higromicina A.

II.2.1- Generalidades.

La higromicina A (HA) es un antibiótico aislado por primera vez en 1953 a partir de cultivos de varias cepas de *Streptomyces hygroscopicus*, aisladas de suelos forestales de Indianápolis.[19,20] El antibiótico fue posteriormente aislado también de cepas de *S. noboritoensis*[21] y de *Corinebacterium equi*.[22] La estructura general de este metabolito secundario fue inicialmente asignada mediante estudios de degradación química (Figura II.3).[23-25] Se determinó que la HA presenta tres subunidades: una cetoaldosa (subunidad A), unida mediante un enlace glicosídico a un residuo cinamoílo central (subunidad B), y un aminociclitol (subunidad C), unido al residuo cinamoílo mediante una amida. Estudios posteriores utilizando experimentos de RMN permitieron determinar la configuración absoluta del carbono anomérico (β),[26] la estereoquímica de la olefina mediante experimentos de nOe,[27] y la configuración absoluta del aminociclitol mediante dicroísmo circular.[26,27] Asimismo, la estructura propuesta ha sido confirmada, ya que se han descrito dos síntesis totales del antibiótico.[28,29]



Higromicina A (**HA**)

Figura II.3: *Estructura y numeración de la higromicina A.*

Posteriormente, se ha aislado también de cultivos de *S. hygroscopicus* la metoxi-higromicina A (MHA, Figura II.4),[30] y un segundo antibiótico denominado higromicina B.[31] Este último corresponde a un antibiótico aminoglucósido, y no está estructuralmente relacionado a la HA (Figura II.4).

Otro antibiótico estructuralmente relacionado a la higromicina A fue aislado en 1985 a partir de un cultivo de *Streptomyces capreolus*. El mismo es un antibiótico aminonucleósido, denominado A201A,[32] y su estructura se asemeja parcialmente a la higromicina A y a la puromicina (otro antibiótico aislado de *Streptomyces alboniger*) (Figura II.4).

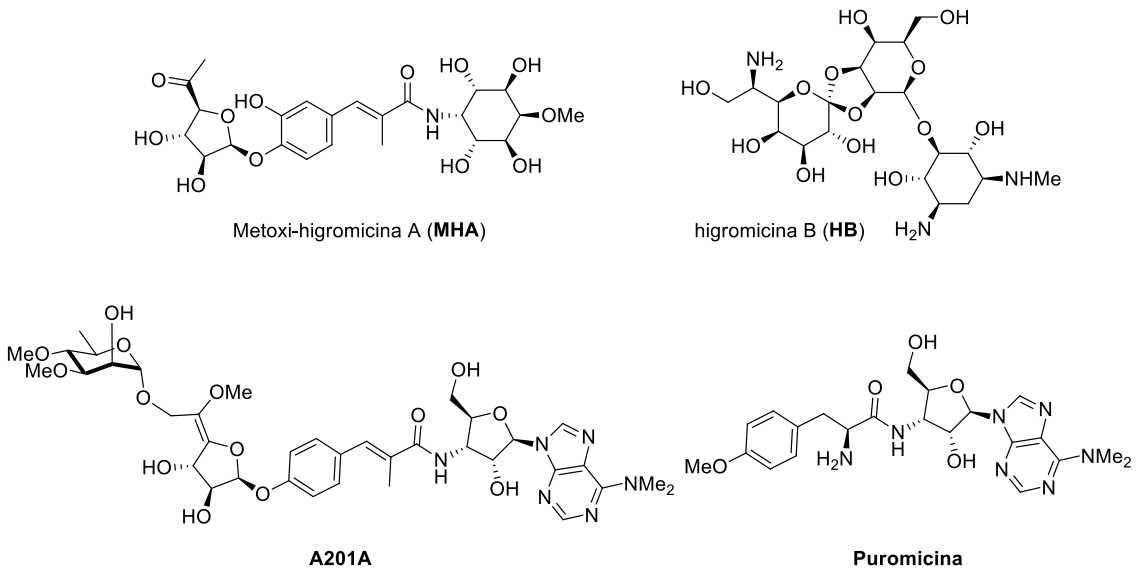


Figura II.4: *Estructura de otros antibióticos relacionados a la HA.*

La higromicina A es un antibiótico de amplio espectro,[20] y se demostró que presenta excelente actividad tanto *in vitro*[33] como *in vivo*[33,34] frente a *Brachyspira hyodysenteriae* (inicialmente llamada *Treponema hyodysenteriae*, luego *Serpulina hyodysenteriae* y finalmente en 1977 se le asignó el nombre actual[35]). *B. hyodysenteriae* es un espiroqueto causante de la disentería porcina, una enfermedad muco-hemorrágica grave que tiene consecuencias económicas importantes para la producción porcina en el mundo.[36] Como consecuencia de la interesante actividad que presenta la HA, en 1980 se realizaron los primeros estudios para determinar el mecanismo de acción del antibiótico, y se determinó que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas.[37] Se determinó también que presenta actividad inmunosupresora,[38] y a diferencia de la ciclosporina, no ejerce su efecto inhibiendo la producción de interleucina 2.

Se ha observado que la HA y la MHA presentan actividad herbicida,[39,40] y además ambas son capaces de inhibir la hemoaglutinación de eritrocitos producida por *E. coli* enterotóxicas.[30] Esta inhibición tiene lugar a concentraciones mucho menores que las necesarias para matar dichas bacterias.[41]

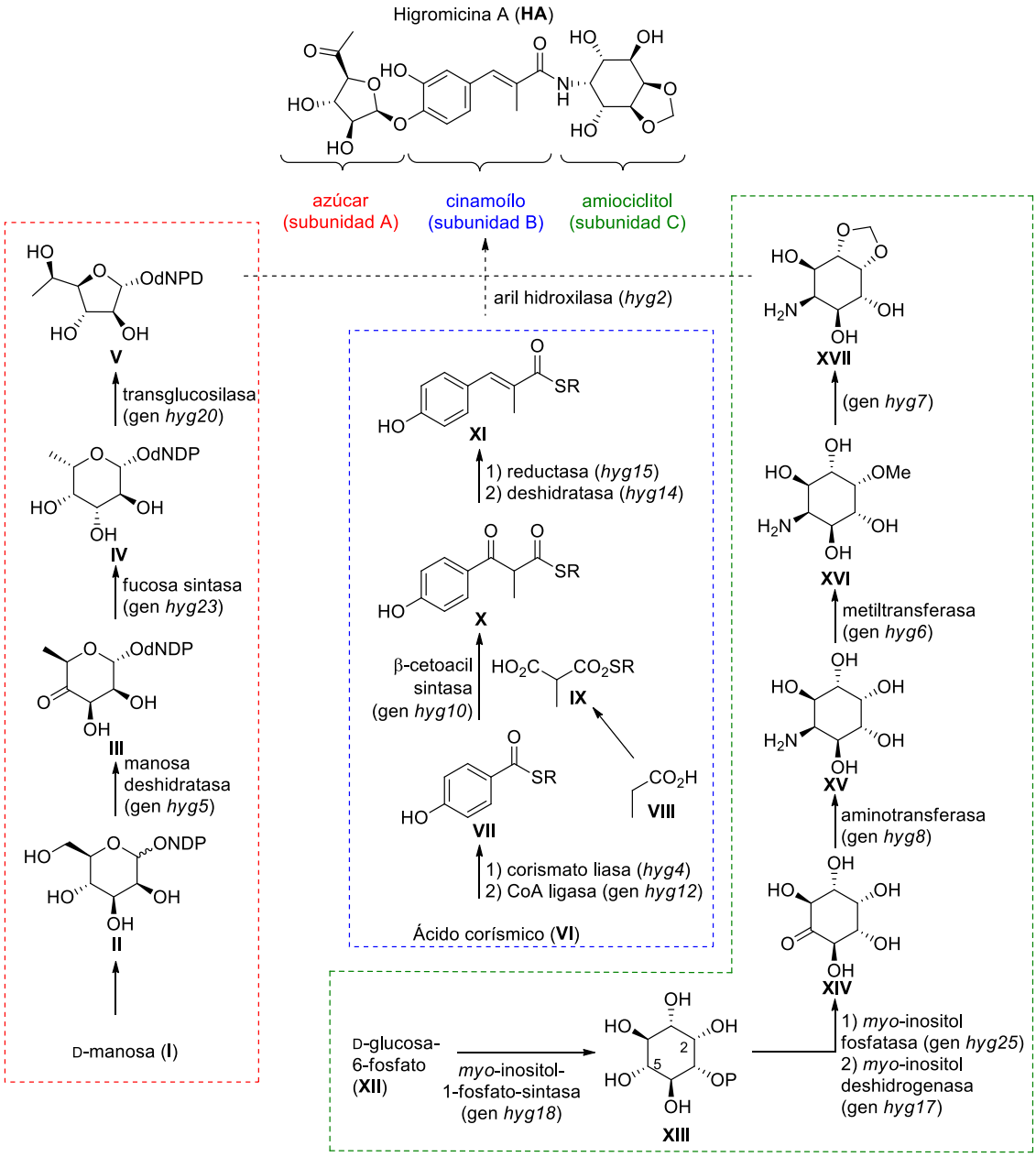
II.2.2- Biosíntesis.

La primera descripción respecto al estudio de la ruta biosintética que da lugar a la obtención del residuo de carbohidrato presente en la HA fue realizada en 1980, utilizando glucosa marcada con ^{14}C.[42] Posteriormente, en el año 2003, el grupo de Reynolds realizó un estudio exhaustivo de marcación con isótopos estables de carbono (^{13}C), y propuso una ruta biosintética para la síntesis de cada una de las subunidades.[43] Dicho grupo propuso que la HA es sintetizada mediante una ruta biosintética convergente: plantearon que cada subunidad se sintetiza independientemente, y el ensamblado final da lugar al antibiótico natural.

Este tipo de ruta biosintética podría permitir la síntesis de análogos de higromicina A mediante biotransformación, si se pudieran identificar y manipular los diferentes genes

responsables de la biosíntesis del antibiótico. Esto motivó al grupo de Reynolds a continuar estudiando la biosíntesis de la HA. Dichos estudios llevaron a que en 2006 se describiera la identificación del clúster de genes responsable de la biosíntesis del antibiótico por parte de *S. hygroscopicus* NRRL 2388.[44] El clúster de genes fue clonado, secuenciado y analizado. Estudios iniciales por homología con secuencias conocidas permitieron asignar una presunta función a cada una de las proteínas codificadas por los 29 marcos de lectura abiertos del clúster. Asimismo, se han desarrollado diversos mutantes en los que se suprimieron alguno de los genes del clúster, y estos estudios permitieron confirmar la función de varias de las proteínas expresadas por dichos genes.[44-47]

El Esquema II.1 ilustra la ruta biosintética propuesta para la síntesis de las tres subunidades componentes de la HA.



Esquema II.1: *Ruta biosintética propuesta para la síntesis de las 3 subunidades componentes de la HA.*

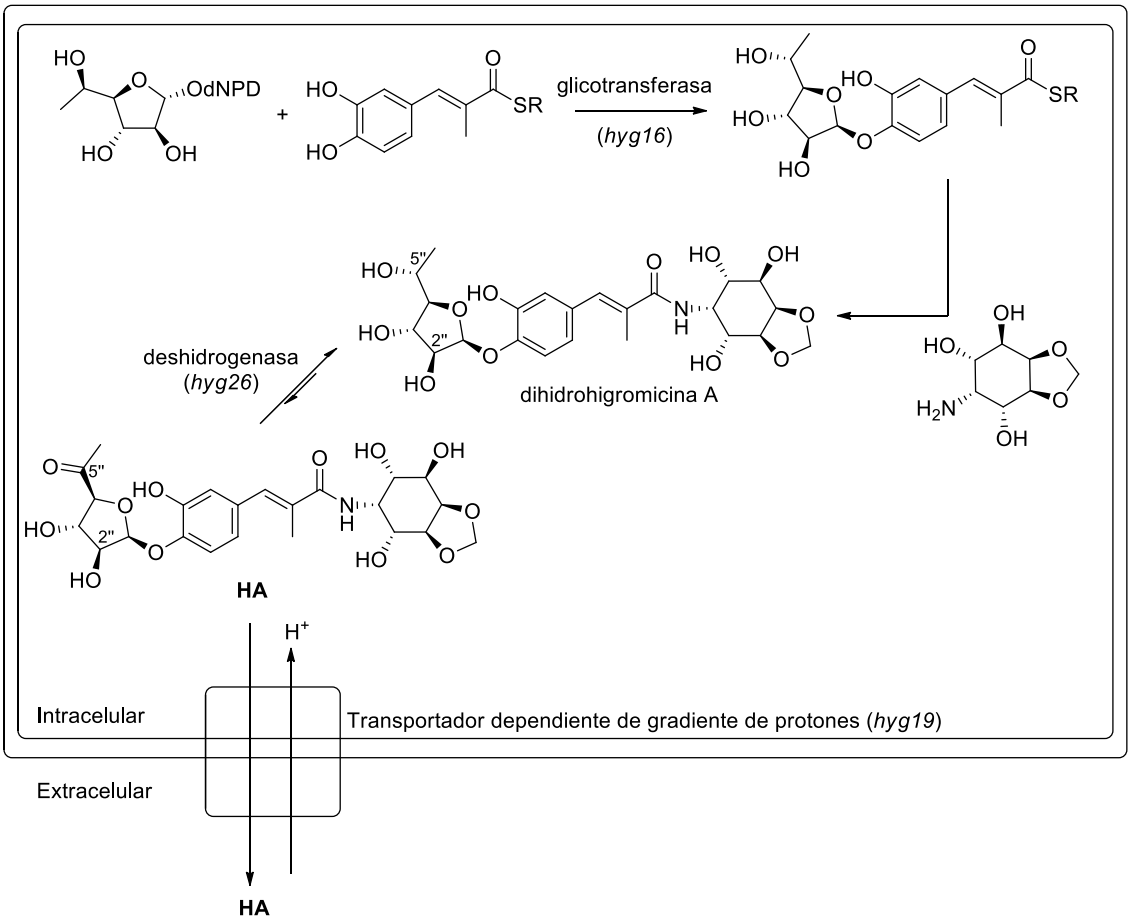
Los estudios de marcación con ^{13}C realizados determinaron que el residuo 6-desoxi-5-ceto-D-arabino-hexofuranosa (subunidad A) es sintetizado a partir de D-manosa (**I**).[43] La manosa activada con un nucleósido difosfato (**II**) es convertida en la 4-ceto-6-desoximanosa (**III**) por medio de una deshidratasa codificada por el gen *hyg5*. Posteriormente, la fucosa sintasa, producto de la expresión génica de *hyg23*, es la responsable de la epimerización de los carbonos 3 y 5, así como de la reducción del carbonilo por la cara α. La L-fucopiranosa activada (**IV**) es posteriormente convertida a la forma furanosa (**V**), presumiblemente por acción de una transglucosilasa, producto de la expresión génica de *hyg20*.[44]

El residuo cinamoílo central (subunidad B) es sintetizado a partir del ácido 4-hidroxibenzoico, que puede ser obtenido a partir del ácido corísmico (**VI**) por medio de la enzima corismato liasa (codificada por *hyg4*).[44] El ácido corísimico posiblemente derive de la ruta del ácido shikímico. El ácido 4-hidroxibenzoico es activado formando un tioéster (**VII**), ya sea con una coenzima A, o con una proteína transportadora de acilo (ACP). El producto de la expresión génica de *hyg12* corresponde presumiblemente a una CoA-ligasa, y los genes *hyg9* e *hyg13* corresponden a secuencias homólogas a ACP.

El producto de la expresión génica de *hyg10* corresponde a una β-cetoacil sintasa, que cataliza la reacción entre el ácido 4-hidroxibenzoico activado (**VII**) y el metilmalonil-CoA (**IX**) obtenido a partir de ácido propanoico (**VIII**). Posteriormente, la acción de una reductasa codificada por *hyg15*, y la de una deshidratasa codificada por *hyg14*, da lugar a la formación del α-metiltioéster α,β-insaturado (**XI**). Se propuso a su vez, que la hidroxilación del anillo aromático para generar el catecol es catalizada por el producto de la expresión génica de *hyg2*. No se ha podido determinar si esta hidroxilación ocurre sobre el ácido 4-hidroxibenzoico o sobre algún producto más avanzado de la ruta biosintética.

Los estudios de marcación con ^{13}C determinaron que el aminociclitol (subunidad C, **XVII**) es sintetizado a partir de la D-glucosa, y que el carbono del grupo metilenodioxo es transferido desde una metionina.[43] La glucosa 6-fosfato (**XII**) es convertida en *myo*-inositol 1-fosfato (**XIII**) por acción de la *myo*-inositol-1-fosfato sintasa codificada por el gen *hyg18*. Posteriormente, el fosfato es hidrolizado por el producto de la expresión génica de *hyg25*, la *myo*-inositol fosfatasa, y el *myo*-inositol es oxidado a nivel del carbono 5 por la *myo*-inositol deshidrogenasa (codificada por el gen *hyg17*). Posteriormente, una transaminasa producto de la expresión génica de *hyg8* es la responsable de introducir el grupo amino, y generar así la 2-*neo*-inosamina (**XV**). La misma es metilada en la posición 5 por acción de una metiltransferasa (*hyg6*), que transfiere el grupo metilo de la metionina al aminociclitol. El último paso en la síntesis de la unidad C es una ciclación oxidativa para generar el metilenodioxo (**XVII**). Esta es una reacción sin precedentes, que es catalizada por el producto de la expresión génica de *hyg7*.[47]

Una vez sintetizadas las tres subunidades, las mismas son ensambladas y el antibiótico es transportado al medio extracelular (Esquema II.2). Posiblemente, primero ocurre el ensamblaje del residuo aromático con el residuo furanósico por medio de una glicotransferasa codificada por el gen *hyg16*.[44] Posteriormente se acopla el aminociclitol, y se genera de esta manera la dihidrohigromicina A. El último paso de la ruta biosintética es la oxidación del hidroxilo ubicado en el carbono $C_{5''}$. Esta reacción es mediada por una deshidrogenasa, producto de la expresión génica de *hyg26*. Esta enzima ha sido sobreexpresada en *E. coli*, aislada, y se determinó que el equilibrio de la reacción de oxidación esta desplazado hacia la forma reducida de HA. Se presume que el transporte eficiente de la HA sintetizada al medio extracelular por medio de un transportador dependiente de gradiente de protones es lo que favorece la producción del antibiótico, y termina desplazando el equilibrio hacia la formación de HA. Dicho transportador esta codificado por el gen *hyg19*.[46]



Esquema II.2: *Ensamblaje de las 3 subunidades constituyentes de la HA.*

II.2.3- Mecanismo de acción.

Los primeros estudios para determinar el mecanismo de acción de la higromicina A fueron realizados por Guerrero y Modolell en 1980.[37] Determinaron que la HA es un inhibidor de la síntesis proteica, y observaron que no interfiere en el reconocimiento específico aminoacil-tARN (a diferencia de los aminoglucósidos, como por ejemplo

higromicina B[48,49]). Determinaron a su vez que interfiere en la etapa de elongación, inhibiendo específicamente la actividad peptidil transferasa (PT). Otros pasos de la elongación,[50] como la unión del aa-tARN al sitio A o la translocación del peptidil-tARN del sitio A al P no son inhibidos. Asimismo, observaron que presenta el mismo sitio de unión que el cloranfenicol (estructura en Figura II.4), pero la unión de la HA a la subunidad 50S ribosomal es incluso más fuerte que la del cloranfenicol.[37]

Estudios posteriores permitieron determinar que la HA interactúa con los residuos U2585 y U2506 (residuos pertenecientes al dominio V del ARN ribosomal 23S, importantes para la actividad peptidil transferasa[50]), ya que los protege de la marcación química.[51] Se determinó que los antibióticos macrólidos sustituidos en el carbono 5 de la lactona con un disacárido con micarosa (por ejemplo carbomicina y espiramicina, Figura II.5), que son inhibidores de la actividad PT,[52] tienen sitios de unión parcialmente superpuesto con el de la HA. Por otro lado, los macrólidos sustituídos en 5 con un monosacárido (por ejemplo eritromicina y claritromicina, Figura II.5), que si bien se unen al centro PT no impiden su actividad,[52] poseen sitios de unión diferentes, y por lo tanto pueden unirse al ribosoma al mismo tiempo.[51,52]

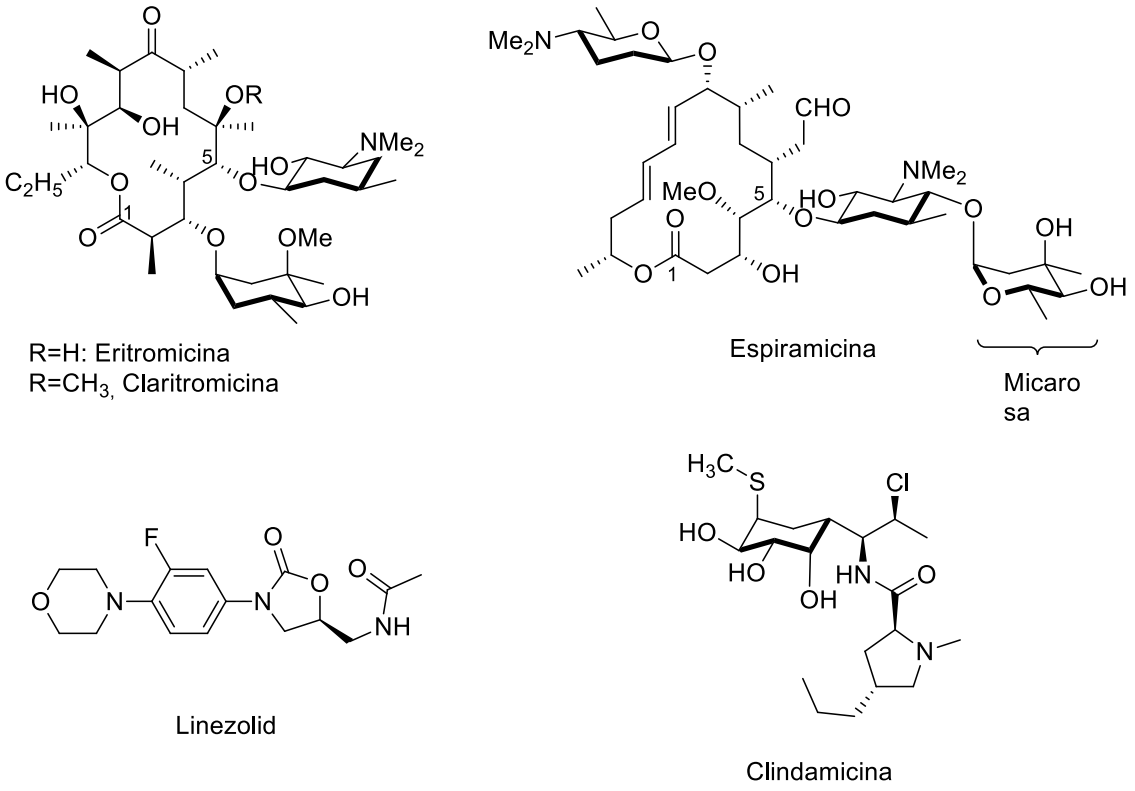


Figura II.5: *Estructura de algunos antibióticos que se unen a subunidad 50S.*

En 2015, dos grupos describieron independientemente el análisis de difracción de rayos X de subunidades ribosomales unidas a HA. Blanchard, Steitz, Wilson y colaboradores describieron la estructura del ribosoma 70S de *Thermus thermophilus* unido a HA, y también la del complejo 70S unido a HA, conteniendo además los sitios A, P y E ocupados por tARN.[53] A su vez, Gualerzi, Fucini y colaboradores describieron la estructura de la subunidad 50S de *Deinococcus radiodurans* con y sin higromicina A.[54] Estos estudios permitieron conocer en detalle las interacciones que tienen lugar entre la HA y el centro

PT, y junto con resultados de análisis bioquímicos permitieron determinar en detalle el mecanismo de acción del antibiótico. A su vez, con los datos obtenidos se pudo racionalizar evidencias experimentales respecto a mecanismos de resistencia, actividad de algunos análogos de HA y compatibilidad de unión con otros antibióticos conocidos.

Se pudo demostrar estructuralmente que la higromicina A se une al sitio A del ribosoma, particularmente al centro PT, y genera un cambio conformacional único.[54] La Figura II.6 muestra las principales interacciones entre la HA y el rARN 23S. Se pudo observar que la unión de la HA al centro PT genera cambios conformacionales en varios nucleótidos con papeles importantes en diferentes etapas de la elongación. Algunos de ellos son A2604, U2585 y U2506, que influyen por ejemplo en el posicionamiento correcto del tARN en el sitio A y P durante la formación del enlace peptídico, e influyen también en la etapa de translocación.[54]

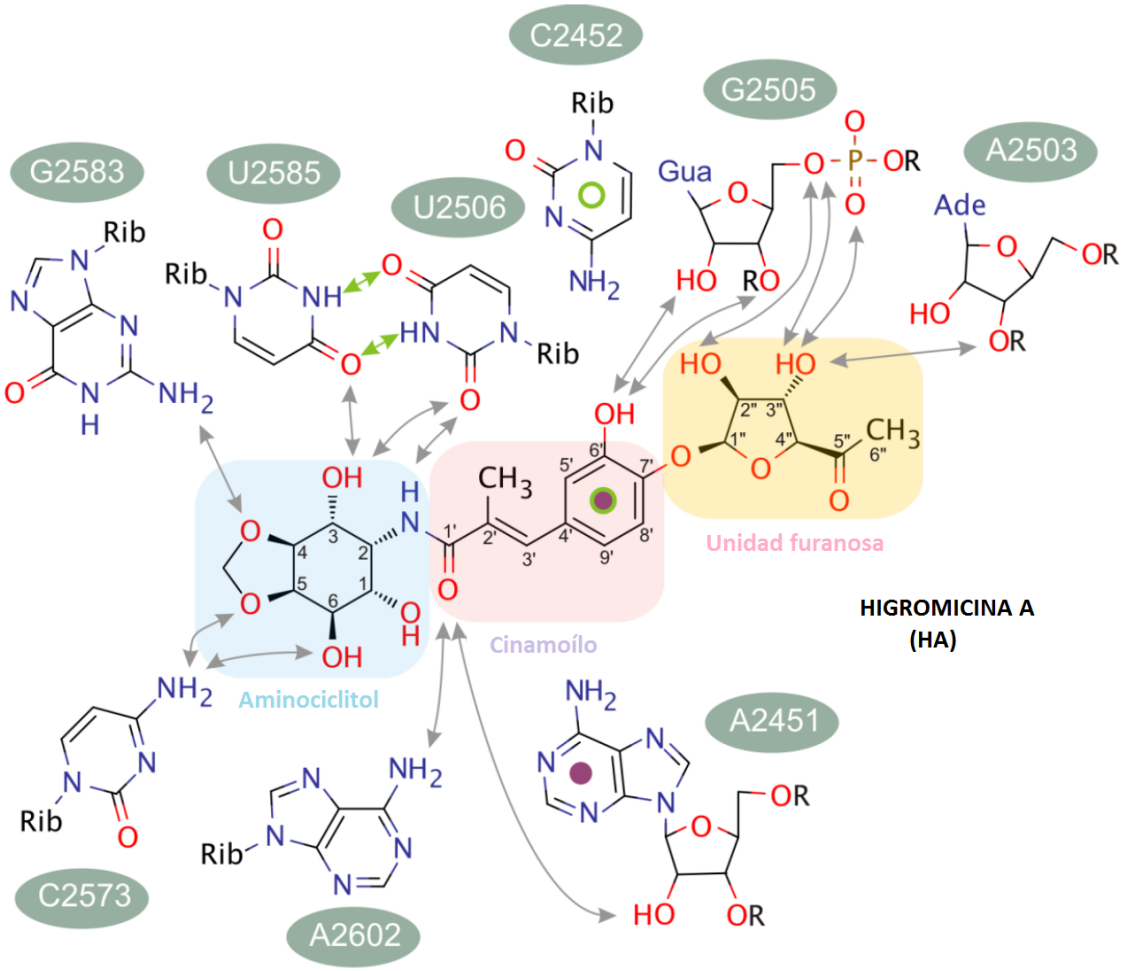


Figura II.6: *Principales interacciones entre HA y rARN 23S.* Figura tomada de *Nucleic Acid Res.* 2015, 43(20), 10015-10025.[54] Las flechas en gris indican potenciales enlaces de hidrógeno entre HA y rARN 23S. Las interacciones π-stacking están indicadas con un círculo verde y otro violeta.

El alineamiento de estructuras a nivel del centro PT de la subunidad 50S ribosomal con HA y la del centro PT con un aa-tARN en el sitio A, muestra que el residuo aminociclitólico de la HA se superpone con la ribosa del nucleótido A76 en el centro PT (Figura II.7).[54]

Además, el residuo aromático de la HA se superpone con el residuo aminoacilo unido al tARN en el extremo 3'. Por lo tanto, en presencia de HA se genera un impedimento estérico que no permite que se acomode bien el aminoacil-tARN en el sitio A, y causa por tanto una distorsión local en el brazo CCA-terminal del aa-tRNA, y se bloquea la actividad peptidil transferasa.[53]

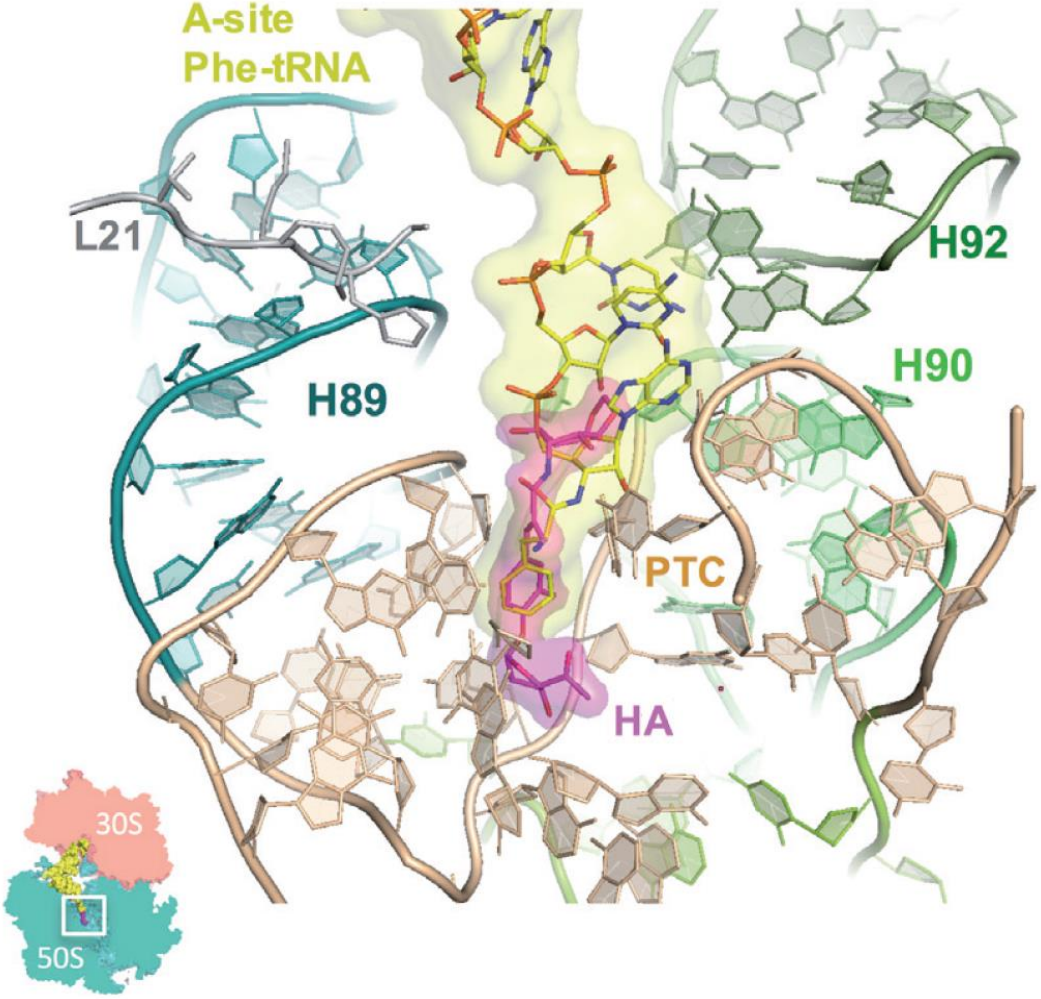


Figura II.7: *Alineamiento de estructuras de HA y Phe-tARN en centro PT.* Figura tomada de *Nucleic Acid Res.* 2015, 43(20), 10015-10025.[54] La estructura en amarillo corresponde al Phe-tARN, y la estructura en violeta a HA.

Basado en los estudios bioquímicos y estructurales, se propuso un mecanismo de acción para la inhibición de la etapa de elongación por parte de la HA (Figura II.8).[53] La HA no interfiere en la unión del iniciador fMet-tARN$_i^{met}$ al sitio P (A-B). A su vez, también permite la unión inicial del complejo ternario EF-Tu-GTP-aa-tARN al sitio A del ribosoma (C), pero no permite que el mismo alcance un estado completamente acomodado (D). En particular, la HA interfiere específicamente en la acomodación productiva de CCA-terminal del aa-tARN en el centro PT por impedimento estérico. Al no poder posicionarse correctamente el aa-tARN en el sitio A, el mismo queda oscilando en

estados parcialmente acomodados durante un período de tiempo extendido (D), y queda impedida la actividad peptidil transferasa.[53]

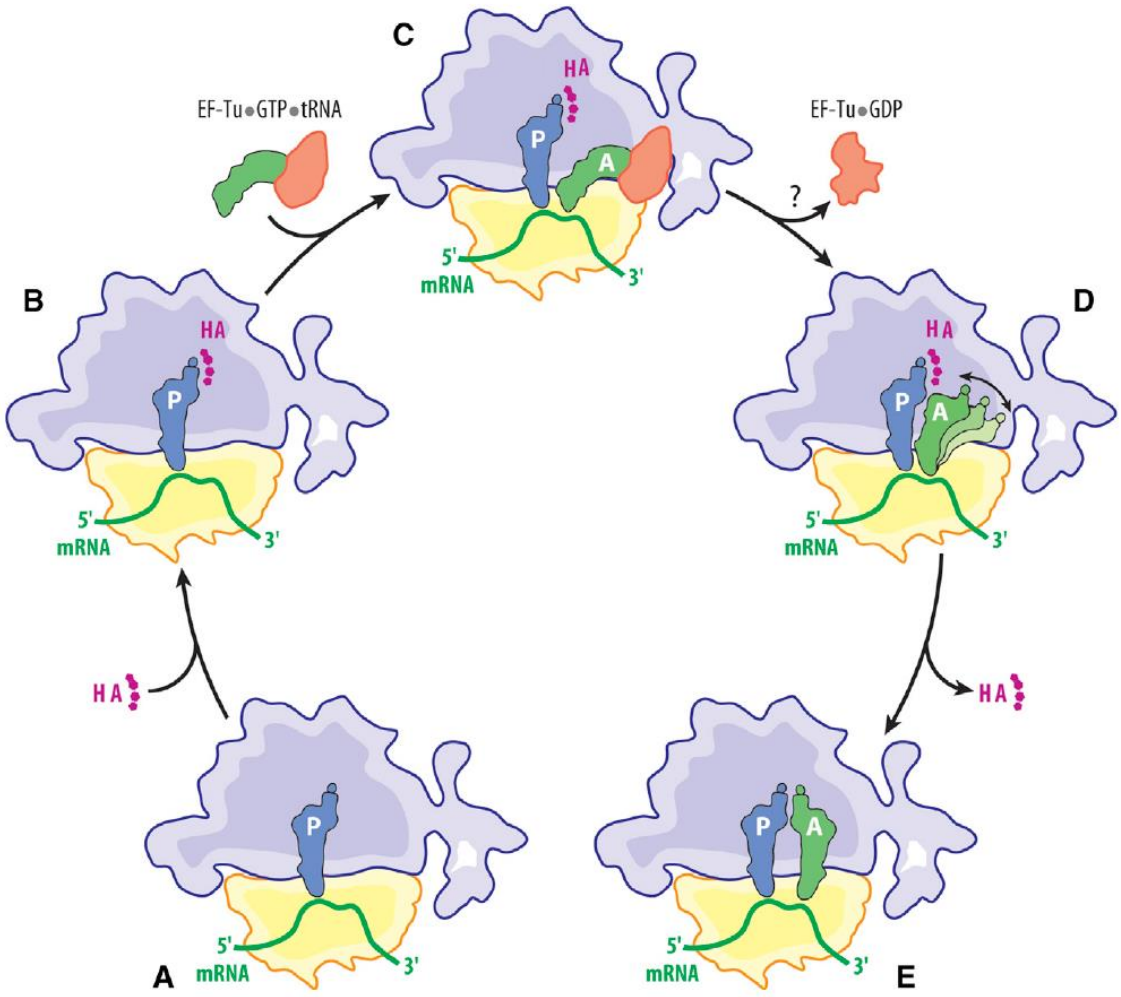


Figura II.8: *Diagrama esquemático del modo de acción del antibiótico HA.* Figura tomada de *Mol. Cell*, 2015, 58, 832-844.[53] En amarillo se muestra la subunidad ribosomal 30S, y en azul la 50S.

Se ha realizado también el alineamiento de estructuras de HA y otros antibióticos que se unen la regiones cercanas del centro PT en la subunidad 50S ribosomal.[53,54] Se observa que la HA tiene sitios de unión parcialmente superpuestos con clindamicina,[52,55,56] cloranfenicol,[56,57] linezolid[58] y con macrólidos conteniendo un disacárido con una unidad de micarosa en C_5, pero no con aquellos sustituidos en la misma posición con un monosacarido[52] (por ejemplo eritromicina) (estructuras en Figuras II.4 y II.5). De todas maneras, si bien tienen sitios de unión parcialmente superpuestos, los mecanismos por los cuales generan la acción antibiótica son diferentes.

II.2.4- Mecanismos de resistencia a higromicina A.

Los principales mecanismos de resistencia en las cepas de *S. hygroscopicus* productoras de HA son:[59]

a) El transporte del antibiótico al medio extracelular por bombas dependientes de gradiente de protones. Se han identificado dos genes que codifican para dichas proteínas: *hyg19* e *hyg28*.[46]

b) La fosforilación de $OH_{2''}$ del antibiótico. Esta reacción es catalizada por una fosfotransferasa, producto de la expresión génica de *hyg21*.[45] Se ha observado que la HA fosforilada pierde la actividad. El modelado molecular de la HA fosforilada, y la alineación con la estructura que adopta el antibiótico en el centro PT muestran que se genera una superposición entre el fosfato en $OH_{2''}$ y el residuo U2504 (Figura II.9-A).[53] Esto constituye una base estructural para baja actividad observada por parte de la HA fosforilada.

La HA no ha resultado ser activa frente a algunas bacterias gram negativas enterotóxicas (Por ejemplo *E. coli* y *Salmonela*). Se ha propuesto que el principal mecanismo de resistencia de dichos microorganismos lo constituye un sistema de expulsión AcrAB,[41] ampliamente distribuido en bacterias entéricas.

Por otro lado, el gen *Cfr* que codifica para una metiltransferasa que metila el nitrógeno en posición 8 de la base A2503, confiere resistencia a muchos inhibidores de la actividad PT (como por ejemplo cloranfenicol, clindamicina y linezolid).[60] Se ha demostrado también que dicho gen confiere resistencia a la HA. Asimismo, se ha provisto una base estructural para dicha resistencia modelando la *N*-metilación de A2503, y se observó superposición entre la unidad furanosa de la HA y dicho grupo metilo (Figura II.9-B).[53]

Como el cloranfenicol y la HA comparten el mismo sitio de unión, se estudió también la posible resistencia del cambio de base G2061A, que se sabe confiere resistencia al cloranfenicol.[61] El resultado obtenido fue que dicho cambio de bases no genera resistencia en HA, lo que indica que si bien ambos antibióticos se unen en la misma zona del centro PT, las interacciones específicas que cada uno tiene con rARN 23S son diferentes.[54]

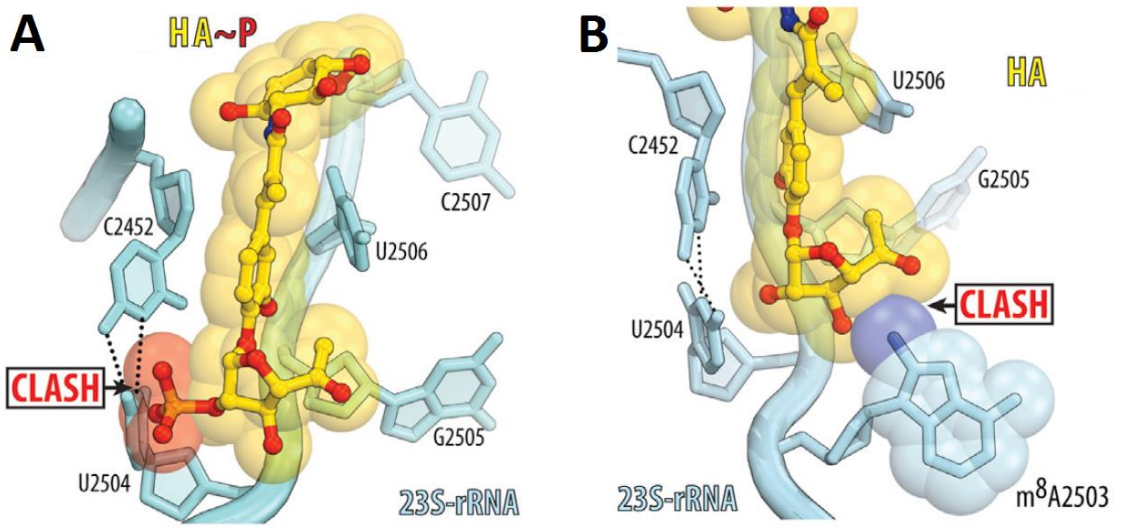


Figura II.9: *Resistencia a HA.* Figura tomada de *Mol. Cell*, 2015, 58, 832-844.[53] **A**-Alineamiento de la estructura modelada de la HA fosforilada en posición 2'' en el centro PT. **B**-Alineamiento de la estructura de la HA en el centro PT modelado con el nitrógeno de la base A2503 metilado.

II.2.5- Síntesis totales y formales de higromicina A.

La estructura particular de la HA, que la diferencia de otros antibióticos aminoglucósidos y aminonucleósidos, ha motivado a varios investigadores a realizar la síntesis de subunidades o la síntesis total del antibiótico. Se han descrito dos síntesis totales de HA, la primera de ellas por el grupo de Ogawa en 1989,[28,62] y la segunda por el grupo de Donohoe en 2009.[29] Asimismo, el grupo de Trost ha desarrollado la síntesis de C2''-epi-higromicina A en 2001.[63,64] Finalmente, en el año 2012, el grupo de Yan ha desarrollado una síntesis formal de HA,[65] proponiendo rutas sintéticas novedosas para la síntesis tanto del azúcar como del residuo ciclitólico. Todas las unidades fueron posteriormente ensambladas por medio de la estrategia desarrollada por Donohoe, obteniendo de esta manera la HA. La tabla II.1 resume los resultados de las síntesis formales y totales descritas.

Tabla II.1: *Resumen de las síntesis totales de HA.*

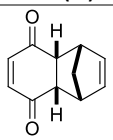
Año	Investigador responsable	N° de pasos totales	N° pasos de secuencia lineal más larga	Rend. global
1989[28,62]	Ogawa	39	22	0.5%
2001[63,64,a]	Trost	26	12[b] (16[c])	12%[b] (5%[c])
2009[29]	Donohoe	30	17	10%
2012[65]	Yan	22	11	10%

[a]Síntesis de C2''-epi-higromicina A; [b]considerando al (±)-tetraacetato de conduritol B como material de partida; [c]considerando a la benzoquinona como material de partida.

Uno de los mayores desafíos en la síntesis de HA, es la formación del enlace glicosídico 1,2-*cis* que une la unidad furanosa al residuo cinamoílo. Realizar este tipo de glicosilaciones de manera estereoselectiva, es uno de los principales retos en el área de síntesis de carbohidratos.[66] Además de las glicosilaciones desarrolladas en las síntesis totales de HA, se han descrito dos síntesis más de las subunidades A y B ensambladas,[67,68] proponiendo mejorar la estereoselectividad y rendimiento de la glicosidación.

El aminociclitol presente en la HA tiene una estructura única, muy diferente a la mayoría de los aminociclohexitoles presentes en antibióticos aminoglucósidos como la estreptomicina. Esto ha llevado a varios investigadores a sintetizar dicha unidad. Además de los trabajos que describen la síntesis total del antibiótico, el grupo de Shashidhar sintetizó en 2012 el aminociclitol a partir de *myo*-inositol,[69] y el grupo de Arjona planteó una síntesis formal del enantiómero del aminociclitol natural.[70] Los resultados de las síntesis de la unidad de aminociclitol se resumen en la Tabla II.2

Tabla II.2: *Resumen de las síntesis de la unidad de aminociclitol presente en la HA.*

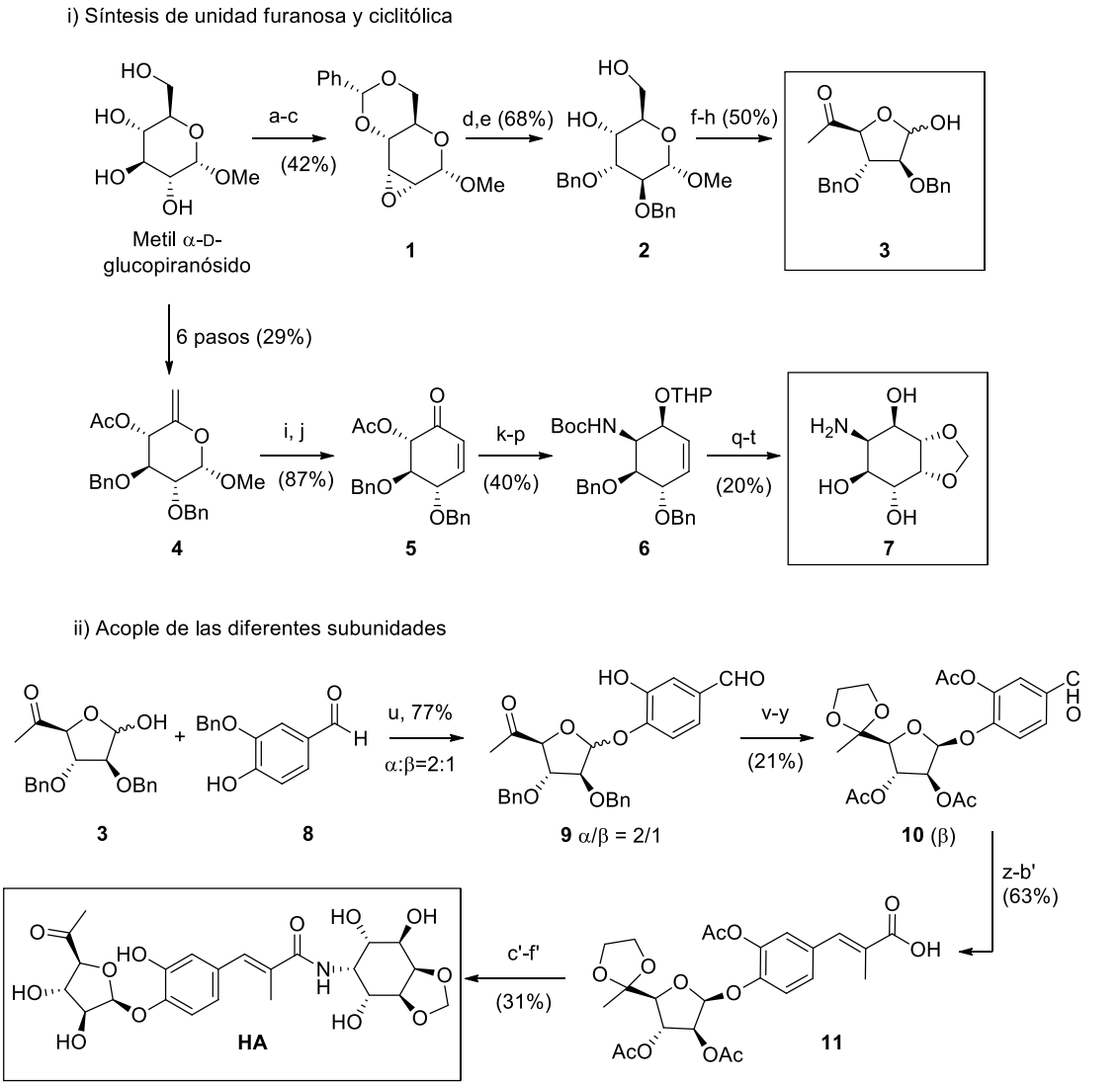
Año	Investigador	Material de partida	N° de pasos	Rend. global
1989[28,62]	Ogawa	Metil α-D-glicopiranósido	18	2%
2001[63,64]	Trost	Benzoquinona	13	10%
		Tetraacetato de (±)-conduritol B	10	23%
2005[71]	Donohoe		14	12%
2009[29]			15	20%
2012[69]	Shashidhar	*myo*-inositol	11	31%
2012[65]	Yan	Ác. L-tartárico	9	21%

II.2.5.1- Síntesis total del grupo de Ogawa, y modificaciones propuestas posteriormente.

El grupo de Ogawa sintetizó por primera vez el residuo aromático acoplado a la unidad furanosa, y comprobó experimentalmente la asignación β del carbono anomérico.[72] Posteriormente en 1989 realizó la primera síntesis de la unidad de aminociclitol presente en la HA, y completó la primera síntesis total del antibiótico (Esquema II.3).[28,62] Dicho grupo planteó la síntesis de la unidad furanosa y de la unidad de aminociclitol, partiendo del metil α-D-glucopiranósido.

La síntesis de la unidad furanosa fue llevada a cabo siguiendo el procedimiento general descrito por el grupo de Takahashi en 1967,[73,74] realizando algunas pequeñas modificaciones (Esquema II.3). Partiendo de un azúcar de serie configuracional α-D-*gluco*, se debió invertir la configuración absoluta de los carbonos 2 y 3, para así llegar a la serie configuracional α-D-*altro* (compuesto **2**) presente en el producto natural. Esto fue realizado a través del epóxido de la serie configuracional α-D-*allo* (compuesto **1**).[75-78] A partir del compuesto **2**, mediante una secuencia de tres pasos (iodación del alcohol primario, eliminación e hidrólisis del enopiranósido) se obtiene la unidad furanósica

presente en la higromicina A, con los hidroxilos 2 y 3 protegidos con grupos bencilos. Se escogieron dichos grupos protectores, por ser no participantes en la reacción de glicosilación, y a su vez convierte al azúcar en un donor armado, lo que facilita la activación. De esta manera, se sintetizó la unidad furanósica protegida a partir del metil glicósido de la D-glucosa en 8 pasos de reacción, con un rendimiento global de 14%.



Esquema II.3: *Síntesis total de HA realizada por el grupo de Ogawa en 1989.* Condiciones de reacción: a)PhCHO, $ZnCl_2$; b)TsCl, Py; c)KOH, EtOH, Reflujo; d)i-KOH, H_2O, reflujo, ii-BnCl, DMSO, ta; e)AcOH 80% en H_2O, 80 °C; f)MeI, PPh_3, DEAD, THF; g)DBU, tolueno, 80 °C; h)resina ácida IR-120 B, THF-H_2O; i)$Hg(CF_3CO_2)_2$, acetona-H_2O, ta; j)MsCl, Et_3N, CH_2Cl_2; k)$NaBH_4$, $CeCl_3{\cdot}7H_2O$, MeOH, 0 °C; l)Dihidropirano, Py, PPTS, CH_2Cl_2; m)MeONa, MeOH; n)MsCl, Py; o)NaN_3, HMPA, 100 °C; p)i-$LiAlH_4$, Et_2O, ii-Boc_2O, Et_3N, CH_2Cl_2; q)OsO_4, NMO, 4-cloro-benzoato de dihidroquinina, DMF-H_2O, ta; r)NaH, CH_2Br_2, DMF; s)H_2, $Pd(OH)_2$, EtOH; t)TFA-$CHCl_3$ (1:1), ta; u)PPh_3, DEAD, THF, ta; v)H_2, $Pd(OH)_2$, AcOEt; w)Ac_2O,Py; x)$(CH_2OTMS)_2$, TMSOTf, CH_2Cl_2; y)CAN, CH_3CN-H_2O; z)$Ph_3P{=}C(Me)CO_2Et$, CH_2Cl_2, ta; a')NaOH 1M, MeOH; b')Ac_2O, Py; c')**7**, DECP, Et_3N, DMF; d')Ac_2O, Py; e')MeONa, MeOH; f')TFA-H_2O (3:2), ta.

La unidad ciclitólica fue sintetizada también a partir del metil α-D-glucopiranósido, y la etapa clave de la síntesis fue un rearreglo Ferrier.[79] El enopiranósido **4** fue sintetizado mediante una secuencia de 6 etapas.[28,62,77] Al tratar dicho compuesto con cantidades catalíticas de $Hg(CF_3CO_2)_2$, se obtiene el carbociclo de seis miembros, que luego de una etapa de eliminación da lugar a la ciclohexanona α,β-insaturada **5**. El aminoconduritol protegido **6** fue posteriormente sintetizado mediante una secuencia de seis pasos: reducción de Luche, protección del alcohol con THP, hidrólisis del acetato, mesilación del alcohol generado, sustitución nucleofílica con azida y reducción de dicho grupo con la concomitante protección de la amina como carbamato. La dihidroxilación del compuesto **6** con OsO_4 dio lugar a una mezcla de los inositoles con configuración *neo*/*epi* en relación 3:2, que pudieron ser separados mediante cromatografía en columna. Trabajando con el inositol de la serie *neo*, mediante tres pasos adicionales de síntesis, se obtuvo el aminociclitol natural **7**.

El glicósido **9** fue sintetizado a partir del azúcar **3** y el fenol **8** (obtenido a partir del 3,4-dihidroxibenzaldehído), realizando una glicosilación en condiciones de Mitsunobu. La estereosectividad de la reacción no fue buena, y se obtuvo una mezcla de los anómeros α/β en relación 2/1 (a favor del anómero no deseado). Al ensayar la desprotección de los grupos bencilo del compuesto **9**, observaron que se reducía el aldehído. Por tal motivo, se vieron forzados a tener que hacer una secuencia de tres pasos más para regenerarlo, y obtener el compuesto **10** (con la cetona protegida, para evitar la epimerización de C4 y la eliminación del 3-OAc). La HA fue finalmente sintetizada a partir del compuesto **10**, mediante una secuencia de siete pasos.

Al haber partido de la glucosa para la síntesis de la subunidad furanósica y ciclitólica, la ruta sintética contó con muchos pasos de protección y desprotección para poder realizar reacciones regioselectivas. A esto se le sumaron problemas de estereoselectividad en algunas reacciones (particularmente en la glicosidación y en la dihidroxilación durante la síntesis del aminociclitol), y finalmente llevó a que la HA fuera sintetizada en un total de 39 pasos de síntesis.

Posteriormente, en 1995, dos grupos diferentes plantearon propuestas para mejorar las dos etapas que presentaron estereoselectividad más deficiente. El grupo de Arjona planteó que la baja estereoselectividad observada en la dihidroxilación del conduritol **6**, se debe a los dos grupos protectores en las posiciones alílicas. Planteó que ambos grupos compiten por dirigir electrónicamente la reacción, y por eso se obtiene una baja estereoselectividad. Dicho grupo realizó una síntesis formal del enantiómero del aminociclitol natural,[70] cambiando los grupos protectores en posición alílica de un análogo del conduritol **6**. De esta manera, consiguió una relación de los inositoles *neo*/*epi* = 8/1 (mientras que la obtenida por el grupo de Ogawa era de 3/2). Por otro lado, el grupo de Wightman realizó un planteo para mejorar la estereoselectividad en la reacción de glicosilación.[67] Dicho grupo propuso que si se formara el glicósido sobre el azúcar furanósico de serie configuracional D-*gluco*, se podría utilizar la asistencia anquimérica de un acetato en la posición 2 para generar el glicósido β selectivamente. Posteriormente se podría convertir el azúcar de la serie D-*gluco* a la serie D-*altro* a través de un epóxido. Esta idea tendría la desventaja de ser una ruta menos convergente que

la propuesta por Ogawa, pero tiene el potencial de una mayor estereoselectividad en la glicosilación (la estereoselectividad para la obtención de los glicósidos 1,2-*trans* es generalmente mucho mayor que la de la obtención de glicósidos 1,2-*cis*). Si bien la idea fue buena, y efectivamente consiguió obtener exclusivamente el glicosido β, no pudo obtener un rendimiento de glicosidación mayor a 35%.[67]

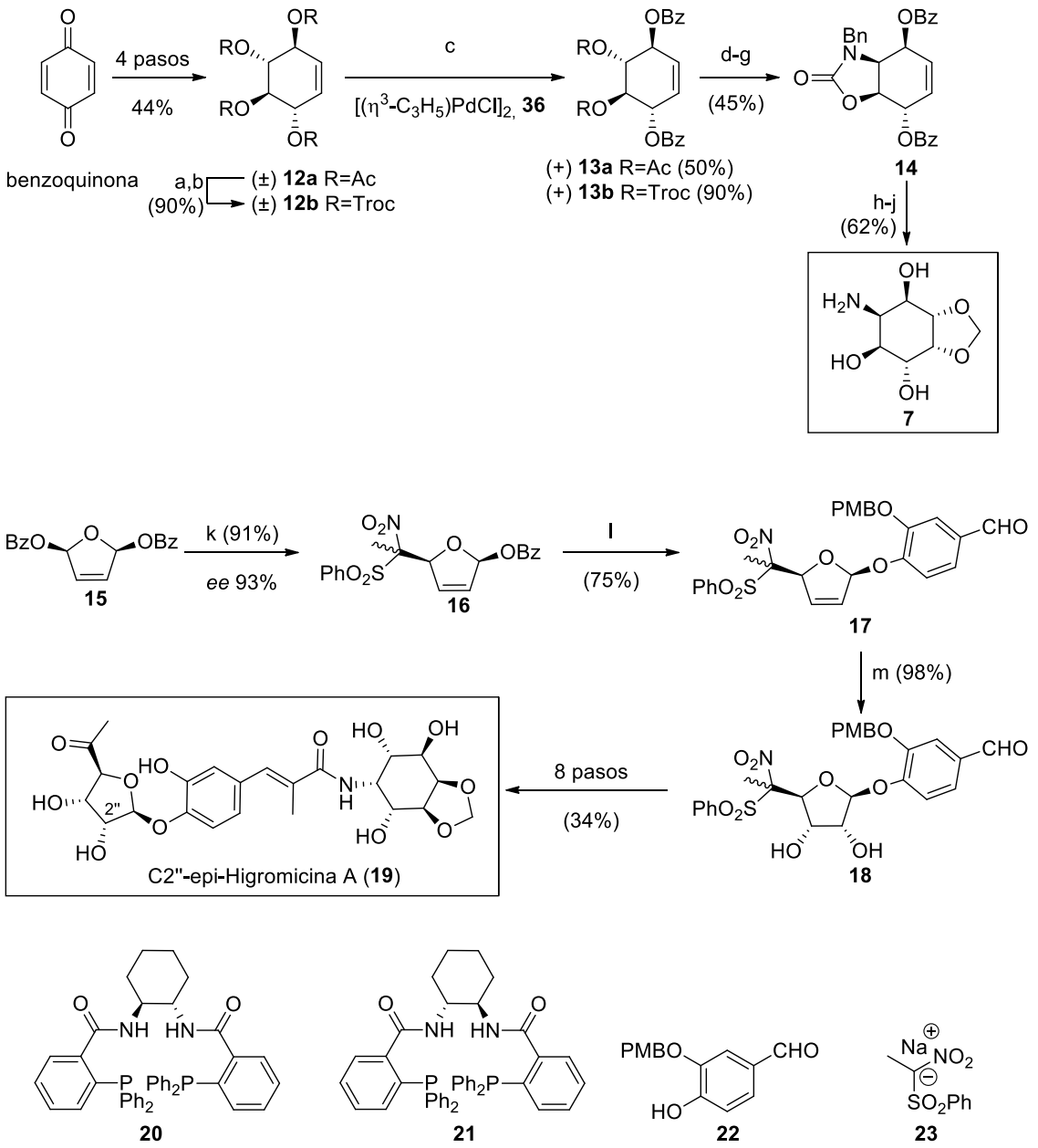
II.2.5.2- Síntesis realizada por el grupo de Trost

El grupo de Trost describió posteriormente en el año 2001 la síntesis de la unidad de aminociclitol presente en la higromicina A,[80] y la síntesis de C2''-*epi*-higromicina A.[63,64] El paso clave tanto para síntesis de la unidad ciclitólica como para la síntesis de la unidad furanósica fue una alquilación alílica asimétrica (AAA),[81-83] reacción en la que el grupo de Trost posee muchísima experiencia. La ruta sintética planteada se resume en el Esquema II.4.

La unidad de aminociclitol fue sintetizada a partir de la mezcla racémica del tetraacetato de conduritol B (**12a**),[80] obtenido a su vez a partir de la benzoquinona, mediante una secuencia de cuatro pasos (Esquema II.4). Se planteó la obtención del conduritol **13** enantioméricamente puro a partir de la mezcla racémica de **12**, mediante una transformación asimétrica cinética dinámica[82] (DYKAT tipo II, a veces denominada resolución cinética dinámica, aunque estrictamente no lo sea[84]).

En ausencia de un ligando quiral la adición oxidativa de Pd(0) sobre el compuesto **12a** o **12b**, da lugar a la formación de un complejo catiónico π-alil-paladio(II) *meso*. Por lo tanto, la etapa enantiodeterminante de la reacción sería la adición nucleofílica a una de las dos posiciónes electrofílicas enantiotópicas.

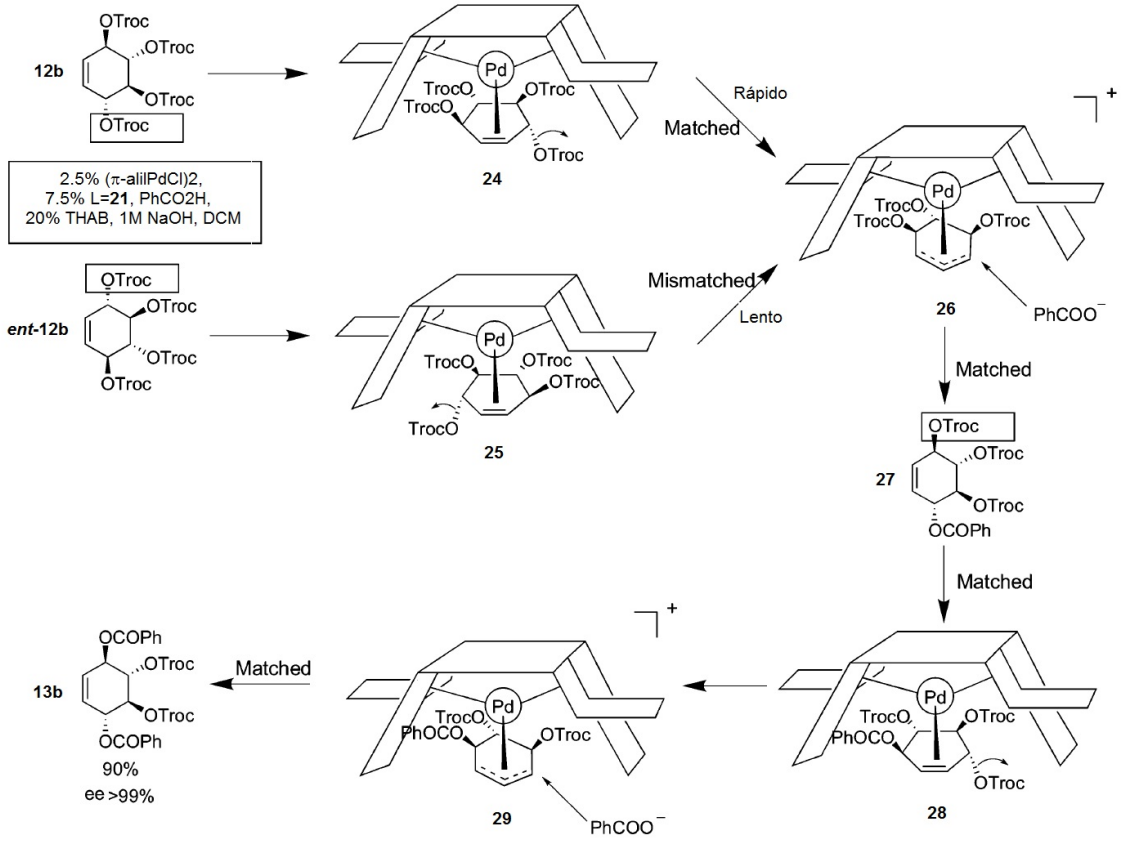
En presencia de un ligando quiral, la etapa de ionización de cada uno de los enantiómeros de **12** tiene energía de activación diferente, y por lo tanto uno de los enantiómeros dará lugar a una ionización "matched" y el otro a una "mismatched". Una vez ionizado cualquiera de los enantiómeros de **12**, se obtiene un mismo intermediario π-alil-paladio(II), ya que se pierde la identidad estereoquímica del material de partida. Por lo tanto, el resultado estereoquímico del producto depende de un ataque nucleofílico "matched" sobre dicho intermediario π-alil-paladio(II).



Esquema II.4: *Síntesis total de C2''-epi-HA realizada por el grupo de Trost en 2001*. Condiciones de reacción: a)Et_3N, $MeOH/H_2O$; b)$ClCO_2CH_2CCl_3$, Py, DMAP, CH_2Cl_2; c)$PhCO_2H$, NaOH 1M, Hex_4NBr (20%), **21**(7.5%), $[\eta^3(C_3H_5)PdCl]_2$(2.5%), CH_2Cl_2/H_2O; d)Zn, AcOH-THF, 0 °C; e)$PhCH_2N{=}C{=}O$, Et_3N, CH_2Cl_2; f)Tf_2O, Py, CH_2Cl_2, -50 °C; g)Bis-KHMDS, THF, -40 °C; h)OsO_4, NMO, THF-H_2O, ta; i)DMM, TMSOTf, 2,6-lutidina, 0 °C a ta; j)i-Li, NH_3, THF, -78 °C a -33 ºC, ii-H_2O, -78 °C hasta reflujo; k)**23**, **21**(4% mol), $[\eta^3(C_3H_5)PdCl]_2$(1%), $(Hex)_4NBr$ (10% mol), CH_2Cl_2/H_2O, ta; l)**22**, **20**(6%), $[Pd_2(dba)_3]\cdot CHCl_3$(2%), Et_3N, THF, 50 °C; m)OsO_4, NMO, THF/H_2O, ta.

Al llevar a cabo la AAA del compuesto **12a** (tetraacetato) con benzoato como nucleófilo, se observó una resolución cinética del material de partida. Esto se debe a que hay una diferencia de energía tan grande entre la ionización "matched" y "mismatched", que se observa únicamente la consumición del enantiómero (+). El mayor problema de una

resolución cinética es que se puede obtener como máximo un 50% de rendimiento del producto de interés, mientras que una DYKAT permite obtener teóricamente un 100% de rendimiento. Cambiando los acetatos de **12a** por carbonatos (**12b**), que se ionizan más fácilmente, se consiguió realizar una DYKAT. El Esquema II. 5 ilustra la transformación.[85] El compuesto **12b** da lugar al complejo π-alil-paladio(II) **26** mediante una ionización "matched", mientras que ent-**12b** da lugar a la formación del mismo intermediario mediante una ionización "mismatched". Como el carbonato se ioniza más fácil que el acetato, ambas ionizaciones tienen lugar. La etapa enantiodeterminante es por lo tanto la adición nucleofílica del benzoato, que ocurre a través de un ataque nucleofílico "matched" del benzoato, dando lugar a la formación del compuesto **27**. Sin embargo, dicho compuesto puede ionizarse nuevamente a través de un proceso "matched", y por lo tanto una segunda alquilación alílica asimétrica da lugar a la obtención del producto **13b**, con un 90% de rendimiento y un ee>99%. La doble AAA es consecuencia de la simetría C_2 del material de partida. Una vez obtenido el conduritol **13b** enantioméricamente puro, se sintetizó el aminociclitol natural en 7 pasos de síntesis.



Esquema II.5: *Desracemización de conduritol B tetracarbonato: DYKAT.*

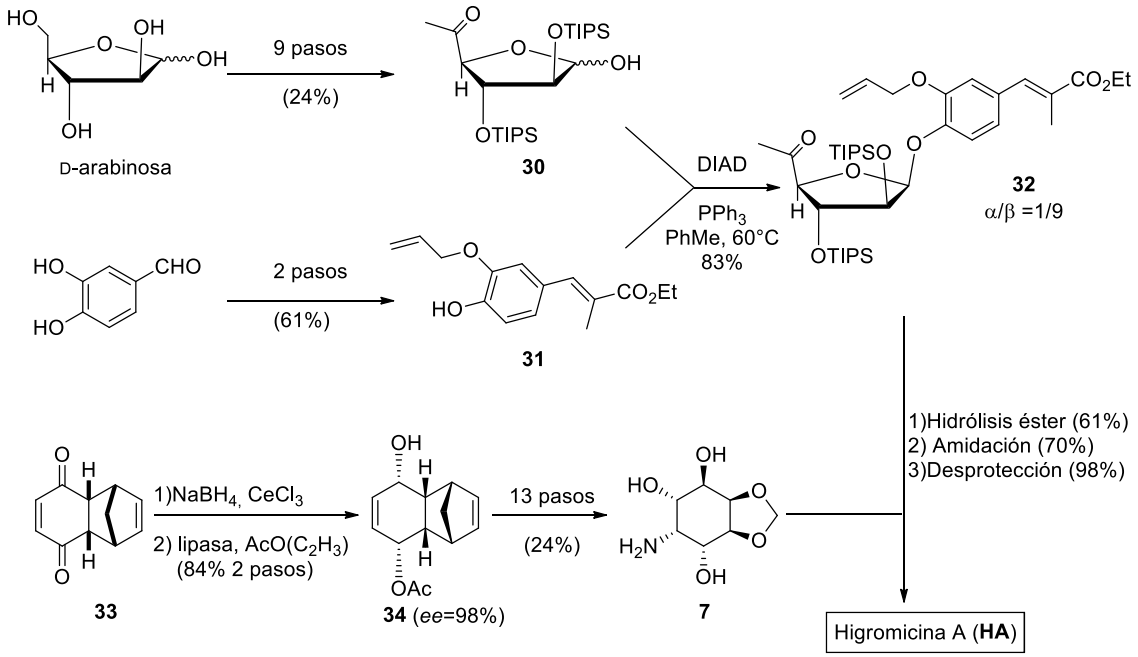
La unidad furanósica se sintetizó a partir del compuesto *meso* **15**.[64] Nuevamente, se utilizó una AAA para obtener el compuesto **16** enantioméricamente puro. En este caso, como el material de partida es simétrico, la etapa enantiodeterminante es la ionización de dos grupos salientes enantiotópicos. Una vez obtenido el compuesto **16**, se realizó una segunda AAA para introducir la aglicona. La estereoespecidicidad de la reacción, que

transcurre netamente con retención de la configuración absoluta a través de una doble inversión, dio lugar a la obtención exclusiva del anómero β **17**. Los intentos de funcionalización de la olefina de **17** para generar un diol *trans* a dicho nivel fueron fortuitos, y tuvieron que recurrir a una reacción de *syn*-dihidroxilación para funcionalizarla, obteniendo el compuesto **18**. Finalmente, mediante ocho etapas adicionales de síntesis, pudieron obtener el compuesto C2''-epi-higromicina A (**19**).

II.2.5.3- Síntesis realizada por el grupo de Donohoe.

El grupo de Donohoe describió en el año 2005 la síntesis de la unidad de aminociclitol presente en la HA,[71] y 4 años después describió la síntesis total del antibiótico,[29] planteando a su vez algunas mejoras en la ruta de obtención del aminociclitol. La estrategia general de síntesis se ilustra en el Esquema II.6. El grupo de Donohoe propuso mejoras importantes para dos problemas claves en las síntesis previas del antibiótico: la estereoselectividad de la glicosidación, y la necesidad de proteger la cetona para evitar la epimerización de C4'' (o la eliminación).

Propusieron que la protección de los hidroxilos 2 y 3 del azúcar con un grupo voluminoso (TIPS) podría solucionar ambos problemas. Por un lado, al tener OH2 protegido con un grupo voluminoso, se favorecería la formación del anómero α del azúcar libre que es el donor de glicosilo, y como la reacción de Mitsunobu transcurre con inversión de la configuración absoluta, una mayor proporción del anómero libre α llevaría a una mayor proporción de glicósido β.[86,87] Asimismo, la presencia de un grupo voluminoso en C3 podría impedir el acceso de bases para desprotonar el protón en C4, evitando de esta manera la epimerización de dicho centro. Si esto efectivamente sucede, se podría evitar la protección del carbonilo durante la secuencia sintética.



Esquema II.6: *Resumen de la síntesis total de HA planteada por el grupo de Donohoe.*

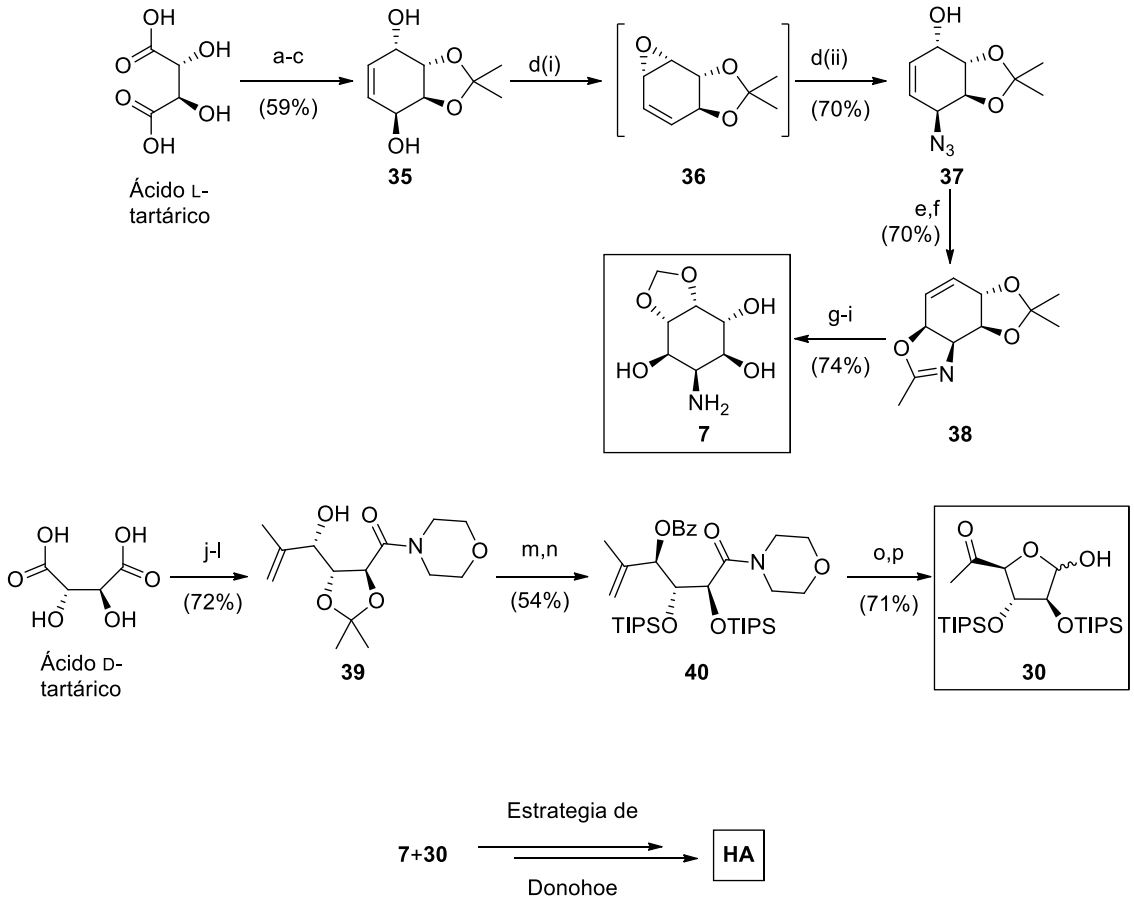
El residuo furanósico protegido con TIPS (compuesto **30**, Esquema II.6) fue sintetizado a partir de la D-arabinosa, mediante una secuencia de 6 pasos. El residuo cinamoílo **31** fue posteriormente acoplado al azúcar, mediante una reacción de Mitsunobu, que luego de optimizar las condiciones de la reacción, dio lugar al compuesto **32** con un 83% de rendimiento. Se obtuvo una mezcla de los anómeros α/β en relación 1/9, por lo tanto se mejoró considerablemente la estereoselectividad de la reacción respecto a la descripción previa del grupo de Ogawa (que había obtenido una mezcla α/β = 2/1).

Por otra parte, el aminociclitol **7** fue sintetizado a partir del compuesto **33**. El primer paso consistió en una reducción de Luche, y el diol *syn* obtenido fue desimetrizado por medio de una lipasa, obteniendo el compuesto **34** enantioméricamente puro. Luego, mediante una secuencia de 13 pasos más, se obtuvo el aminociclitol natural. El paso clave en la síntesis del aminociclitol fue una reacción de aminohidroxilación dirigida por un carbamato, reacción en la que el grupo de Donoheo posee mucha experiencia. Una vez sintetizadas ambas unidades, las mismas fueron acopladas mediante una reacción de amidación utilizando BOP para activar el ácido carboxílico, y la posterior desprotección de los grupos TIPS dio lugar al antibiótico HA. En ningún momento de la síntesis tuvieron que proteger el carbonilo, y no se observó la epimerización de C4, por lo tanto el grupo protector en C3 efectivamente sirvió para el objetivo propuesto.

Esta ruta sintética dio lugar a la obtención de HA con un rendimiento global de 10% en 17 pasos lineales, con un total de 30 pasos de síntesis.

II.2.5.4- Síntesis formal de HA realizada por el grupo de Yan.

El grupo de Yan describió en 2012 la síntesis formal de HA,[65] y las rutas sintéticas desarrolladas se ilustran en el Esquema II.7. La unidad ciclitólica fue sintetizada a partir del ácido L-tartárico. El primer paso de la síntesis consiste en la protección del diol como acetónido y la esterificación de los ácidos carboxílicos. Luego se reducen los ésteres a aldehídos con DIBAL-H y se realiza *in situ* la adición nucleofílica de bromuro de vinil magnesio al aldehído. Después, mediante una reacción de RCM se obtiene el conduritol protegido **35**, que tiene un eje de simetría C_2. Al tratar el diol **35** con el reactivo de Hendrickson-McMurray ($PhN(Tf)_2$) se obtiene el epóxido **36** a través de una reacción S_N2', y al adicionar azida como nucleófilo se abre el mismo en la posición alílica, de forma regio- y estereoselectiva. Al realizar la reacción a 90 °C, ocurre espontáneamente un rearreglo [3,3]-sigmatrópico del grupo azida y se obtiene de esta manera el azidoalcohol **37**.[88] Posteriormente, se reduce la azida a la acetamida, y mediante una reacción de ciclación S_N2' promovida por la mesilación del alcohol libre, se obtiene la oxazolina **38**. La síntesis del aminociclitol natural **7** culmina dihidroxilando la olefina, introduciendo el grupo metilenodioxo, y desprotegiendo los grupos protectores. De esta manera se obtiene el aminociclitol natural en nueve pasos de síntesis a partir del ácido L-tartárico, con un rendimiento global de 21%. Esta constituye la ruta sintética más corta para la obtención de esta subunidad, aunque no es la de mayor rendimiento global (ver Tabla II.2).



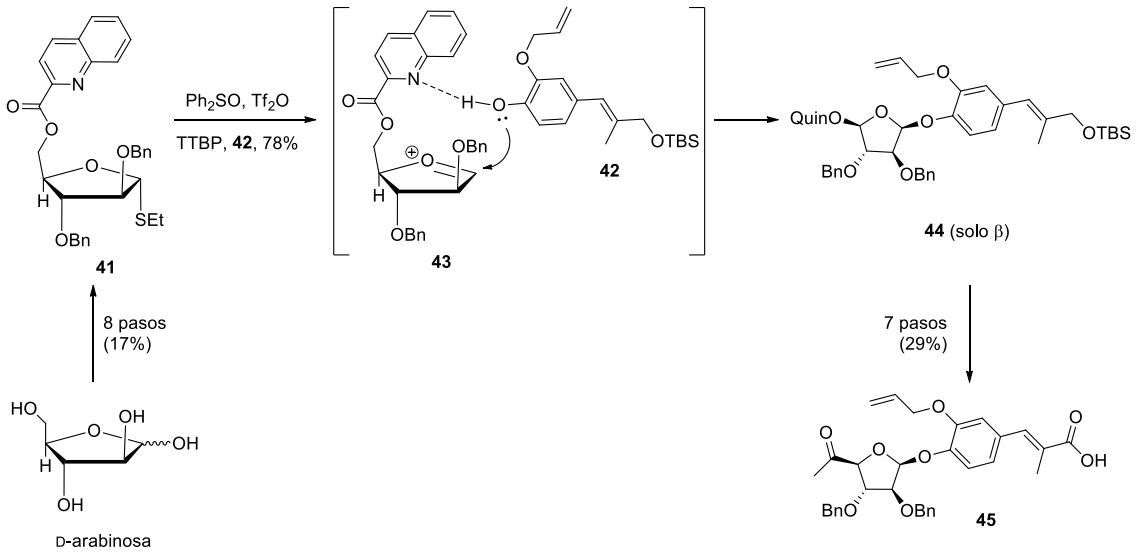
Esquema II.7: *Síntesis formal de HA planteada por el grupo de Yan en 2012*. Condiciones de reacción: a) DMP, *p*-TsOH, MeOH, reflujo ; b)i-DIBAL-H, -78°C, ii-H_2C=CHMgBr, $ZnCl_2$; c) Catalizador Grubbs segunda generación, CH_2Cl_2, reflujo; d)i-$PhN(Tf)_2$, NaH, DMF, ta, ii-NaN_3, EtOH/H_2O, 90°C; e)i-Mg, MeOH, de 0°C a ta, ii-Ac_2O, Py; f)i-MsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 0°C, ii-$NaHCO_3$, H_2O iii- concentración, luego Et_2O, ta; g)OsO_4, NMO, acetona/H_2O, ta; h) CH_2Br_2, NaOH, TBAI, CH_2Cl_2/H_2O, 40°C; i)i-AcOH 80%, 50°C, ii-concentración, luego NaOH, EtOH/H_2O, 80°C; j)i-DMP, *p*-TsOH, MeOH, reflujo, ii-Morfolina, reflujo; k)H_2C=CMeMgBr, THF, -30°C; l)$LiBH_4$, $CeCl_3{\cdot}7H_2O$, MeOH, -78°C; m)i-DIAD, PPh_3, $PhCO_2H$, THF, reflujo, ii-TFA, H_2O; n)TIPSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2, de 0°C a ta; o)i-DIBAL-H, CH_2Cl_2, -40°C, ii-TFA, iii-DIBAL-H, CH_2Cl_2, -60°C; p)-i-O_3, CH_2Cl_2, -78°C, ii-Me_2S.

El residuo furanósico fue sintetizado a partir del ácido D-tartárico (Esquema II.7). Inicialmente se protege la función diol como acetónido, y ambos ácidos carboxílicos son transformados en la morfolil-amida. La adición de un equivalente de bromuro de isoprenil magnesio da lugar a una cetona α,β-insaturada, y la reducción de Luche del carbonilo da lugar a la obtención del compuesto **39**. Posteriormente se invirtió la configuración absoluta del alcohol mediante una reacción de Mitsunobu, y se cambió el grupo protector acetónido por dos grupos TIPS, obteniendo el compuesto **40**. Se decidió proteger dichos hidroxilos con ese grupo protector, para poder aplicar la misma estrategia de glicosidación de Mitsunobu desarrollada por el grupo de Donohoe.[29] Luego al tratar el compuesto **40** con DIBAL-H, se obtiene el hidroxilo libre en C4, que cicla formando la lactona por tratamiento con TFA. La adición posterior de un equivalente más de DIBAL-H lleva a la reducción de la lactona, obteniendo el hemiacetal. Finalmente,

la ozonólisis reductiva del alqueno, da lugar a la formación de la unidad furanósica **30**. Esta subunidad fue sintetizada en siete pasos a partir del ácido D-tartárico, con un rendimiento global de 28%. El ensamblado final del azúcar, el residuo cinamoílo y el aminociclitol fue realizado siguiendo la ruta descrita por el grupo de Donohoe,[29] y se obtuvo la HA con un rendimiento global de 10% en una secuencia lineal de 11 pasos (22 pasos totales de síntesis). Ésta ruta termina teniendo el mismo rendimiento global que la descrita por el grupo de Donohoe, pero resulta ser más eficiente ya que la secuencia lineal más larga tiene 6 pasos menos, y un total de 8 pasos menos de síntesis (ver Tabla comparativa II.1).

II.2.5.5- Propuesta realizada por el grupo de Xu para mejorar la estereoselectividad de la glicosidación.

La última descripción de la síntesis de alguna subunidad de la higromicina A fue realizada por el grupo de Xu en 2017.[68] Plantearon la utilización del método de entrega de la aglicona mediante formación de enlace de hidrógeno (HAD, H-bond mediated aglycone delivery), que es uno de los métodos más modernos para la generación de glicósido 1,2-*cis* con buena estereoselectividad. El Esquema II.8 resume la estrategia de glicosidación. El tioglicósido **41** es sintetizado a partir de la arabinosa en 8 pasos de síntesis. Se protegió el hidroxilo en C5 con un grupo que permite estereocontrol remoto mediante la formación de un enlace de hidrógeno con la aglicona **42**. Se realiza la activación electrofílica del tioglicósido armado, generando el oxacarbenio **43**, el cuál es atacado por la aglicona **42** exclusivamente por la cara β. El enlace de hidrógeno intramolecular con la quinolina es lo que dirige la estereoselectividad de la reacción. De esta manera, se pudo obtener exclusivamente el glicósido β, con un rendimiento de 78%.

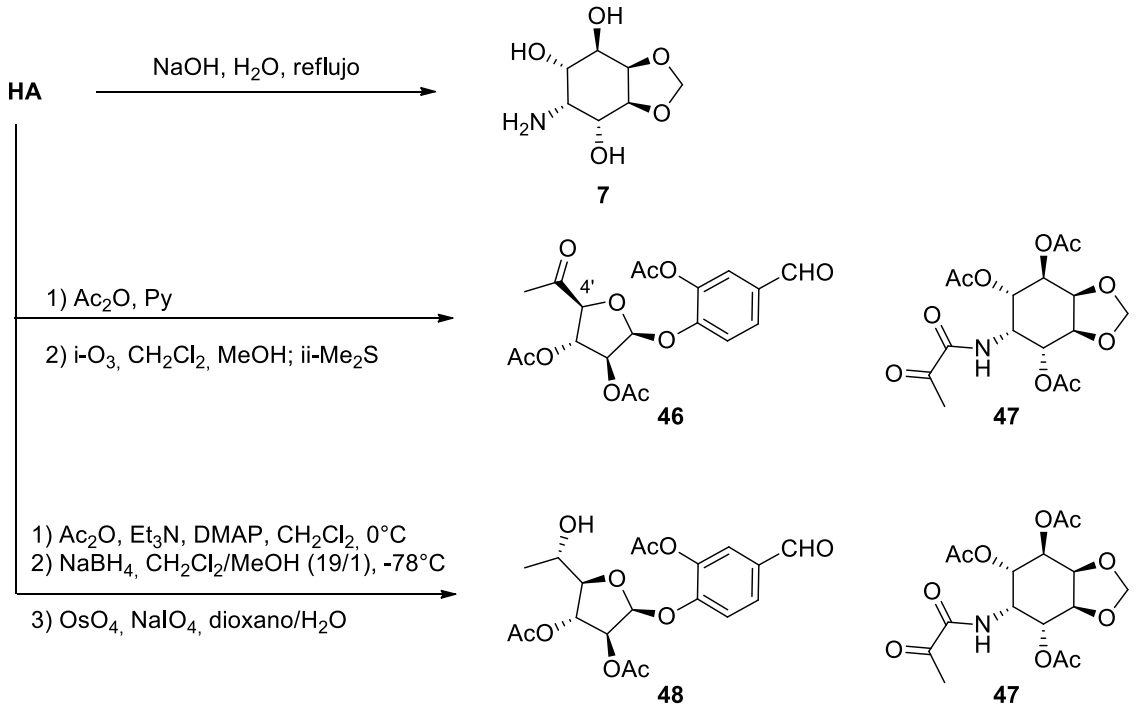


Esquema II.8: *Estrategia de glicosidación planteada por el grupo de Xu en 2017.*

II.2.6- Análogos de higromicina A: relación estructura-actividad.

La estructura modular de la HA, lo hace un compuesto ideal para el estudio sistemático de la relación estructura-actividad. Es así que en los 90, un grupo de la empresa Pfizer abocado al desarrollo de agentes antimicrobianos para uso veterinario, sintetizó más de cien análogos,[41] pudiendo determinar elementos estructurales claves para mantener la actividad antimicrobiana.

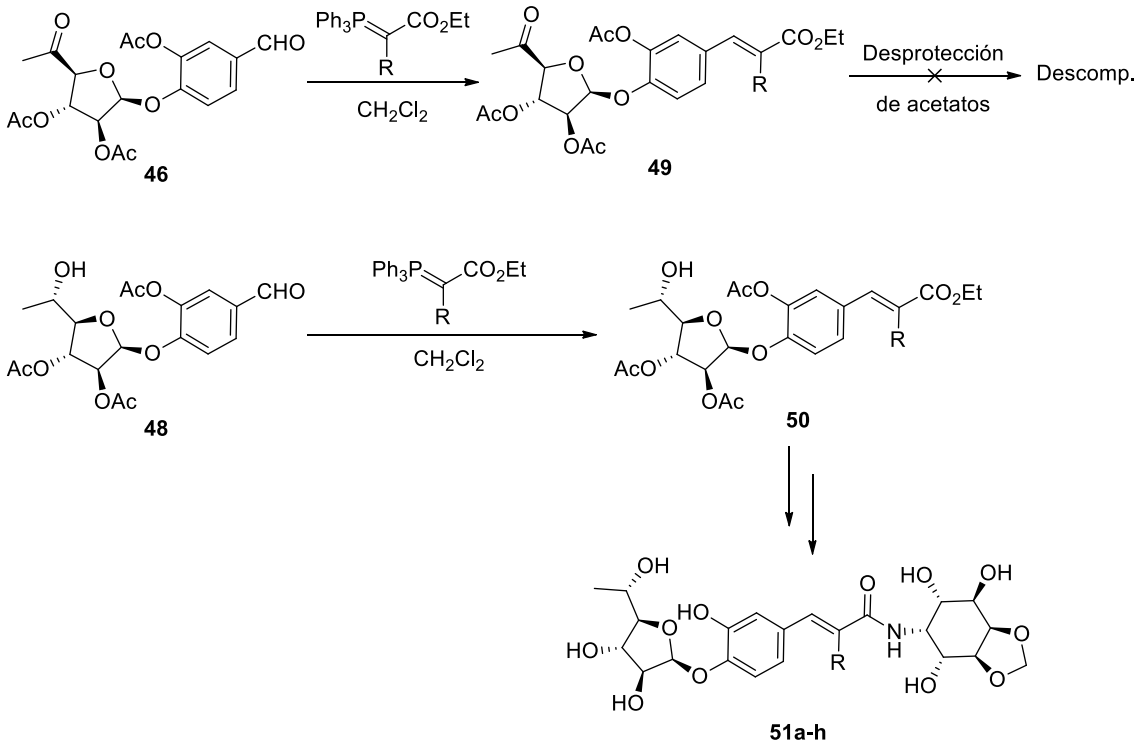
Varias series de análogos fueron sintetizadas, modificando en cada serie una región diferente de la molécula. Todos los análogos fueron sintetizados mediante semisíntesis, ya sea modificando la propia HA, o hidrolizando alguna de las subunidades y acoplando otros grupos. Por tal motivo, tuvieron que desarrollar metodologías que le permitieran obtener el aminociclitol libre y la subunidad furanósica-aromática libre a partir de la HA obtenida mediante biotransformación (Esquema II.9). El aminociclitol libre (**7**) se obtiene por hidrólisis básica de HA.[27] Por otro lado, la acetilación de HA seguido de una reacción de ozonólisis reductiva da lugar a la unidad furanósica unida mediante un enlace glicosídico β a un benzaldehído sustituido (compuesto **46**).[72] Se pueden sintetizar análogos con la unidad furanosa intacta mediante reacciones de olefinación sobre dicho compuesto. Por otro lado, como la posición C4' es fácilmente epimerizable, y también ocurre con mucha facilidad la eliminación de H_2O para generar la cetona α,β-insaturada, se sintetizó mediante una secuencia de tres pasos el equivalente al compuesto **46** pero con la cetona reducida **48**.[89] Este compuesto es más robusto que la cetona **46**, y por lo tanto permite llevar adelante muchas transformaciones sin descomponerse.



Esquema II.9: *Obtención de diferentes subunidades a partir de HA.*

II.2.6.1- Modificaciones en la cadena alquílica en posición 2'.

Una de las primeras series de análogos pretendieron evaluar el efecto de sustituyentes de diferentes tamaños en la posición α a la amida. Los análogos fueron sintetizados a partir de los compuestos **46** o **48** (obtenidos mediante degradación de HA), haciéndolos reaccionar con diferentes iluros de fosforo estabilizados (Esquema II.10).[89] Al trabajar con el compuesto **46**, se observó que luego de la reacción de olefinación de Wittig, no se podían desproteger los acetatos ya que se descomponía la unidad furanósica. Por tal motivo se decidió trabajar con el residuo furanósico reducido (**48**). Se sabía que la higromicina A reducida era biológicamente activa, aunque la potencia era un poco menor que la de la HA (CIM de HA frente a *B. hyodysentereae* es 0.78 µg/mL mientras que la de HA reducida (**51b**) es 3.13 µg/mL).[89] De todas maneras, sabiendo la actividad del compuesto reducido, se puede evaluar el efecto de variar los sustituyentes R en posición alfa a la amida. La Tabla II.3 resume los compuestos sintetizados y las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) observadas frente a *B. hyodysentereae*.



Esquema II.10: *Síntesis de análogos de HA con variaciones en la posición 2'.*

Tabla II.3: *Análogos sintetizados variando sustituyente en posición 2', y resultados de actividad biológica in vitro.*

Compuesto[89]	R	CIM frente a *B. hyodysentereae* (μg/mL)*
51a	H	100
51b	Me (dihidro HA)	3.13
51c	Et	3.13
51d	Prop	>200
51e	Alil	>200
51f	Propargil	100
51g	Cl	6.25
51h	Br	3.13

*La CIM se determinó mediante el método indirecto de medición de la actividad hemolítica en medio líquido, de acuerdo a lo descrito por Weber y Earley.[90]

Se observó que la posición α a la amida (posición 2') es muy sensible a factores estéricos. El reemplazo del grupo metilo por un grupo etilo (**51c**) da lugar a un producto con la misma potencia. Sin embargo, sustituyentes con menor o mayor tamaño (compuestos **51a** y **51d-f** respectivamente) dan lugar a análogos con una marcada disminución en la actividad (o incluso la perdida de actividad). El reemplazo de la cadena carbonada por halógenos (**51g-h**) da lugar a análogos con buena actividad, pero no ofrece ninguna mejora respecto al grupo metilo presente en el producto natural.

II.2.6.2- Modificaciones en el residuo furanósico.

A nivel de la unidad furanósica, se sintetizaron varios análogos modificando el azúcar natural, y también reemplazando dicha subunidad por diferentes grupos alquílicos.[91] Los análogos sintetizados modificando el azúcar presente en el producto natural se muestran en la Figura II.10, y los resultados de actividad biológica de dichos compuestos en la Tabla II.4.[91]

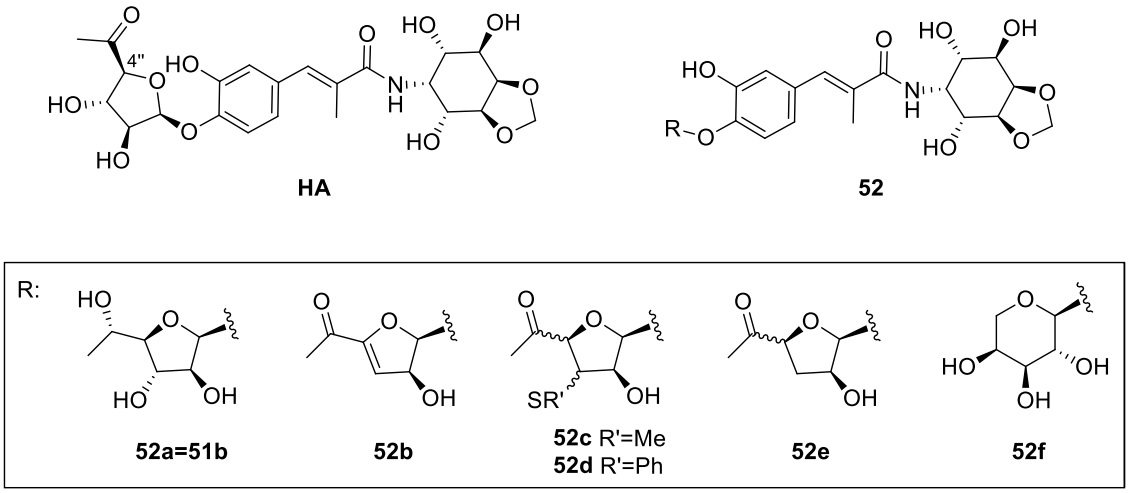


Figura II.10: *Análogos de HA con variaciones en la subunidad furanósica natural.*

Los estudios iniciales de REA en la unidad furanósica parecieron indicar que dicho residuo es muy sensible a pequeñas modificaciones estructurales.[91] La HA reducida (**52a**) mostró menor actividad que el antibiótico natural, pero de todas maneras presentó una buena actividad. El epímero en C4'' de HA, que también se aisló del medio de cultivo durante la fermentación de HA, también presentó actividad biológica, pero incluso menor que la HA reducida (**52a**). Otros compuestos, como el producto de deshidratación de HA (**52b**), productos de adición conjugada de tioles a dicho compuesto insaturado (compuestos **52c-d**) y la 3''-deoxiHA (**52e**) mostraron poca o nula actividad antimicrobiana frente a *B. hyodysentereae*.[91] Asimismo, el reemplazo de la unidad furanósica por una piranósica (**52f**) tampoco resultó ser una modificación positiva, aunque en dicho caso en particular, la falta actividad de dicho compuesto también puede deberse a la diferente estereoquímica de los hidroxilos en posición 2'' y 3''.[41]

Tabla II.4: *Actividad biológica de análogos con el azúcar estructuralmente modificado.*

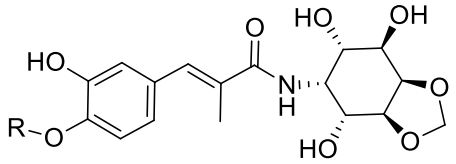
Compuesto	CIM *B. hyodysentereae* (μg/mL)*
HA[89,91]	0.78
C4''-epi-HA[91]	6.25
52a=**51b**[89]	3.13
52b[91]	25
52c[91]	>100
52d[91]	>100
52e[91]	>100
52f[41]	>100

*La CIM se determinó mediante el método indirecto de medición de la actividad hemolítica en medio líquido, de acuerdo a lo descrito por Weber y Earley.[90]

En función de la alta sensibilidad que mostraba la región furanósica, se decidieron sintetizar análogos reemplazando completamente el residuo de azúcar por diferentes grupos alquílicos. Esta estrategia ya había mostrado ser exitosa en estudios de REA en el campo de nucleósidos antivirales.[92] La Tabla II.5 muestra algunos de los compuestos sintetizados, y la CIM que presentaron frente a *B. hyodysentereae*.[91,93]

Los mejores resultados obtenidos fueron reemplazando el azúcar por un grupo alilo o por un ciclopropilmetileno (compuestos **52g** y **52h** respectivamente). En dichos casos obtuvieron resultados de actividad iguales o mejores que el producto natural, y se demostró que dichos resultados son trasladables a ensayos *in vivo* tanto en ratones como en cerdos.[41,91,93]

Tabla II.5: *Estructura y actividad biológica de análogos con el reemplazo de la unidad furanósica por diferentes grupos alquílicos.*



52

Compuesto[91]	R	CIM *B. hyodysentereae* (μg/mL)*
HA	-	0.78
52g	H_2C=$CHCH_2$ (alil)	0.78
52h	CiclopropilCH_2	0.39-0.78
52i	Etil	1.56
52j	*n*-Propil	0.78-1.56
52k	*n*-Butil	1.56
52l	H	200
52m	Metil	12.5
52n	*n*-Pentil	>200
52o	Propargil	6.25
52p	H_2C=CHCH(Me)	25
52q	H_2C=C(Me)CH_2	3.13
52r	$HOCH_2CH_2$	50-100
52s	$HOCH_2CH(OH)CH_2$	25
52t	$HOCH_2CH_2OCH_2$	25
52u	$CH_3CH_2OCH_2$	25

*La CIM se determinó mediante el método indirecto de medición de la actividad hemolítica en medio líquido, de acuerdo a lo descrito por Weber y Earley.[90]

El reemplazo de la unidad furanósica por cadenas alquílicas hidrofóbicas pequeñas, de entre 3 y 4 carbonos (**52i-k**) resultó en productos con buena actividad (valores de CIM entre 0.78 y 1.56 μg/mL). Sin embargo, cadenas menores (**52l-m**) o mayores (**52n**) hacen que disminuya bastante la actividad, o incluso se pierda completamente. Los resultados parecen indicar que el impedimento estérico en esa región influye en la actividad antibacteriana, ya que grupos alquílicos ramificados disminuyen la potencia (comparar por ejemplo **52g** con **52p** y **52q**).[91]

También se sintetizaron análogos con grupos alquílicos sustituidos con hidroxilos, diseñados de tal manera que pudieran mantenerse interacciones favorable que pudiera haber entre los hidroxilos C2'' y C3'' de la HA y el centro peptidil transferasa (compuestos **52r-t**). Dichos análogos, sin embargo, mostraron muy baja actividad (25μg/mL < CIM < 100 μg/mL).[91]

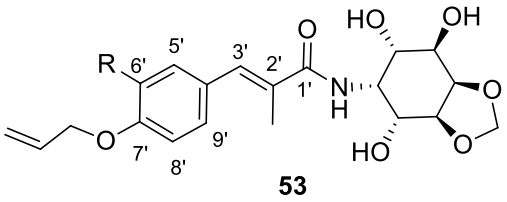
Se sintetizaron a su vez dos series más de análogos, cambiando el átomo espaciador entre las cadenas alquílicas y el anillo bencénico por N o por C. En ambas series se observó la misma tendencia de actividad que para la serie que presenta O como

espaciador, pero las CIM en esas series fueron mucho mayores que para la serie espaciador-O.[91]

Los estudios estructurales llevados a cabo en 2015, que estudiaron las interacciones de la HA con el centro peptidil transferasa, presentan un modelo consistente con la no esencialidad del residuo furanósico. Si bien los datos cristalográficos parecen indicar que el residuo furanósico presenta interacciones con el ribosoma, esta subunidad no se superpone con el sitio A, y por lo tanto no tiene un papel directo en la inhibición de la actividad PT.[54]

II.2.6.3- Modificaciones en el anillo aromático.

Se sintetizaron a su vez, varias series de análogos modificando las diferentes posiciones del anillo aromático. Todos estos análogos fueron sintetizados con un residuo aliléter en la posición 7' en lugar de la unidad furanosa,[94] ya que se había demostrado previamente que dicho reemplazo lleva a un producto con la misma actividad biológica, pero una complejidad estructural muy disminuida (ver compuesto **52g**, Tabla II.5). La Figura II.11 muestra alguno de los análogos sintetizados variando únicamente el sustituyente en la posición 6'.



53

R= OH, F, NH_2	R= H, Cl, Me	R= OMe, CO_2H, NHMe NHAc, $MeSO_2NH$
0.78<CIM<1.56	3.16<CIM<6.25	CIM>200

Figura II.11: *Análogos de HA con variaciones en la posición 7'.* Los valores de CIM mostrados fueron determinados sobre el microorganismo *B. hyodysentereae*, mediante el método indirecto de medición de la actividad hemolítica en medio líquido.[90] Los valores de CIM están expresados en µg/mL.

La remoción del hidroxilo en posición 6' (R=H) llevó a un compuesto con actividad moderada. Los sustituyentes que presentaron mejor resultado de actividad fueron OH, F y NH_2.[41,94] Sin embargo, sustituyentes más voluminosos llevaron a la pérdida de la actividad biológica.

Se sintetizó a su vez, otra serie de análogos con diferentes sustituyentes en la posición 5' (compuestos con la estructura general **54**, Figura II.12).[94] Dicha posición resultó ser muy sensible a factores estéricos. La mayoría de los análogos fueron inactivos, salvo únicamente aquello en donde R=H o R=F, que presentaron buena actividad. La serie de

análogos con las posiciones 6' y 8' disustituídas (compuestos con la estructura general **55**, Figura II.12), llevaron a compuestos inactivos.

Finalmente, con la serie de análogos con la estructura general **56** (Figura II.12), pretendieron evaluar si la combinación de un átomo de flúor en 5' (que era el único sustituyente es dicha posición, además del hidrógeno, que daba buenos resultados de actividad biológica) y algún sustituyente en 6' o en 8' llevaba a análogos con buena actividad. El único análogo de esa serie con buena actividad biológica fue aquel con los sustituyentes: $R_{6'}$ = H y $R'_{8'}$ = F (CIM = 1.56 µg/mL frente a *B. hyodysentereae*).[94]

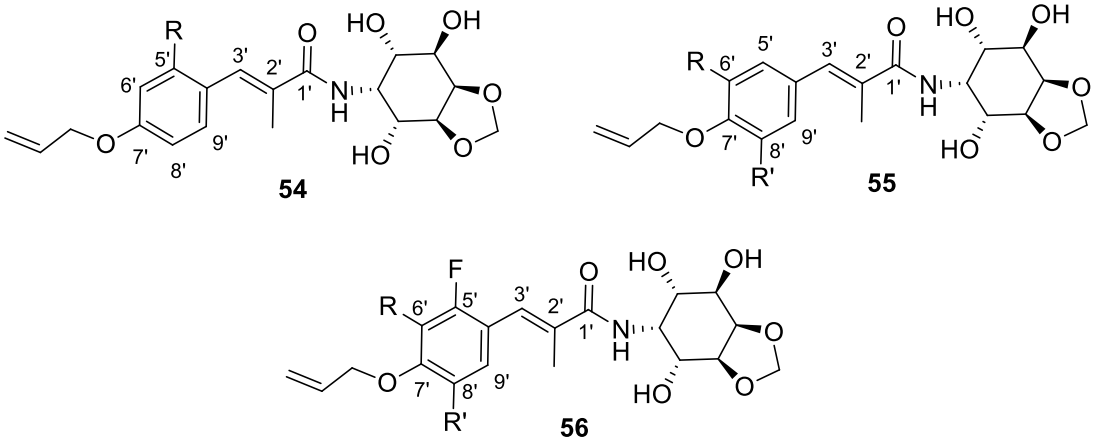


Figura II.12: *Estructura general de diferentes series de análogos con variaciones la sustitución del anillo aromático.*

Por otra parte, también fueron sintetizados análogos reemplazando el anillo bencénico por heterociclos de 6 miembros sustituidos (como por ejemplo Py, 4-pironas o 4-piridonas sustituidas), pero todos los análogos resultaron inactivos frente a *B. hyodysentereae*.[94]

Los requerimientos estéricos estrictos en el entorno del residuo cinamoílo, también pudieron ser explicados en los estudios estructurales realizados por los grupos de Connell, Gualeriz y Fucini. Según los datos cristalográficos obtenidos, dicho residuo se encuentra estrechamente rodeados por un lado con rARN 23S y por el otro con el sitio de unión P del tARN.[54]

II.2.6.4- Análogos conformacionalmente restringidos.

Se han sintetizado también análogos que restringen la rotación del enlace sigma entre el anillo aromático y la unidad acrílica. Al poseer un anillo aromático no simétrico, es de esperar que las situaciones rotacionalmente extremas de coplanaridad entre el sistema carbonílico α,β-insaturado y el anillo aromático (φ = 0° o φ = 180°) no sean equivalentes. La Figura II.13 muestra la estructura de dos de los análogos sintetizados, junto con los valores de CIM frente al microorganismo *B. hyodysentereae*.[95] Los datos de actividad antimicrobiana siguieren que hay una conformación preferencial para la unión del antibiótico con el ribosoma. De todas maneras, si bien el compuesto **57** resultó activo,

no demostró una actividad biológica mejorada en ensayos *in vitro* respecto al análogo de cadena abierta.

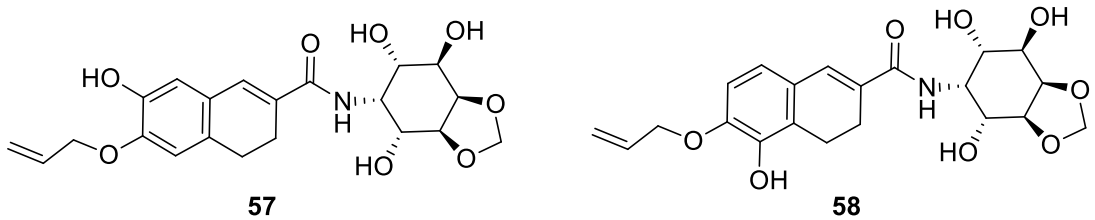


Figura II.13: *Ejemplo de análogos conformacionalmente restringidos.* La CIM fue determinada frente a *B. hyodysentereae* mediante el método indirecto de medición de la actividad hemolítica en medio líquido.[90]

También se sintetizaron análogos en donde el ciclo que restringe la rotación tiene una insaturación adicional (el residuo aromático pasaría a ser un naftaleno sustituido), y análogos rotacionalmente restringidos mediante la formación de ciclos de 5 o 7 miembros. Todos esos análogos presentaron menor actividad que **57**.[95]

II.2.6.5- Modificaciones en el residuo ciclitólico.

Los primeros estudios de modificaciones a nivel del residuo ciclitólico fueron realizados utilizando el residuo furanósico reducido, para evitar problemas de epimerización en C4'' (porque aún no se había descubierto que el alilo servía como reemplazo de dicho residuo). Primero se sintetizó una serie de análogos remplazando el aminociclitol natural por diferentes aminas, y algunos de los análogos sintetizados se muestran en la Figura II.14.[89]

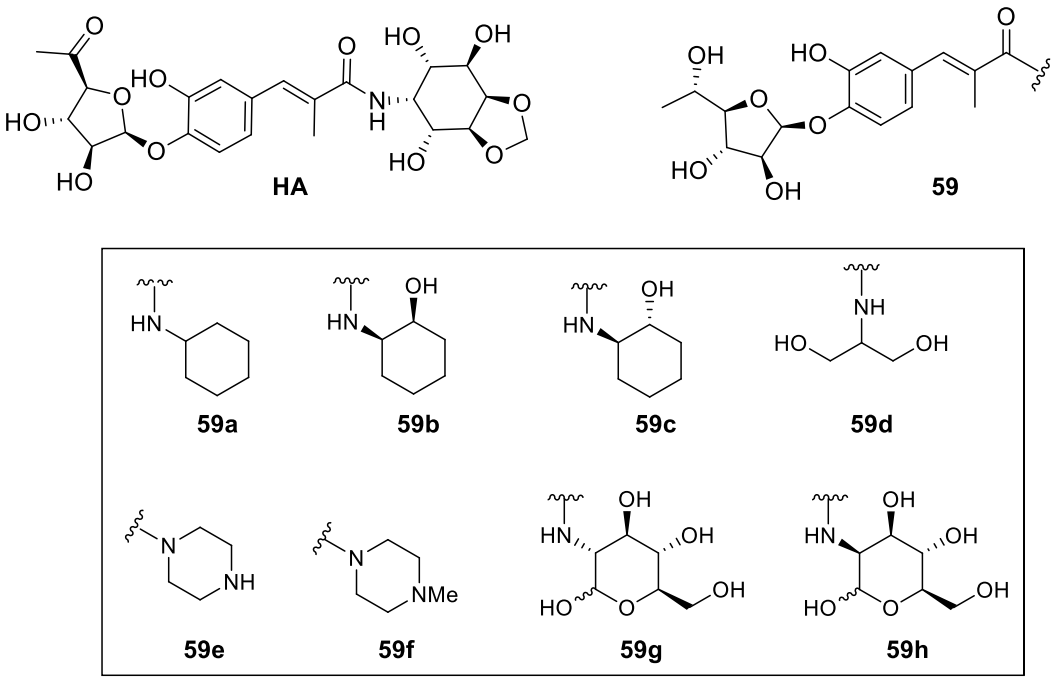


Figura II.14: *Ejemplos de alguno de los análogos de HA sintetizados reemplazando el aminociclitol natural por diferentes aminas cíclicas y acíclicas.*

Se sintetizaron aproximadamente 20 análogos, con alquilaminas cíclicas (por ejemplo **59a-c** y **59e-f**) y acíclicas (por ejemplo **59d**), y también con aminoazúcares[96] (por ejemplo **59g-h**). Independientemente del tipo de sustituyente que tuviera, todos los análogos sintetizados resultaron inactivos frente a *B. hyodysentereae* (CIM > 200 µg/mL).[89,96]

Los estudios posteriores de REA a nivel de la unidad ciclitólica fueron realizados sustituyendo la unidad furanósica por un grupo aliléter, por ser equipotente pero estructuralmente más simple. Se sintetizó una serie de análogos con aminoalcoholes cícliclos, con diferente grado de complejidad estructural, para tratar de determinar la mínima funcionalización requerida para que los compuestos presenten actividad biológica. La estructura de los compuestos sintetizados se ilustra en la Figura II.15, y la Tabla II.6 presenta los resultados de la actividad biológica de dichos análogos.[97]

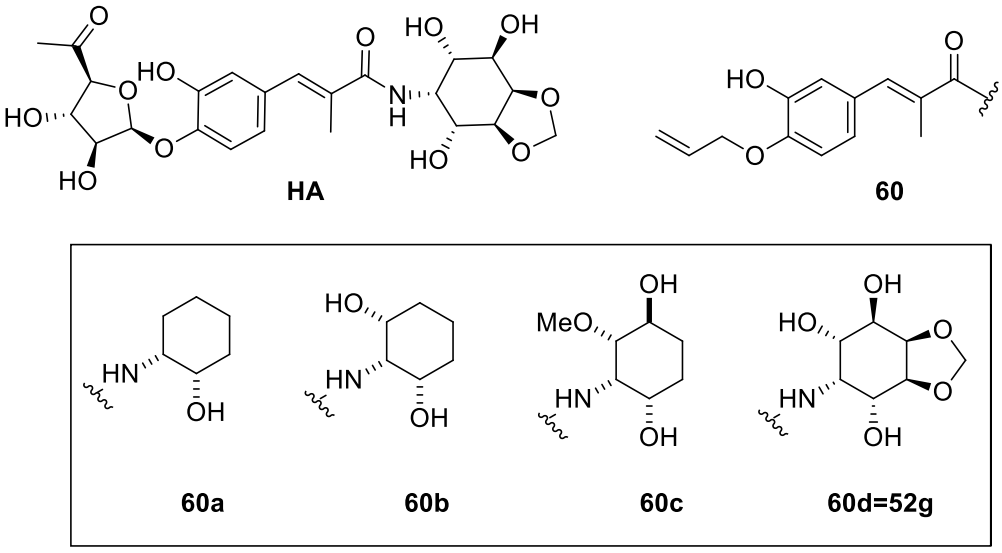


Figura II.15: *Análogos con aminoalcoholes cíclicos como reemplazo del ciclitol natural.*

La función *cis*-aminoalcohol únicamente (**60a**) no lleva a un análogo con actividad antimicrobiana. Sin embargo, al adicionar un hidroxilo más (**60b**), el compuesto presenta actividad antimicrobiana frente a *B. hyodysentereae*, aunque la actividad mostrada es modesta.[97]

El compuesto **60c**, fue sintetizado de dos manera: por degradación del aminociclitol natural, y mediante síntesis *de novo*. La primer estrategia dio lugar al compuesto enantioméricamente puro, mientras que la segunda dio lugar a la mezcla racémica. Inesperadamente, el compuesto enantioméricamente puro presentó una CIM mayor que el compuesto racémico y que **60b**. Y de los tres compuestos mencionados, quien presentó CIM más baja fue el compuesto **(±) 60c**. Esto implica que el compuesto con esterequímica opuesta a la del producto natural es el responsable por la mayor parte de la actividad observada para la mezcla racémica.[97]

La explicación especulativa que manejaron los autores fue en base a un análisis conformacional. Los autores sugerían que la conformación bioactiva del aminociclitol natural es la bote-torcido, y que dicha conformación es adoptada por la presencia del

grupo metilenodioxo. En ausencia del mismo, es de esperar que la conformación principal de dicha unidad sea una silla. Plantearon que la conformación silla del compuesto **60c** que presenta estereoquímica opuesta a la del aminociclitol natural, podría presentar interacciones más similares a la conformación bote-torcido del aminociclitol natural (más similares que las que presentaría la conformación silla de **60c** enantioméricamente puro, con estereoquímica igual a la del aminociclitol natural).[97]

La idea de que la conformación bote torcido del aminociclitol es la conformación bioactiva surge principalmente de tres observaciones: i) Los estudios de RMN sugieren que esa es la conformación adoptada en solución;[27] ii) La metoxi-HA (MHA, estructura en Figura II.4) no presenta actividad antimicrobiana;[30,98] iii) La MHA, que presenta un metoxilo en posición 5 en lugar del metilenodioxo, adopta una conformación tipo silla. Sin embargo, estudios posteriores realizados por el grupo de Reynolds determinaron que si bien la MHA y la desmetilen-HA (HA sin el grupo metilenodioxo) no presentan actividad antimicrobiana, sí son inhibidores de la actividad peptidil transferasa.[47] Dicho grupos sugiere que la falta de actividad se debe a la incapacidad de dichos compuestos de ingresar a la bacteria, y no al hecho de que no puedan inhibir la actividad PT.[47] Esto indicaría que no se requiere una conformación bote-torcido para inhibir la síntesis proteica. Los estudios estructurales realizados en 2015 sostienen la idea propuesta por el grupo de Reynolds.[54] Durante el refinamiento estructural, se observó que la conformación del aminociclitol convergía hacia la forma silla, independientemente de si se restringía o no la torsión de los ángulos diedro para que adoptara una conformación bote-torcido. Asimismo, los datos cristalográficos muestran que el O5 de la HA interactúa con el nitrógeno 4 de la base G2573 y el O4 de la HA con el N2 de G2583 (ver Figura II.6). Estas interacciones serían igualmente posibles para la MHA y para la desmetilen-HA.[54]

Con estos resultados a la vista, no parece lógica la propuesta inicial para explicar por qué (±) **60c** presenta mayor actividad que **60c** enantioméricamente puro, por lo que se debería continuar estudiando para proponer una mejor explicación.

Tabla II.6: *Actividad biológica de análogos con el reemplazo de la unidad ciclitólica por diferentes aminoalcoholes cíclicos.*

Compuesto	CIM sobre *B. hyodysentereae* (µg/mL)
60a	>200
60b	12.5
(±) 60c (racémico)	6.25
60c (enantioméricamente puro)*	100
60d = **52g**	0.78

*Obtenido por degradación del aminociclitol natural. Todos los estereocentros presentes en el compuesto tienen la misma configuración absoluta que las correspondientes posiciones en el aminociclitol natural.

También se sintetizó una serie de análogos buscando explorar los efectos de modificar las diferentes posiciones del aminociclitol natural. Los compuestos sintetizados se muestran en la Figura II.16, y los resultados de actividad antimicrobiana en la Tabla II.7.[99]

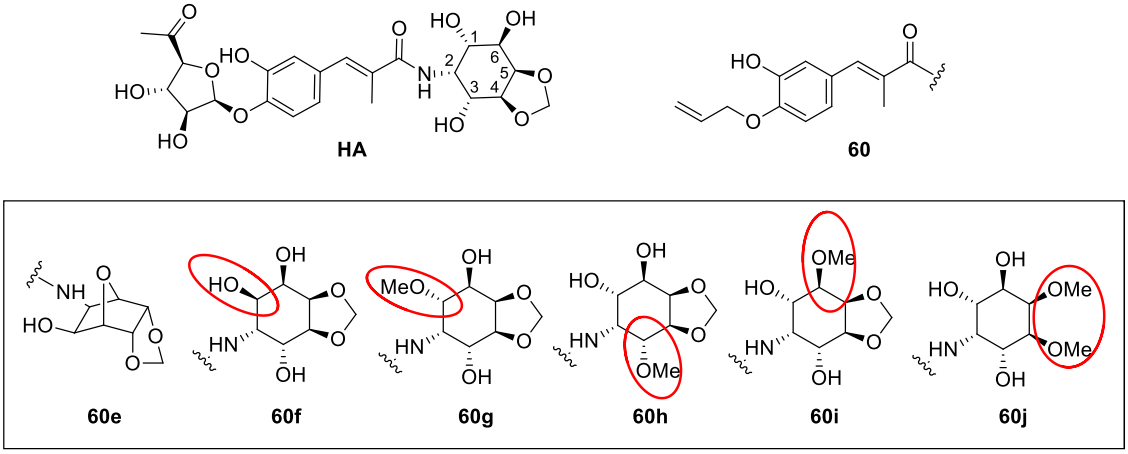


Figura II.16: *Análogos con variaciones estructurales sobre el aminociclitol natural.*

El compuesto **60e** fue sintetizado pensando en que la conformación bioactiva era la bote-torcido. La ausencia de actividad de dicho análogo fue interpretada inicialmente proponiendo que los hidroxilos en posición 3 o 6 (o ambos) son fundamentales,[99] pero también podría explicarse por el hecho de que dicha conformación no es la biológicamente activa (o por la incapacidad de ingresar a la bacteria).

La posición 1 del aminociclitol parece ser la menos sensible a modificaciones, ya que la epimerización a ese nivel (**60f**) o la metilación de dicho hidroxilo (**60g**) resultó en análogos de igual potencia, y con un valor de CIM no tan diferente al del antibiótico natural.[99] Los estudios cristalográficos soportan esta observación, ya que dicho hidroxilo es el único que no presenta interacción de EDH con el ribosoma (ver Figura II.6).[54] La metilación de OH3 (**60h**) da lugar a un análogo entre 2 y 4 veces menos potente que la HA, y la metilación de OH6 (**60i**) hace que disminuya aún más la potencia. Asimismo, el intercambio del grupo metilenodioxo por dos éteres metílicos en esas posiciones (compuesto **60j**) dio lugar a un análogo inactivo frente a *B. hyodysentereae*. Dicho resultado fue inicialmente interpretado también en base a la conformación adoptada por el ciclitol (silla en lugar de bote-torcido).[99] Con la información actual,[47,54] habría que determinar si el compuesto es o no capaz de inhibir la actividad PT, y determinar de esta manera si el problema es que pierde la capacidad de inhibir la síntesis proteica o si el problema reside en la entrada del compuesto a la bacteria.

Tabla II.7: *Actividad biológica de análogos obtenidos modificando la unidad aminociclitólica natural.*

Compuesto	CIM sobre *B. hyodysentereae* (µg/mL)*
HA	1.56
60e	>200
60f	3.13
60g	3.13
60h	6.25
60i	25
60j	100

*La CIM fue determinada mediante el método indirecto de medición de la actividad hemolítica en medio líquido.[90]

II.2.6.6- Resumen de la REA de acuerdo a los análogos de HA sintetizados en los 90.

La Figura II.17 resume la REA de HA. La unidad furanosa resultó no ser esencial para mantener la actividad antibacteriana. La misma puede ser sustituida por cadenas alquílicas pequeñas e hidrofóbicas, manteniendo la actividad biológica del compuesto natural. Por otro lado, el residuo cinamoílo resultó tener requerimientos bastante estrictos desde el punto de vista estérico. Sustituyentes voluminosos llevan a la pérdida de la actividad antimicrobiana. Asimismo, el residuo aminociclitólico resultó esencial. Pequeños cambios como variar la estereoquímica de los hidroxilos, o la *O*-alquilación de los mismos, llevan a una disminución marcada de la actividad biológica. La Figura II.18 muestra los tres análogos más importantes sintetizados. Los mismos poseen una potencia equivalente a la del producto natural, y una complejidad estructural disminuida.

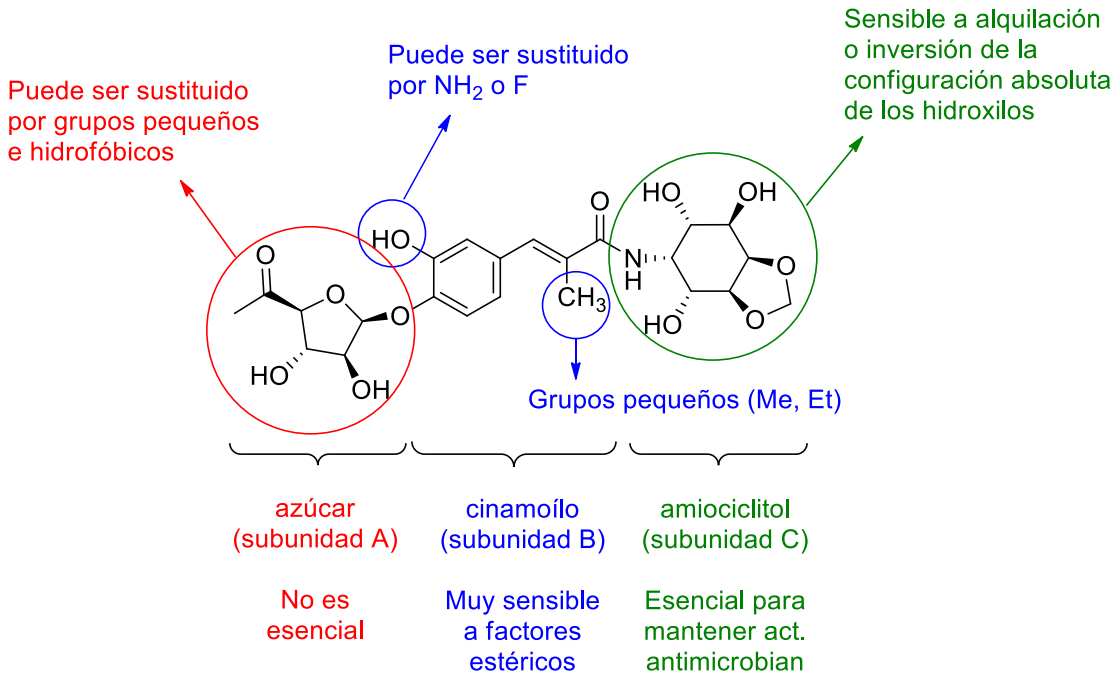


Figura II.17: *Resumen de la relación estructura actividad.*

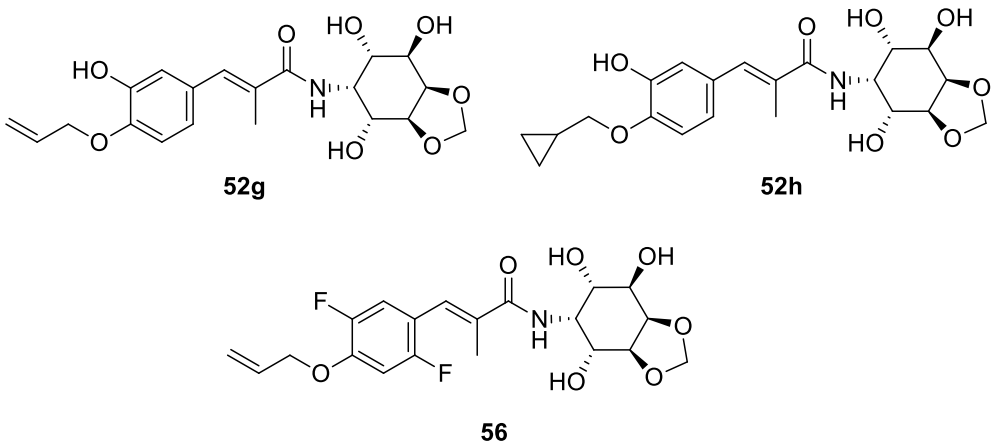


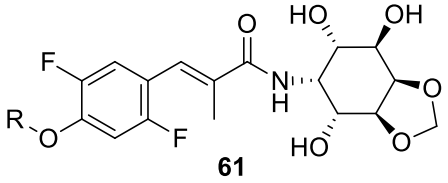
Figura II.18: *Análogos más importantes sintetizados por el grupo de Pfizer.*

II.2.6.7- Últimas generaciones de análogos sintetizados.

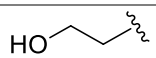
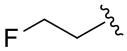
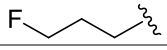
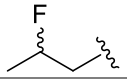
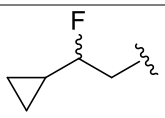
La última descripción de la síntesis de análogos de HA realizada por el grupo de Pfizer que estaba abocado el desarrollo de fármacos para uso veterinario fue en 1997. Aproximadamente 10 años después, otro grupo de la misma empresa realizó la descripción de nuevas series de análogos de HA. Sin embargo, este último grupo estaba abocado al desarrollo de agentes antimicrobianos activos frente a microorganismos relevantes para la salud humana. Particularmente, frente a aquellos microorganismos que presentan resistencia a antibióticos de uso clínico.

Dicho grupo utilizó el compuesto difluorado **56** como líder, ya que presentaba actividad mejorada respecto a la HA frente a bacterias patogénicas gram positivas de relevancia en salud humana. La Tabla II.8 muestra la estructura de los compuestos sintetizados variando el sustituyente fenólico, y los valores de CIM frente a 4 microorganismos.[100]

Tabla II.8: *Serie de análogos fluorados de HA.*

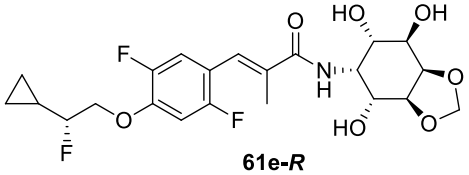


61

Compuesto	R	**Concentración inhibitoria mínima** (CIM, µg/mL)			
		S. aureus 1095	*E. fecalis* 1085	*E. faecium* 1022	*S. pneumoniae* 1016
61a		100	>100	>100	ND
61b		50	25	25	6.2
61c		1.56	1.56	0.78	2
61d		6.25	≤0.2	3.13	≤0.2
61e		1.56	1.6	1.6	0.4

Al sustituir el fenol con una cadena hidroxietílica (**61a**), el compuesto resultó inactivo. Sin embargo, la sustitución del hidroxilo por un átomo de flúor (**61b**) mejoró la actividad, aunque dicho compuesto seguía teniendo valores de CIM muy altos. En función de la mejora obtenida por la adición de un átomo de flúor, continuaron sintetizando análogos con cadenas fluoradas. La sustitución del fenol con una cadena alquílica homologada en un carbono (**61c**), resultó en un análogo mucho más activo, sin embargo cadenas carbonadas lineales más largas o con un número mayor de átomos de flúor llevaron a una disminución de la actividad. Dentro de la serie de análogos sintetizados, los compuestos **61d** y **61e** fueron los que presentaron mejor actividad.[100] En particular, la mezcla diastereomérica de **61e** fue separada mediante HPLC quiral, y el diasterómero que presentaba mayor actividad (aquel que tenía configuración absoluta *R* en el carbono que soporta el átomo de F) fue sometido a más estudios.[100,101] La Tabla II.9 compara los resultados de CIM entre dicho compuesto (**61e-*R***) y linezolid frente a diferentes microorganismos.[100]

Tabla II.9: *Comparación de la actividad del compuesto **61e-R** con linezolid.*

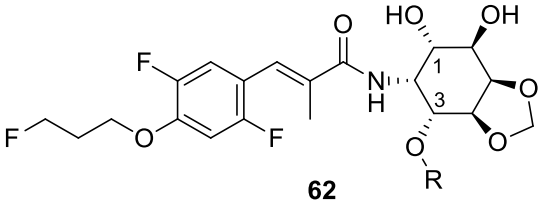
Microorganismo	**CIM (μg/mL)**	
	 **61e-*R***	**Linezolid** (Figura I.2.3)
***S. aureus* resistente a meticilina (MRSA)**	0.5	1
***S. pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP)**	0.5	1
E. faecalis	0.5	1
E. faecium	1	2

El compuesto **61e-*R*** presentó actividad comparable a la del linezolid frente a varios patógenos relevantes.[100,101] Asimismo, el compuesto presentó actividad comparable a la del linezolid en ensayos *in vivo* (en ratones, ratas, monos y perros), y también exhibió un buen perfil farmacocinético. Sin embargo, se determinó que el compuesto se descompone en agua a temperatura ambiente dando lugar ciclopropil-hidroxietiléter (a razón de 4% por día). Por tal motivo, se descontinuaron los estudios sobre dicho compuesto.[100]

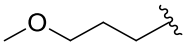
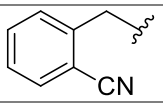
A partir del compuesto **61c**, se sintetizó a su vez otra serie de análogos, generando más variaciones a nivel del aminociclitol.[102] Se removieron algunos hidroxilos, y también se *O*-alquilaron los mismos con diferentes grupos. Se determinó que las posiciones 1 y 3 son las menos sensibles a la *O*-alquilación. La Tabla II.10 muestra la estructura de los dos análogos más prometedores, así como los resultados de CIM frente a diferentes microorganismos. Sobre el compuesto **62b** se estudió también el perfil farmacocinético

en ratas. Se demostró que presenta un biodisponibilidad mejorada, pero presenta a su vez un elevado clearance.[102]

Tabla II.10: *Compuestos de la última serie de análogos que presentaron mejor actividad antimicrobiana.*



62

Compuesto	**R**	**Concentración inhibitoria mínima** (CIM, µg/mL)		
		S. aureus 1146	*S. pneumoniae* 1095	*S. pyrogenes* 1079
62a=**61c**	H	4	0.4	<0.2
62b		16	4	2
62c		1	<0.0625	<0.0625

En la presente tesis doctoral, se escogió a **52g** (Figura II.18) como el compuesto líder, y se propuso la síntesis de nuevos análogos de HA. Uno de las modificaciones propuestas fue la variación de la estereoquímica absoluta del carbono 2 del aminociclitol (el carbono unido a nitrógeno). Dicho estereocéntro no ha sido modificado en ninguno de los análogos sintetizados. Asimismo, se propuso un reemplazo bioisostérico del grupo amida por un triazol, y el cambio del grupo metilenodioxo por un grupo isopropilidenodioxo.

II.3- "Click chemistry"

II.3.1- El concepto "Click chemistry"

Hacia fines del siglo XX la química orgánica alcanzó la capacidad de sintetizar casi cualquier molécula existente si los recursos humanos y materiales necesarios se hacían disponibles. Así se hizo posible la preparación de moléculas de alto peso molecular y enorme complejidad estructural, como por ejemplo metabolitos marinos y microbianos de poderosa actividad biológica, pero que son aislados de sus fuentes naturales en pequeñísimas cantidades.[103-106] Sin embargo, estas síntesis completadas en decenas o incluso en más de un centenar de pasos de síntesis orgánica, son impracticables a escala industrial y por ello no resultan atractivas para la elaboración de nuevos agentes terapéuticos.

La industria farmacéutica y la academia respondieron inicialmente a este desafío desarrollando la denominada "química combinatoria".[107] Esta idea apunta a la generación de enormes bibliotecas de moléculas orgánicas pequeñas. Si bien cada una de estas moléculas puede no presentar gran complejidad estructural por separado, la biblioteca o colección posee gran potencial de diversidad debido al enorme número de estructuras planteadas.

En el año 2001, Barry Sharpless presentó su opinión respecto a cómo se estaba desarrollando el campo de la síntesis orgánica en un artículo denominado "*Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions*".[108] Él plantea que en el área de descubrimiento de fármacos, se invierte demasiado esfuerzo en buscar una determinada estructura, cuando lo que se está buscando es una determinada función.

Sharpless señaló que el químico debe seguir apuntando a la generación de moléculas complejas, pero propone que dicha complejidad estructural surja de la unión de bloques de construcción sencillos a través de heteroátomos. Asimismo, propone que la unión de los bloques de construcción debe ser llevada a cabo a través de reacciones sencillas, que transcurran con altos rendimientos, aplicables a pequeña o a gran escala, y que permitan generar complejidad estructural en pocos pasos de síntesis. De esta forma, se generaría diversidad estructural análogamente a como se genera en la naturaleza. Sharpless denominó a esta estrategia "Click chemistry",[108] y propuso una serie de lineamientos generales que debe cumplir una determinada reacción para ser considerada "click".[108,109] La reacción debe ser estereoespecífica, debe transcurrir con altos rendimientos, debe soportar sustratos estructuralmente muy diversos (reacción de alto alcance), y debe generar únicamente subproductos no tóxicos y fáciles de remover mediante métodos no cromatográficos. Las reacciones deben poder ser llevadas a cabo en condiciones simples (idealmente, el proceso no debe ser sensible a la presencia de oxígeno o de agua), utilizando materiales de partida y reactivos comercialmente disponibles o de fácil acceso. Asimismo, es deseable que la reacción pueda transcurrir sin disolvente o con disolventes no tóxicos fácilmente removibles, y que el producto pueda ser aislado de forma sencilla. En caso de que el producto requiera de purificación, es deseable que la misma sea mediante métodos no cromatográficos, como por ejemplo recristalización o destilación.

En los últimos años, el concepto "click chemistry" ha ganado mucho espacio en diversas áreas de la química, y sus aplicaciones actuales abarcan: química médica, de polímeros, de materiales, y bioconjugación en investigaciones biomédicas.[110-113]

II.3.2- Reacciones contempladas dentro del concepto "Click chemistry"

Los ejemplos más comunes de transformaciones químicas contempladas dentro del concepto "click chemistry" son reacciones de formación de enlace carbono-heteroátomo. Entre ellas se encuentran:[108,109]

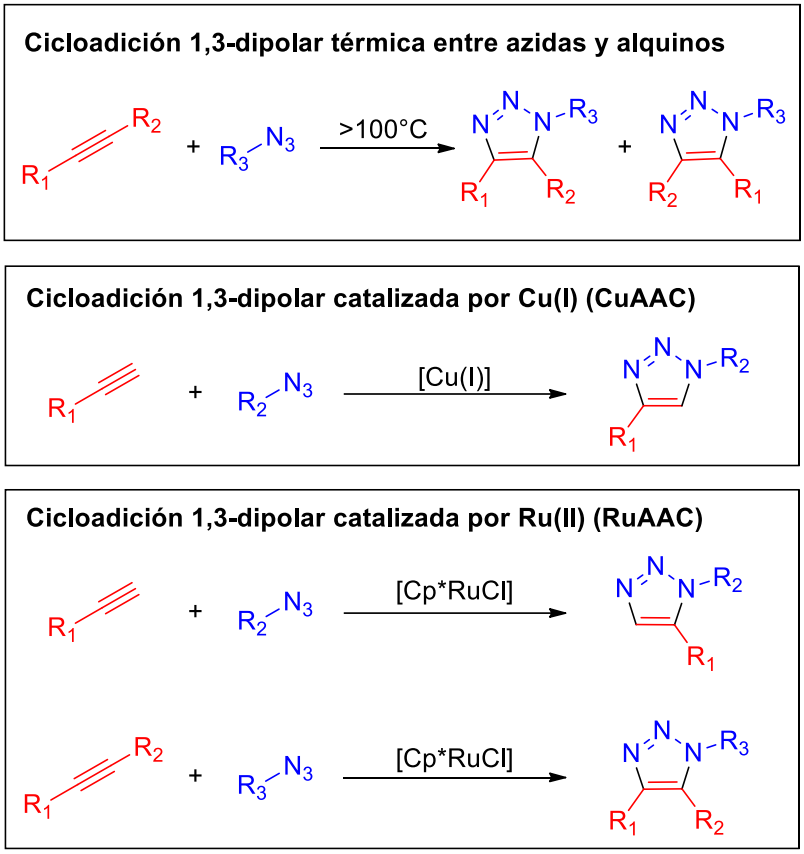
- Cicloadiciones de especies insaturadas, como por ejemplo reacciones de cicloadición 1,3-dipolar o reacciones hetero-Diels-Alder.
- Reacciones de sustitución nucleofílica con valores de ΔG muy favorables; particularmente, aquellas de apertura de ciclos pequeños muy tensionados como ser: epóxidos, aziridinas, sulfatos o sulfamidatos cíclicos e iones aziridonio o episulfonio.
- Reacciones de carbonilos de tipo no aldólica, como por ejemplo formación de ureas, tioureas, hidrazonas, heterociclos aromáticos y éteres de oximas.
- Reacciones de adición a enlaces multiples carbon-carbono; en especial, epoxidaciones, aziridinaciones, dihidroxilaciones y aminohidroxilaciones.

II.3.2.1- Reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen: reacción entre azidas y alquinos.

La primera descripción de una reacción de cicloadición entre un alquino y una azida orgánica en condiciones térmicas fue realizada en 1893 por A. Michael.[114] Sin embargo, se conoce como cicloadición de Huisgen porque fue el grupo de Rolf Huisgen quien investigó más profundamente esta reacción en el período 1950-1970 aproximadamente, durante el estudio de un conjunto grande de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.[114,115]

Si bien la reacción es altamente exotérmica, tiene una barrera de activación muy alta.[116] Por tal motivo, en ausencia de sustratos activados, la reacción transcurre muy lentamente incluso a temperaturas elevadas. A su vez, como la diferencia entre los niveles de energía HOMO y LUMO tanto para las azidas como para los alquinos son aproximadamente de la misma magnitud (la diferencia de energía en ambas direcciones es similar), operan simultáneamente mecanismos controlados por dipolo-HOMO y por dipolo-LUMO[117,118] (es un ejemplo de dipolo ambifílico, también denominado dipolo HOMO-LUMO-controlled). Esto lleva a que en presencia de un alquino no simétrico, se obtengan generalmente mezclas regioisoméricas de los triazoles (Esquema II.11).[116] Por tal motivo, la cicloadición térmica entre alquinos y azidas es de poca utilidad cuando se utilizan alquinos no simétricos, salvo en los casos de reacciones intramoleculares.[119]

Sin embargo, a través del descubrimiento de que sales de Cu(I) catalizan la reacción de cicloadición con alquinos terminales, dando lugar únicamente a la formación de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituídos (Esquema II.11), esta reacción paso a ser considerada como la transformación arquetípica dentro del concepto "Click chemistry".[120] Este descubrimiento fue descrito en el año 2002, por dos grupos diferentes de forma independiente.[121,122]

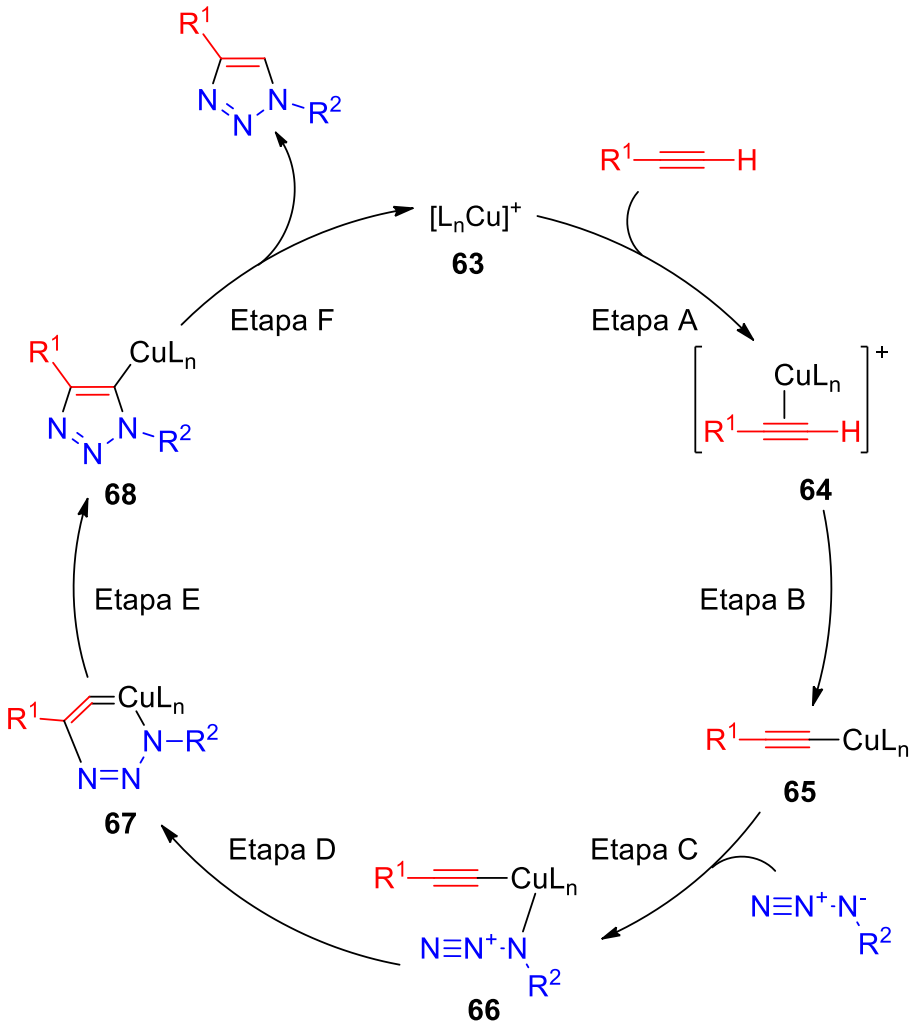


Esquema II.11: *Reacción general de cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos.*

La velocidad de la reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC) aumenta en un factor de 10^7 respecto al proceso térmico,[116] posibilitando que transcurra rápidamente incluso a temperatura ambiente. La reacción no es afectada significativamente por factores estéricos o electrónicos en ninguno de los dos materiales de partida (alquino o azida). Asimismo, la reacción transcurre tanto en disolventes próticos (incluyendo agua) como apróticos, y no se ve afectada por prácticamente ningún grupo funcional (con excepción de los tioles, que se saben inhiben la CuAAC en agua[117]).

La transformación catalizada por sales de Cu(I) cambia drásticamente el mecanismo por el cual transcurre la reacción, convirtiéndolo en una secuencia de varias etapas que culminan en la formación exclusiva de un 1,2,3-triazol-1,4-disustituído, a diferencia de la térmica que transcurre mediante un mecanismo concertado en una única etapa. El Esquema II.12 presenta el ciclo catalítico propuesto para la reacción de CuAAC.[117] La secuencia comienza con el desplazamiento de un ligando del cobre para que pueda coordinarse el alquino al mismo y formar así el complejo-π **64** (Etapa A). Esta

coordinación hace que disminuya el pKa del protón del alquino, y pueda ser deprotonado en medio acuoso para formar el acetiluro de cobre **65**.[116] Luego la azida reemplaza a otro ligando, y se coordina al cobre a través del nitrógeno 1 (el nitrógeno nucleofílico) formando de esta manera el intermediario **66**. Esta coordinación hace que el metal quede con una mayor densidad de carga, y hace por lo tanto que el carbono 2 del alquino se vuelva más nucleofílico. Al mismo tiempo, la coordinación de la azida al cobre hace que el nitrógeno 3 de la azida se vuelva más electrofílico, lo que termina llevando a la formación del primer enlace C-N en la etapa D (compuesto **67**).[117] Esta etapa presenta una energía de activación considerablemente menor que la correspondiente a la reacción sin catalizar, lo que explica la gran aceleración de la reacción catalizada por Cu(I).[116] Posteriormente el metalaciclo **67** evoluciona hacia **68** mediante una contracción de anillo, y una posterior proteólisis libera el triazol y regenera el catalizador **63**.[116]



Esquema II.12: *Mecanismo general propuesto para la reacción CuAAC.*

En el año 2005, se descubrió que algunos complejos de rutenio(II) también eran capaces de catalizar la cicloadición entre alquinos y azidas, sin embargo dichos catalizadores generan los triazoles 1,5-disustituídos a partir de alquinos terminales (Esquema II.11).[123] Estos catalizadores le dan complementariedad regioquímica a la reacción catalizada por

cobre, y posibilitan actualmente la obtención de cualquiera de los dos triazoles isoméricos empleando distintos catalizadores. La cicloadición azida-alquino catalizada por rutenio (RuAAC) a diferencia de la CuAAC, posibilita también la formación de triazoles a partir de alquinos disustituídos (Esquema II.11).[123,124] Los mecanismos por los cuales transcurren ambas reacciones son lógicamente diferentes, aunque el fundamento básico es muy parecido: una mayor nucleofília del alquino por retrodonación de rutenio. En la variante catalizada por rutenio, la etapa determinante de la regioquímica de la reacción es la formación del enlace C-N a partir de un comlejo-π[124] (en la CuAAC, la formación del enlace C-N ocurre a partir de un complejo-σ, Esquema II.12). El nitrógeno 3 de la azida se une al carbono con mayor densidad de carga negativa y menor impedimento estérico, determinando así la obtención de triazoles 1,5-disustituídos.[124] La RuAAC es más sensible a las condiciones de reacción empleadas, pero el alcance de la reacción es excelente, y tolera muchos grupos funcionales diferentes.[124-126]

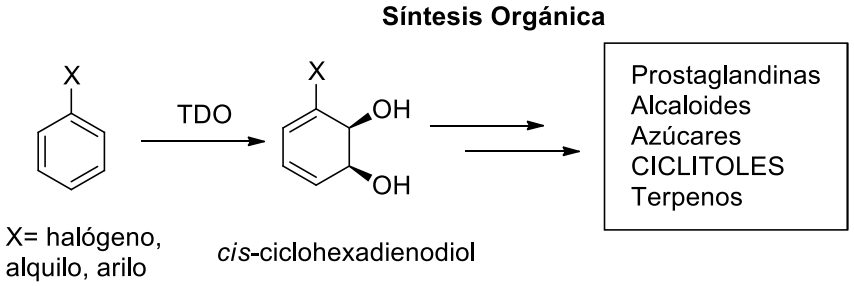
Se ha descrito también la cicloadición entre alquinos y azidas catalizadas por otros metales, como por ejemplo Ag, Au, Ir, Zn, y algunos lantánidos.[127] Sin embargo, el metal más ampliamente utilizado como catalizador es Cu(I), y le sigue el Ru(II).

El anillo de 1,2,3-triazol ha cobrado relevancia en el campo de la química médica no solamente por su fácil acceso a través de la reacción de Hüisgen sino también por sus propiedades fisicoquímicas favorables. Este tipo de heterociclos presenta una gran estabilidad química, tiene un gran momento dipolar, y es aromático.[117,120] Se han resaltado varias similitudes entre la amida y el triazol, como por ejemplo: tamaño similar (3.9 Å las amidas y 5 Å los triazoles 1,4-disustituídos)[109] y la capacidad aceptora de enlaces de hidrógeno.[120] Sin embargo, los 1,2,3-triazoles a diferencia de las amidas son estables a condiciones de hidrólisis tanto ácidas como básicas, por lo que puede servir como bioisóstero no hidrolizable del enlace peptídico.[128-132] Compuestos conteniendo triazoles en su estructura han demostrado diversas actividades biológicas, incluyendo actividad antiretroviral,[133] antibacteriana,[134] inhibición selectica de receptores β_3 adrenérgicos (que podría servir para tratamientos de obesidad),[135] actividad inhibidora de betalactamasas,[136] entre otras.[137] Asimismo, la presencia de una triazol en la molécula puede mejorar propiedades farmacocinéticas, como se observó con derivados de cefalosporinas.[138,139]

II.4- Dihidroxilación enzimática de arenos.

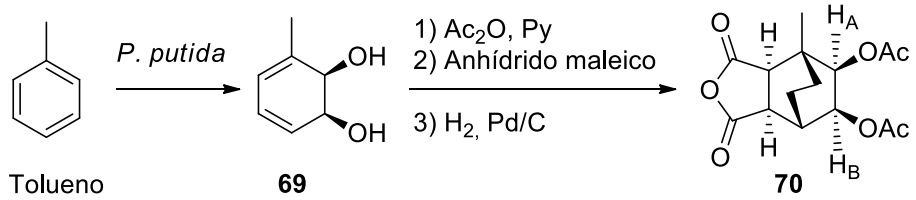
En la Facultad de Química de la Universidad de la República, desde hace muchos años se investiga en áreas relacionadas a las biotransformaciones. Se han formado grupos multidisciplinarios que abordan etapas y enfoques muy diferentes dentro del área de la biocatálisis, desde el aislamiento de microorganismos capaces de llevar adelante nuevas transformaciones, hasta el la generación de microorganismos recombinantes capaces de expresar enzimas modificadas mediante mutaciones sitio dirigidas.

En particular, la dihidroxilación de compuestos aromáticos por medio de la enzima toluenodioxigenasa (TDO), es una de las biotransformaciones más estudiadas. Esta enzima cataliza la dihidroxilación de arenos sustituidos para dar lugar a los correspondientes *cis*-ciclohexadienodioles enantioméricamente puros.[140] Dichos productos han sido empleados extensamente tanto por grupos de investigación Uruguayos como por muchos otros grupos de investigación en todo el mundo, como materiales de partida para lo producción de productos de alto valor agregado (Esquema II.13).[141-144]



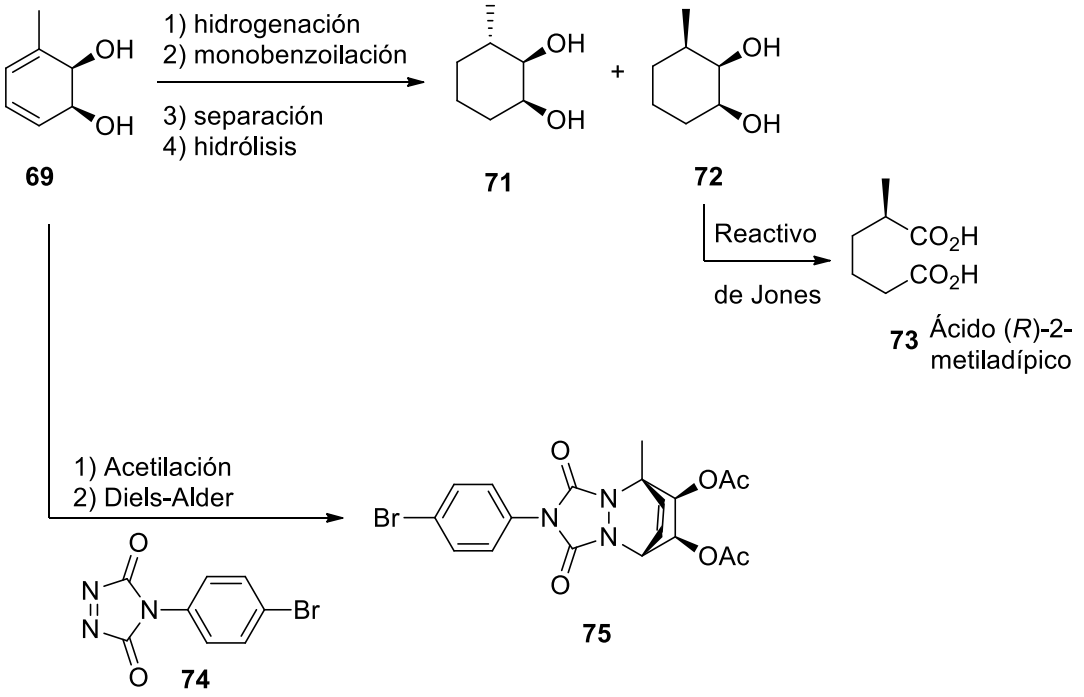
Esquema II.13: *Síntesis quimioenzimática de productos naturales a partir de arenos monosustituidos.*

La primera descripción respecto a la obtención de *cis*-ciclohexadienodioles por dihidroxilación enzimática de compuestos aromáticos fue realizada por el grupo de Gibson en 1968, durante el estudio de las rutas de degradación microbiana de arenos.[145,146] En 1970, dicho grupo realizó el aislamiento de una cepa mutante de *Pseudomonas*: *P. putida* F39/D, que acumulaba en el medio de cultivo el *cis*-ciclohexadienodiol **69** derivado de la oxidación del tolueno (Esquema II.14).[147] Esta cepa mutante de *P. putida* tiene la ruta metabólica de catabolismo de arenos bloqueada, ya que carece de la enzima catecol deshidrogenasa, responsable de la oxidación de **69** a 3-metilcatecol.[147,148] La estereoquímica relativa *syn* de los hidroxilos presentes en el compuesto **69** fue determinada luego de derivatizarlo (Esquema II.14).[147] Inicialmente se acetilaron ambos hidroxilos, luego se realizó una reacción de Diels-Alder con anhídrido maléico, y finalmente se hidrogenó la olefina remanente dando lugar al compuesto **70**. La constante de acoplamiento determinada entre los protones H_A y H_B en el espectro de ^{1}H-RMN permitió asignar una relación *cis* entre dichos grupos.



Esquema II.14: *Metabolito de dihidroxilación enzimática de tolueno (**69**), y derivatización para determinar la estereoquímica relativa de los hidroxilos.*

La estereoquímica absoluta de los hidroxilos fue posteriormente asignada transformando el compuesto **69** en ácido (*R*)-2-metiladípico **73** (Esquema II.15),[148] compuesto que ya había sido descrito previamente.[149] Inicialmente se hidrogenó el dienodiol **69**, y se obtuvo una mezcla de los compuestos **71** y **72**. Los mismos pudieron ser separados por cromatografía en columna luego de ser selectivamente benzoilados en la posición 1. La hidrólisis del benzoato permitió obtener ambos compuestos puros, y se confirmó la estereoquímica relativa del metilo respecto al hidroxilo vecinal en ambos compuestos por determinación de constantes de acoplamiento. El compuesto *cis-cis* **72** fue oxidado, y se obtuvo el correspondiente ácido 2-metil adípico. Comparando el valor y el signo de rotación óptica con los descritos previamente en la literatura,[149] se determinó que la configuración absoluta de dicho metilo era *R*. Al saber la relación estereoquímica entre dicho metilo y el hidroxilo vecinal en el compuesto **72** (y a su vez la relación estereoquímica entre ambos hidroxilos), se pudo asignar la configuración absoluta del compuesto **69** como 1*S*,2*R*.[148] En el mismo año se describió la estructura de rayos X del compuesto **75**, que deriva de **69**, y se confirmó inequívocamente la configuración absoluta de ambos hidroxilos.[150]



Esquema II.15: *Asignación de estereoquímica absoluta en el producto de la dihidroxilación enzimática del tolueno.*

El grupo de Gibson construyó en 1989 una cepa recombinante de *E. coli* JM109 que contiene un plásmido denominado pDTG601.[151] Dicho plásmido contiene los genes que codifican para el complejo enzimático TDO. La *E. coli* JM109 (pDTG601) sobreexpresa la enzima TDO, y permite producir a gran escala una gran variedad de *cis*-ciclohexadienodioles enantioméricamente puros (*ee*>99.8%).[152-154]

La enzima toluenodioxigenasa acepta como sustratos arenos sustituidos con una gran variedad de funcionalidades,[152,153] como ser alcanos, alquenos, alquinos, nitrilos, halógenos, entre otros. Asimismo, también es capaz de dihidroxilar compuestos bifenílicos y compuestos con anillos aromáticos fusionados. La Figura II.19 muestra algunos compuestos que son obtenidos por dihidroxilación mediada por la TDO, pero se han descrito cientos de compuestos que son sustratos de dicha enzima.[152,153,155] De todas maneras, vale la pena mencionar que de todos los compuestos reportados como productos de la dihidroxilación enzimática, solo unos pocos han sido utilizados como materiales de partida para la síntesis de moléculas más complejas.[156] Los más ampliamente utilizados para síntesis enantioselectivas son los derivados de halobenceno y tolueno.

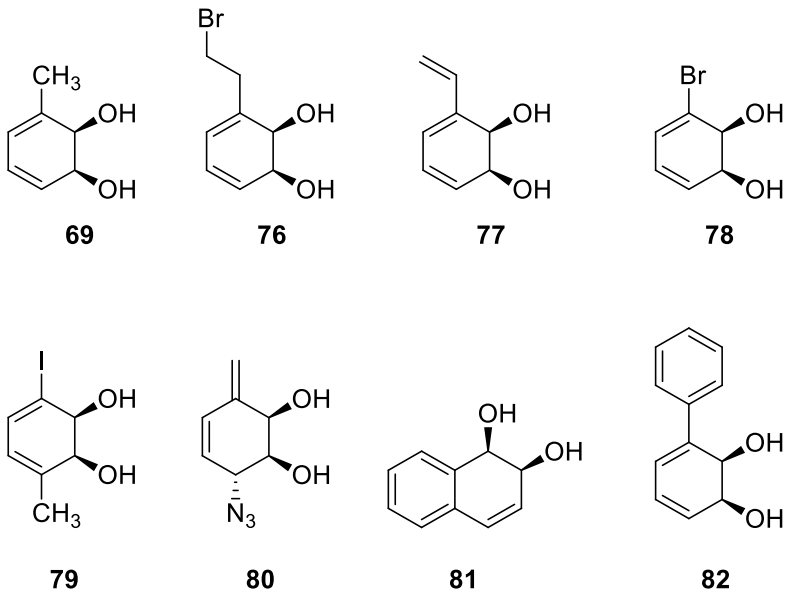


Figura II.19: *Estructura de algunos productos de dihidroxilación de la TDO.*

Se ha optimizado el proceso de producción de dioles a partir de arenos utilizando el microorganismo recombinante *E. coli* JM109 (pDTG601), y actualmente se puede obtener 40 g del diol **78** enantioméricamente puro por litro de medio de cultivo (o 23 g/L del diol **69**).[157] Particularmente, el (1*S*,*cis*)-3-bromo-3,5-ciclohexadien-1,2-diol (**78**) ha sido utilizado en la presente tesis doctoral para la síntesis de análogos de higromicina A, y por lo tanto se discute a continuación la reactividad general de los dioles sustituidos en posición 3 con un halógeno.

II.4.1- Reactividad del ciclohexadienodiol derivado de halobenceno.

La funcionalización de 3-halo-ciclohexadienodioles ha sido extensamente estudiada, y dichos compuestos permiten un excelente control de la regio-, enantio- y diasteroselectividad, gracias a la presencia de planos y ejes latentes de simetría (Figura II.20).[153,156,158]

El halógeno en posición 3 es el responsable de la asimetría del compuesto, y a su vez es el elemento de polarización del dieno que determina que las olefinas estén electrónicamente diferenciadas. Por otro lado, la presencia de la función diol diferencia dos caras prodiastereotópicas a ambos lados del plano generado por el dieno. Estas caras se denominan arbitrariamente como cara β (*syn* a la función diol) y cara α (*anti* a la función diol). En su conjunto, estos elementos determinan que ambas olefinas estén estereoelectrónicamente diferenciadas.

Estos sustratos permiten desarrollar rutas sintéticas enantiodivergentes principalmente por tres razones: la diferente reactividad de ambas olefinas, la posibilidad de diastereocontrol dirigida por el grupo OR, y la posibilidad de remoción del elemento de asimetría (el halógeno). De esta manera, con un estricto control del orden de los pasos en una determinada secuencia sintética, se puede obtener enantiodivergencia. Esta estrategia ha sido empleada extensamente por el grupo de Hudlicky.[153,156,159]

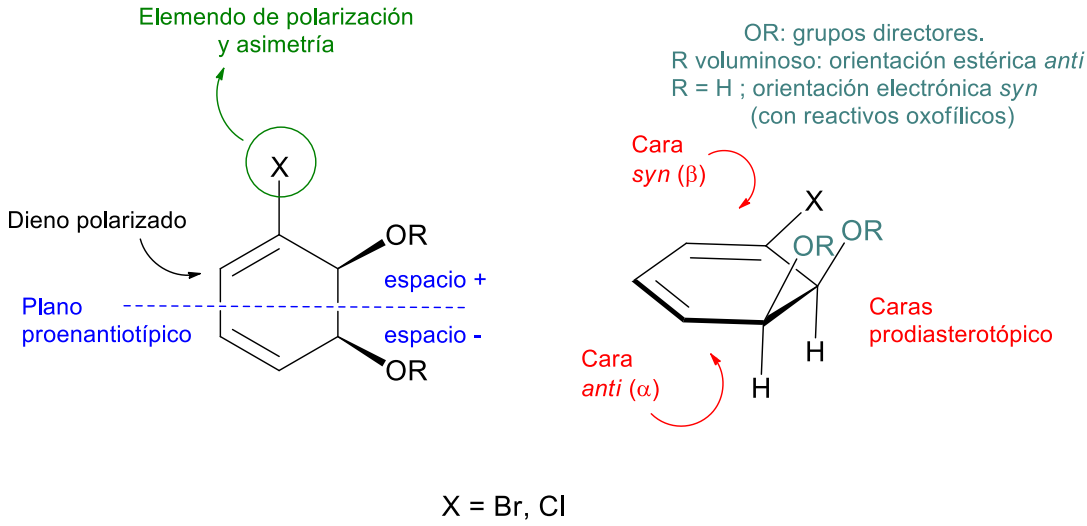


Figura II.20: *Elementos de asimetría que permiten regio, enantio y diasterocontrol.*

La presencia en el anillo de la función *cis*-diol, alcohol alílico, y dieno conjugado estereoelectrónicamente diferenciado, permite realizar una gran cantidad de reacciones de formación de enlaces C-C y C-heteroátomo de forma quimio-, regio-, y estereoselectiva (Figura II.21).[142,153,156]

La quimio- y regioselectividad inicial sobre el sistema diénico está determinada por la diferenciación electrónica de ambas olefinas. La estereoselectividad inicial se puede

conseguir manipulando los sustituyentes en la función *cis*-diol: la presencia de grupos voluminosos sustituyendo a los hidroxilos (por ejemplo acetónido o acetatos) dirige estéricamente las sucesivas reacciones sobre el sistema diénico por la cara *anti*. Por otro lado, los hidroxilos libres pueden dirigir electrónicamente la reacción sobre la cara *syn* con reactivos oxofílicos. Eligiendo correctamente el orden de los pasos y los grupos directores, se puede conseguir un excelente control en la regio-, quimio- y estereoselectividad en las diferentes etapas sintéticas.

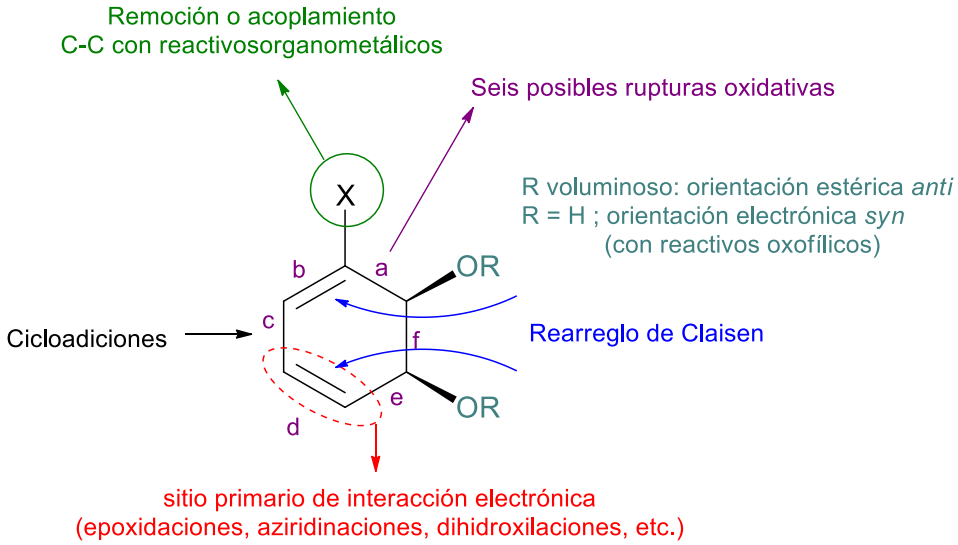


Figura II.21: *Reactividad de dienodioles derivados de halobenceno.*

II.5- Referencias bibliográficas.

(1) Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. In *Foye's principles of medicinal chemistry*; 6th ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2008, p 1028.
(2) Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226.
(3) Julius H. Comroe, J. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1978**, *117*, 773.
(4) Brown, E. D.; Wright, G. D. *Nature* **2016**, *529*, 336.
(5) Gould, K. *J. Antimicrob. Chemother.* **2016**, *71*, 572.
(6) Ventola, C. L. *Pharm. Ther.* **2015**, *40*, 277.
(7) Mazer-Amirshahi, M.; Pourmand, A.; May, L. *Am. J. Emerg. Med.* **2017**, *35*, 154.
(8) O.M.S. "Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Disponible en: http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/. Último acceso en mayo de 2017.," 2014.
(9) Alibert, S.; N'gompaza Diarra, J.; Hernandez, J.; Stutzmann, A.; Fouad, M.; Boyer, G.; Pagès, J.-M. *Expert Opin. Drug Met.* **2017**, *13*, 301.
(10) Pintado, V. *Rev. Esp. Quimioter.* **2016**, *29*, 39.
(11) Rice, L. B. *J. Infect. Dis.* **2008**, *197*, 1079.
(12) Boucher, H. W.; Talbot, G. H.; Bradley, J. S.; Edwards, J. E.; Gilbert, D.; Rice, L. B.; Scheld, M.; Spellberg, B.; Bartlett, J. *Clin. Infec. Dis.* **2009**, *48*, 1.
(13) Rello, J.; Bunsow, E.; Perez, A. *Expert Rev. Clin. Pharm.* **2016**, *9*, 1547.
(14) Pasquau, J.; Sadyrbaeva, S.; Jesús, S. E. D.; Hidalgo-Tenorio, C. *Rev. Esp. Quimioter.* **2016**, *29*, 47.
(15) Brown, E. D. *Can. J. Microbiol.* **2013**, *59*, 153.
(16) Spellberg, B.; Bartlett, J.; Wunderink, R.; Gilbert, D. N. *A. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *191*, 135.
(17) Martínez, J. A.; Sánchez, F. *JANO on-line: Mecanismo de acción de los antibióticos* **2007**, 28.
(18) Calvo, J.; Martínez-Martínez, L. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2009**, *27*, 44.
(19) Mann, R. L.; Gale, R. M.; Van abeele, R. F. *Antibiot. Chemother.* **1953**, *3*, 1279.
(20) Pittenger, R. C.; Wolfe, R. N.; Hoehn, M. M.; Marks, P. N.; Daily, W. A.; McGuire, J. M. *Antibiot. Chemother.* **1953**, *3*, 1268.
(21) Isono, K.; Yamashita, S.; Tomiyama, Y.; Suzuki, S.; Sakai, H. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1957**, *Ser. A 10*, 21.
(22) Wakisaka, Y.; Koizumi, K.; Nishimoto, Y.; Kobayashi, M.; Tsuji, N. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 695.
(23) Mann, R. L.; Woolf, D. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 120.
(24) Elbein, A. D.; Koffler, H.; Garner, H. R. *Biochim. Biophys. Acta* **1962**, *56*, 165.
(25) Allen, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5691.
(26) Kakinuma, K.; Kitahara, S.; Wantanabe, K.; Sakagami, Y.; Fukuyasu, T.; Shimura, M.; Ueda, M.; Sekizawa, Y. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 771.
(27) Kakinuma, K.; Sakagami, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 279.
(28) Chida, N.; Ohtsuka, M.; Nakazawa, K.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2976.
(29) Donohoe, T. J.; Flores, A.; Bataille, C. J. R.; Churruca, F. *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.* **2009**, *48*, 6507.
(30) Yoshida, M.; Takahashi, E.; Uozumi, T.; Beppu, T. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 143.
(31) Mann, R. L.; Bromer, W. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2714.

(32) Kirst, H. A.; Dorman, D. E.; Occolowitz, J. L.; Jones, N. D.; Paschal, J. W.; Hamill, R. L.; Szymanski, E. F. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 575.
(33) Omura, S.; Nakagawa, A.; Fujimoto, T.; Saito, K.; Otoguro, K.; Walsh, J. C. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1619.
(34) Nakagwa, A.; Fujimoto, T.; Omura, S.; Walsh, J. C.; Stotish, R. L.; George, B. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1627.
(35) Ochiai, S.; Adachi, Y.; Mori, K. *Microbiol. Immunol.* **1997**, *41*, 445.
(36) Huurne, A. A. t.; Gaastra, W. *Vet. Microbiol.* **1995**, *46*, 347.
(37) Guerrero, M. d. C.; Modoell, J. *Eur. J. Biochem.* **1980**, *107*, 409.
(38) Uyeda, M.; Mizukami, M.; Yokomizo, K.; Suzuki, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, *65*, 1252.
(39) Kim, S.-D.; Kweon, M.-H.; Kim, C.-J.; Yoo, I.-D. *Korean Biochem. J.* **1990**, *23*, 23.
(40) Lee, H. B.; Kim, C. J.; Kim, J. S.; Hong, K. S.; Cho, K. Y. *Lett. Appl. Microbiol.* **2003**, *36*, 387.
(41) Hayashi, S. F.; Norcia, L. J. L.; Seibel, S. B.; Silvia, A. M. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 514.
(42) Elbein, A. D.; Mann, R. L.; Renis, H. E.; Stark, W. M.; Koffler, H.; Garner, H. R. *J. Biol. Chem.* **1961**, *236*, 289.
(43) Habib, E.-S. E.; Scarsdale, J. N.; Reynolds, K. A. *Antimicrob. Agents Ch.* **2003**, *47*, 2065.
(44) Palaniappan, N.; Ayers, S.; Gupta, S.; Habib, E.-S.; Reynolds, K. A. *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 753.
(45) Dhote, V.; Gupta, S.; Reynolds, K. A. *Antimicrob. Agents Ch.* **2008**, *52*, 3580.
(46) Dhote, V.; Starosta, A. L.; Wilson, D. N.; Reynolds, K. A. *Antimicrob. Agents Ch.* **2009**, *53*, 5163.
(47) Palaniappan, N.; Dhote, V.; Ayers, S.; Starosta, A. L.; Wilson, D. N.; Reynolds, K. A. *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 1180.
(48) Davies, J.; Davis, B. D. *J. Biol. Chem.* **1968**, *243*, 3312.
(49) González, A.; Jiménez, A.; Vázquez, D.; Davies, J. E.; Schindler, D. *Biochim. Biophys. Acta* **1978**, *521*, 459.
(50) Beringer, M.; Rodnina, M. V. *Mol. Cell* **2007**, *26*, 311.
(51) Poulsen, S. M.; Kofoed, C.; Vester, B. *J. Mol. Biol.* **2000**, *304*, 471.
(52) Schlunzen, F.; Zarivach, R.; Harms, J.; Bashan, A.; Tocilj, A.; Albrecht, R.; Yonath, A.; Franceschi, F. *Nature* **2001**, *413*, 814.
(53) Polikanov, Yury S.; Starosta, Agata L.; Juette, Manuel F.; Altman, Roger B.; Terry, Daniel S.; Lu, W.; Burnett, Benjamin J.; Dinos, G.; Reynolds, Kevin A.; Blanchard, Scott C.; Steitz, Thomas A.; Wilson, Daniel N. *Mol. Cell* **2015**, *58*, 832.
(54) Kaminishi, T.; Schedlbauer, A.; Fabbretti, A.; Brandi, L.; Ochoa-Lizarralde, B.; He, C.-G.; Milón, P.; Connell, S. R.; Gualerzi, C. O.; Fucini, P. *Nucleic Acids Res.* **2015**, *43*, 10015.
(55) Tu, D.; Blaha, G.; Moore, P. B.; Steitz, T. A. *Cell* **2005**, *121*, 257.
(56) Dunkle, J. A.; Xiong, L.; Mankin, A. S.; Cate, J. H. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 17152.
(57) Bulkley, D.; Innis, C. A.; Blaha, G.; Steitz, T. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 17158.
(58) Ippolito, J. A.; Kanyo, Z. F.; Wang, D.; Franceschi, F. J.; Moore, P. B.; Steitz, T. A.; Duffy, E. M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3353.
(59) Arenz, S.; Wilson, D. N. *Mol. Cell* **2016**, *61*, 3.

(60) Long, K. S.; Poehlsgaard, J.; Kehrenberg, C.; Schwarz, S.; Vester, B. *Antimicrob. Agents Ch.* **2006**, *50*, 2500.
(61) Gregory, S. T.; Carr, J. F.; Rodriguez-Correa, D.; Dahlberg, A. E. *J. Bacteriol.* **2005**, *187*, 4804.
(62) Chida, N.; Ohtsuka, M.; Nakazawa, K.; Ogawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 436.
(63) Trost, B. M.; Dirat, O.; Dudash Jr, J.; Hembre, E. J. *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.* **2001**, *40*, 3658.
(64) Trost, B. M.; Dudash Jr, J.; Dirat., O. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 259.
(65) Lo, H.-J.; Chang, Y.-K.; Yan, T.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5896.
(66) Nigudkar, S. S.; Demchenko, A. V. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2687.
(67) Buchanan, J. G.; Hill, D. G.; Wightman, R. H.; Boddy, I. K.; Hewitt, B. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6033.
(68) Xu, Y.; Bin, H.-C.; Su, F.; Yang, J.-S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1548.
(69) Gurale, B. P.; Shashidhar, M. S.; Gonnade, R. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5801.
(70) Arjona, O.; Dios, A. d.; Plumet, J.; Saez., B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1319.
(71) Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Pye, R. J.; Keenan, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1275.
(72) Chida, N.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 969.
(73) Takahashi, S.; Nakajima, M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2285.
(74) Takahashi, S.; Nakajima, M. *Agr. Biol. Chem.* **1967**, *31*, 1082.
(75) Mathers, D. S.; Robertson, G. J. *J. Chem. Soc.* **1933**, 1076.
(76) Mathers, D. S.; Robertson, G. J. *J. Chem. Soc.* **1933**, 696.
(77) Bell, D. J.; Lorber, J. *J. Chem. Soc.* **1940**, 453.
(78) Richtmyer, N. K.; Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1727.
(79) Chida, N.; Sato, T. *Chem. Rev.* **2014**, *14*, 592.
(80) Trost, B. M.; Joseph Dudash, J.; Hembre, E. J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1619.
(81) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
(82) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.
(83) Trost, B. M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 185.
(84) Steinreiber, J.; Faber, K.; Griengl, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8060.
(85) Trost, B. M.; Machacek, M. R.; Aponick, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747.
(86) Smith, A. B.; Hale, K. J.; Rivero, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5813.
(87) Roush, W. R.; Lin, X. F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5740.
(88) Chang, Y.-K.; Lo, H.-J.; Yan, T.-H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4278.
(89) Hecker, S. J.; Minich, M. L.; Werner, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 533.
(90) Weber, F. H.; Earley, D. L. *Antimicrob. Agents Ch.* **1991**, *35*, 2012.
(91) Jaynes, B. H.; Coopera, C. B.; Heckera, S. J.; Blaira, K. T.; Elliotta, N. C.; Lilleya, S. C.; Minicha, M. L.; Schichoa, D. L.; Werner, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1531.
(92) Chu, C. K.; Cutler, S. J. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 289.
(93) Jaynes, B. H.; Elliott, N. C.; Schicho, D. L. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1705.
(94) Hecker, S. J.; Cooper, C. B.; Blair, K. T.; Lilley, S. C.; Minich, M. L.; Werner, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 289.
(95) Cooper, C. B.; Blair, K. T.; Jones, C. S.; Minich, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1747.
(96) Hecker, S. J.; Lilley, S. C.; Minich, M. L.; Werner, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 295.

(97) Hecker, S. J.; Lilleya, S. C.; Werner, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1043.
(98) Noritaka, C.; Keiichi, N.; Masami, O.; Minoru, S.; Seiichiro, O. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 423.
(99) Hecker, S. J.; Lilleya, S. C.; Minicha, M. L.; Wernera, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1015.
(100) Le, P. T.; Brickner, S. J.; Wade, S. K.; Brighty, K.; Monahan, R.; Stone, G. G.; Girard, D.; Finegan, S.; Duignan, J.; Schafer, J.; Maloney, M.; Zaniewski, R. P.; Connolly, A. G.; Liras, J.; Bordner, J.; Samardjiev, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 276.
(101) Stone, G. G.; Girard, D.; Finegan, S.; Duignan, J.; Schafer, J.; Maloney, M.; Zaniewski, R. P.; Brickner, S. J.; Wade, S. K.; Le, P. T.; Huband, M. D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 2663.
(102) Visser, M. S.; Freeman-Cook, K. D.; Brickner, S. J.; Brighty, K. E.; Le, P. T.; Wade, S. K.; Monahan, R.; Martinelli, G. J.; Blair, K. T.; Moore, D. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6730.
(103) Trost, B. M.; Stivala, C. E.; Fandrick, D. R.; Hull, K. L.; Huang, A.; Poock, C.; Kalkofen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11690.
(104) Nicolaou, K. C.; Lu, Z.; Li, R.; Woods, J. R.; Sohn, T.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8716.
(105) Gong, J.; Chen, H.; Liu, X.-Y.; Wang, Z.-X.; Nie, W.; Qin, Y. *Nature Commun.* **2016**, *7*, 12183.
(106) Doi, T.; Fuse, S.; Miyamoto, S.; Nakai, K.; Sasuga, D.; Takahashi, T. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 370.
(107) An, H.; Cook, P. D. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3311.
(108) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2001**, *40*, 2004.
(109) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128.
(110) Liang, L.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933.
(111) Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905.
(112) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.
(113) Nwe, K.; Brechbiel, M. W. *Cancer Biother. Radiopharm.* **2009**, *24*, 289.
(114) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1963**, *2*, 565.
(115) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1963**, *2*, 633.
(116) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
(117) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302.
(118) Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.
(119) de la Sovera, V.; Bellomo, A.; Gonzalez, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *51*, 430.
(120) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
(121) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2002**, *41*, 2596.
(122) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
(123) Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
(124) Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923.
(125) Majireck, M. M.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8680.
(126) Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5337.

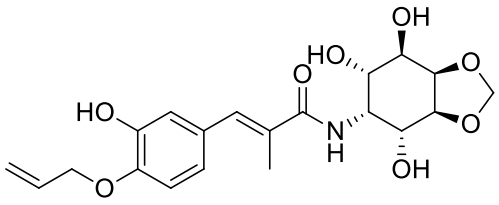
(127) Wang, C.; Ikhlef, D.; Kahlal, S.; Saillard, J.-Y.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *316*, 1.
(128) Kim, S.; Cho, M.; Lee, T.; Lee, S.; Min, H.-Y.; Lee, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4584.
(129) Horne, W. S.; Olsen, C. A.; Beierle, J. M.; Montero, A.; Ghadiri, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2009**, *48*, 4718.
(130) Valverde, I. E.; Bauman, A.; Kluba, C. A.; Vomstein, S.; Walter, M. A.; Mindt, T. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2013**, *52*, 8957.
(131) Bock, V. D.; Speijer, D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 971.
(132) Bahulayan, D.; Arun, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2850.
(133) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquaro, S.; Clercq, E. D.; Perno, C.-F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185.
(134) Genin, M. J.; Allwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D. E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953.
(135) Brockunier, L. L.; Parmee, E. R.; Ok, H. O.; Candelore, M. R.; Cascieri, M. A.; Colwell, L. F.; Deng, L.; Feeney, W. P.; Forrest, M. J.; Hom, G. J.; MacIntyre, D. E.; Tota, L.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2111.
(136) Bennett, I. S.; Brooks, G.; Broom, N. J.; Calvert, S. H.; Coleman, K.; François, I. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 969.
(137) Tornøe, C. W.; Sanderson, S. J.; Mottram, J. C.; Coombs, G. H.; Meldal, M. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 312.
(138) Kume, M.; Kubota, T.; Kimura, Y.; Nakashimizu, H.; Motokawa, K. *Yakugaku zasshi* **1992**, *112*, 622.
(139) Kume, M.; Kubota, T.; Kimura, Y.; Nakashimizu, H.; Motokawa, K.; Nakano, M. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 177.
(140) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Allen, C. C. R. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2001**, *12*, 564.
(141) Hudlicky, T.; Thorpe, A. J. *Chem. Commun.* **1996**, 1993.
(142) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3117.
(143) Duchek, J.; Adams, D. R.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4223.
(144) Banwell, M. G.; Bolte, B.; Buckler, J. N.; Chang, E. L.; Lan, P.; Taher, E. S.; White, L. V.; Willis, A. C. *J. Proc. Royal Soc. New South Wales* **2016**, *149*, 34.
(145) Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Kallio, R. E. *Biochemistry* **1968**, *7*, 2653.
(146) Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Schuld, C. L.; Kallio, R. E. *Biochemistry* **1968**, *7*, 3795.
(147) Gibson, D. T.; Hensley, M.; Yoshioka, H.; Mabry, T. J. *Biochemistry* **1970**, *9*, 1626.
(148) Ziffer, H.; Jerina, D. M.; Gibson, D. T.; Kobal, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4048.
(149) Wong, C. F.; Auer, E.; LaLonde, R. T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 517.
(150) Kobal, V. M.; Gibson, D. T.; Davis, R. E.; Garza, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4420.
(151) Zylstra, G. J.; Gibson, D. T. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 14940.
(152) R. Boyd, D.; N. Sheldrake, G. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 309.
(153) Hudlicky, T.; Gonzalez, D.; Gibson, D. T. *Aldrichim. Acta* **1999**, *32*, 35.
(154) Banwell, M. G.; Edwards, A. J.; Harfoot, G. J.; Jolliffe, K. A.; McLeod, M. D.; McRae, K. J.; Stewart, S. G.; Vögtle, M. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 223.

(155) Johnson, R. A. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc.: 2004.
(156) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Synlett* **2009**, *2009*, 685.
(157) Vila, M. A.; Brovetto, M.; Gamenara, D.; Bracco, P.; Zinola, G.; Seoane, G.; Rodríguez, S.; Carrera, I. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, *96*, 14.
(158) Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3.
(159) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Thorpe, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195.

Capítulo III.

OBJETIVOS DEL TRABAJO DE TESIS.

La investigación desarrollada en el presente trabajo de tesis ha estado orientada a la síntesis de análogos del antibiótico higromicina A, con potencial actividad biológica. En función de los análogos de higromicina A previamente descritos por el grupo de Pfizer (Sección II.2.6), se escogió el compuesto **1** como líder (Figura III.1), por poseer una potencia equivalente a la del producto natural, pero una complejidad estructural disminuida.



1

Figura III.1: *Análogo de higromicina A sintetizado por Pfizer; compuesto líder.*

Se planteó la síntesis de nuevos análogos de higromicina A empleando los conceptos de "click chemistry". Se propuso generar nuevas variaciones a nivel del aminociclitol, y también obtener análogos con un reemplazo bioisostérico de la amida por un 1,2,3-triazol-1,4-disustituído.

III.1- OBJETIVO GENERAL

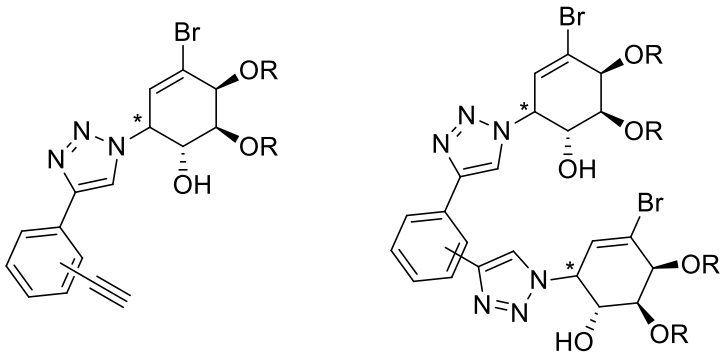
Sintetizar análogos del antibiótico higromicina A introduciendo variantes estructurales en diferentes regiones de la molécula, y evaluar la actividad biológica de los compuestos sintetizados.

III.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1- Sintetizar una primera serie de análogos simplificados con estructuras inspiradas en la higromicina A.
2- Sintetizar el residuo aminociclitólico presente en el producto natural.
3- Sintetizar azidoinositoles y aminociclitoles con variaciones estructurales respecto al ciclitol natural.
4- Sintetizar los residuos aromáticos y otros compuestos aromáticos relacionados.
5- Sintetizar una segunda serie de análogos: conjugación de los inositoles con los residuos aromáticos mediante formación de una amida o un triazol.
6- Evaluar la actividad biológica de los análogos sintetizados.

III.3- ACTIVIDADES ESPECÍFICAS.

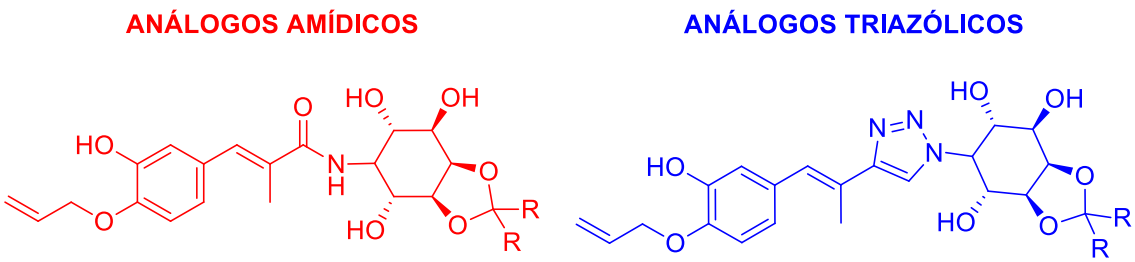
El primer objetivo específico plantea la síntesis de una primera serie de análogos muy simplificados, con las estructuras generales ilustradas en la Figura III.2. Estos compuestos fueron diseñados para ser obtenidos en pocos pasos de síntesis, empleando reacciones que transcurren con altos rendimientos, para así poder obtener rápidamente una biblioteca de compuestos con potencial actividad biológica.



R = Isopropilideno, H

Figura III.2: *Estructura general de la primera serie de análogos.*

En una instancia posterior, se plantea la síntesis de una segunda serie de análogos de higromicina A, con estructuras inspiradas en la molécula líder **1** (Figura III.1). La estructura general de estos análogos se ilustra en la Figura III.3. Con los análogos amídicos, se pretende evaluar el efecto que tiene la variación en la estereoquímica del carbono base de nitrógeno (que no ha sido estudiado previamente) así como el reemplazo del grupo metilenodioxo por un isopropilidenodioxo en la actividad biológica de los compuestos. Por otro lado, con los análogos triazólicos se pretende evaluar el efecto del reemplazo bioisostérico del grupo amida por un anillo triazólico.



R = H, CH_3

Figura III.3: *Estructura general de los análogos de higromicina A a sintetizar.*

Para la síntesis de estos análogos, es necesaria la construcción de una pequeña biblioteca de aminociclitoles y azidoinositoles (sus estructuras se muestran en la Figura III.4), así como la síntesis de los residuos aromáticos adecuados (Figura III.5).

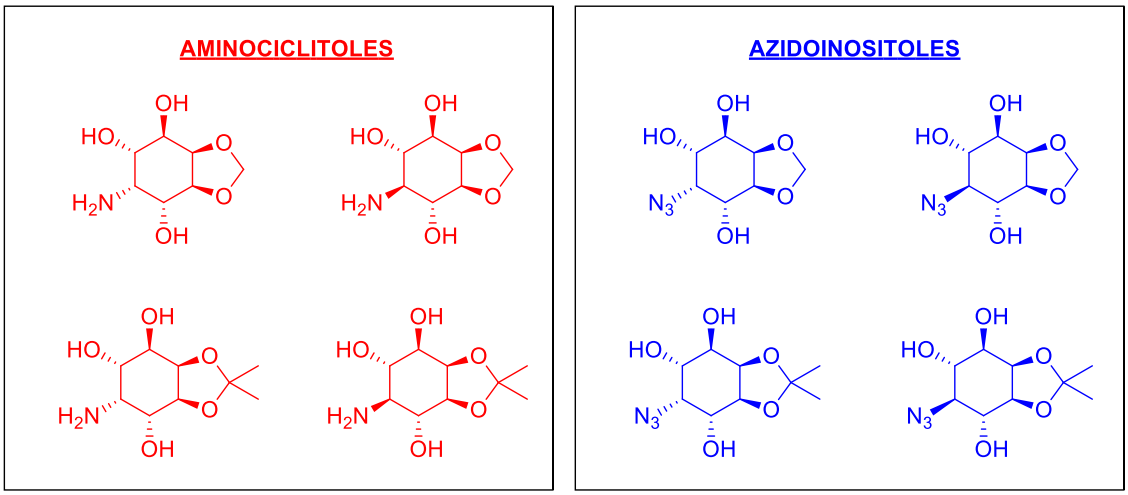


Figura III.4: *Estructura de los aminociclitoles y azidoinositoles a sintetizar.*

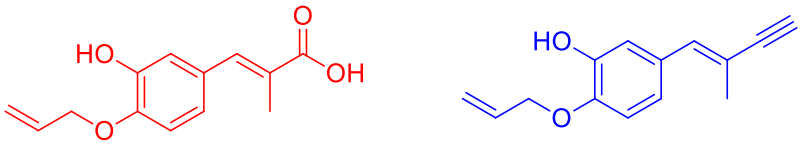


Figura III.5: *Estructura de los residuos aromáticos a sintetizar.*

Capítulo IV.

METODOLOGÍA DE TRABAJO.

La Figura IV.1 ilustra el análisis retrosintético propuesto para la síntesis de la segunda serie de análogos de higromicina A. Se propuso obtener los mismos mediante una metodología de síntesis convergente, en donde por un lado se sintetizan los residuos aromáticos correspondientes a partir del 3,4-dihidroxibenzaldehído, y por otro se sintetizan los aminociclitoles y azidoinositoles. Los mismos serán sintetizados a partir del (1*S*,*cis*)-3-bromo-3,5-ciclohexadien-1,2-diol enantioméricamente puro, obtenido a su vez a partir de bromobenceno mediante una primera etapa de biotransformación.[1]

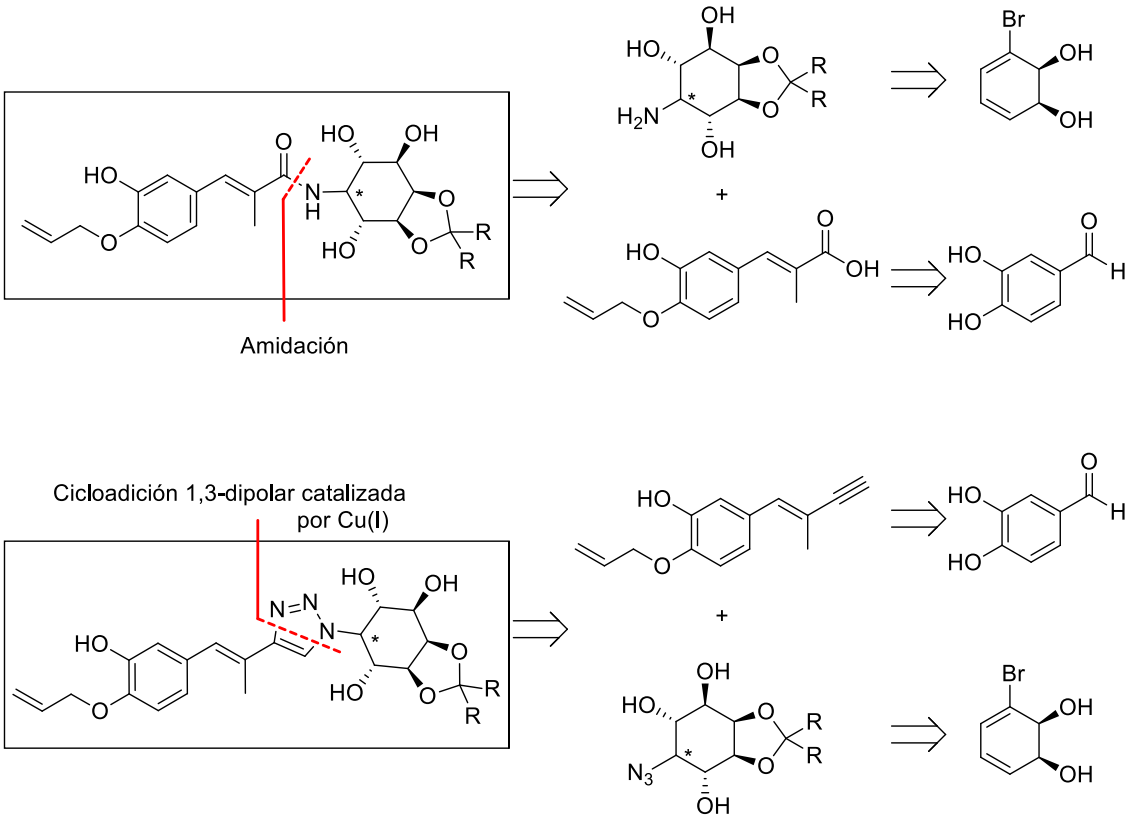


Figura IV.1: *Análisis retrosintético propuesto para la síntesis de los análogos de HA.*

IV.1- Síntesis de los residuos aromáticos.

Para la síntesis del ácido cinámico sustituido, se propuso una desconexión a nivel de la olefina (Figura IV.2). La misma se obtendría a partir de una reacción de olefinación de Wittig con un iluro de fósforo estabilizado.[2] Por otro lado, el alquino se sintetizaría a partir de un cinamaldehído sustituido, mediante la metodología de Corey Fuchs,[3,4] o mediante la reacción de homologación de Seyferth-Gilbert[4] (Figura IV.2). Sobre el cinamaldehído sustituido se puede plantear una nueva desconexión a nivel de la olefina, que se podría obtener mediante una reacción de condensación aldólica entre propanal y el 3,4-dihidroxibenzaldehído adecuadamente protegido (Figura IV.2).

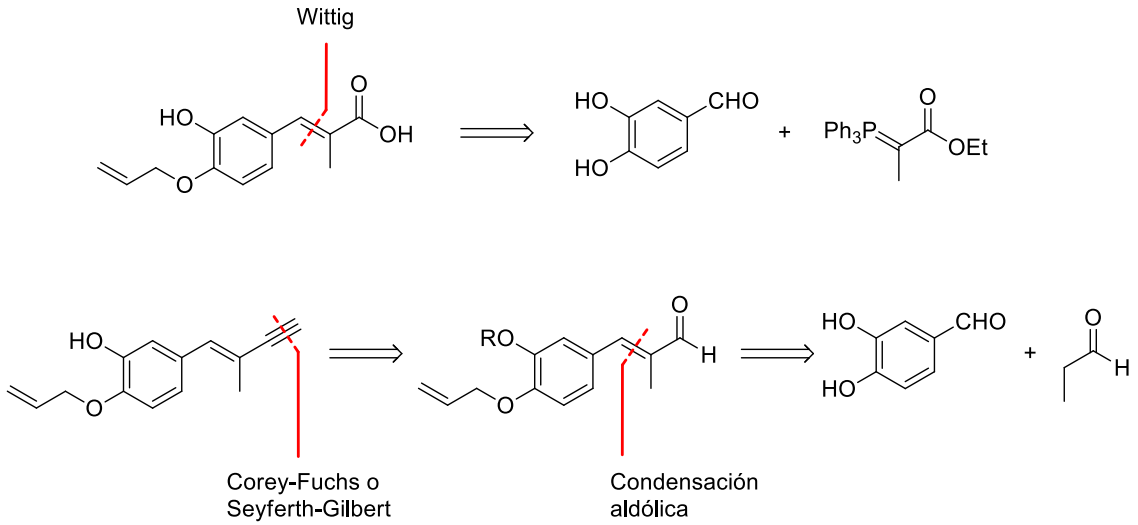


Figura IV.2: *Análisis retrosintético propuesto para la síntesis de los residuos aromáticos.*

IV.2- Síntesis de los inositoles.

Los inositoles serán sintetizados a partir de bromobenceno, mediante una primera etapa de biotransformación, seguida de varias etapas de síntesis orgánica convencional (Figura IV.3).

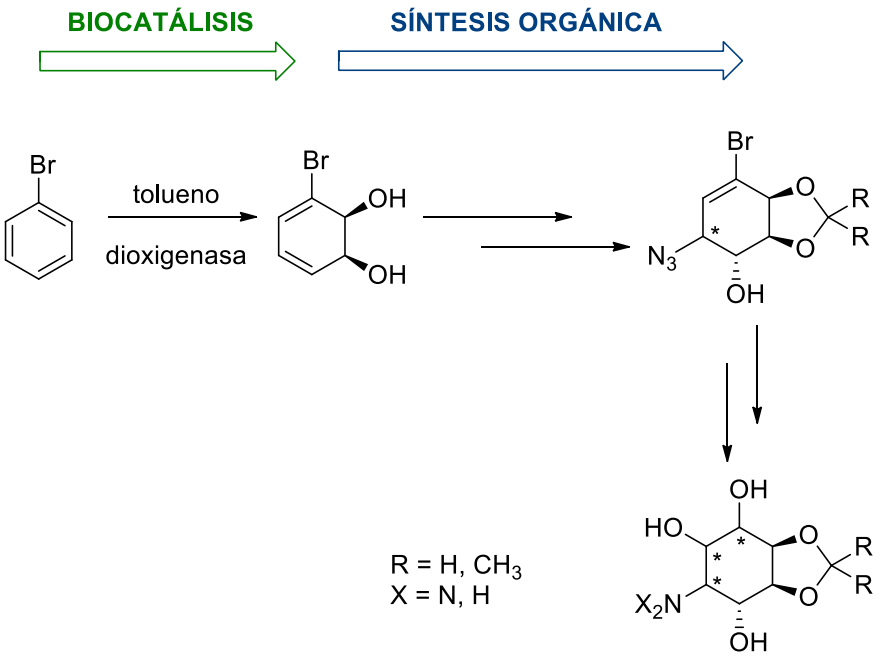


Figura IV.3: *Estrategia global para la síntesis de los diferentes inositoles.*

IV.2.1- Dihidroxilación enzimática.

La dihidroxilación enzimática de compuestos aromáticos es un procedimiento bien dominado en nuestro laboratorio. Se utiliza una cepa recombinante de *E. coli*, que permite obtener hasta 40 gramos de (1*S*,*cis*)-3-bromociclohexa-3,5-dieno-1,2-diol enantioméricamente puro por litro de medio de cultivo.[1]

IV.2.2- Protección del diol.

El metabolito formado por dihidroxilación del anillo aromático es muy inestable, ya que puede perder fácilmente una molécula de agua para formar compuestos fenólicos.[5] Para evitar esto, se debe proteger ambos hidroxilos. Se han descrito varios grupos protectores, pero la protección con un grupo isopropilideno es la que transcurre generalmente con mayor rendimiento, y sobre todo, la que mejor dirige estéricamente las sucesivas reacciones de adición a las olefinas. Durante la tesis doctoral también se estudiaron diversas condiciones para la protección del *cis*-diol con un grupo metilenodioxo, ya que el mismo se encuentra presente en el aminociclitol natural.

IV.2.3- Funcionalización de la olefina distal al bromo.

Una vez que el diol se encuentra protegido, se funcionaliza la olefina más rica en electrones mediante una reacción de epoxidación. Este tipo de reacción ha sido ampliamente utilizada por nuestro grupo de investigación, y se encuentran descritos métodos para poder obtener los oxiranos α o β con muy buena estereoselectividad, y con buenos rendimientos.[6]

El epóxido puede ser posteriormente sometido a condiciones de apertura nucleofílica con azida, para generar el azidoalcohol *trans*.[7] Alternativamente, se puede obtener también el *cis*-azidoalcohol mediante una estrategia de doble inversión.[8]

IV.2.4- Funcionalización de la bromo-olefina.

La bromo olefina puede ser funcionalizada mediante reacciones de dihidroxilación, utilizando OsO_4 y NMO como cooxidante, o empleando RuO_4 generado *in situ* a partir de $RuCl_3/NaIO_4$.[9]

IV.2.5- Reducción del grupo azido a amino.

Para la síntesis de los análogos amídicos, es necesaria la reducción del grupo azido a amino. Esto puede ser llevado a cabo mediante una reacción de reducción de Staudinger,[10] o mediante una reacción de hidrogenación.

IV.3- Síntesis de los análogos de higromicina A.

Una vez sintetizados los inositoles y los residuos aromáticos, se procederá a la síntesis de los análogos de higromicina A. Los análogos amídicos se sintetizarán mediante una reacción de amidación entre el ácido cinámico y los aminocilitoles correspondientes, utilizando DECP como agente acoplante.[2]

Por otro lado, los análogos triazólicos serán sintetizados mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I),[8,11] dando lugar a los triazoles 1,4-disustituídos de forma regioselectiva.

IV.4- Referencias bibliográficas.

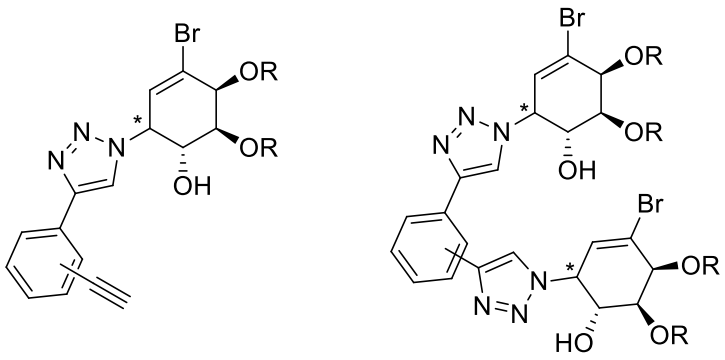
(1) Vila, M. A.; Brovetto, M.; Gamenara, D.; Bracco, P.; Zinola, G.; Seoane, G.; Rodríguez, S.; Carrera, I. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, *96*, 14.
(2) Hecker, S. J.; Lilleya, S. C.; Minicha, M. L.; Wernera, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1015.
(3) Eymery, F.; Iorga, B.; Savignac, P. *Synthesis* **2000**, *2000*, 185.
(4) Habrant, D.; Rauhala, V.; Koskinen, A. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2007.
(5) R. Boyd, D.; D. Sharma, N.; Byrne, B.; V. Hand, M.; F. Malone, J.; N. Sheldrake, G.; Blacker, J.; Dalton, H. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1998**, 1935.
(6) Bellomo, A.; Gonzalez, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3047.
(7) Bellomo, A.; Gonzalez, D.; Stefani, H. A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1136.
(8) Carrau, G.; Drewes, C. C.; Shimada, A. L. B.; Bertucci, A.; Farsky, S. H. P.; Stefani, H. A.; Gonzalez, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4225.
(9) Bellomo, A.; Camarano, S.; Rossini, C.; Gonzalez, D. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 44.
(10) Bellomo, A.; Bertucci, A.; de la Sovera, V.; Carrau, G.; Raimondi, M.; Zacchino, S.; Stefani, H. A.; Gonzalez, D. *Lett. Drug Des. Discov.* **2014**, *11*, 67.
(11) de la Sovera, V.; Bellomo, A.; Pena, J. M.; González, D.; Stefani, H. A. *Molec. Divers.* **2011**, *15*, 163.

Capítulo V.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

V.1- Síntesis de análogos simplificados con estructuras inspiradas en la higromicina A.

En el primer objetivo de la tesis se planteó la síntesis de análogos simplificados, con estructura inspirada en la higromicina A. La estructura general de estos análogos se muestra en la Figura V.1.



R = Isopropilideno, H

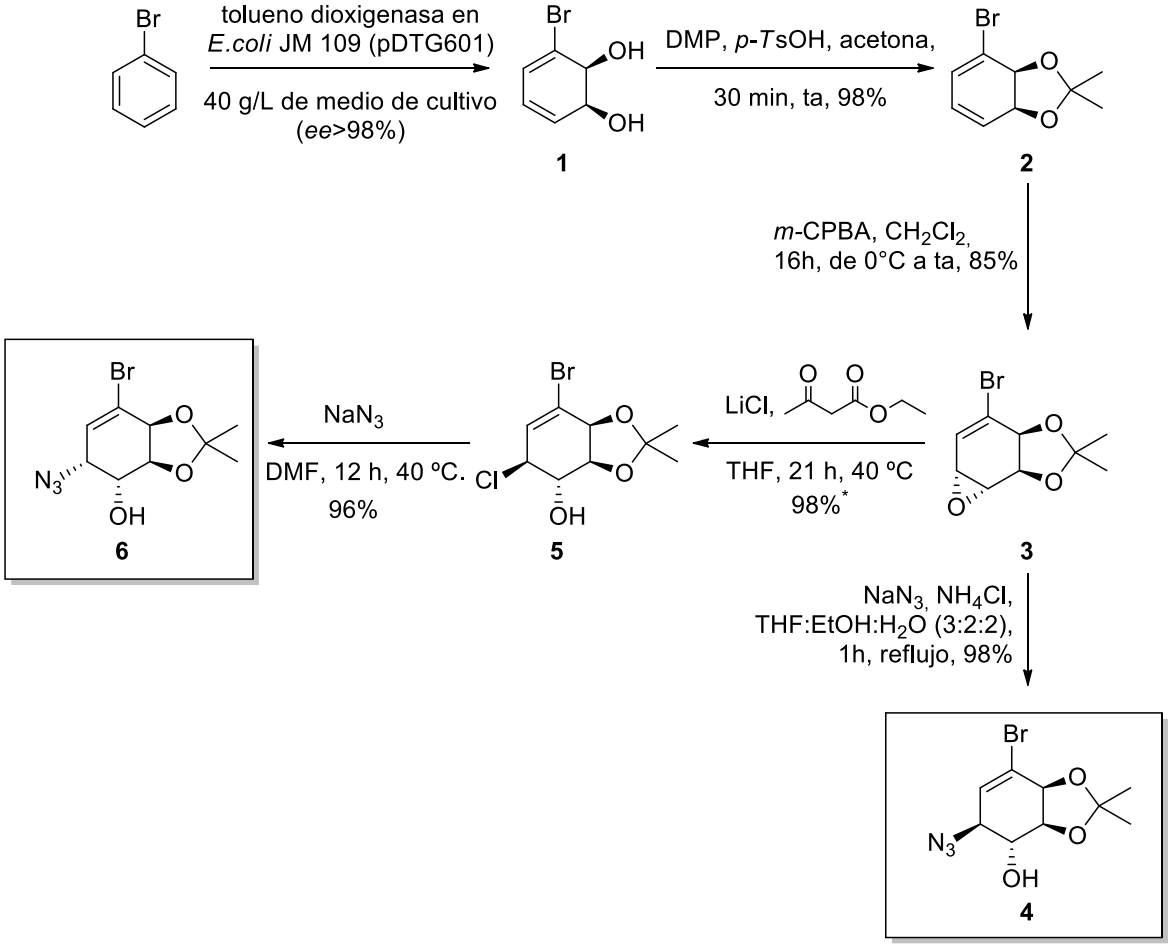
Figura V.1: *Estructura general de la primera serie de análogos.*

Al diseñar estos análogos, la idea fue que pudieran ser obtenidos en pocos pasos de síntesis, mediante reacciones sencillas que transcurran con altos rendimientos. Se propuso reemplazar el aminociclitol presente en el producto natural por aminoconduritoles. A su vez se propuso una modificación bioisostérica del enlace amida que une al conduritol con el residuo aromático por un 1,2,3-triazol-1,4-disustituído. Por último, se planteó sustituir el anillo aromático en las posiciones *meta* o en *para* con dos tipos de sustituyentes diferentes: por un lado, con un grupo alquinilo (como grupo pequeño e hidrofóbico análogo al alileter) y por otro con un grupo triazolilconduritol (como grupo polihidroxilado, reemplazando el azúcar que presenta la higromicina A). Este trabajo se realizó en el marco de una pasantía de investigación realizada en el laboratorio del Prof. Hélio A. Stefani de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de San Pablo. El trabajo realizado en dicha pasantía dio lugar a una publicación en el año 2013 en la revista *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.[1]

V.1.1- Síntesis de los azidoconduritoles.

Los azidoconduritoles **4** y **6** (Esquema V.1) fueron sintetizados mediante un primer paso de biotransformación seguido de varios pasos de síntesis orgánica convencional. El bromobenceno fue dihidroxilado por medio de la enzima tolueno dioxigenasa sobreexpresada en el microorganismo recombinante *E. coli* JM109 (pDTG601), dando lugar a la formación del (1*S*,*cis*)-3-bromo-3,5-ciclohexadien-1,2-diol (**1**) enantioméricamente puro, con un rendimiento de 40 g de diol por litro de medio de cultivo (Esquema V.1).[2] La olefina más rica en electrones del dieno **1** fue funcionalizada de acuerdo a procedimientos previamente descritos en la literatura para generar el *trans*[3] y el *cis*-azidoalcohol[4] (compuestos **4** y **6** respectivamente, Esquema V.1).

Primero se protegió la función *cis*-diol con un grupo isopropilideno (compuesto **2**). Esta protección no solo evita la aromatización del sistema, sino que también ejerce un efecto estérico director: dicho grupo bloquea la cara β del dieno, orientando los grupos adicionados a la olefina hacia la cara α. Al someter al acetónido **2** a condiciones de epoxidación utilizando ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA), se obtiene un único producto (**3**) en donde sólo reacciona la olefina más rica en electrones y lo hace por el lado opuesto al grupo acetónido. El *trans*-azidoalcohol **4** se obtiene directamente por apertura nucleofílica del epóxido, utilizando azida como nucleófilo.[3] Se obtiene un único regioisómero (el correspondiente a la apertura en la posición alílica por ser más reactiva), y la reacción transcurre de manera estereoselectiva de acuerdo a la regla de Fürst-Plattner.[5] El *trans*-azidoalcohol **4** se obtiene con un rendimiento global de 82% en tres pasos de síntesis a partir del diol **1**.



Esquema V.1: *Síntesis de los azidoconduritoles.*

Para la síntesis del *cis*-azidoalcohol **6** se siguió el procedimiento descrito por el grupo de Hudlicky para el metabolito derivado del clorobenceno.[4,6] El epóxido **3** se abrió con cloruro como nucleófilo en presencia de acetoacetato de etilo (AAE) como ácido débil[7] (la apertura transcurre nuevamente de manera regio y estereoselectiva) generando la clorhidrina **5**. En esta reacción es muy importante mantener la temperatura controlada a 40 °C. Al aumentarla, el material de partida se consume más rápidamente pero el

rendimiento de **5** disminuye drásticamente, y se obtiene en mayor proporción una mezcla diasteromérica del producto de apertura del epóxido en la posición alílica con AAE como nucleófilo.

Para obtener el *cis*-azidoalcohol **6**, se sometió a la clorhidrina **5** a condiciones de sustitución nucleofílica bimolecular con azida como nucleófilo en DMF. Intentos de disminuir el tiempo de reacción aumentando la temperatura del sistema, llevaron a un menor rendimiento de **6** con la concomitante formación del epóxido **3** y cantidades pequeñas del *trans*-azidoalcohol **4**. Posiblemente, al aumentar la temperatura se favorece la S_N2 intramolecular en la clorhidrina generando el epóxido **3**, y en esas mismas condiciones se podría dar (en pequeña proporción) la apertura del epóxido con azida generando el *trans*-azidoalcohol **4**. Controlando la temperatura a 40°C se obtuvo exclusivamente el compuesto **6** con un muy buen rendimiento. De esta manera, se pudo obtener el *cis*-azidoalcohol **6** en cuatro pasos de síntesis a partir del diol **1** con un rendimiento global de 78%.

V.1.2- Síntesis de análogos simplificados diméricos: dímeros simétricos.

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre diferentes alquinos terminales y el *trans*-azidoalcohol **4**, catalizada por sales de Cu(I), ya fue anteriormente estudiada por nuestro grupo de investigación en el marco de una pasantía realizada en el año 2009 por parte de la Dra. Victoria de la Sovera.[8] Esto sirvió como antecedente y experiencia preliminar para encarar la síntesis de estructuras más complejas como los dímeros (tanto simétricos como asimétricos) y los análogos conteniendo un alquino terminal.

En una primera instancia nos propusimos sintetizar análogos simétricos con la estructura general ilustrada en la Figura V.2 (Si bien dichos compuestos no son estructuras *meso*, se los denomina como análogos simétricos por poseer un eje de simetría; los compuestos *meta* disustituidos presentan un eje de simetría C_3 mientras que los *para* sustituidos presentan un eje C_2).

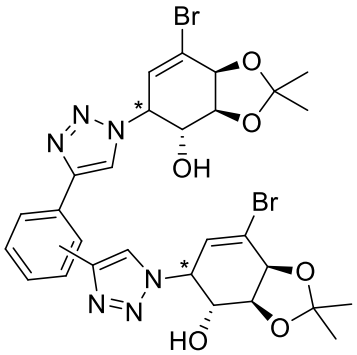
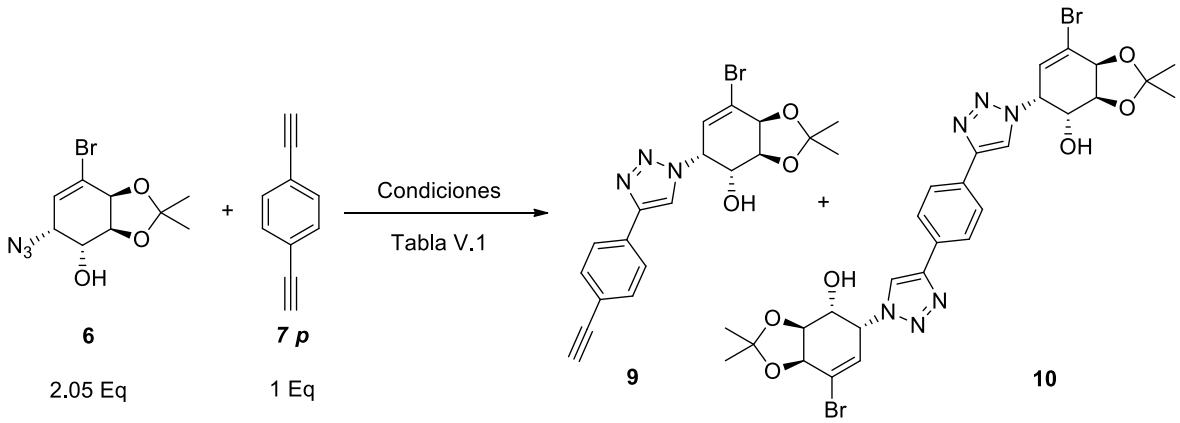


Figura V.2: *Estructura general de los análogos simétricos propuestos.*

Previo a la síntesis de dichos análogos, se realizaron una serie de ensayos con el fin de determinar las condiciones para poder obtener el compuesto conteniendo dos conduritoles con buenos rendimientos. En el Esquema V.2 se ilustra la reacción

estudiada, y en la Tabla V.1 las condiciones ensayadas junto con los resultados obtenidos.



Esquema V.2: *Reacción estudiada para determinar las condiciones adecuadas de reacción.*

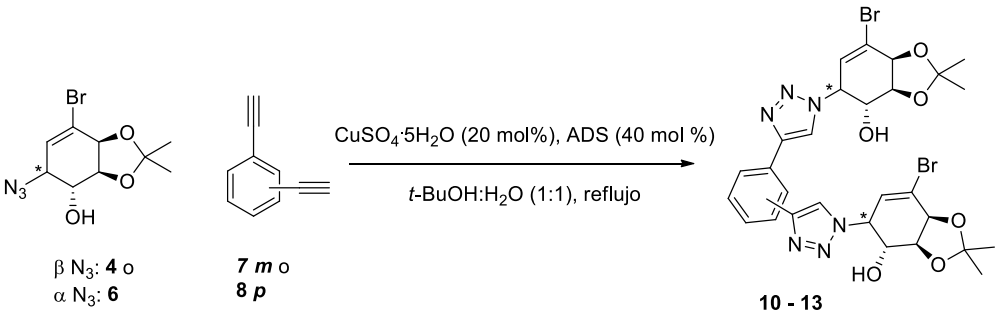
Tabla V.1. *Optimización de las condiciones de cicloadición para la obtención de productos "doble click", dímero simétricos.*

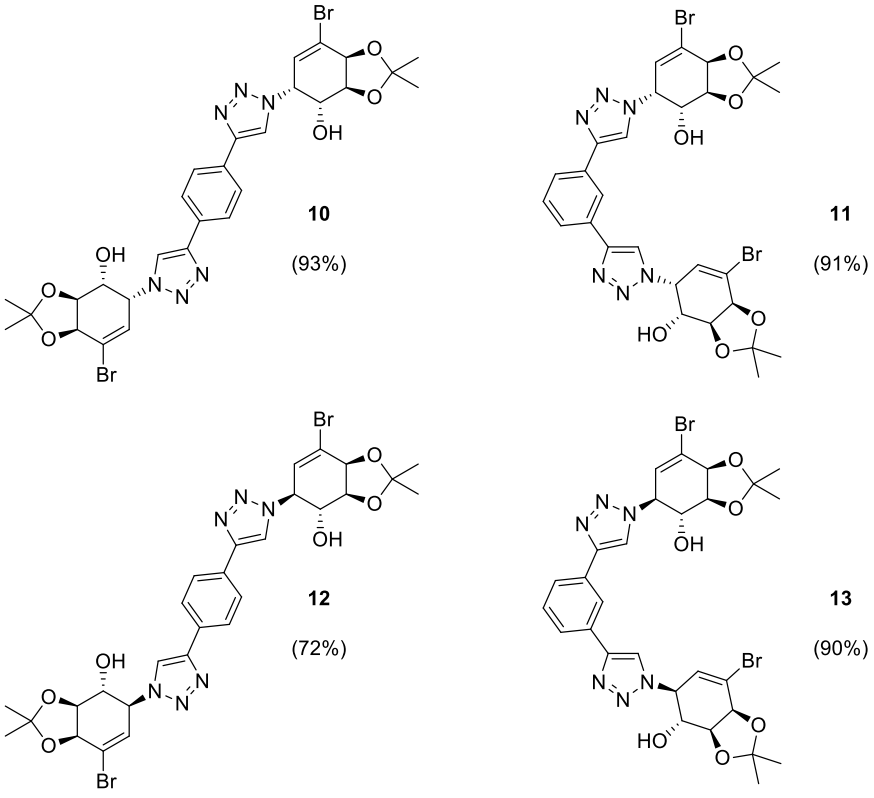
Entrada	Catalizador	Disolvente	Temp.	Tiempo	Producto (Rend.)
1	CuI (1 eq)	THF	Desde ta hasta reflujo	3 días	**9** (10%) y productos de descomposición
2	$CuSO_4{\cdot}5H_2O$ ADS	*t*-BuOH:H_2O (1:1)	ta	19 h	**9** (56%) y **10** (41%)
3	$CuSO_4{\cdot}5H_2O$ ADS	*t*-BuOH:H_2O (1:1)	ta	3 días	**9** (47%) y **10** (22%)
4	$CuSO_4{\cdot}5H_2O$ ADS	*t*-BuOH:H_2O (1:1)	Reflujo	1:40 h	**9** (4%) y **10** (93%)

Con el fin de obtener el compuesto **10** (Esquema V.2) con buen rendimiento, se ensayaron diferentes condiciones de cicloadición (Tabla V.1). Al utilizar ioduro de cobre(I) (entrada 1), la reacción fue muy lenta, y se obtuvieron muchos productos de descomposición, por lo que se decidió ensayar la reacción utilizando sulfato de cobre y ascorbato de sodio (ADS) como agente reductor (entrada 2). Al cabo de 19 horas, todo el alquino se había consumido, y se aislaron dos productos que se identificaron como los aductos **9** y **10**, con un rendimiento de 56% y 41% respectivamente. Dado que no se encontraron otros subproductos en la reacción, y además el balance de masa fue bueno, se decidió seguir trabajando con el sistema $CuSO_4{\cdot}5H_2O$-ADS como fuente de Cu(I). Posteriormente se ensayó la reacción en las mismas condiciones, pero durante más tiempo, con el fin de que todo **9** se convirtiera en **10** (entrada 3). Lamentablemente, al cabo de tres días, la reacción seguía teniendo una mezcla de ambos compuestos, por lo que se decidió detenerla, obteniendo los productos con un rendimiento de 47% y 22% respectivamente.

Por último, se ensayó la reacción en condiciones de reflujo (entrada 4), y al cabo de 1:40 h se obtuvo el compuesto **10** con un rendimiento de 93%.

En vista de los resultados obtenidos, las mejores condiciones obtenidas fueron: 1 equivalente del dialquino (**7** ***m*** o **8** ***p***), 2.05 equivalentes de la azida (**4** o **6**), 20 mol % de $CuSO_5{\cdot}5H_2O$ y 40 mol % de ADS, en una mezcla 1:1 de *t*-BuOH:H_2O a reflujo. Dichas condiciones se utilizaron con los diferentes alquinos y azidas, y se sintetizaron con muy buenos rendimientos los dímeros simétricos ilustrados en el Esquema V.3 (compuestos **10** - **13**).





Esquema V.3: *Análogos simétricos sintetizados.*

V.1.3- Síntesis de análogos conteniendo un alquino terminal

La estructura general de los análogos simplificados que contiene un alquino terminal se muestra en la Figura V.3.

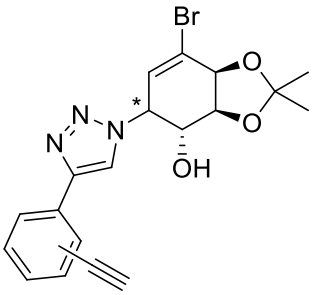


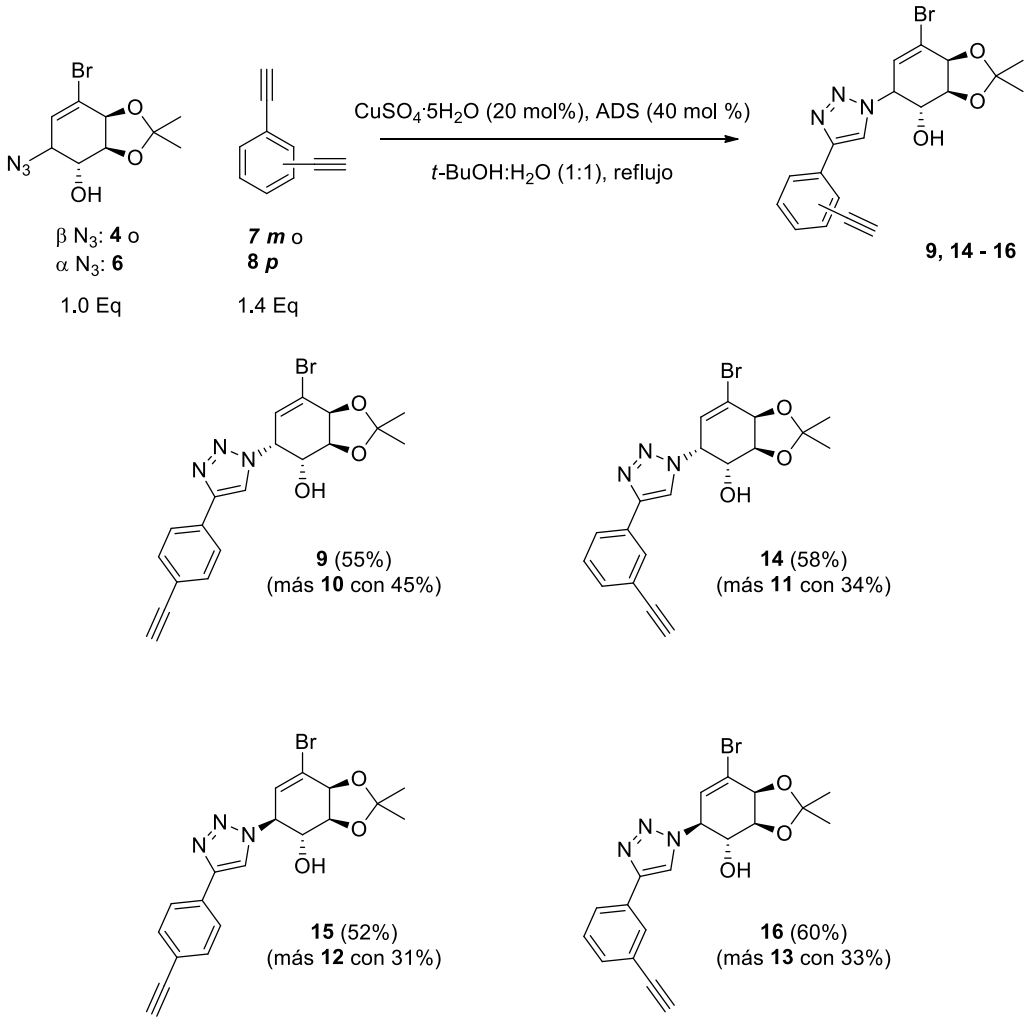
Figura V.3: *Estructura general de los análogos que contienen un alquino terminal.*

Para la síntesis de estos análogos, se tuvo que modificar la relación molar azidoalcohol/alquino respecto a la utilizada en la obtención de los análogos simétricos (**10** - **13**). Por lo tanto, para la síntesis de estos análogos, las condiciones elegidas fueron: 1 equivalente de azida (**4** o **6**), 1.4 equivalentes de dialquino (**7** o **8**), 20 mol % de $CuSO_5 \cdot 5H_2O$ y 40 mol % de ADS, en una mezcla 1:1 de *t*-BuOH:H_2O a reflujo.

En el Esquema V.4 se ilustra la reacción general para la obtención de los productos que denominamos "mono-click" (es decir, los que tienen una única unidad de triazol), junto con la estructura de los cuatro productos obtenidos. En todos los casos, los productos se obtuvieron en rendimientos moderados, junto con una cantidad razonable de producto "doble-click" (productos en los que reaccionaron los dos alquinos, para dar lugar a los llamados análogos simétricos que se encuentran ilustrados en el Esquema V.3).

La reacción fue ensayada también a temperatura ambiente en lugar de a reflujo, para ver si se obtenía una menor cantidad del producto "doble click" y una mayor cantidad del producto buscado, pero el resultado obtenido fue el mismo, con la diferencia de que la reacción transcurrió en tiempos extremadamente largos (3 días).

Una alternativa para obtener mayor cantidad del producto "mono-click" sería agregar un exceso mucho mayor del dialquino (**7** o **8**), de modo que la probabilidad de que la azida **4** o **6** se encuentre con el dialquino **7** o **8** sea mucho mayor a la probabilidad de que se encuentre con el producto "mono-click" (de esta forma aumentaría el rendimiento de **9**, **14-16** y disminuiría el rendimiento de **10-13**). Esta estrategia no fue utilizada debido al costo de los alquinos, y a la cantidad de los mismos disponible en el laboratorio. A su vez, dado que uno de los alquinos es volátil (**7** ***m***), el exceso del mismo no se lo puede recuperar durante la purificación en columna ya que se pierde mientras se evaporar el disolvente en el evaporador rotatorio.

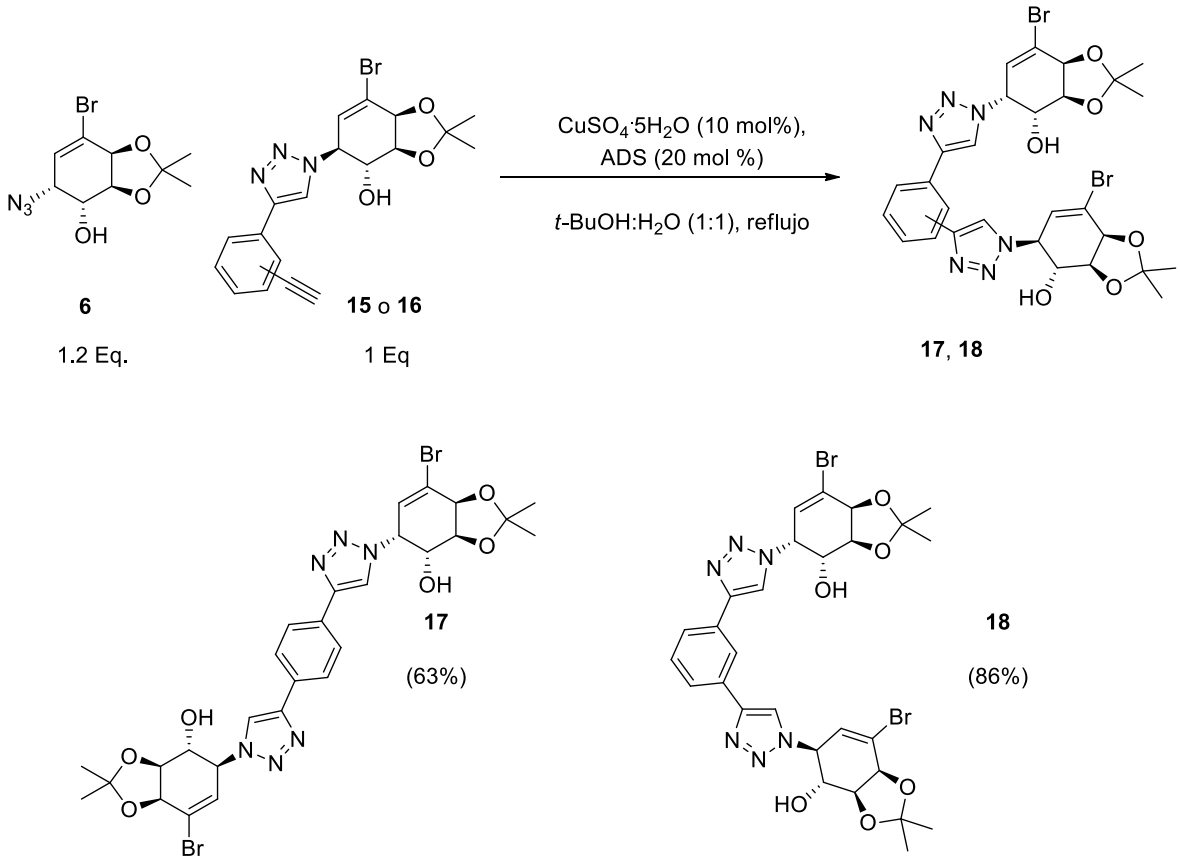


Esquema V.4: *Reacción general y productos "mono-click" obtenidos.*

V.1.4- Síntesis de análogos simplificados diméricos: dímeros asimétricos con dos conduritoles diferentes en su estructura.

En la Esquema V.5 se ilustra tanto la reacción general como los análogos asimétricos sintetizados (se los denomina análogos asimétricos por no poseer ningún elemento de simetría).

Para la síntesis de los análogos que contienen dos conduritoles diferentes, se partió de los productos "mono-click", cuyas síntesis fueron ilustradas en Esquema V.4. Los compuestos **17** y **18** fueron sintetizados a partir de los productos "mono-click" **15** y **16** respectivamente, haciéndolos reaccionar con el *cis*-azidoalcohol **6**. Se realizó de esta manera debido a la mayor disponibilidad de los productos **15** y **16** respecto a los productos **9** y **14**, pero *a priori* los productos **17** y **18** también podrían haber sido sintetizados a partir de la reacción entre **9** y **14** con el *trans*-azidoalcohol **4**. De hecho, para ilustrar que efectivamente se obtienen resultados similares mediante las dos estrategias, se realizó la reacción entre **14** y **4**, y se obtuvo el compuesto **18** con un 82% de rendimiento (comparable al 86% de rendimiento obtenido según la reacción mostrada en el Esquema V.5).



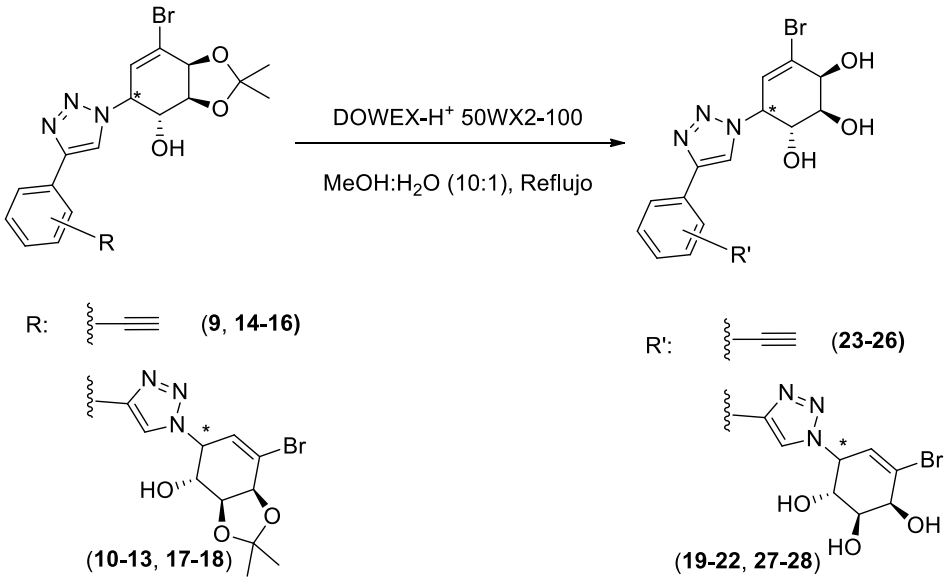
Esquema V.5: *Obtención de los análogos asimétricos conteniendo dos conduritoles diferentes.*

V.1.5- Desprotección de los análogos anteriormente sintetizados.

Se decidió desproteger los análogos anteriormente sintetizados, ya que los compuestos poli-hidroxilados tienen mayor probabilidad de ser hidrosolubles, y con los mismos disueltos en agua se pudo determinar la actividad inmunosupresora en colaboración con el laboratorio de la Dra. Sandra Farsky (Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de San Pablo), y la actividad antifúngica en colaboración con la Dra. Ana Bertucci.

Para la desprotección de los acetónidos presentes en las moléculas sintetizadas, se utilizó una resina ácida DOWEX-H^+ (Esquema V.6). Se decidió utilizar esta metodología para la desprotección ya que presenta ventajas prácticas a la hora de aislar el producto (simplemente hay que filtrar la resina y lavarla con disolvente), y además porque nuestro grupo ha tenido buenos resultados en la desprotección de conduritoles similares.[9-11]

La Tabla V.2 resume los resultados obtenidos en la desprotección de los análogos sintetizados. Inicialmente la reacción fue ensayada a temperatura ambiente, pero luego de 3 días no se observaba la formación de ningún producto mediante TLC, por lo que se decidió llevar a cabo la reacción en condiciones de reflujo. El tiempo de reacción a dicha temperatura osciló entre 1 y 5 horas para los diferentes compuestos, y los rendimientos de las reacciones de desprotección fueron variables.



Esquema V.6: *Reacción general de desprotección del grupo isopropilideno.*

Tabla V.2. *Desprotección de los acetónidos de los compuestos **9**-**18**.*

Entrada	Material de partida	Método de desprotección	Producto	Rendimiento (%)
1	**10**	Resina DOWEX	**19**	46
2	**11**	Resina DOWEX	**20**	70
3	**12**	*p*-TsOH	**21**	94
4	**13**	Resina DOWEX	**22**	100
5	**9**	Resina DOWEX	**23**	86
6	**14**	Resina DOWEX	**24**	57
7	**15**	Resina DOWEX	**25**	77
8	**16**	Resina DOWEX	**26**	79
9	**17**	Resina DOWEX	**27**	66
10	**18**	Resina DOWEX	**28**	79

Dentro del grupo de los análogos simétricos (compuestos **10** – **13**), aquellos que tienen el anillo aromático *para*-disustituido con dos triazolil-conduritoles (**10** y **12**) son bastante más insolubles en metanol que los que están *meta*-disustituídos (**11** y **13**). Eso hace que sean más difíciles de purificar, y se pierda más cantidad del producto en la columna, lo que podría llegar a explicar el menor rendimiento de **19** respecto al de **20** y **22**. En particular, el compuesto **12** no se pudo obtener mediante la metodología de desprotección con resina ácida DOWEX. Esto se debió a que al consumirse el material de partida en la reacción (**12**), el producto formado precipitó en el medio, y al no poder disolverlo en los disolventes volátiles convencionales (AcOEt, MeOH, CH_3CN, acetona, CH_2Cl_2), se perdió el producto al filtrar la resina sólida.

Para solucionar este problema, se recurrió a hacer la reacción en las mismas condiciones, pero utilizando *p*-TsOH como catalizador en lugar de la resina ácida DOWEX (entrada 3). Una vez consumido el material de partida (evidenciado por TLC), se recuperó el producto por filtración, y se lavó el sólido con metanol para remover el *p*-

TsOH. El producto obtenido se caracterizó como tal, sin una purificación posterior. Mediante esta metodología se obtuvo el compuesto **21** puro con un 94% de rendimiento.

Todos los compuestos polihidroxilados fueron sometidos a ensayos biológicos para determinar la actividad antifúngica e inmunosupresora. Los resultados se presentan en la sección V.6.1.

V.2- Síntesis del residuo aminociclitólico presente en la higromicina A.

El segundo objetivo de la tesis doctoral planteó la síntesis del aminociclitol presente en la higromicina A (**29**). La Figura V.4 ilustra el análisis retrosintético propuesto para la obtención del mismo. En primera instancia, se planteó que la función diol *trans* (en los carbonos 1 y 6) se podría obtener por funcionalización de una bromoolefina sobre un compuesto con la estructura general **I** (se espera que la dihidroxilación de la bromoolefina en **I** ocurra por el lado opuesto al metilenodioxo generando una hidroxicetona, y que la reducción del carbonilo también ocurra por el mismo lado, generando netamente un diol *trans*). A su vez, la función *cis*-azidoalcohol de **I** se podría obtener a partir de otra olefina, partiendo para ello del dieno **II**. El mismo se podría obtener al partir del ciclohexadienodiol **1**, que se obtiene a su vez de bromobenceno mediante una primera etapa de biostransformación (ver Esquema V.1, en sección V.1.1).

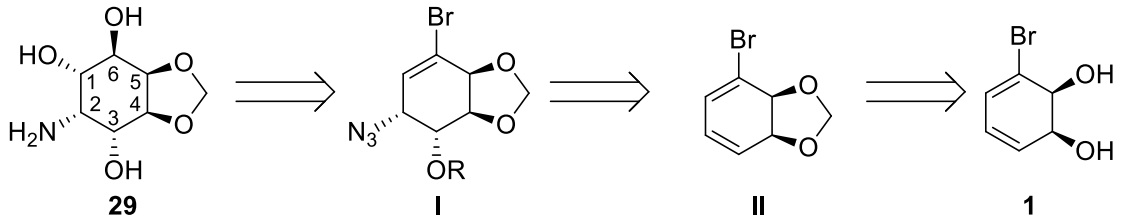
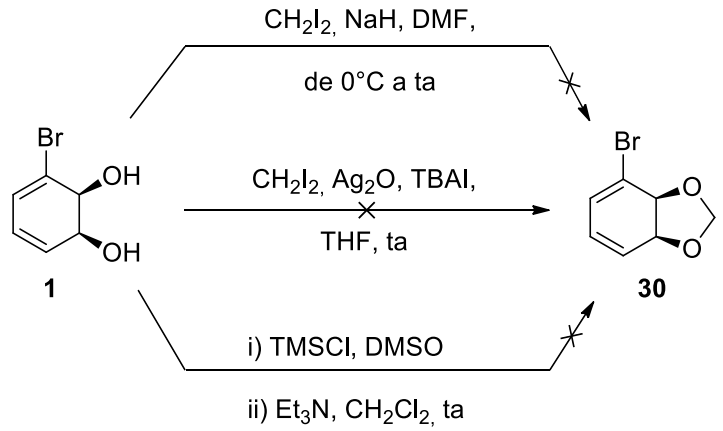


Figura V.4: *Análisis retrosintético propuesto para la síntesis del aminociclitol natural.*

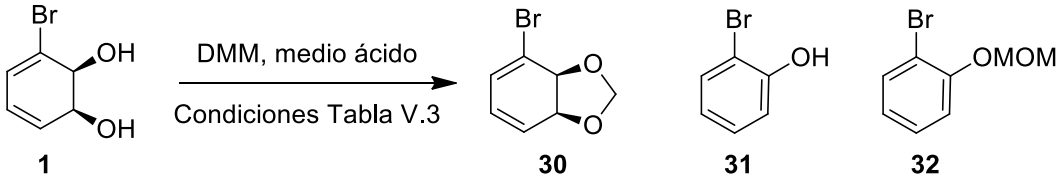
V.2.1- Introducción de la función metilenodioxo y funcionalización de la olefina distal al bromo.

Como se mencionó anteriormente, la función diol del compuesto **1** es generalmente protegida para evitar la aromatización del sistema, y para dirigir estéricamente las sucesivas reacciones sobre el sistema diénico.[12,13] El grupo protector más utilizado es el isopropilideno, pero se han utilizado otros grupos protectores como diacetatos o sililéteres.[14] Sin embargo, la estereoselectividad impartida por estos grupos en las sucesivas reacciones es menor que la que se consigue utilizando el grupo acetónido. Dado que el residuo de aminociclitol de la HA presenta un grupo metilenodioxo, la primera estrategia que nos planteamos fue introducir el mismo en la primera etapa de síntesis, y luego estudiar la discriminación espacial que se pudiera obtener en las sucesivas reacciones de funcionalización de las olefinas.



Esquema V.7: *Introducción de la función metilenodioxo sobre dienodiol **1**.*

Inicialmente se ensayaron las condiciones clásicas de introducción del metilenodioxo en medio básico, utilizando diiodometano como electrófilo e hidruro de sodio como base (Esquema V.7). El dienodiol **1** no soportó las condiciones básicas de reacción, y se obtuvo el producto de aromatización del sistema en lugar de dioxolano esperado (dieno **30**). Luego se ensayó la reacción en condiciones neutras, adicionando óxido de plata para exaltar la electrofilia del CH_2I_2, y así evitar el empleo de bases fuertes. En estas condiciones, luego de tres horas se recuperó el material de partida sin reaccionar. Por último se ensayó una condición utilizando un sulfonio generado *in situ* al hacer reaccionar DMSO con TMSCl,[15] pero nuevamente no se observó la formación del producto esperado, sino la aromatización del sistema. Finalmente se decidió ensayar la reacción en condiciones ácidas, utilizando dimetoximetano (DMM) como electrófilo (Esquema V.8, Tabla V.3).



Esquema V.8: *Introducción del metilenodioxo sobre dienodiol **1** en condiciones ácidas.*

Tabla V.3. *Formación del dioxolano sobre dienodiol **1** en condiciones ácidas.*

Entrada	Eq. DMM	Catalizador (eq)	Disolvente	Tiempo (h)	Producto (Rend.)
1	20	P_2O_5 (17)	DMM	1.0	**32** (99%)
2	10	P_2O_5 (cat)	CH_2Cl_2	2.5	**31** (70%)
3	20	*p*-TsOH (cat)	DMM	3.0	**31** (70%)
4	20	*p*-TsOH (cat)	CH_2Cl_2	3.0	**31** (99%)
5	10	*p*-TsOH (cat)	CH_2Cl_2	5.0	**31** (80%)

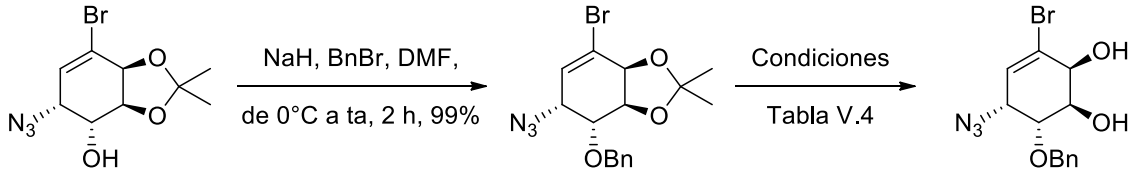
En las primeras condiciones ensayadas, se utilizó DMM como disolvente, y P_2O_5 como catalizador (entrada 1).[16] Luego de una hora, el material de partida se había consumido, pero no se observó la formación del producto **30** sino que se obtuvo de manera cuantitativa el fenol protegido como MOM **32**. Luego se decidió disminuir los equivalente de P_2O_5 (entrada 2) para evaluar si el compuesto soportaba condiciones

menos drásticas, pero solo se obtuvo el producto aromático **31**. Finalmente, se ensayaron condiciones análogas a la introducción del grupo isopropilideno, pero con DMM como electrófilo en lugar de DMP (entrada 3 a 5). En ningún caso se pudo obtener el producto deseado **30**, sino que se observó únicamente la aromatización del sistema.

Vale la pena mencionar que, en las condiciones ácidas ensayadas, sólo se obtuvieron los compuestos aromáticos *orto*-disustituidos y nunca se observaron los productos *meta*-disustituidos. Esto podría explicarse por una mayor estabilidad del carbocatión alílico a la olefina más rica en electrones respecto al carbocatión en la posición alílica de la bromoolefina.

Analizando la reacción de transacetalización con DMM, y comparándola con la reacción análoga utilizando DMP para la introducción del grupo acetónido, se puede observar que la velocidad de transacetalización con DMP es mucho mayor que con DMM. Esto ocurre probablemente por la diferente estabilidad de los carbocationes involucrados en el mecanismo. Los dos grupos metilos del acetónido pueden estabilizar más el ión oxacarbenio generado cuando se pierde una molécula de MeOH, lo cual facilita la reacción de transacetalización respecto a la reacción análoga con DMM.

Al no poder introducir la función metilenodioxo sobre el dienodiol **1**, se decidió proteger el diol como acetónido, funcionalizar la olefina, y reemplazar el grupo isopropilideno por el metilenodioxo en etapas posteriores de la secuencia sintética. Se introdujo la función *cis*-azidoalcohol sobre **1** de acuerdo a la secuencia sintética mostrada en el Esquema V.1 (sección V.1.1). Luego se protegió el hidroxilo libre como benciléter (compuesto **33**, Esquema V.9) para después desproteger al acetónido e introducir el metilenodioxo. Se propuso la utilización de bencilo como grupo protector, no solo por ser robusto, sino también para poder desprotegerlo en la última etapa de la secuencia sintética mediante una reacción de hidrogenación, simultáneamente con la reducción del grupo azido a amino.



6 **33** **34**

Esquema V.9: *Bencilación y desprotección del acetónido.*

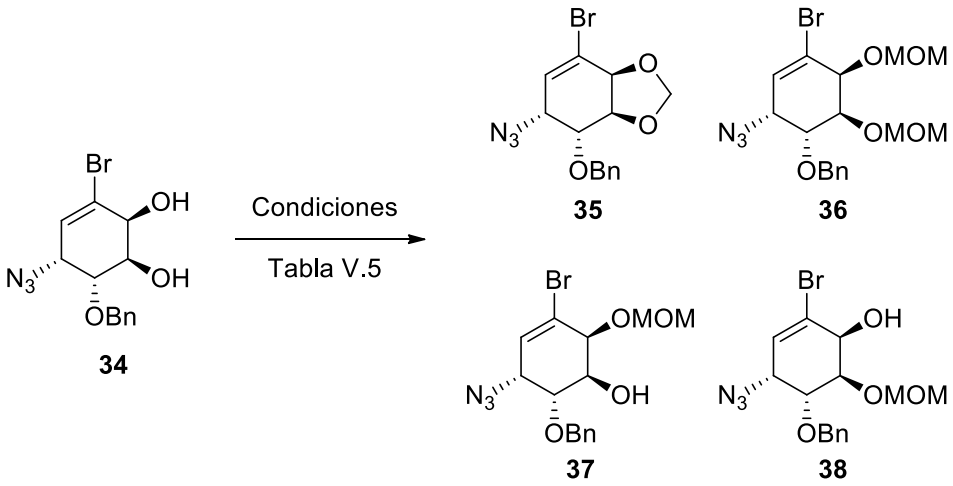
La Tabla V.4 muestra las condiciones ensayadas para la desprotección del acetónido presente en el compuesto **33**. Al utilizar una mezcal AcOH:H_2O (1:1) (entrada 1), luego de cinco horas se recuperó el material de partida sin reaccionar. Luego se ensayaron condiciones utilizando cloruro de cobre dihidratado (entrada 2) y se obtuvo el producto deseado con un 69% de rendimieno. Para mejorar el rendimiento de la desprotección, se ensayaron condiciones utilizando la resina ácida DOWEX. Trabajando a una temperatura de 40 °C (entrada 3), la reacción tardó dos días para que se consumiera el material de partida, pero se obtuvo el producto deseado con un buen rendimiento. Por

último, se realizó la reacción en condiciones de reflujo (entrada 4) buscando disminuir el tiempo de reacción, pero al cabo de una hora se había descompuesto todo el material de partida.

Tabla V.4. *Condiciones ensayadas para la desprotección del acetónido presente en **33**.*

Entrada	Reactivo	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Prod. (rend.)
1	AcOH:H_2O (1:1)		50	5	NR
2	$CuCl_2{\cdot}2H_2O$	CH_3CN	ta	24	**34** (69%)
3	DOWEX-50WX8-200	MeOH:H_2O (9:1)	45	48	**34** (82%)
4	DOWEX-50WX8-200	MeOH:H_2O (9:1)	reflujo	1	Descomp.

Una vez obtenido el diol **34** con buen rendimiento, se ensayaron diversas condiciones para introducir el grupo metilenodioxo (Esquema V.10, Tabla V.5). Primero se ensayaron condiciones en medio básico (entradas 1 - 5). Al utilizar CH_2Br_2 como electrófilo e hidruro de sodio como base se observó que a temperatura ambiente no reaccionaba el material de partida (entrada 1) pero al calentar el sistema el mismo se descomponía (entrada 2). Luego se utilizó una base menos fuerte como carbonato de potasio, pero se observó la misma tendencia: a temperatura ambiente no reacciona el material de partida (entrada 3), y al calentar el sistema se observó descomposición (entrada 4). Luego se decidió cambiar el electrófilo a diiodometano (entrada 5), y se pudo observar por primera vez la formación del producto esperado **35**, aunque se obtuvo únicamente trazas del mismo. En este punto se decidió continuar trabajando con el mismo electrófilo, pero en condiciones neutras, utilizando óxido de plata para exaltar la electrofilia del mismo, y TBAI como catalizador de transferencia de fase (entradas 6 - 8).



Esquema V.10: *Introducción de la función metilenodioxo sobre diol **34**.*

Tabla V.5. *Introducción del metilenodioxo sobre diol **34**.*

Entrada	Reactivo (eq)	Mediador o Cat. (eq)	Temp. (°C)	Disolv.	Tiempo (h)	Producto (Rend.)
1	CH_2Br_2 (3.4)	NaH	0 - ta	DMF	19	Recup. MP
2	CH_2Br_2 (3.4)	NaH	40 - 85	DMF	11	Descomp.
3	CH_2Br_2 (3.4)	K_2CO_3, 18-c-6	ta	CH_2Cl_2	96	Recup. MP
4	CH_2Br_2 (3.4)	K_2CO_3, 18-c-6	Reflujo	CH_2Cl_2	4	Descomp.
5	CH_2I_2 (5)	NaH	0 - ta	DMF	7	**35** (trazas)
6	CH_2I_2 (15)	Ag_2O, TBAI	ta	THF	24	**35** (10%)
7	CH_2I_2 (15)	Ag_2O, TBAI	Reflujo	THF	4	**35** (trazas)
8	CH_2I_2 (100)	Ag_2O, TBAI	ta	CH_2I_2	10	Descomp.
9	DMM (100)	*p*-TsOH	ta	CH_2Cl_2	48	**35**, **36**, **37**, **38**
10	DMM (10)	*p*-TsOH	Reflujo	CH_2Cl_2	19	**35** (91%)
11	DMM (10)	*p*-TsOH	Reflujo	THF	24	**35** (trazas)
12	DMM (100)	P_2O_5	ta	CH_2Cl_2	3	**36** (cuant.)
13	DMM (1.5)	P_2O_5	ta	CH_2Cl_2	19	**36**, **37**, **38**
14	DMM (1.5)	P_2O_5	Reflujo	CH_2Cl_2	2	**35** (40%)

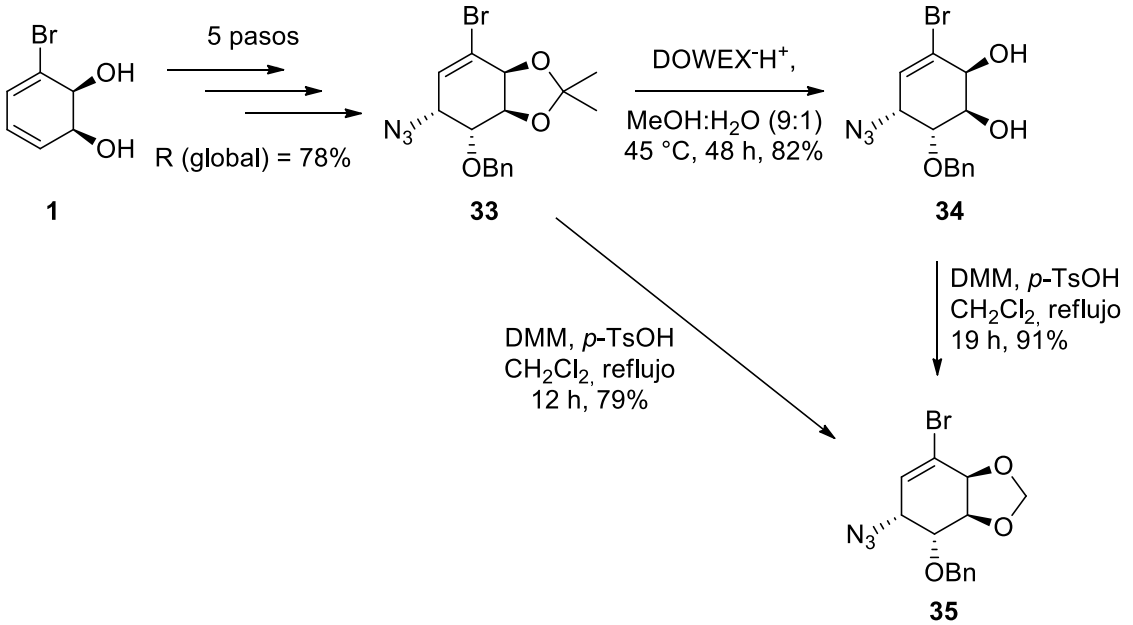
Al realizar la reacción a temperatura ambiente con 15 equivalentes del electrófilo, se obtuvo el producto deseado con un 10% de rendimiento (entrada 6), y se observó que al calentar la reacción se descomponía el material de partida (entrada 7). Luego se decidió hacer la reacción utilizando CH_2I_2 como disolvente (entrada 8), pero el rendimiento de **35** disminuyó.

El mejor resultado obtenido hasta ese punto era de 10%, lo que constituía un rendimiento muy bajo para seguir adelante con la ruta sintética. Se decidió por lo tanto ensayar la reacción en condiciones ácidas utilizando DMM como electrófilo (entradas 9 – 14). Al realizar la reacción a temperatura ambiente con *p*-TsOH como catalizador (entrada 9), hubo que esperar dos días para que se consumiera el material de partida y se obtuvo una mezcla de los compuestos **35**, **36**, **37** y **38**. Luego se decidió disminuir los equivalentes de DMM, llevar la reacción en condiciones de reflujo y esperar que todos los productos se terminaran transformando en **35** (entrada 10). Luego de 19 horas, se obtuvo el producto deseado con un excelente rendimiento. En este punto, se siguieron ensayando otras condiciones para ver si se podía disminuir el tiempo de reacción manteniendo el buen rendimiento obtenido. Primero se cambió el disolvente a THF, para poder aumentar la temperatura de reflujo del sistema (entrada 11), pero en dichas condiciones se obtuvieron únicamente trazas del producto de interés, y varios productos de descomposición que no fueron identificados. Luego se cambió el *p*-TsOH por P_2O_5, porque las reacciones con el último suelen ser más rápidas. Al utilizar un exceso grande de DMM (entrada 12), se obtuvo de forma cuantitativa el diol protegido como diMOM **36**. Se disminuyeron los equivalentes de DMM para ver si se favorecía la reacción de ciclación intramolecular sobre la reacción intermolecular una vez que se protegió el primero alcohol como MOM (entrada 13), pero se obtuvo una mezcla de **36**, **37** y **38** (no se observó el producto de ciclación para dar **35**). Por último, se repitieron las condiciones

pero calentando a reflujo (entrada 14), para favorecer la transformación de dichos productos en **35**, pero el rendimiento obtenido fue de 40%.

En resumen, las mejores condiciones encontradas para la obtención del producto **35** fueron las descritas en la entrada 10. Vale la pena destacar que, si bien no se buscaba obtener el producto diprotegido con MOM, las condiciones descritas en la entrada 12 podrían servir como un método eficiente para la introducción de dicho grupo protector (como método alternativo a las condiciones clásicas en medio básico: MOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2).[17,18]

En este punto, una vez solucionados los problemas de introducción del metilenodioxo, nos pusimos a analizar la ruta sintética. Al no poder introducir dicho grupo al principio de la secuencia sintética, nos vimos forzados a proteger el diol como acetónido, funcionalizar la olefina distal al bromo, desproteger el acetónido para luego introducir el metilenodioxo. Como las mejores condiciones de introducción de dicho grupo fueron en medio ácido, pensamos que esas condiciones podrían eventualmente llegar a desproteger el acetónido y se podría llevar a cabo una reacción de transcetalización del acetónido al metilenodioxo (Esquema V.11). Al realizar esta reacción, se pudo obtener **35** a partir de **33** con un rendimiento de 79%. Comparando ambas estrategias, se observa que mediante la secuencia desprotección/formación de metilenodioxo se obtiene **35** con un rendimiento global de 58% a partir de **1** en siete pasos de reacción. Por otro lado, mediante la reacción de transacetalización, el compuesto **35** se obtiene con un rendimiento global de 61% en seis etapas de síntesis. Con ambas estrategias se obtiene un rendimiento global similar, pero la segunda implica un paso menos de reacción, y una etapa menos de purificación.

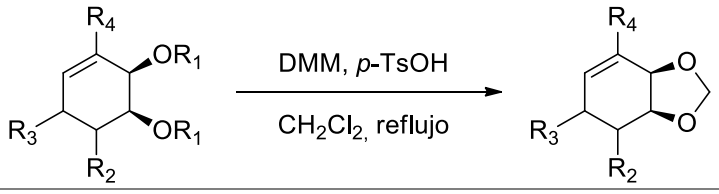


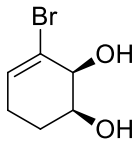
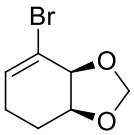
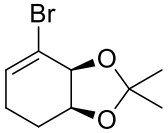
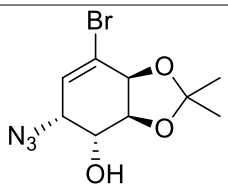
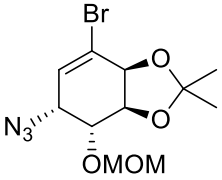
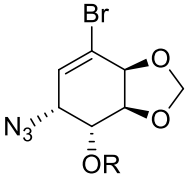
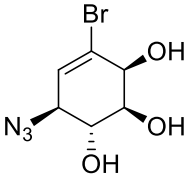
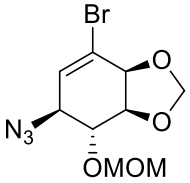
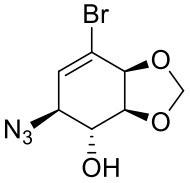
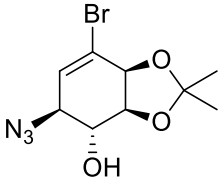
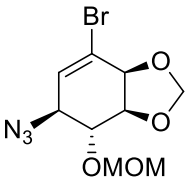
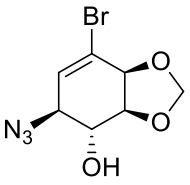
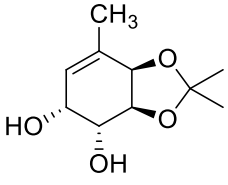
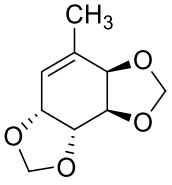
Esquema V.11: *Reacción de transacetalización sobre acetónido **33**.*

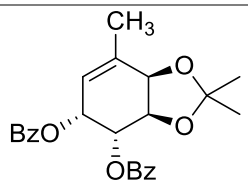
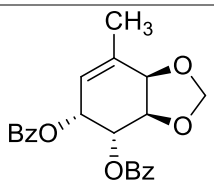
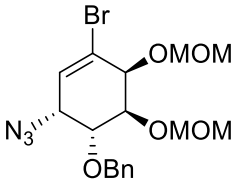
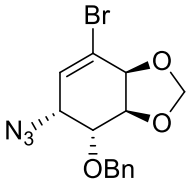
La reacción de transacetalización fue ensayada sobre una serie de compuestos derivados de ciclohexadienodioles, para evaluar la tolerancia a ciertos grupos

funcionales, y para evaluar la reacción sobre sustratos similares que pudieran dar lugar a la síntesis de análogos. Los resultados se resumen en la Tabla V.6.

Tabla V.6. *Introducción del grupo metilenodioxo en derivados de ciclohexadienodioles.*



Entrada	Reactivo	Tiempo (h)	Producto (Rend.)	
1	 **39**[19]	6	 **40** (85%)	
2	 **41**[19,20]	6	 **40** (89%)	
3	 **6**	17	 **42** (2%)	 **43** (8%, R=MOM) **44** (33%, R=H)
4	 **45**[21]	10	 **46** (34%)	 **47** (33%)
5	 **4**[22]	9	 **46** (9%)	 **47** (14%)
6	 **48**[23]	20	 **49** (60%)	

7	 **50**[24]	8	 **51** (68%)
8(*)	 **36**	5	 **35** (88%)

*En este caso no se adicionó DMM.

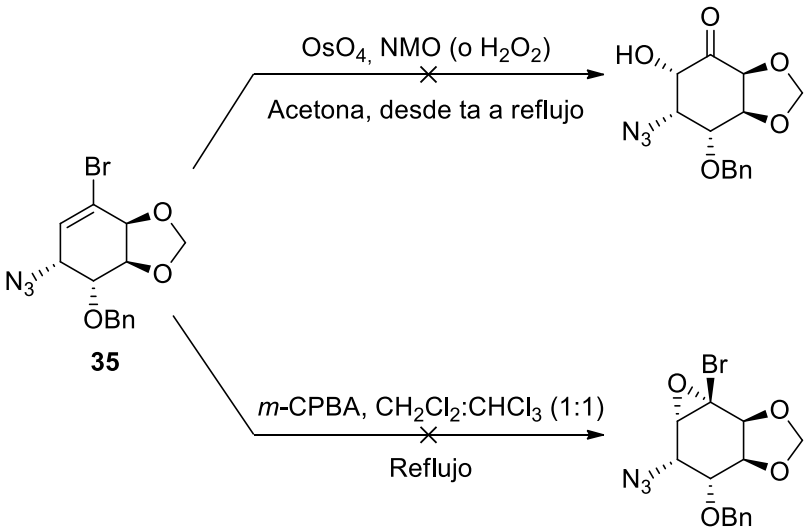
Primero se ensayó la acetalización del diol **39** (obtenido por reducción de **1** con una diimida[19]) y se obtuvo el compuesto **40** con buen rendimiento (entrada 1). Al realizar la interconversión de acetales sobre el acetónido del compuesto **39** (compuesto **41**, Entrada 2), se obtuvo el dioxolano con el mismo rendimiento. Las entradas 3-5 evaluaron compuestos con un hidroxilo extra en la estructura. En todos los casos se obtuvieron mezclas de los dioxolanos con el alcohol libre y con el alcohol protegido con un grupo MOM en bajos rendimientos. No se observaba que la reacción confluyera hacia la formación del compuesto sin alcoholes libres, sino que se estancaba. Para evitar que esto suceda, tal vez se podría adicionar al sistema tamices moleculares para que capten el MeOH liberado al medio. Alternativamente, si se quisiera obtener exclusivamente el dioxolano con el otro hidroxilo protegido como MOM, se podría adicionar P_2O_5 y más DMM a temperatura ambiente una vez que se consumió el material de partida (porque el P_2O_5 hace que sea mucho más rápida la introducción del grupo MOM).

Cuando la molécula presentaba una función *cis*-diol y un acetónido (compuesto **48**, entrada 6), se intercambió el acetónido al mismo tiempo que se introdujo un metilenodioxo en el diol libre con un rendimiento razonable. Sin embargo, si el diol se encuentra protegido como dibenzoato (compuesto **50**, entrada 7), sólo ocurre la transacetalización, y los benzoatos soportan las condiciones ácidas empleadas. Por último, se trató al compuesto diprotegido con MOM (que se había obtenido según las condiciones ilustradas en la entrada 12 de la Tabla V.5) con *p*-TsOH a reflujo de CH_2Cl_2 (sin DMM), y se obtuvo el dioxolano **35** con buen rendimiento.

V.2.2- Funcionalización de la bromoolefina

Una vez solucionado el problema de introducción del metilenodioxo, se estudiaron diferentes condiciones para la funcionalización de la bromoolefina sobre el compuesto **35** (Esquema V.12). Inicialmente se ensayaron condiciones clásicas de dihidroxilación utilizando tetróxido de osmio en cantidades catalíticas, y NMO o H_2O_2 como cooxidante,[25] pero el sistema resultó inerte incluso en condiciones de reflujo de acetona. Luego se ensayaron condiciones de epoxidación con *m*-CPBA, que ya habían sido empleadas para la epoxidación del bromoalqueno en otros derivados de

ciclohexadienodioles,[11] pero el compuesto **35** se recuperó intacto luego de varias horas de reflujo.

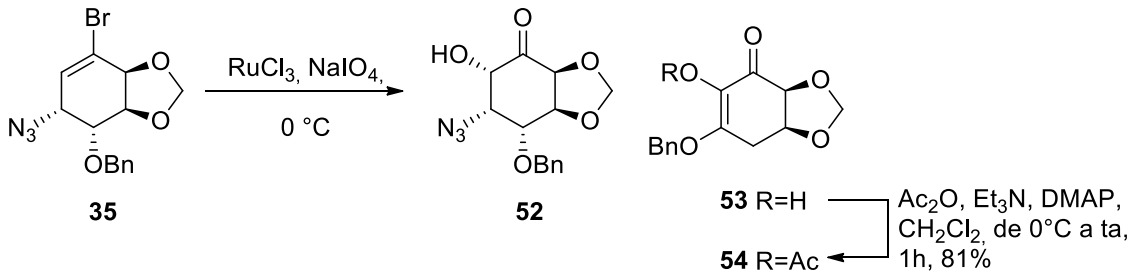


Esquema V.12: *Funcionalización de la bromoolefina en **35**.*

En función de la poca reactividad que presentaba el compuesto **35**, se decidieron ensayar condiciones de dihidroxilación utilizando tetróxido de rutenio generado *in situ* por reacción del $RuCl_3$ con $NaIO_4$. El RuO_4 es isoelectrónico con el tetróxido de osmio, pero es un agente oxidante mucho más potente ($E°$(Ru(VIII)/Ru(VI))=1.400 V mientras que $E°$(Os(VIII)/Os(VI))= 1.020 V).[26] Esto hace que al utilizarlo en cantidades catalíticas, se deban utilizar cooxidantes más fuertes que para la reacción catalizada por el análogo de osmio, y muchas veces eso conlleva la obtención de productos de escisión del enlace C-C del glicol.[27,28] Las primeras descripciones del uso de RuO_4 en la dihidroxilación de alquenos fueron realizadas por los grupos de Sica y Shing de manera independiente. El grupo de Sica y Piccialli utilizaron cantidades estequiométricas de RuO_4 para la dihidroxilación de olefinas en esteroides,[29] y el grupo de Shing propuso la primera metodología eficiente de dihidroxilación de alquenos utilizando cantidades catalíticas de rutenio, en presencia de $NaIO_4$ como cooxidante.[30,31] Estas condiciones de reacción han sido una de las más utilizadas, y emplean un sistema bifásico de disolventes AcOEt:CH_3CN:H_2O 3:3:1 (el grupo de Sharpless describió por primera vez que el agregado de CH_3CN en las reacciones con RuO_4 lleva a reacciones más rápidas y selectivas, y permite bajar la cantidad de catalizador utilizada[32]).

El Esquema V.13 ilustra la reacción general de dihidroxilación ensayada, y la Tabla V.7 muestra los resultados obtenidos. Se decidió comenzar trabajando con las condiciones descritas por el grupo de Shing (entrada 1), y luego de tres minutos se observó que quedaba material de partida sin reaccionar, que había trazas de un producto que fue identificado como **53**, pero no se pudo evidenciar la formación del producto de interés **52**. Al dejar la reacción durante más tiempo para que se consumiera todo el material de partida (entrada 2), se observó únicamente descomposición. Luego se ensayó la reacción con dos agregados de 6 mol % de $RuCl_3$ (entrada 3), pensando que la reacción estaba estancada, sin embargo se observó el mismo porcentaje de conversión, y tampoco se pudo observar la formación del producto **52**.

Se encuentra descrito en la literatura, que en algunos sustratos se obtienen mejores resultados al trabajar con un sistema homogéneo de disolventes (CH_3CN:H_2O 6:1),[33] en lugar de con el sistema bifásico que se estaba empleando, y además dichas condiciones ya habían sido estudiadas previamente sobre bromoolefinas sustituidas,[34] por tanto se decidió cambiar el sistema de disolventes (entradas 4 y 5). En ninguno de los dos casos se pudo aislar el producto deseado, sino que se obtuvo únicamente el producto **53** (el mismo fue caracterizado con el enol protegido como acetato (**54**, Esquema V.13), porque la purificación era muy difícil y además se descomponía fácilmente).

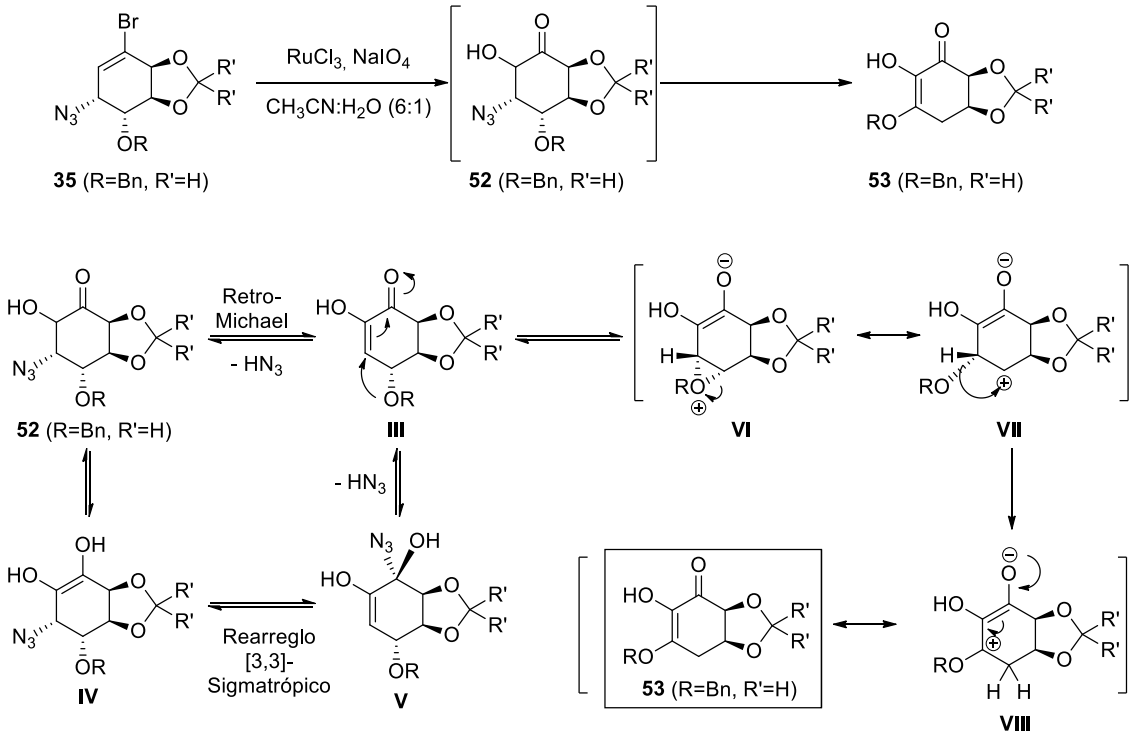


Esquema V.13: *Dihidroxilación de la bromoolefina en **35** con RuO_4*

Tabla V.7. *Condiciones ensayadas para la dihidroxilación con RuO_4 sobre compuesto **35**.*

Entrada	Eq. $NaIO_4$	Eq. $RuCl_3$	Disolvente AcOEt:CH_3CN:H_2O	Tiempo (min.)	Producto (Rend.)
1	1.4	0.06	3:3:1	3	**53** (trazas); Conv.=79%
2	1.4	0.06	3:3:1	14	descomposición
3	1.4	2 x (0.06)	3:3:1	5	**53** (50%); Conv.=79%
4	1.4	0.06	0:6:1	5	**53** (67%); Conv.=79%
5	1.2	0.06	0:6:1	3	**53** (49%); Conv.=65%

El esquema V.14 muestra una propuesta de mecanismo para la formación del producto **53**. Si bien nunca se evidenció la formación del compuesto **52**, se cree que **53** se obtiene a partir del mismo. De acuerdo a la propuesta de mecanismo planteada, lo primero que ocurriría sería la dihidroxilación de **35** para generar la hidroxicetona **52**. La misma podría sufrir una pérdida neta de HN_3 generando el compuesto **III**. Se planearon dos posibles vías para que ocurra dicha transformación. Por un lado, la cetona **52** podía estar en equilibrio con el enodiol **IV**, y sobre dicho sustrato se podría dar un rearreglo [3,3]-sigmatrópico del grupo azida generando el compuesto **V**.[35] El mismo podría evolucionar hacia **III** por pérdida de HN_3. Alternativamente, el compuesto **III** podría obtenerse a partir de **24** por una reacción retro-Michael.[36,37] Cualquiera de estos dos caminos podría *a priori* llevar a la formación de **III** a partir de **52**. Luego, el grupo benciloxi en la posición alílica podría realizar una adición conjugada al sistema carbonílico α,β-insaturado generando el intermedio **VI**[38] que estaría en resonancia con la estructura **VII**. Sobre dicho intermedio se podría dar una transposición carbocatiónica 1,2 (transposición de Wagner-Meerwein) generando la estructura **VIII**, que sería una estructura resonante con separación de cargas del compuesto **53**.

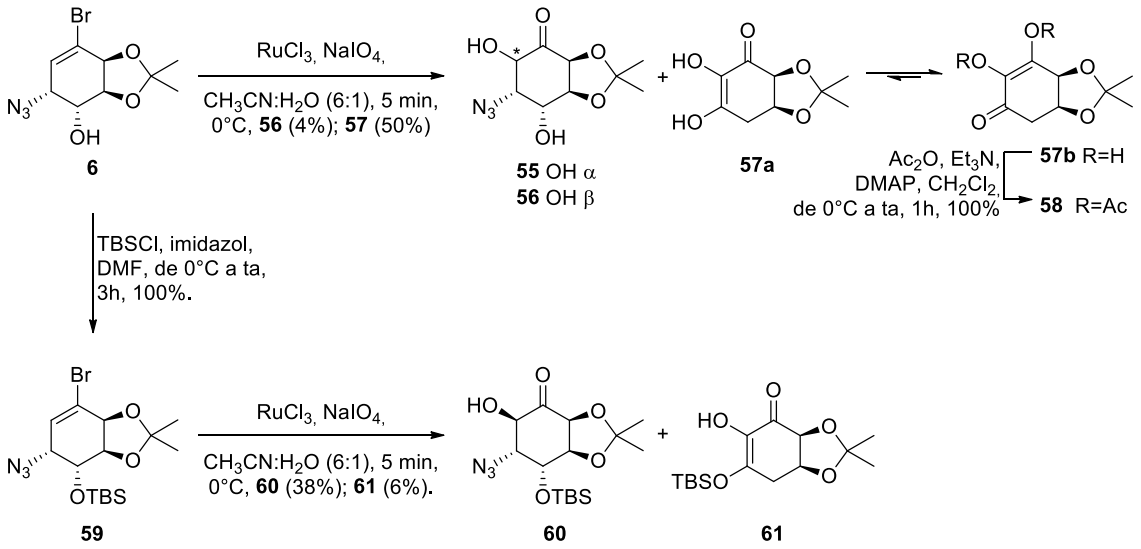


Esquema V.14: *Propuesta de mecanismo para la formación del producto **53**.*

De acuerdo a la propuesta mecanística planteada, pensamos que si se disminuye la nucleofilia del oxígeno (que en el compuesto **35** está protegido como benciléter y por tanto es más nucleofílico[38,39]), debería disminuir el producto rearreglado **53**. Es así que se planteó la dihidroxilación de la olefina sobre el producto **6** (Esquema V.15). Al realizar la reacción con 1.4 eq de $NaIO_4$ y 6 mol % de $RuCl_3$, se pudo aislar una hidroxicetona (**55** o **56**) pero en muy bajo rendimiento (4%), y se obtuvo un 50% de rendimiento del producto rearreglado **57a**. Dicho producto es análogo al compuesto **53**, pero presenta el hidroxilo en posición β libre (en lugar de bencilado), lo que hace que pueda estar en equilibrio con la forma tautomérica **57b**. Al realizar el espectro de RMN en CD_3OD, se observó que la estructura presente en solución en la **57b**, ya que en el espectro de HMBC (Figura V.5) se observa acoplamiento entre el carbono carbonílico y los protones del metileno, y a su vez entre el carbono β del sistema carbonílico instaturado y el protón alílico base de dioxolano (Figura V.5). Dicha información sugiere que la estructura presente en la solución metanólica es **57b**. Lo que podría estar favoreciendo el tautómero **57b** en solución, sería la posibilidad de formar un enlace de hidrógeno (EDH) intramolecular entre el OH_β y el OR_γ (dicha interacción no se podría establecer en la estructura **57a**). El compuesto **57** fue acetilado para caracterizarlo, y el producto obtenido fue **58** (evidenciado por el mismo tipo de acoplamientos en el espectro de HMBC).

La reacción de dihidroxilación del compuesto **6** fue realizada varias veces cambiando las condiciones, buscando maximizar el rendimiento de la hidroxicetona y minimizar la formación de **57b**. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron poco reproducibles, y nunca se consiguió obtener más de un 4% de la hidroxicetona. Para saber la identidad estereoquímica del compuesto obtenido se determinaron las constantes de

acoplamiento homonucleares H-H (Figura V.6). Se observó que la constante de acoplamiento entre los protones 2 y 3 era de 10.7 Hz, lo que correspondería a una disposición *trans*-diaxial de dichos H. La conformación tipo silla mostrada en la Figura V.6 podría explicar la constante de acoplamiento observada, y también explicaría la $^{3}J_{H3\text{-}H4}$ de 2.7 Hz correspondiente a protones dispuestos de manera axial-ecuatorial. Se asignó por tanto la identidad del compuesto **56** a la hidroxicetona obtenida (β-OH).



Esquema V.15: *Intentos de funcionalización de la bromo-olefina sobre **6** y **59**.*

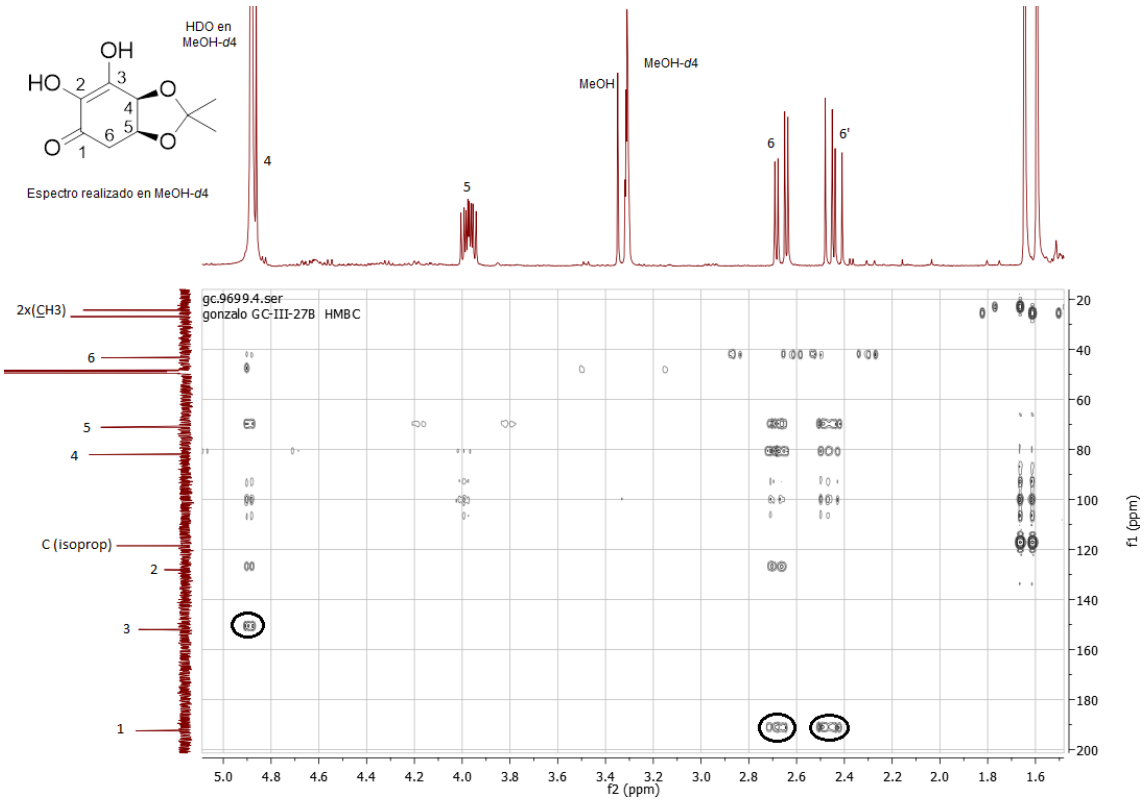


Figura V.5: *Experimento de HMBC realizado sobre el compuesto **57b**.*

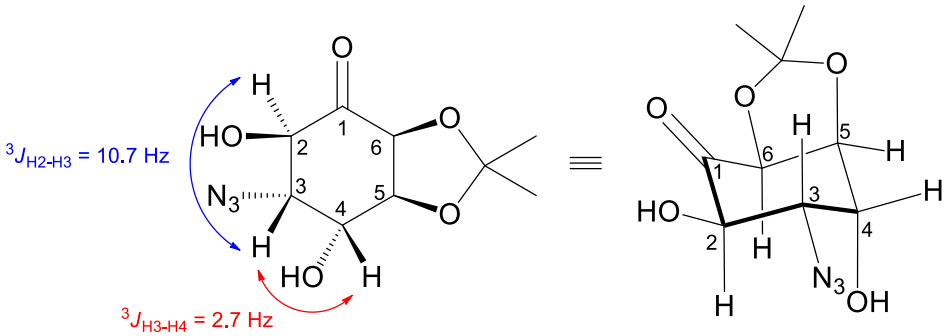
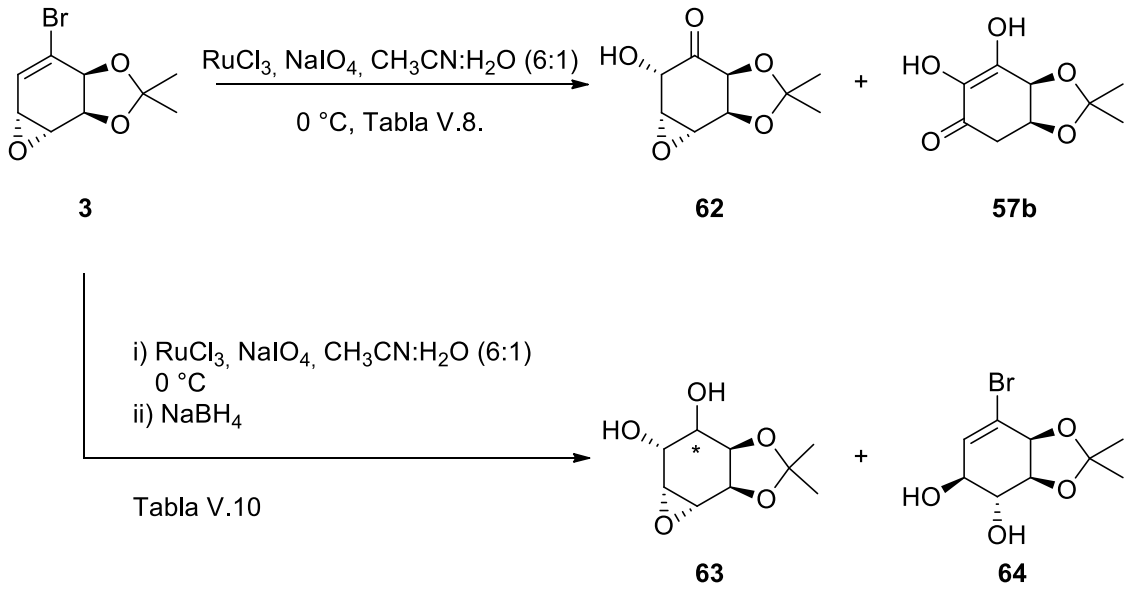


Figura V.6: *Determinación de la estereoquímica de la hidroxicetona **56**.*

Se esperaba que el RuO_4 se aproximara preferencialmente por la cara opuesta al acetónido por ser la menos impedida estéricamente (ya que los factores estéricos son lo que generalmente determinan la estereoquímica en dihidroxilaciones mediadas por Ru[31]). Si bien la hidroxicetona aislada es producto de la adición *syn* al acetónido, esto no necesariamente implica que la adición opuesta no haya tenido lugar. Puede suceder que se formara en el medio de reacción una mezcla diastereomérica de las hidroxicetonas **55** y **56**, pero que la velocidad de transformación de **55** en **57** sea mucho mayor que la de la transformación **56** a **57**. Esta cinética diferencial de descomposición de la mezcla diastereomérica permitiría explicar porque nunca se observó el compuesto **55**, y fue lo que no nos desmotivó respecto a la posibilidad de obtener el α-OH_2.

Luego se decidió proteger el hidroxilo libre con un grupo sililo, para disminuir aún más la nucleofília del oxígeno (Esquema V.15). Se obtuvo el compuesto **59** de manera cuantitativa por sililación de **6**, y el mismo fue sometido a condiciones de dihidroxilación. Se pudo obtener la hidroxicetona **60** con un rendimiento de 38%, junto con una menor cantidad del producto rearreglado **61**, pero el balance de masa de la reacción fue malo, presumiblemente por la formación de productos de escisión. La señal de ^{1}H RMN del nuevo estereocentro generado en **60** tuvo un desplazamiento químico de 4.75 ppm, y la señal correspondió a un dd ($J_{2\text{-}3}$ = 10.8 Hz, $J_{2\text{-}OH}$ = 4.6 Hz). La constante de acoplamiento grande observada entre H_2-H_3 nuevamente correspondería a una disposición *trans*-diaxial entre ambos grupos, por lo que se asignó estereoquímica absoluta *R* a dicho estereocentro (OH_2-β).



Esquema V.16: *Funcionalización de la bromoolefina sobre epóxido **3**.*

En paralelo a la funcionalización de la bromoolefina sobre **59** se había comenzado a trabajar en la dihidroxilación del bromoepóxido **3** (Esquema V.16, Tabla V.8). Al realizar la reacción con 1.3 equivalentes de $NaIO_4$ durante 5 minutos (entrada 1), se obtuvo un 17% de la hidroxicetona **62** y un 43% del producto rearreglado **57b**. La estereoquímica del compuesto **62** se determinó inicialmente comparando los valores de desplazamientos químicos y las constates de acoplamientos con los descritos en la literatura para la estructura **62**[40] (Tabla V.9). A su vez, se confirmó mediante experimentos de nOe (la Figura V.7 muestra los realces observados) y se pudo cristalizar el producto, determinando inequívocamente la estructura mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal[41] (la Figura V.7 muestra el diagrama ORTEP).

Tabla V.8. *Condiciones ensayadas para la dihidroxilación con RuO_4 sobre epóxido **3**.*

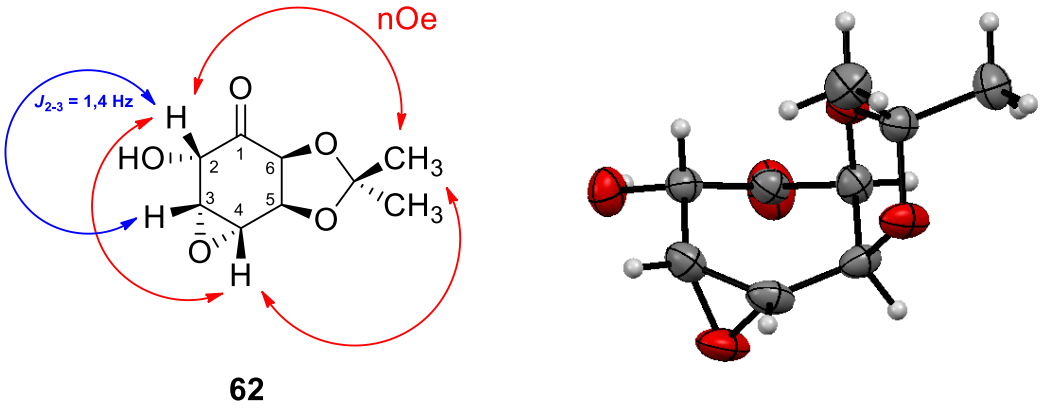
Entrada	Eq. De $NaIO_4$	Tiempo (min)	Producto (Rend)	Observaciones
1	1.3	5	**62** (17%) + **57b** (43%)	-
2	1.3	2	**62** (60%)	-
3	1.2	2	**62** (99%)	Al aumentar la escala, no es reproducible.

Al obtener el producto **62** y confirmar que la estereoquímica del nuevo estereocentro era la buscada, se continuó trabajando sobre dicho sustrato para maximizar el rendimiento de obtención de **62** (Tabla V.8). Al disminuir el tiempo de reacción a dos minutos (entrada 2), se obtuvo únicamente el producto deseado con un 60% de rendimiento. Luego se decidió disminuir los equivalentes de $NaIO_4$ (entrada 3), pensando que el rendimiento de 60% podría deberse la descomposición parcial de **62** por ruptura oxidativa con $NaIO_4$. Al realizar por primera vez la reacción con 1.2 equivalentes de $NaIO_4$, se obtuvo un 99% de rendimiento del producto de interés. Lamentablemente, al aumentar la escala de la reacción se observó que los rendimientos

no eran reproducibles, y se volvía a aislar cantidades significativas del producto rearreglado **57b**.

Tabla V.9. *Comparación de datos de ^{1}H RMN del compuesto **62** con los descritos en la literatura.*[40]

	δ (ppm)		Multiplicidad		*J* (Hz)	
Señal (H)	Literatura	Obtenido	Literatura	Obtenido	Literatura	Obtenido
2	5.13	5.11	dd	dd	5.8; 1.4	5.5; 1.7
3	3.67	3.66	ddd	ddd	3.8; 1.4; 1.4	3.8; 1.4; 1.4
4	3.39	3.38	ddd	ddd	3.8; 1.4; 1.4	3.8; 1.4; 1.4
5	4.42	4.41	dd	dd	5.9; 1.5	5.9; 1.5
6	4.86	4.85	ddd	ddd	5.9; 1.4; 1.4	6.0; 1.4; 1.4
OH_2	3.31	3.34	da	da	5.8	5.6



62

Figura V.7. *Realces en experimentos nOe sobre hidroxicetona **62** y diagrama ORTEP.*

Recién en este punto, percibimos que el compuesto **57b** no se obtenía durante la reacción, sino que se obtenía por descomposición durante el work-up (que consistía en una filtración sobre sílica flash) o en la etapa de purificación por columna. Vale la pena mencionar que en los casos anteriores, los Rf de las hidroxicetonas y de los productos rearreglados eran prácticamente iguales y debido a eso no se percibía que la descomposición transcurría durante el aislamiento y no durante la reacción.

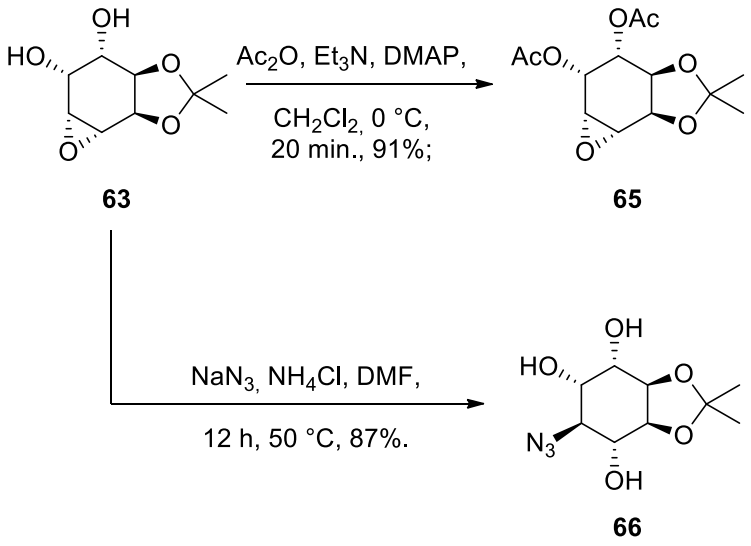
Para solucionar el problema de descomposición del producto durante el aislamiento, se decidió reducir *in situ* el carbonilo con $NaBH_4$ una vez que la reacción de dihidroxilación terminó. La reacción general se muestra en el Esquema V.16, y la Tabla V.10 presenta los resultados obtenidos. Al realizar la reacción con un 3 mol % de $RuCl_3$ y 1.2 equivalentes de $NaIO_4$, trabajando a una concentración de sustrato de aproximadamente 0.1 M (entrada 1), se obtuvo un 58% de rendimiento del diol **63**. Posteriormente se realizó la reacción con un menor volumen de disolvente (entrada 2), y el rendimiento de **63** aumentó, y se observó la formación de un nuevo producto identificado como **64**. El mismo surge de la apertura del epóxido por acción de agua como nucleófilo. Finalmente se ensayaron las condiciones descritas por el grupo de

Plietker,[42] que utiliza $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ como aditivo para acelera la reacción, lo que lleva generalmente a la obtención de mayores rendimientos por tener menos productos de ruptura oxidativa (entrada 3). En estas condiciones se obtuvo un menor rendimiento del producto deseado **63**, y un mayor porcentaje de rendimiento del producto **64**. Esto se explicaría por una aceleración de la apertura nucleofílica del epóxido con agua como nucleófilo en presencia del ácido de Lewis oxofílico cerio(III). Con el 68% de rendimiento obtenido en la entrada 2, se decidió seguir avanzando en la síntesis de aminociclitol natural.

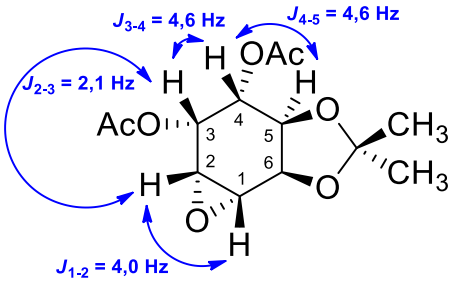
Tabla V.10. *Condiciones ensayadas para la dihidroxilación/reducción sobre epóxido **3**.*

Entrada	Concentración	Aditivo	Prod. (Rend)
1	0.13 M	-	**63** (58%)
2	0.30 M	-	**63** (68%) + **64** (22%)
3	0.30 M	$CeCl_3$	**63** (10%) + **64** (43%)

La estereoquímica de nuevo estereocentro generado por reducción del grupo carbonilo no se pudo determinar directamente en el espectro ^{1}H RMN de **63** porque no se pudieron determinar las constantes de acoplamiento (por ser señales de segundo orden). Por tanto se decidió acetilar el diol (Esquema V.17), y se obtuvo el diacetato **65**. Se observó una constante de acoplamiento H_3-H_4 (Figura V.8) de 4.6 Hz, un valor intermedio que puede provenir de una relación tanto *cis* como *trans* de esos protones. Por otro lado, los experimentos de nOe parecían sugerir una relación *cis* entre esos protones ya que al irradiar el CH_3 *endo* del grupo isopropilideno (Figura V.9), se observaba un realce de todos los protones β (incluido H_4).



Esquema V.17: *Acetilación del diol **63** y apertura del epóxido.*



65

Figura V.8. *Constantes de acoplamiento del compuesto **65**.*

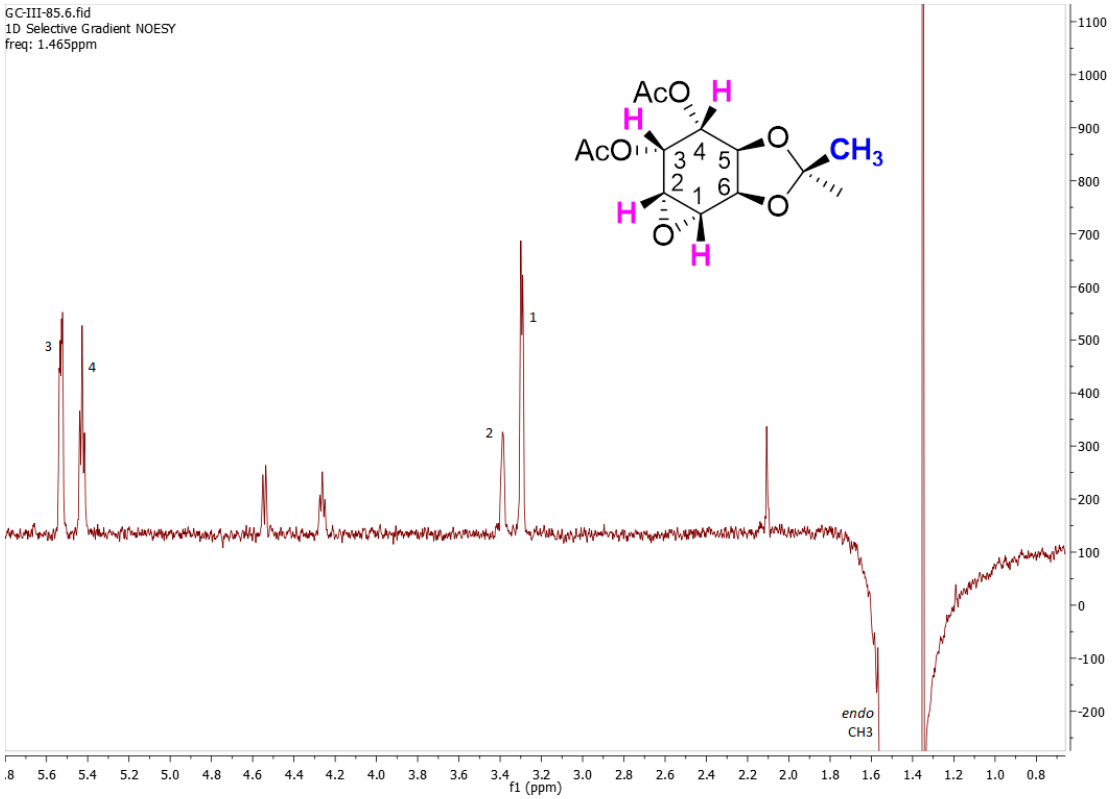
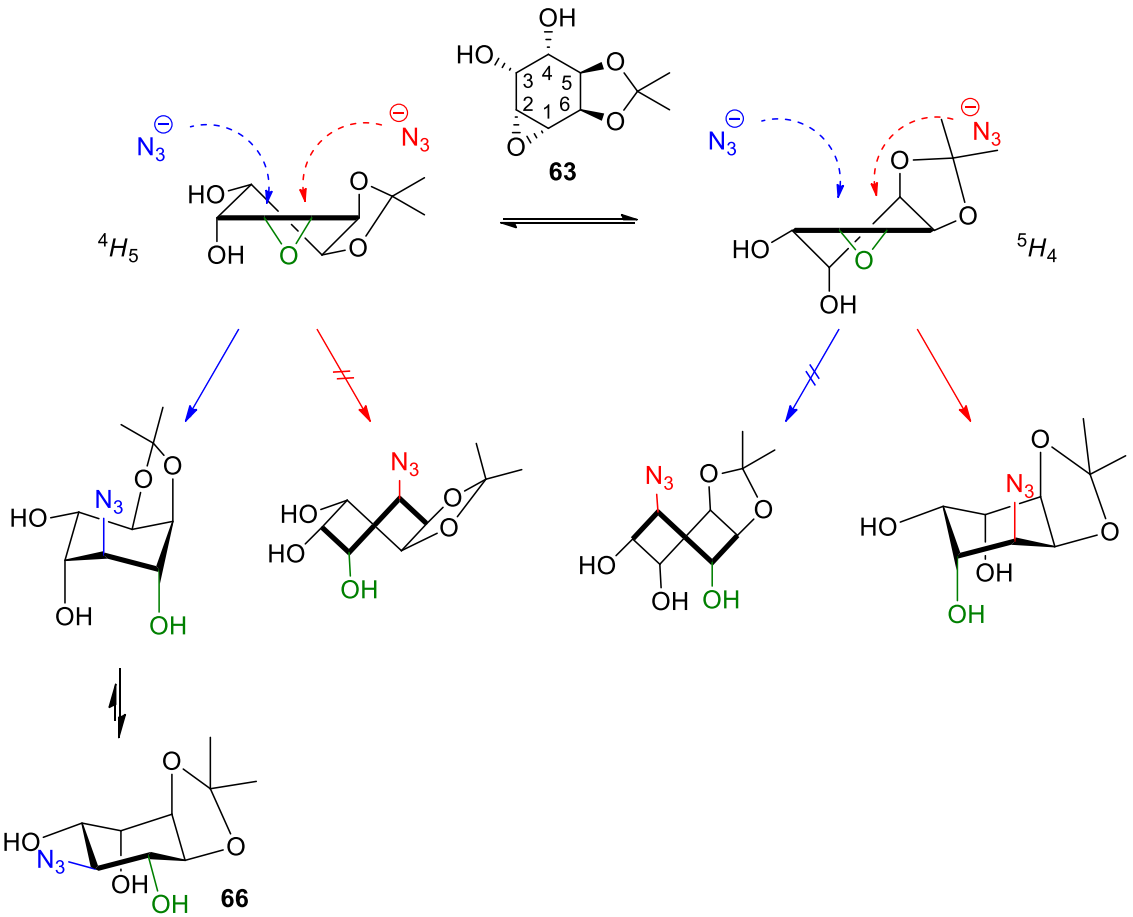


Figura V.9: *1D-NOESY del compuesto **65**: se irradia CH_3 endo (azul), y realzan los protones mostrados en violeta.*

Para confirmar la asignación, se decidió realizar la apertura del epóxido utilizando azida como nucleófilo (Esquema V.17). Para predecir la regioquímica del ataque, se analizaron las posibles conformaciones más estables para el epóxido **63** (Esquema V.18, conformaciones semisilla $^4H_5$ y $^5H_4$). De acuerdo a la regla de Fürst-Plattner, el ataque en C_1 sobre la conformación $^4H_5$ y el ataque en C_2 sobre la conformación $^5H_4$ están desfavorecidos debido a la inestabilidad de la conformación bote torcido adoptada por el producto. Entonces, comparando el ataque sobre C_2 en la conformación $^4H_5$ y el ataque sobre C_1 en $^5H_4$, se espera que el primero sea más favorable ya que parece encontrarse menos impedida la posición para la aproximación del nucleófilo.

Al realizar la reacción, se obtuvo un único producto que fue identificado como **66**. La regioquímica de la apertura fue la esperada (confirmada por experimento COSY), y la estereoquímica de la apertura fue confirmada mediante ^{1}H RMN: el protón geminal al

grupo azida (H_4 en el compuesto **66**) tiene un desplazamiento químico de 3.52 ppm (en CD_3OD), y la señal se observa como un triplete de J = 10.0 Hz (Figura V.10). Esto sugiere una conformación tipo silla con H_3-H_4 y H_4-H_5 dispuestos de forma *trans*-diaxial. Si OH_6 estuviera en la cara β, entonces H_5-H_6 también deberían estar dispuestos de forma *trans*-diaxial, pero esto no es lo que las constantes de acoplamiento sugieren. Una $J_{1\text{-}6}$ = 3.0 Hz se corresponde con dos protones *pseudo*-ecuatoriales, confirmando una relación *cis* entre OH_5 y OH_6. A su vez, el compuesto **66** se pudo cristalizar, y la estructura fue confirmada mediante el análisis de difracción de rayos X de monocristal (Figura V.10).[43]



Esquema V.18: *Predicción de la regioquímica de apertura del epóxido **63**.*

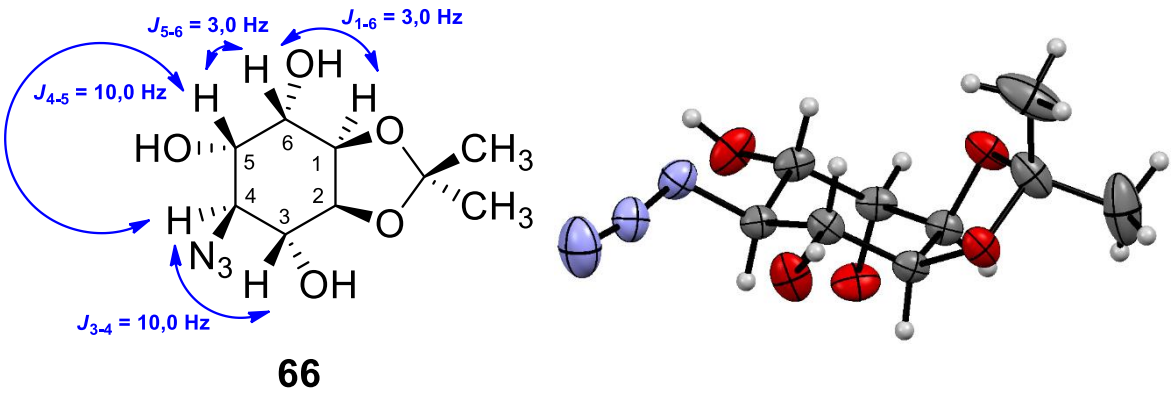
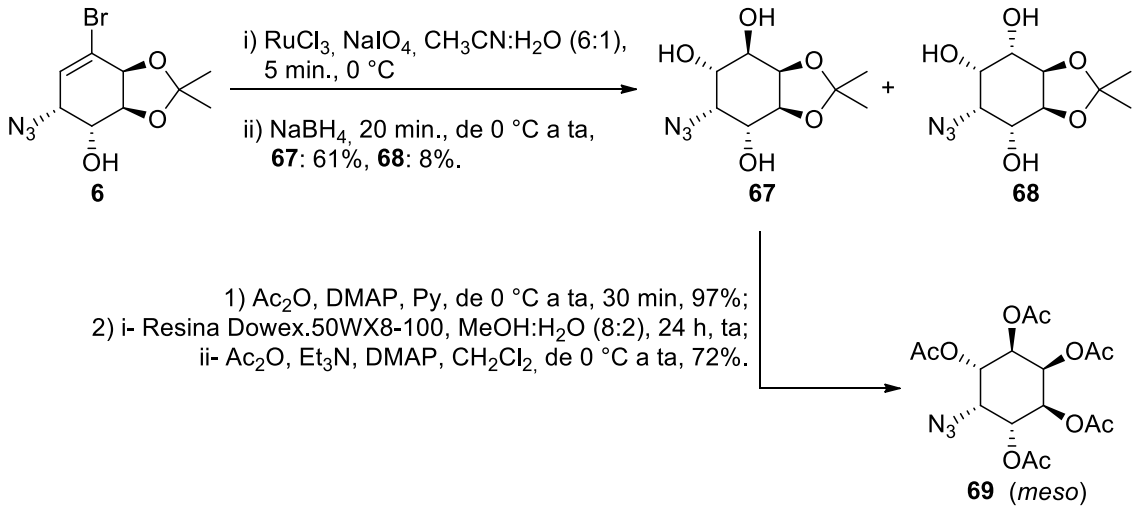


Figura V.10. *Constantes de acoplamiento y diagrama ORTEP del compuesto **66**.*

Como el diol generado por la secuencia dihidroxilación/reducción sobre el epóxido **3** no era *trans* como esperábamos, sino que era *cis*, se decidió explorar la reacción sobre un sustrato menos rígido como el azidoalcohol **6**. La reacción de dihidroxilación sobre **6** ya había sido estudiada previamente, pero se aislaba principalmente el producto rearreglado en lugar de la hidroxicetona (ver Esquema V.15). A esta altura ya sabíamos que la hidroxicetona se descomponía al tratar de aislarla, y no durante la reacción de dihidroxilación (que era lo que originalmente pensabamos), por eso pensamos reducir el carbonilo *in situ*, de la misma forma que lo habíamos hecho sobre el epóxido **3**.



Esquema V.19: *Secuencia dihidroxilación/reducción sobre azidoalcohol **6**.*

Al llevar a cabo la secuencia dihidroxilación/reducción sobre compuesto **6** (Esquema V.19), se obtuvo una mezcla de los dioles *trans*(**67**)/*cis*(**68**) en relación 7.6/1. Como la mezcla podía ser separada mediante cromatografía en columna, se pudo obtener el compuesto deseado (**67**) con un 61% de rendimiento en ambas etapas.

Se pudo cristalizar el compuesto **68**, por lo tanto su estructura fue determinada mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal (Figura V.11).[44] Por otro lado, para verificar que **67** tenía la estereoquímica asignada, se decidió acetilar el diol, luego desproteger el acetónido, y acetilar el diol generado (Esquema V.19). De esta manera se obtuvo el compuesto **69**, que presenta una estructura *meso* (evidenciado por RMN). Esto terminó de confirmar la estereoquímica del compuesto **67**.

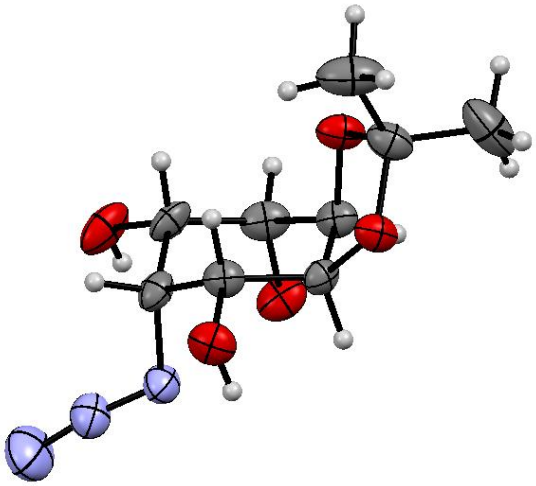
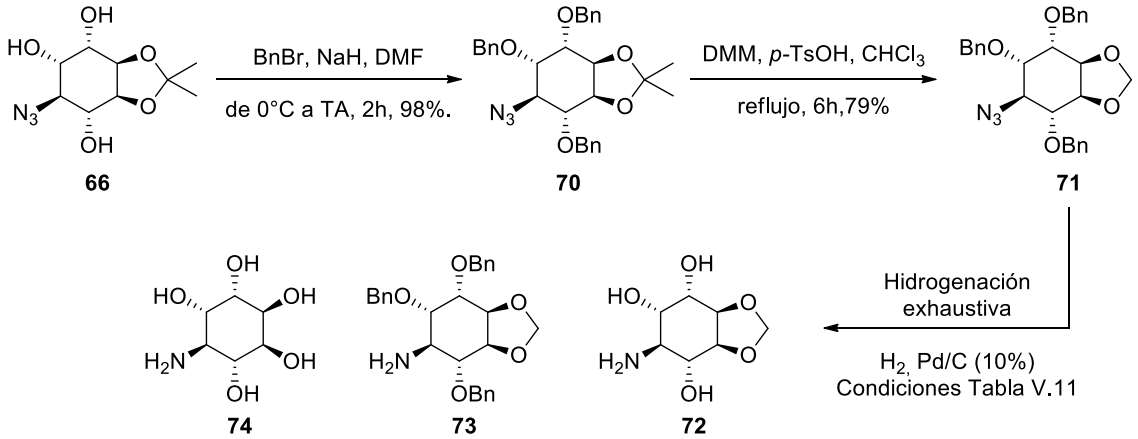


Figura V.11. *Diagrama ORTEP del compuesto **68**.*

De esta manera, se pudo funcionalizar completamente el ciclohexadienodiol. Se obtuvo el núcleo básico del aminociclitol presente en la HA con todos los estereocentros definidos en cinco etapas de síntesis, con un rendimiento global de 48%. Para la obtención del aminociclitol presente en el producto natural solo resta intercambiar el acetónido por el grupo metilenodioxo y reducir la azida.

V.2.3- Obtención del aminociclitol presente en la HA.

Para optimizar las reacciones siguientes de intercambio de acetal y reducción, se decidió utilizar el compuesto modelo **66**, ya que se contaba con una buena disponibilidad del mismo en el laboratorio. Inicialmente se protegió el triol con grupos bencilo (Esquema V.20), y se obtuvo el compuesto **70**. El mismo fue sometido a las condiciones de transacetalización que se habían desarrollado previamente, y se obtuvo el metilenodioxo **71**. Vale la pena destacar que la reacción de transacetalización se llevaba a cabo inicialmente en condiciones de reflujo de CH_2Cl_2, pero los tiempos de reacción eran largos. Al realizar la reacción en condiciones de reflujo de $CHCl_3$, se obtuvo aproximadamente el mismo rendimiento en menor tiempo de reacción. El compuesto **71** fue sometido a varias condiciones de hidrogenación para reducir la azida y desproteger los grupos bencilos simultáneamente (Esquema V.20, Tabla V.11).



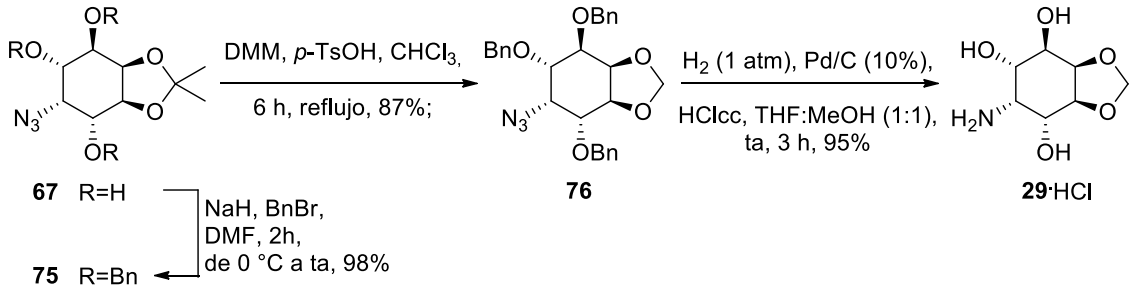
Esquema V.20: *Intercambio de acetal e hidrogenación sobre sustrato modelo **66**.*

Inicialmente se llevó a cabo la reacción de hidrogenación a presión atmosférica (entrada 1), y hubo que esperar 48 horas para que se consumiera todo el material de partida. El producto aislado no fue el esperado (**72**), sino que correspondió al producto de reducción del grupo azida únicamente, con los grupos bencilo intactos (**73**). Se decidió trabajar con una presión de hidrógeno mayor para forzar la reducción completa (entradas 2 a 4), pero en ningún caso se pudo obtener el producto **72**. Se observaba mediante TLC la formación de varios productos de desprotección parcial, todos en pequeñas cantidades. En este punto se pensó que el problema debía ser que el grupo amino obtenido por reducción de la azida estaba envenenando el catalizador de Pd/C, y por eso no continuaba la reducción. Para ello se decidió ensayar la reacción en presencia de un ácido, así se protona la amina y se evita el envenenamiento del catalizador.[45] Inicialmente se realizó la reacción en el hidrogenador a una presión de cuatro atmósferas (entrada 5), y se dejó el sistema reaccionando durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se observó que el producto formado era el reducido completamente, pero en el medio ácido de reacción se desprotegió el acetal, obteniendo de esta manera el compuesto **74** en lugar de **72**. Se decidió entonces realizar la reacción a presión atmosférica, para poder monitorearla más fácilmente, y poder interrumpirla ni bien se consume todo el material de partida (entrada 6). Es así que se pudo obtener el producto de interés **72** con un 40% de rendimiento, junto con un 60% de rendimiento del producto **74**. Para minimizar la hidrólisis del acetal, se disminuyeron los equivalentes de ácido adicionados (entrada 7), y se pudo obtener el producto de interés **72** con un 90% de rendimiento.

Tabla V.11. *Condiciones ensayadas para la reacción de hidrogenación del compuesto **71**.*

Entrada	Disolvente	P (atm)	Aditivo	T (°C)	Tiempo	Productos
1	EtOH	1	-	ta	48 h	**73** (56%)
2	EtOH	4	-	ta	48 h	**73** (17%) + productos de desprotección parcial.
3	EtOH	45	-	ta	48 h	Productos de desprotección parcial
4	EtOH	45	-	50	48 h	Productos de desprotección parcial
5	THF:MeOH (1:1)	4	HCl_{cc} (3.5 eq)	ta	24 h	**74**·HCl (cuant.)
6	THF:MeOH (1:1)	1	HCl_{cc} (3.5 eq)	ta	5 h	**72**·HCl(40%) + **74**·HCl(60%)
7	THF:MeOH (1:1)	1	HCl_{cc} (2 eq)	ta	3 h	**72**·HCl(90%) + **74**·HCl(trazas)

Una vez encontradas las condiciones para llevar adelante la transformación del azidoinositol con acetónido al amicociclitol con metilenodioxo sobre el sustrato modelo **66**, se decidió aplicar las mismas al producto de interés **67**. Los resultados se resumen en el Esquema V.21.



Esquema V.21: *Obtención del aminociclitol presente en el producto natural.*

La protección del triol **67** transcurrió con muy buen rendimiento para dar el compuesto **75** (Esquema V.21), el cual fue sometido a condiciones de transacetalización obteniendo el dioxolano **76** con un 87% de rendimiento. El mismo fue hidrogenado utilizando Pd/C como catalizador en presencia de HCl_{cc}, y se obtuvo el aminociclitol presente en el producto natural bajo la forma de clorhidrato (**29**·HCl). Para comparar los datos de RMN y rotación óptica con los descritos en la literatura, se realizó un intercambio iónico con resina DOWEX 50WX8-100 eluyendo con solución 10% V/V de NH_4OH(ac) en MeOH. La Figura V.12 compara los espectros de ^{1}H RMN descritos por el grupo de Shashidhar[46] y el obtenido por nuestro grupo luego del intercambio iónico.

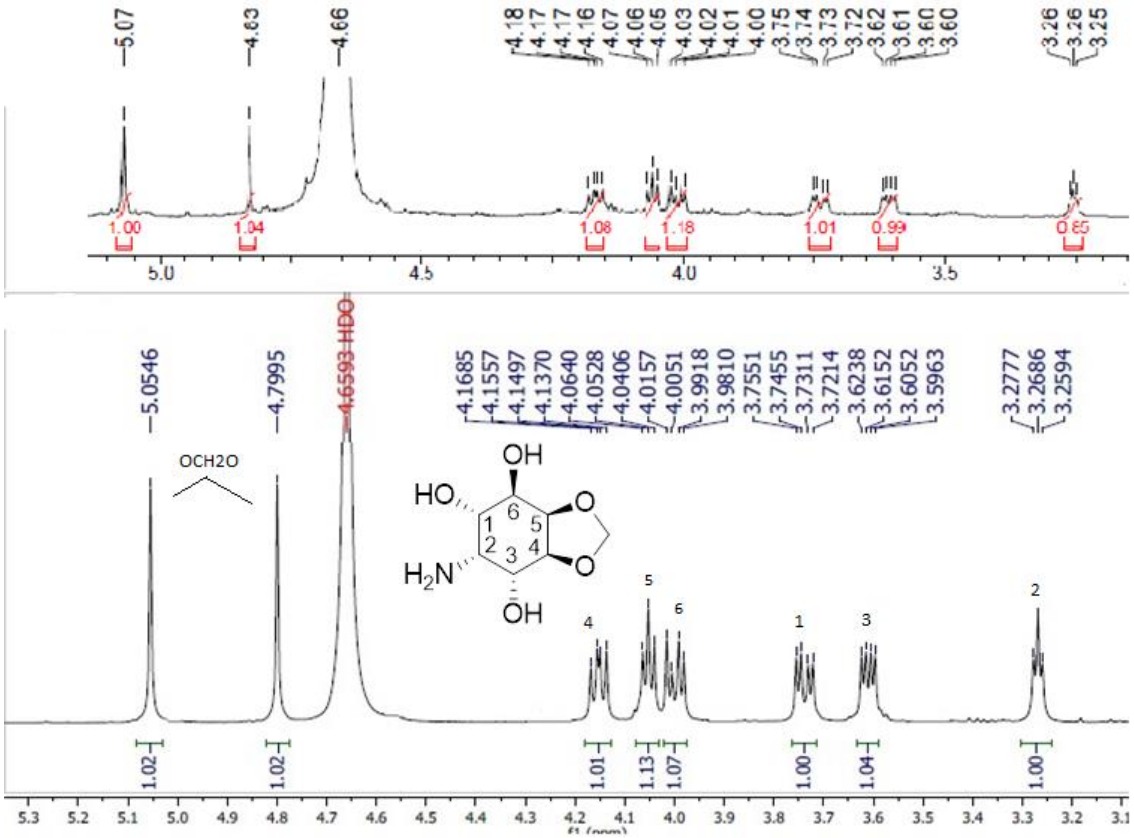
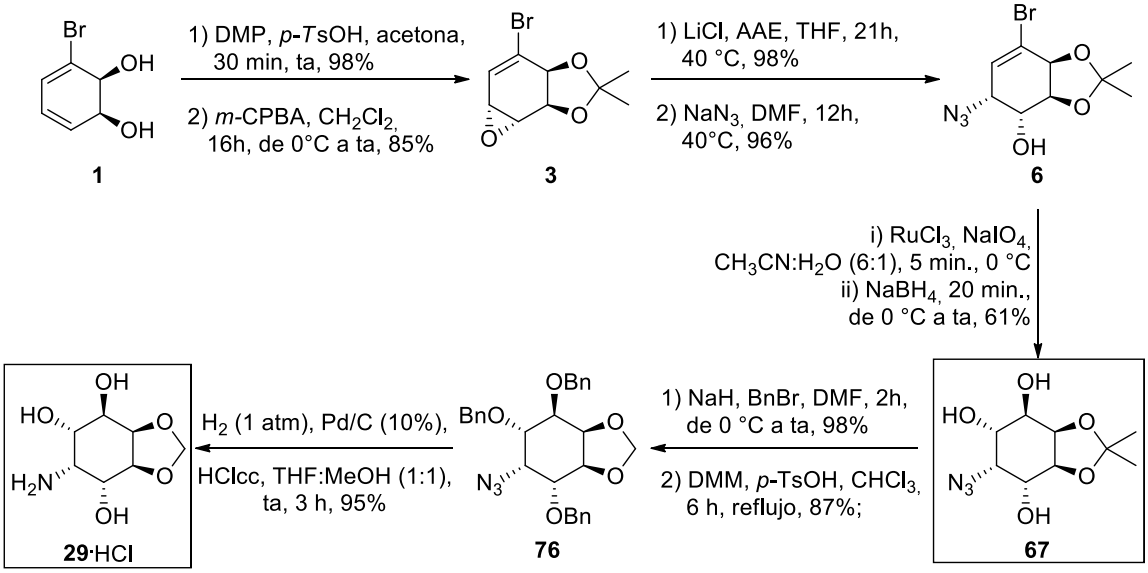


Figura V.12. *Comparación del espectro de ^{1}H RMN del compuesto **29** reportado por el grupo de Shashidhar (superior) y el obtenido por nuestro grupo (inferior).*

La ruta sintética más corta descrita hasta el momento es la del grupo de Yan,[47] que consistió en 9 pasos de síntesis a partir del ácido *L*-tartárico (rendimiento global 21%), y la ruta sintética descrita que tiene mejor rendimiento global es la del grupo de

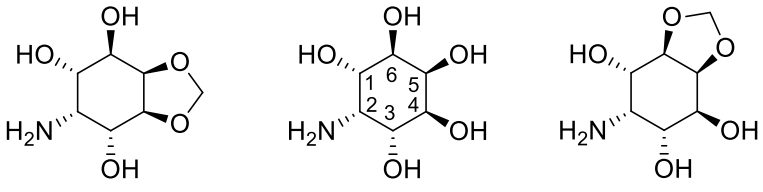
Shashidhar,[46] con un 31% de rendimiento global en 11 pasos de síntesis (ver Tabla II.2 en la Sección II.2.5, que compara las diferentes síntesis del aminociclitol natural descritas en la literatura). La ruta sintética desarrollada por nuestro grupo durante la presente tesis doctoral (Esquema V.22), representa la ruta sintética de menor número de pasos y mayor rendimiento global para la obtención de dicho producto (39% de rendimiento global en ocho pasos de síntesis a partir del bromodiol **1**).



Esquema V.22. *Resumen de la síntesis del aminociclitol presente en la higromicina A.*

V.2.4- Avances hacia la síntesis del enantiómero del aminociclitol natural.

Analizando la estructura del aminocilitol presente en la HA (compuesto **29**, Figura V.13) y el correspondiente aminociclitol sin el grupo metilenodioxo (compuesto **77**, Figura V.13), percibimos que el elemento de asimetría en **29** es justamente la presencia del grupo metilenodioxo, ya que el compuesto **77** es *meso*. Se pensó por lo tanto que si se consiguiera introducir el metilenodioxo en entre OH_5 y OH_6 del compuesto **77**, en lugar de entre OH_4-OH_5, se obtendría el enantiómero del aminociclitol presente en el producto natural (*ent*-**29**). En vista de esto, se planteó una ruta para la síntesis enantiodivergente del ciclitol presente en el producto natural.

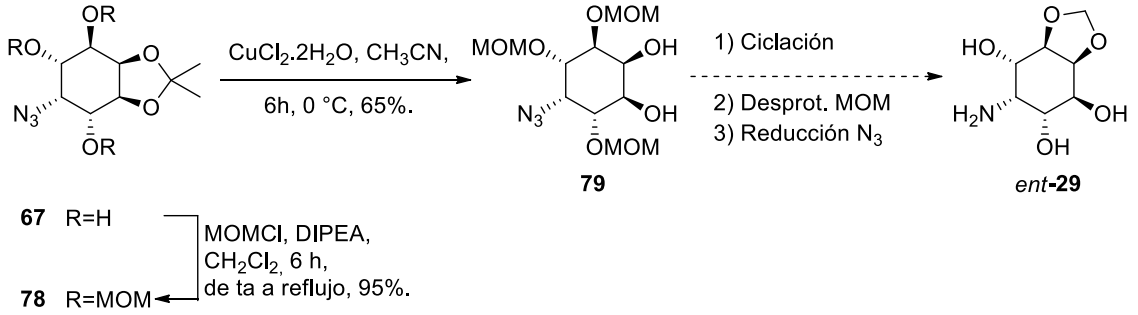


29 **77** *ent*-**29**

Figura V.13. *Análisis de la estructura del aminociclitol natural.*

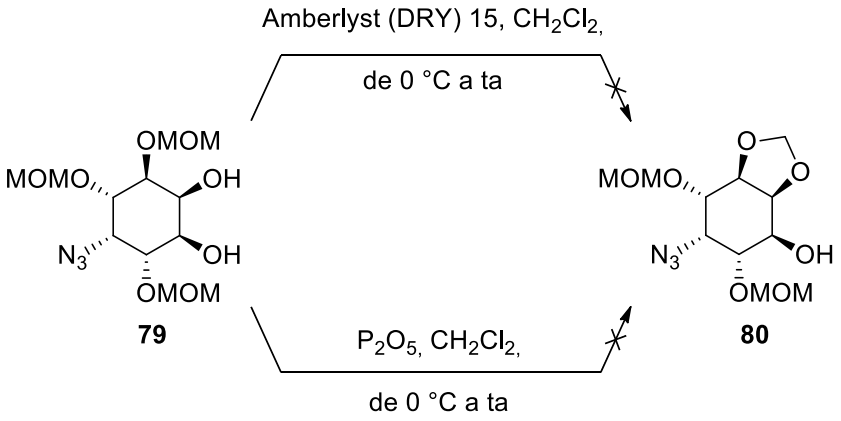
El Esquema V.23 ilustra la ruta sintética planteada. Partiendo del compuesto intermedio **67** (que se obtuvo en la ruta de síntesis del aminociclitol natural), se protegió el triol con

tres grupos MOM (**78**), luego se desprotegió el acetónido (**79**), y se ensayaron condiciones de ciclación para, luego de desproteger los MOM restantes y reducir la azida, obtener el compuesto *ent*-**29**.



Esquema V.23. *Síntesis del enantiómero del aminociclitol presente en la higromicina A.*

Las primeras condiciones ensayadas para la ciclación fueron utilizando una resina ácida Amberlyst (Esquema V.24).[48] En dichas condiciones, se obtuvo una mezcla de varios productos, y ninguno pudo ser identificado como el compuesto **80**. Luego se ensayó una condición utilizando P_2O_5 en CH_2Cl_2,[49] y nuevamente no se pudo identificar el compuesto **80**. El mayor problema de la reacción es que en las condiciones ácidas en las que se trabaja para que pueda transcurrir la ciclación, también se desprotegen los grupos MOM por acción de trazas de agua que pueda haber en el medio, o por acción del metanol que se va liberando al medio a medida que ocurre la ciclación. Esto lleva a que durante el transcurso de la reacción se observen muchos productos en pequeña cantidad, y no se pueda saber cuál es el que se está queriendo favorecer en la reacción. Lo que se podría hacer para primero tratar de identificar el compuesto, y así poder en una segunda etapa optimizar las condiciones de reacción, sería: primero someter el compuesto **79** a las condiciones de pentóxido de fosforo. Una vez que el sistema se encuentre en equilibrio, se podría adicionar DMM para favorecer la reprotección de aquellos hidroxilos que se puedan haber desprotegido, y de esta manera tener una menor cantidad de productos en el medio. De esta manera tal vez se pueda identificar el producto ciclado, y se podría pensar en optimizar luego las condiciones de reacción. Sino también se podrían ensayar condiciones a menor temperatura utilizando ácidos de Lewis para ver si se obtienen mejores resultados.



Esquema V.24. *Ensayos realizados para la ciclación del compuesto **79**.*

V.3- Síntesis de azidoinositoles y aminociclitoles con variaciones estructurales respecto al aminociclitol natural.

Se propuso la síntesis de cuatro aminociclitoles y cuatro azidoinositoles estructuralmente diferentes, para luego acoplarlos a los residuos aromáticos y generar así los análogos amídicos y triazólicos de higromicina A. Las estructuras de los ciclitoles sintetizados se ilustran en la Figura V.14.

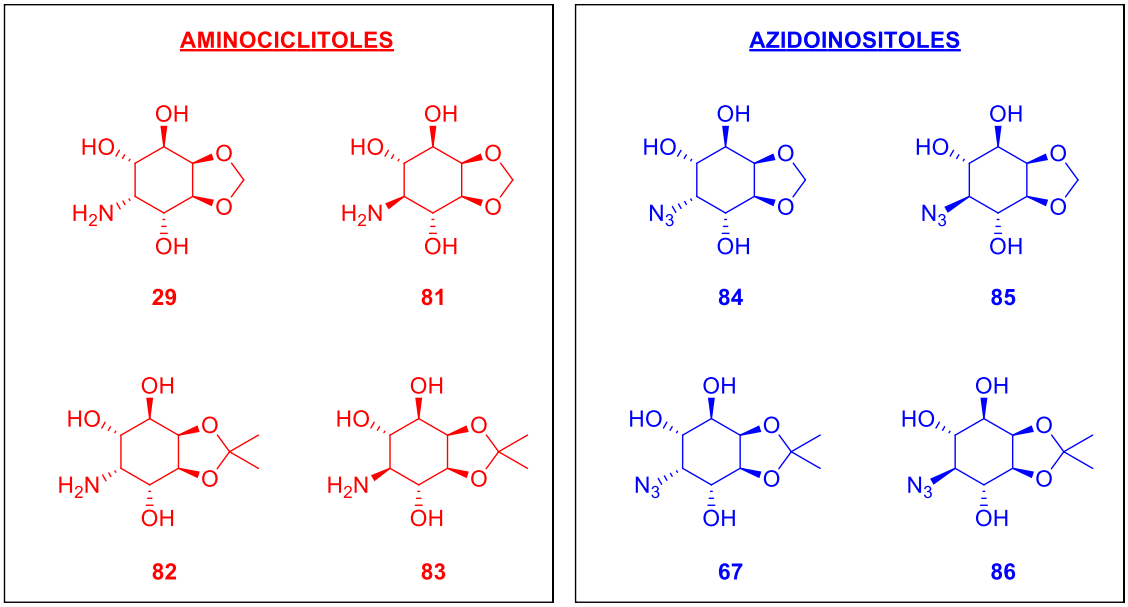
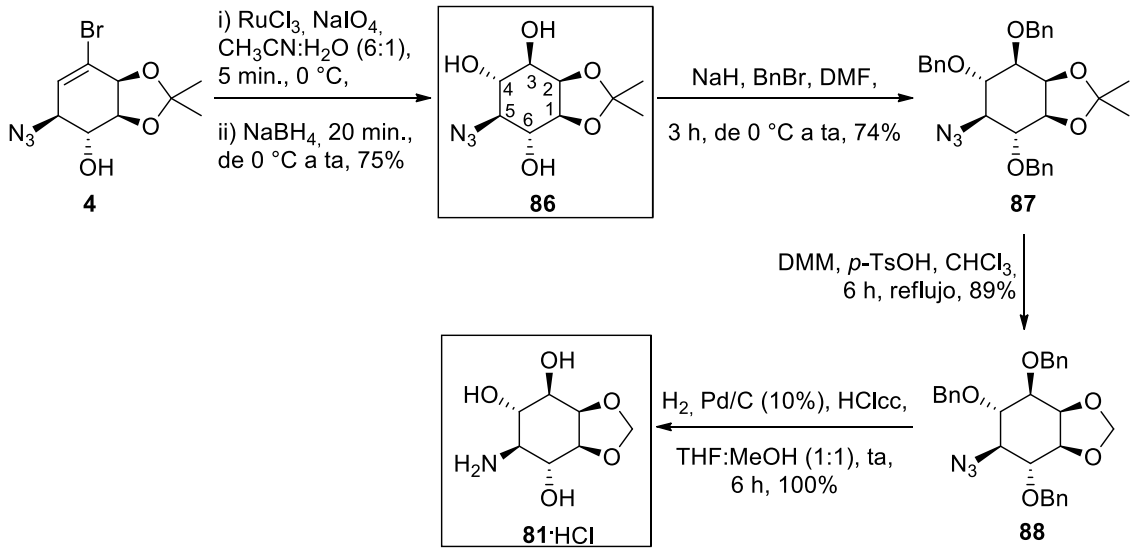


Figura V.14: *Estructura de los aminociclitoles y azidoinositoles a sintetizar.*

El compuesto **29** representa el aminociclitol presente en la higromicina A, cuya síntesis se ilustró en la sección V.2.3. El aminociclitol **81** corresponde al epímero en C_2 del antedicho aminociclitol. Los compuestos **82** y **83** serían análogos a los compuestos **29** y **81** respectivamente, con un grupo isopropilidenodioxo en lugar del metilenodioxo. Con estos cuatro aminociclitoles se sintetizarán los análogos amídicos. Por otro lado, los azidoinositoles **84**, **85**, **67** y **86** son análogos a los aminociclitoles **29**, **81**, **82** y **83** respectivamente, pero presentan un grupo azida en lugar de una amina. Con estos azidoinositoles se sintetizaran los análogos triazólicos.

V.3.1 Síntesis de los aminociclitoles 29 y 81, y de los azidoinositoles 67 y 86.

La síntesis del aminociclitol **29** y la del azidoinositol **67** fue presentada en la sección V.2 (el compuesto **67** era un intermedio en la síntesis de **29**, ver Esquema V.22). Para la síntesis del aminociclitol **81**, se utilizó la misma estrategia sintética que se había desarrollado para la síntesis de **29**, pero partiendo del *trans*-azidoalcohol **4** en lugar de utilizar el *cis*-azidoalcohol **6**. La síntesis del azidoalcohol **4** se ilustra en el Esquema V.1 (sección V.1). El Esquema V.25 ilustra la síntesis del aminociclitol **81** y el azidoinositol **86** (es un intermediario en la síntesis de **81**).

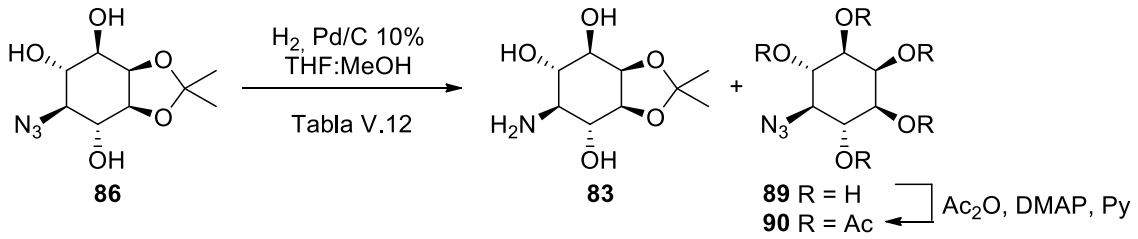


Esquema V.25: *Síntesis del aminociclitol **81** y del azidoinositol **86**.*

La reacción de dihidroxilación/reducción del azidoalcohol **4** dio lugar a un único producto, que fue identificado como el azidoinositol **86**. La estereoquímica del diol generado se asignó por la determinación de las constantes de acoplamiento homonucleares H-H: $J_{3\text{-}4} \approx J_{4\text{-}5} \approx J_{5\text{-}6} \approx 10$ Hz, lo cual sugiere una relación *trans*-diaxial entre esos protones. Para sintetizar el aminociclitol **81**, se protegieron los tres hidroxilos como los correspondientes éteres bencílicos (compuesto **87**), y se realizó la reacción de transacetalización para obtener el dioxolano **88**. Finalmente, mediante una reacción de hidrogenación, se removieron los grupos bencilo y se redujo la azida para dar lugar al aminociclitol **81** bajo la forma de clorhidrato. El mismo fue obtenido con un rendimiento global de 39% en siete pasos de síntesis a partir del dienodiol **1**.

V.3.2 Síntesis de los aminociclitoles 82 y 83.

Los aminociclitoles **82** y **83** fueron obtenidos por reducción de los azidoinositoles **67** y **86** respectivamente. La hidrogenación fue inicialmente ensayada sobre el compuesto **86** para optimizar las condiciones (Esquema V.26, Tabla V.12).



Esquema V.26: *Reacción principal de reducción del compuesto **86** a **83**.*

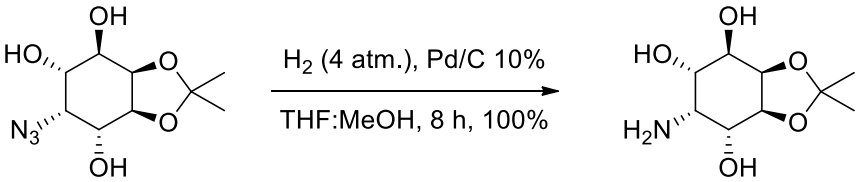
Al aplicar las condiciones de hidrogenación que se utilizaban en la obtención de los aminociclitoles **29** y **81** pero con 1.05 equivalentes de HCl (Tabla V.12, entrada 1), al cabo de dos horas se consumió todo el material de partida. Sin embargo, el producto obtenido no era el aminociclitol esperado, sino el azidoinositol **89** (que se caracterizó

como el pantaacetato **90**, Esquema V.26). En las condiciones ácidas de la hidrogenación, se desprotegió el acetónido y se obtuvo el compuesto *meso* **90** en lugar del producto de reducción de la azida. Luego se decidió ensayar la reacción sin el agregado de ácido clorhídrico (entrada 2), pero el material de partida resulto inerte luego de cinco horas de reacción. Pensando que el material de partida no reaccionaba por no tener un ácido capaz de protonar la amina una vez generada, se decidió adicionar un ácido más débil que el HCl (NH_4Cl), para evitar la desprotección del acetónido (entrada 3). Nuevamente, luego de 48 horas no se observó la formación de ningún producto. Se decidió probar luego las mismas condiciones de reacción, pero trabajando en un hidrogenador a una presión de cuatro atmósferas. Luego de 17 horas se aisló el producto buscado **83** con un excelente rendimiento, en la forma de clorhidrato. Dado que se estaba trabajando con el sistema a alta presión, se pensó que tal vez el agregado de NH_4Cl no era necesario, y que se podría obtener directamente la base libre en lugar del clorhidrato (entrada 5). Luego de siete horas de reacción, se pudo obtener el compuesto **83** de forma cuantitativa como la base libre.

Tabla V.12: *Condiciones ensayadas para la reducción del azidoinositol **86**.*

Entrada	P (atm)	Aditivo	Tiempo	Producto
1	1	HCl_{cc} (1.05 eq)	2 h	**89** (77%).
2	1	-	5 h	No reacciona
3	1	NH_4Cl (1.1 eq)	48 h	No reacciona
4	4	NH_4Cl (1.1 eq)	17 h	**83**·HCl (95%)
5	4	-	7 h	**83** (100%)

Las condiciones optimizadas de reacción fueron aplicadas al compuesto **67** (Esquema V.27), y se obtuvo cuantitativamente el aminociclitol **82**.



67 **82**

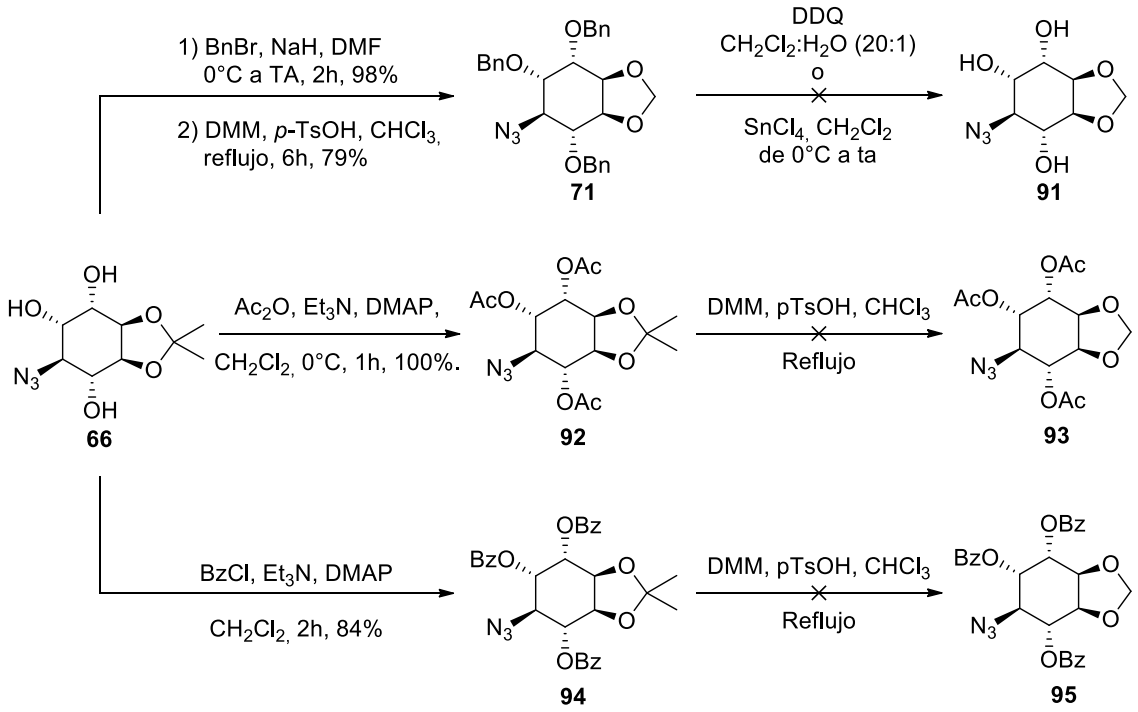
Esquema V.27: *Reducción del compuesto **67** a **82**.*

V.3.3 Síntesis de los azidoinositoles 84 y 85.

Como las rutas de síntesis de los aminociclitoles **29** y **81** tienen como intermediarios a los azidoinositoles **84** y **85** protegidos con grupos bencilo (compuestos **76** y **88** respectivamente), la primera estrategia planteada fue ensayar condiciones no reductivas de desprotección de dichos grupos para que la azida no se reduzca. Para ensayar estas reacciones se utilizó como sustrato modelo el compuesto **71** derivado de **66** (Esquema V.28), ya que se contaba con buena disponibilidad del mismo en el laboratorio (la obtención de dichos compuestos fue ilustrada en la sección V.2.3, en el Esquema V.20).

Inicialmente se ensayaron condiciones oxidativas de desprotección, utilizando DDQ como agente oxidante (Esquema V.28). Si bien este tipo de desprotección es más común para el grupo protector PMB, por tener la posición bencílica más activada, hay descripciones del uso de DQQ para desproteger el grupo bencilo.[50] Al ensayar estas condiciones, se observó que el material de partida no reaccionaba a temperatura ambiente, pero al calentar el sistema se observó descomposición. Luego se decidió ensayar la desprotección utilizando $SnCl_4$ como ácido de Lewis (Esquema V.28). Se ensayó un procedimiento que había sido aplicado sobre un sustrato que también presentaba un acetal en la estructura además de los benciléteres.[51] Al realizar la reacción a 0 °C no se observó el consumo de material de partida ni la formación de productos, y al dejar el sistema a temperatura ambiente con exceso del ácido de Lewis se descompuso el material de partida.

Al no poder desproteger los bencilos sin reducir la azida, se decidió cambiar el grupo protector utilizado para la obtención de los azidoinositoles (Esquema V.28).

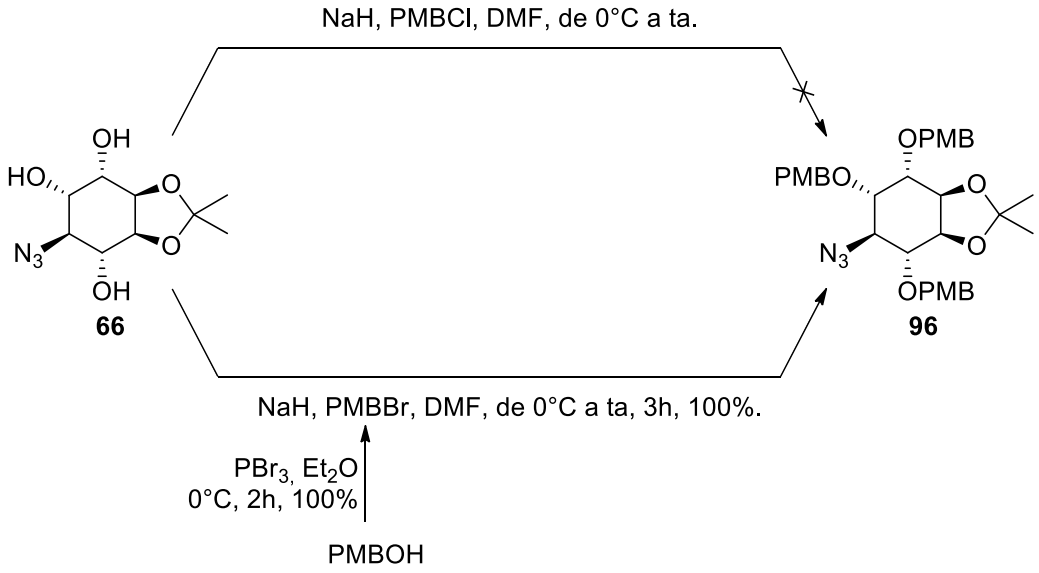


Esquema V.28: *Intentos de obtención del azidotriol conteniendo metilenodioxo sobre el sustrato modelo **66**.*

Cuando se optimizaron las condiciones de transacetalización sobre el compuesto **34** (Sección V.2.1, Esquema V.10), se había ensayado la reacción sobre un sustrato conteniendo ésteres como grupos protectores (Sección V.2.1, Tabla V.6, entrada 7) y se había observado que los mismos soportaban las condiciones de transacetalización. Por lo tanto, se decidió proteger el triol como ésteres, para luego transacetalizar, y desproteger los mismos en condiciones básicas (compatibles tanto con la presencia de un acetal como de la azida). Primero se protegió el compuesto **66** como el triacetato **92** (Esquema V.28), pero al ensayar la reacción de transacetalización se observó la formación de varios productos, y por más que se dejó reaccionando el sistema durante

mucho tiempo, los intermedios formados no convergieron al triacetato **93** que se buscaba. Se trató de aislar los compuestos formados, pero todos estaban en muy pequeña cantidad, por lo que no se pudieron identificar. Una posibilidad que no pudo ser verificada experimentalmente es que los ésteres estuvieran migrando en las condiciones de reacción, pero no lo pudimos evidenciar al no poder caracterizar los productos. Decidimos entonces ensayar la reacción con benzoatos como grupos protectores en lugar de con acetatos, ya que suelen ser más resistentes. Se protegió el triol de **66** como el tribenzoato **94** (Esquema V.28), y se ensayó la reacción de transacetalización, pero se observó nuevamente lo mismo: se formaron varios productos y los mismos no convergían hacia un único, incluso luego de muchas horas de reacción.

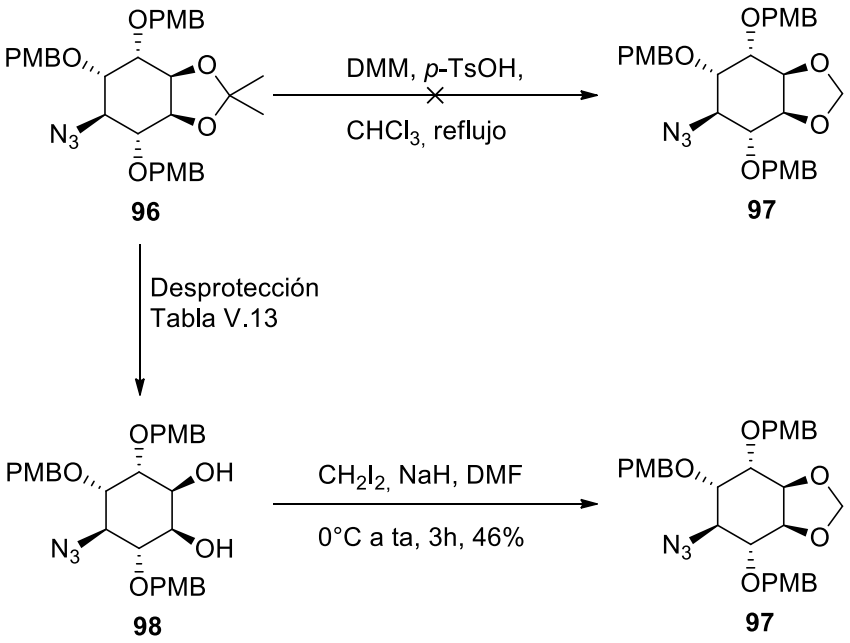
Por lo tanto, se decidió utilizar otro grupo protector que no tenga la capacidad de migrar. Se escogió la utilización del grupo *p*-metoxibencilo (PMB), para poder posteriormente desprotegerlo en condiciones suaves y compatibles con el resto de la molécula. Para la introducción de dicho grupo protector (Esquema V.29), inicialmente se utilizó el PMBCl disponible comercialmente e hidruro de sodio como base. Se observó que el material de partida no reaccionaba, y la primera sospecha fue que el reactivo PMBCl estaba en mal estado. Como el reactivo puede descomponerse fácilmente, generando productos poliméricos incluso al almacenarlo en el freezer, se decidió sintetizar PMBBr, más reactivo que el correspondiente cloruro, a partir del alcohol *p*-metoxibencílico (Esquema V.29).[52] El PMBBr se obtuvo de forma cuantitativa en dos horas de reacción, y el mismo debe ser utilizado ni bien se sintetiza, porque al almacenarlo se descompone. Al tratar al triol **66** con NaH y el PMBBr sintetizado, se pudo obtener de forma cuantitativa el compuesto triprotegido con PMB **96**.



Esquema V.29: *Introducción del grupo protector PMB sobre compuesto **66**.*

El compuesto **78** fue sometido a las condiciones de transacetalización (Esquema V.30), pero se observó que el grupo PMB no soportó las condiciones ácidas bajo reflujo de $CHCl_3$, y se descompuso el material de partida. Se decidió por lo tanto desproteger el

acetónido, y ensayar condiciones básicas para la introducción del metilenodioxo (Esquema V.30).



Esquema V.30: *Intercambio del acetónido por el grupo metilenodioxo sobre la azida **96**.*

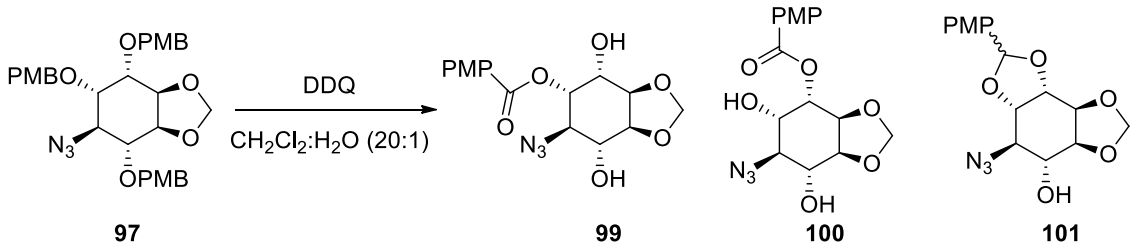
La tabla V.13 resume las condiciones de desprotección ensayadas. El mejor resultado se obtuvo utilizando cloruro de cobre(II) dihidratado, y trabajando en la cámara de frío a +6 °C (Entrada 4). En estas condiciones la reacción era lenta, pero no se observaban productos de desprotección del grupo PMB y se obtuvo el producto deseado con un rendimiento de 71%. Dicho compuesto fue sometido a condiciones de introducción del grupo metilenodioxo en medio básico y se obtuvo el dioxolano **97** (Esquema V.30).

Tabla V.13: *Desprotección del acetónido sobre compuesto **96**.*

Entrada	Reactivo	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Prod. (rend.)
1	DOWEX-50WX8-200	MeOH:H_2O (8:2)	45	48	**98** (23%)
2	AcOH:H_2O (1:1)		40	12	**98** (35%)
3	$CuCl_2{\cdot}2H_2O$	CH_3CN	ta	4	**98** (50%)
4	$CuCl_2{\cdot}2H_2O$	CH_3CN	6	20	**98** (71%)

Finalmente se ensayaron condiciones de desprotección de los grupos PMB con DDQ como agente oxidante (Esquema V.31). No se pudo evidenciar la formación del triol esperado, pero se aislaron principalmente tres productos. Dos de ellos fueron caracterizados como los compuestos **99** y **100**, y el tercer compuesto se presume corresponde a una mezcla diasteromérica de **101** (de acuerdo a su espectro de ^{1}H RMN). Como la formación de productos bicíclicos, y la competencia entre el ataque del agua o de un nucleófilo presente en el propio producto al carbocatión bencílico generado por reacción del PMB y la DDQ depende mucho de la estereoquímica del sustrato, se decidió aplicar directamente esta reacción sobre los sustratos de interés, y no sobre este modelo.

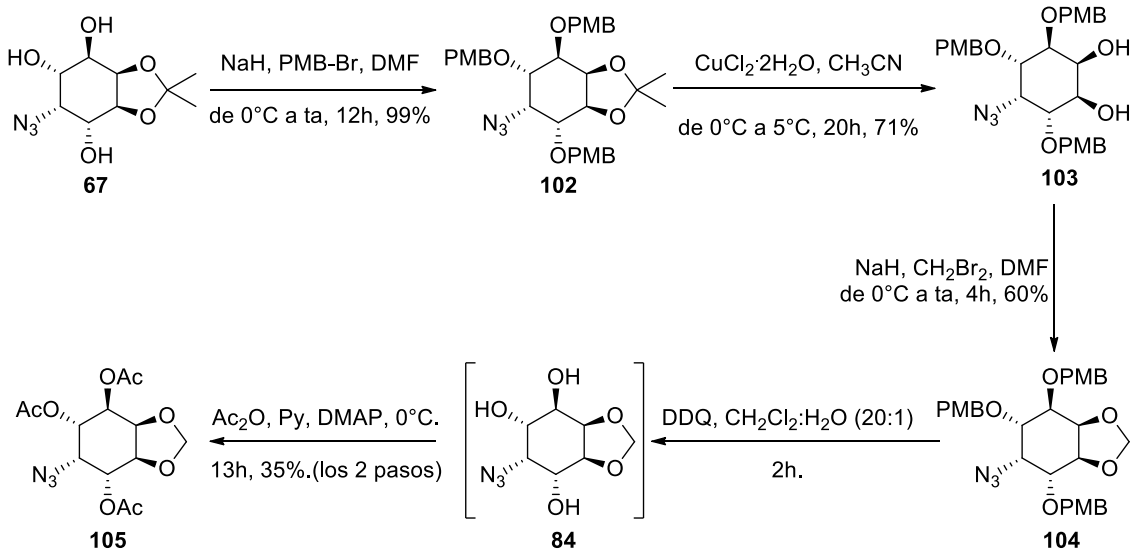
El modelo fue útil para evidenciar la necesidad de cambiar los grupos protectores para obtener la función azida y triol libre en la molécula, pero a la hora de optimizar este tipo de desprotección, es mejor hacerlo con los sustratos de interés. Esto se debe a que la diferente disposición espacial de los sustituyentes en el modelo y en los productos de interés, puede llevar a resultados muy distintos. Por lo tanto, no vale la pena hacer un esfuerzo grande en optimizar las condiciones sobre **97**, cuando el resultado sobre compuestos que sean diasterómeros puede ser muy diferente.



97 **99** **100** **101**

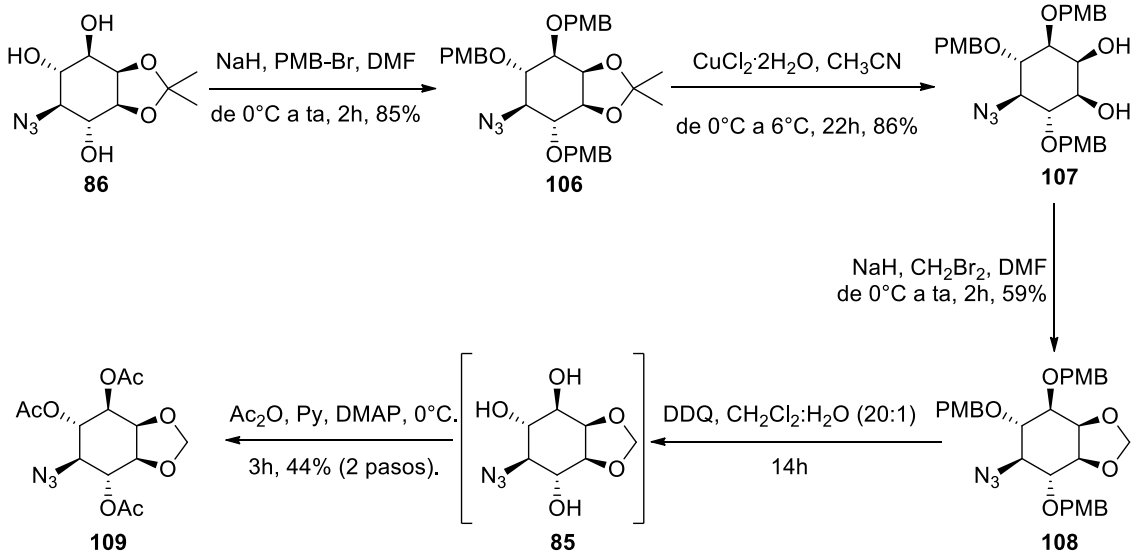
Esquema V.31: *Desprotección de los grupos PMB sobre **97**.*

Para la síntesis del azidoinositol **84** (Esquema V.32), con la estereoisomería del ciclitol natural, se partió del compuesto **67** (cuya síntesis se ilustró en el Esquema V.19 de la sección V.2.2). Se protegió el triol con el grupo PMB, obteniendo el compuesto **102** con excelente rendimiento (Esquema V.32), y el mismo fue sometido a condiciones de hidrólisis del grupo acetónido. Realizando la desprotección en una cámara de frío a 5 °C, luego de 20 horas se aisló el diol **103**. Luego se introdujo el grupo metilenodioxo en medio básico, dando lugar a la formación del compuesto **104**. Finalmente, se ensayaron condiciones de desprotección de los grupos PMB con DDQ para obtener el azidoinositol **84**. Durante el transcurso de la reacción, se observó mediante TLC que se formaba un producto muy polar, y era difícil de verlo por la cantidad de subproductos que hay de la DDQ. Se pensó que si se realizaba un work-up acuoso, para remover los fenoles producto de la reducción del DDQ, se iba a perder el compuesto **84** en la fase acuosa por ser tan polar. Por lo tanto, para evitar estos problemas, se decidió evaporar el disolvente y acetilar *in situ*. De esta manera se pudo aislar el compuesto **105**. Como la desprotección de los acetatos en condiciones de Zemplén es una reacción que transcurre con muy altos rendimientos y en condiciones suaves, se decidió utilizar el compuesto **105** para la síntesis de los análogos triazólicos, y desproteger los acetatos en una última etapa.



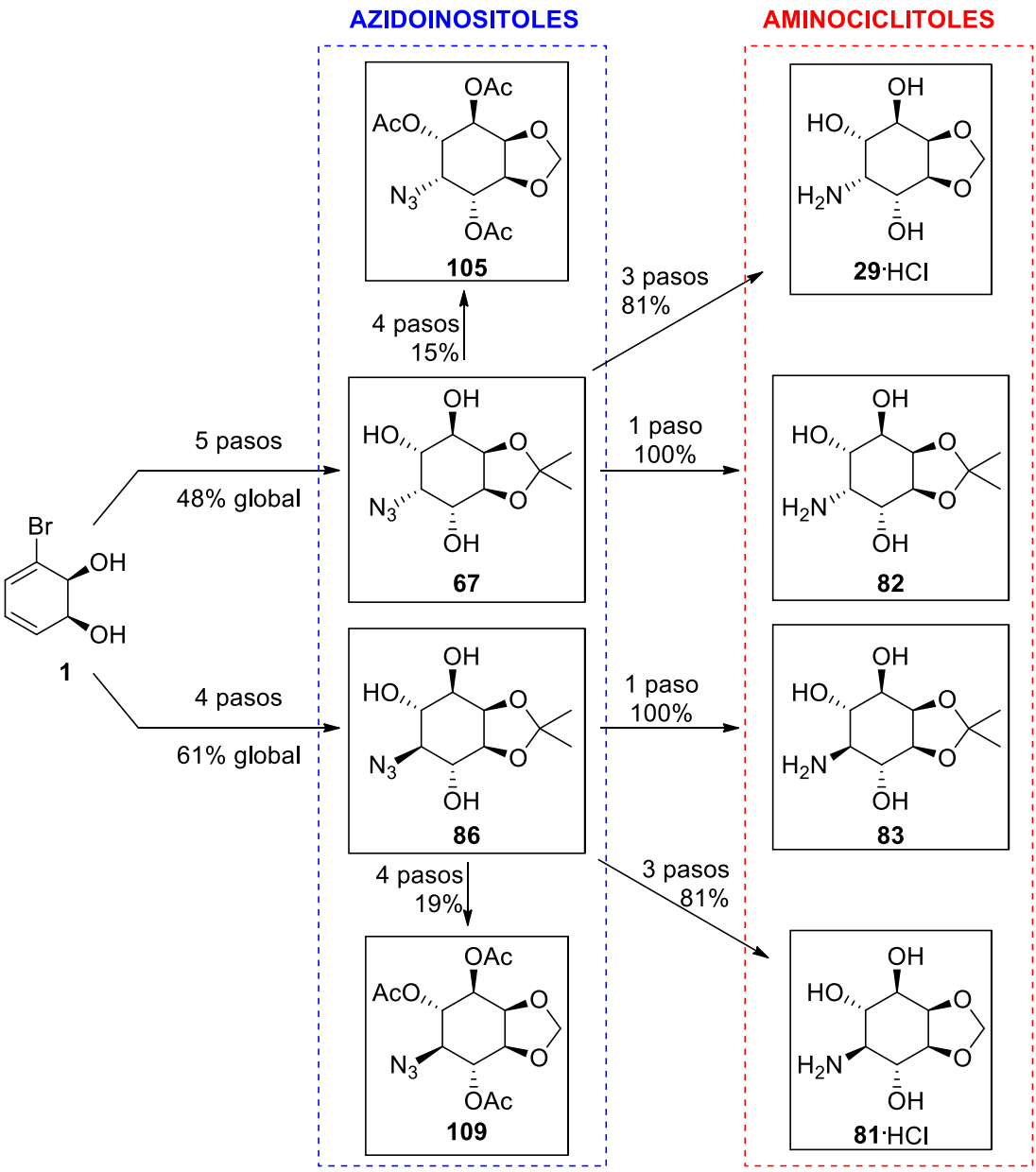
Esquema V.32: *Síntesis del azidoinositol **84** protegido con acetatos.*

La misma estrategia se aplicó para la síntesis del azidoinositol **85** (Esquema V.33), pero partiendo del azidoinositol **86** (cuya síntesis se presentó en el Esquema V.25). Se protegió el triol con el grupo PMB (**106**, Esquema V.33), luego se desprotegió el acetónido (**107**) y se introdujo el metilenodioxo en medio básico (compuesto **108**). Finalmente se realizó la misma secuencia de desprotección con DDQ y acetilación del triol, y se obtuvo el azidoinositol **109**.



Esquema V.33: *Síntesis del azidoinositol **85** protegido con acetatos (**109**).*

A modo de resumen, fue posible sintetizar los ocho inositoles deseados a partir del ciclohexadienodiol **1**, empleando secuencias sintéticas de entre 4 y 9 pasos, con rendimientos globales entre 7% y 61%. Los resultados se resumen en el Esquema V34 y en la Figura V.15.



Esquema V.34: *Resumen de las síntesis de los diferentes aminociclitoles y azidoinositoles.*

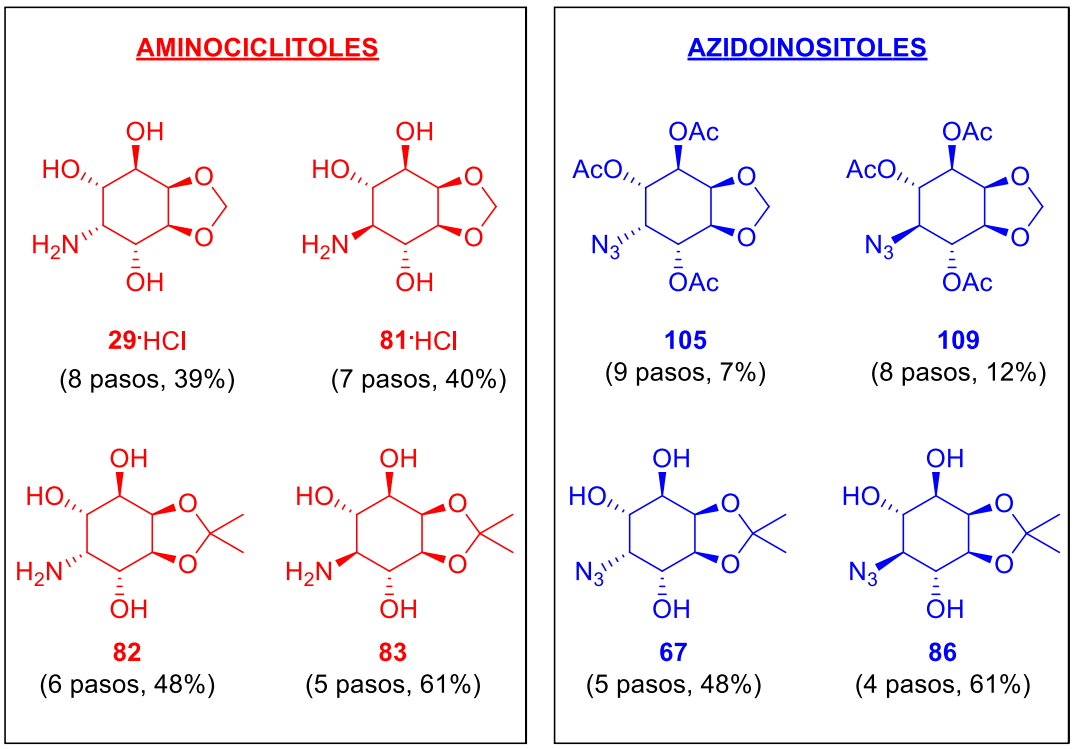


Figura V.15: *Aminociclitoles y azidoinositoles sintetizados.*

V.4- Síntesis de los residuos aromáticos.

Para la construcción de los análogos de higromicina A, se sintetizaron dos tipos de residuos aromáticos para posteriormente acoplarlos a los aminociclitoles o azidoinositoles sintetizados (Figura V.16). El residuo **110**, que contiene un grupo ácido carboxílico, servirá para la síntesis de los análogos amídicos mientras que el residuo **111**, que contiene un grupo alquino terminal, servirá para la síntesis de los análogos triazólicos. Este trabajo fue realizado durante dos pasantías de investigación realizadas en 2013 y 2014 en el laboratorio del Prof. Hélio A. Stefani de la Universidad de San Pablo.

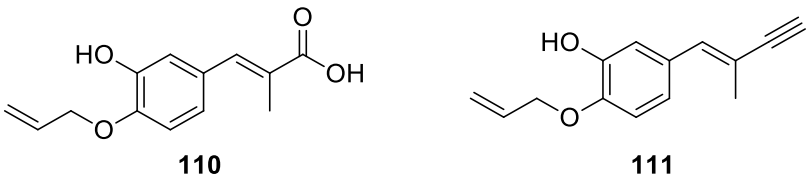


Figura V.16: *Estructura de los residuos aromáticos a sintetizar.*

V.4.1- Síntesis del residuo aromático conteniendo un ácido carboxílico.

Para la síntesis del residuo aromático **110** se planteó una desconexión a nivel de la olefina (Figura V.17), y se propuso obtener la misma mediante una reacción de olefinación de Wittig. Esta estrategia es la que utilizó el grupo de Hecker para la síntesis de varios análogos de higromicina A. Si bien no presenta en ninguno de sus artículos la síntesis del compuesto **110**, los autores mencionan en un pie de nota los reactivos utilizados para llevar a cabo su síntesis.[53] De esta manera, se planificó la síntesis utilizando dichos reactivos.

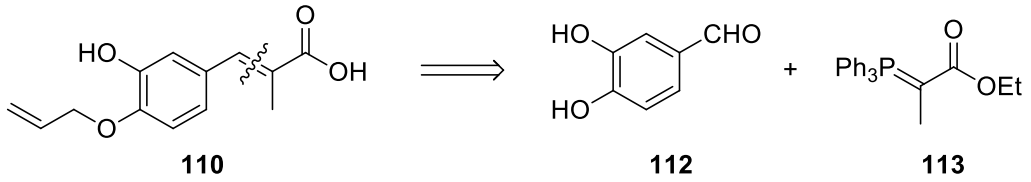
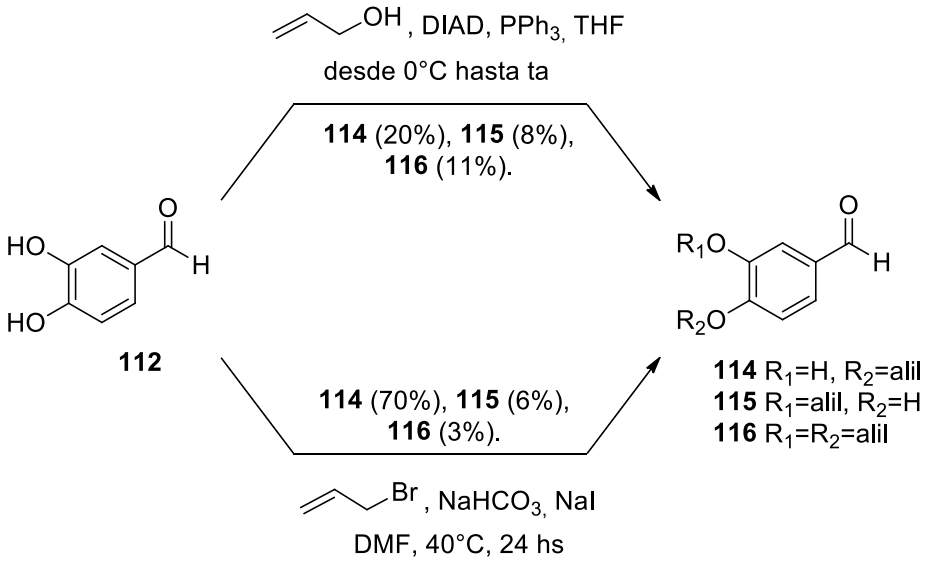


Figura V.17: *Análisis retrosintético propuesto para la síntesis del residuo aromático **110**.*

Partiendo del 3,4-dihidroxibenzaldehido (**112**), que se encuentra comercialmente disponible, se estudiaron diferentes condiciones para poder introducir selectivamente el grupo alilo en el fenol en posición 4 (Esquema V.35). En primera instancia se ensayaron condiciones de Mitsunobu, basados en un artículo publicado en 2010, en donde realizan esta reacción sobre el mismo sustrato.[54] Dado que hay un hidroxilo que tiene en posición *para* un grupo electrón-atrayente, es de esperar que sea más ácido y por lo tanto sea alilado preferencialmente en condiciones de Mitsunobu. Sin embargo, al realizar dicho procedimiento, se obtuvieron varios productos, y todos con rendimientos muy bajos. Los productos fueron identificados como el *para*-monoalil **114** (con un rendimiento de 20%), el *meta*-monoalil **115** (con un rendimiento de 8%), y el compuesto dialilado **116** (con un rendimiento de 11%). Posteriormente, se realizaron ensayos adicionando los reactivos más lentamente, o invirtiendo el orden de agregado

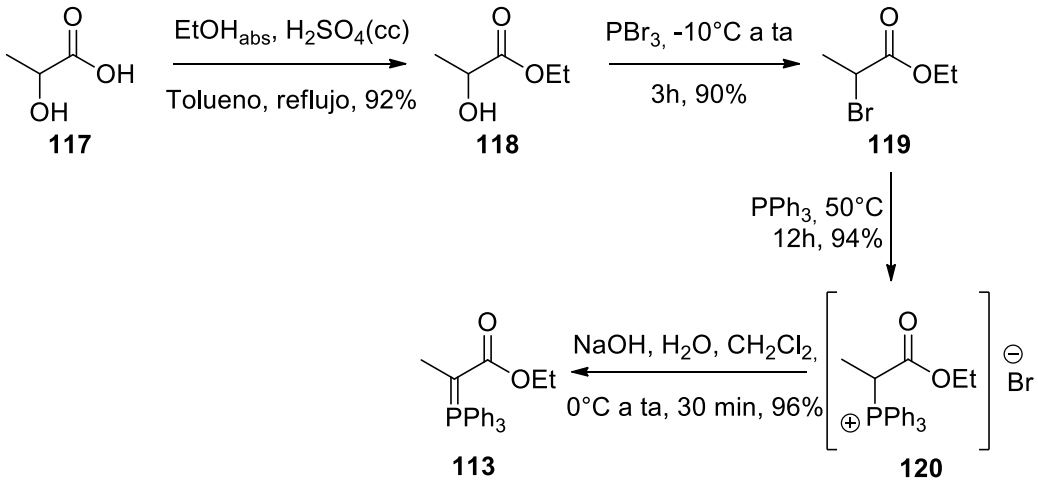
de los mismos, sin embargo no se obtuvieron mejores resultados. La reacción se ensayó varias veces, y en ningún caso se pudieron reproducir los resultados descritos en la literatura.



Esquema V.35: *Monoalilación selectiva del catecol **112**.*

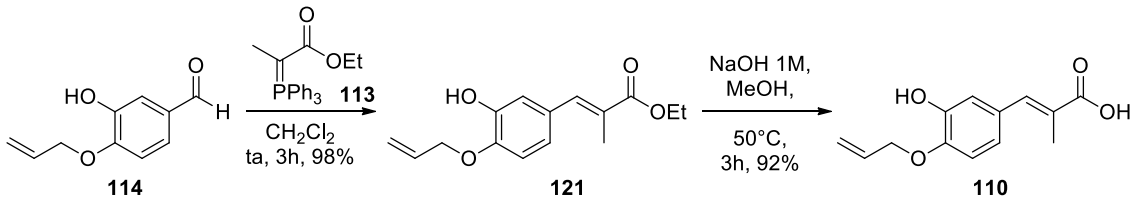
A los bajos rendimientos de la reacción de Mitsunobu se le suma que la purificación de los productos es extremadamente difícil, por lo tanto se decidió ensayar otro procedimiento descrito en el año 2002 para la alilación de **112**.[55] Este procedimiento también se basa en la mayor acidez del hidroxilo que presenta el aldehído en posición *para*, pero en este caso se emplea una base débil (bicarbonato de sodio) para deprotonar dicho fenol, y que actúe como nucleófilo frente a un haluro de alilo (Esquema V.35). En esta oportunidad se obtuvo como producto mayoritario el compuesto deseado **114** con un rendimiento de 70%, y cantidades muy pequeñas de **115** y **116**. Además, en este caso, la purificación fue mucho más simple que al realizar la reacción de Mitsunobu, ya que no se tienen los subproductos del DIAD.

El iluro de fósforo **113** fue inicialmente sintetizado mediante una secuencia de cuatro pasos a partir de ácido láctico (**117**) siguiendo procedimientos descritos en la literatura (Esquema V.36).[56-58] Primero se obtuvo el lactato de etilo (**118**) mediante una esterificación de Fischer,[58] y luego se sustituyó el hidroxilo por un átomo de bromo utilizando tribromuro de fósforo.[56] La sal de fosfonio **120** se obtuvo con muy buen rendimiento simplemente mezclando la trifenilfosfina con el 2-bromopropanoato de etilo (**119**) en una reacción sin disolvente.[57] Por último, al tratar la sal de fosfonio **120** con NaOH en un sistema bifásico CH_2Cl_2/H_2O, se obtuvo el iluro de fósforo **113**, el cual puede ser sintetizado en grandes cantidades y conservado en el freezer. Inicialmente se partió del ácido láctico para obtener el iluro, pero durante el transcurso del doctorado se adquirió el comercialmente disponible 2-bromopropanoato de etilo (**119**). A partir de este último reactivo, el iluro **113** se obtiene con un rendimiento global de 90% en dos pasos de síntesis.



Esquema V.36. *Síntesis del iluro de fósforo **113**.*

El compuesto **114** fue sometido a una reacción de olefinación de Wittig con el iluro **113** (Esquema V.37), y se obtuvo el derivado de cinamato de etilo **121** con muy buen rendimiento. El mismo fue sometido a condiciones de hidrólisis básica, obteniendo el residuo aromático **110** conteniendo un grupo ácido carboxílico con buen rendimiento.



Esquema V.37: *Síntesis del residuo aromático **110**.*

Al sintetizar la olefina del compuesto **121**, se obtuvo un único estereoisómero (evidenciado por ^{1}H y ^{13}C RMN). Es de esperar que la estereoquímica de dicha olefina sea *E*, por haber sido obtenida mediante una reacción de olefinación de Wittig con un iluro de fósforo estabilizado, pero de todas maneras se verificó dicha asignación.

La estereoquímica de las diferentes olefinas trisustituídas sintetizadas fue determinada mediante espectroscopia de RMN determinando las constantes de acoplamiento heteronucleares $^{3}J_{C\text{-}H}$ en los espectros de ^{13}C acoplados (sin desacoplar) y utilizando experimentos 1D-NOESY. Así como los valores de $^{3}J_{H\text{-}H}$ están relacionados con el ángulo diedro a través de la ecuación de Karplus,[59-61] las $^{3}J_{C\text{-}H}$ también siguen una relación de tipo Karplus.[62] Estos datos ya han sido utilizados para determinar la estereoquímica de olefinas trisustituídas, incluso en casos en los que no se contaba con ambos diasterómeros.[63-65]



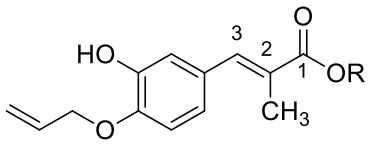
$^3J^c_{C\text{-}H}$ = 5-10 Hz $^3J^t_{C\text{-}H}$ = 7-15 Hz

Figura V.18: *Rango de valores de $^3J_{C\text{-}H}$ cis y trans.*

Las constantes de acoplamiento heteronucleares H-C vecinales dispuestos *cis* oscilan entre 5-10 Hz mientras que cuando los grupos se encuentran *trans*, los valores varían entre 7-15 Hz (Figura V.18).[66] Como los rangos de los valores de constante de acoplamiento se superponen, la situación más simple es cuando se tienen ambos estereoisómeros de un determinado compuesto. En esos casos, como las constantes de acoplamiento *trans* son siempre mayores que las *cis* para un mismo sustituyente, comparando los valores en ambos diasterómeros se determina fácilmente la estereoquímica. Al no disponer de ambos diasterómeros, la asignación no es trivial, pero es igualmente factible. Para ello hay que analizar para cada sustituyente, el rango de valores de $^3J_{C\text{-}H}$ para ambas disposiciones espaciales (*cis* y *trans*) de acuerdo al grupo funcional del ^{13}C.

La Tabla V.14 presenta los valores de las constantes de acoplamiento heteronucleares así como los porcentajes de realce de los experimentos 1D-NOESY realizados sobre los compuestos **121** y **110**.

Tabla V.14: *Valores de $^3J_{C\text{-}H}$ y porcentajes de realces en 1D-NOESY de compuestos **121** y **110**.*



			Realces en 1D-NOESY (%)		
Compuesto	$^3J_{C1\text{-}H3}$ (Hz)	$^3J_{\underline{C}H3\text{-}H3}$ (Hz)	CH_3	H_3	$H_{arom\text{-}orto}$
121 (R=Et)	7.2	8.1	Irradiado	-	+ (0.3)
110 (R=H)	8.1	8.1	Irradiado	-	+ (0.5)

Para los ésteres y ácidos carboxílicos α,β insaturados, los valores de constante de acoplamiento entre el carbono del carbonilo y el protón vinílico en posición 3, oscilan entre 13 - 15 Hz cuando dichos grupos se encuentran *trans*, y entre 6-8 Hz cuando están *cis*. A su vez, las $^3J_{C\text{-}H}$ entre el metilo en la posición vinílica y el protón vecinal oscilan entre 5 - 7 Hz o entre 8 - 10 Hz cuando dichos grupos se encuentran en relación *cis* y *trans* respectivamente.[66] Los valores observados para los compuestos **121** y **110**, se corresponderían con una relación *cis* entre el protón y el éster (o el ácido carboxílico) y *trans* entre el metilo y el protón, lo que confirmaría una estereoquímica *E* de la olefina. Los experimentos 1D-NOESY confirman esta asignación, ya que al irradiar el metilo en la posición vinílica, se realzan los protones en posición *orto* del anillo aromático, por lo que dichos grupos deben estar en relación *cis*.

V.4.2- Síntesis del residuo aromático conteniendo un alquino terminal.

La Figura V.19 muestra el análisis retrosintético propuesto para la síntesis del residuo aromático **111**. Se propuso sintetizar el alquino a partir del cinamaldehído sustituido **IX** mediante una reacción de Corey-Fuchs. Se planteó también una desconexión a nivel de la olefina de **IX**, que se prepuso obtener a su vez mediante una reacción de condensación aldólica con propanal.

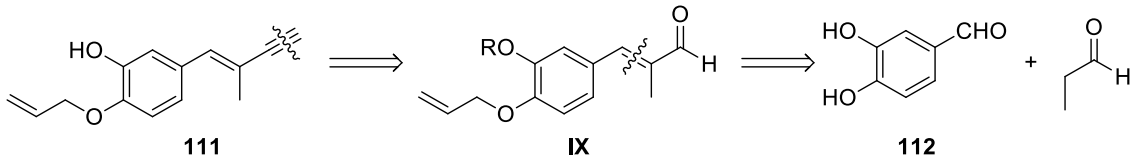


Figura V.19: *Análisis retrosintético planteado para la obtención del alquino **111**.*

Se planteó la síntesis de cuatro residuos aromáticos conteniendo un alquino terminal (Figura V.20). La idea inicial fue ensayar las diferentes reacciones sobre sustratos más simples, y posteriormente aumentar la complejidad estructural al tener más experiencia con este tipo de reacciones, para finalmente sintetizar el alquino de interés (**111**). Los alquinos **122** y **124** fueron sintetizados a partir del 4-hidroxibenzaldehído (**125**) mientas que los compuestos **123** y **111** fueron sintetizados a partir del 3,4-dihidroxibenzaldehído (**112**).

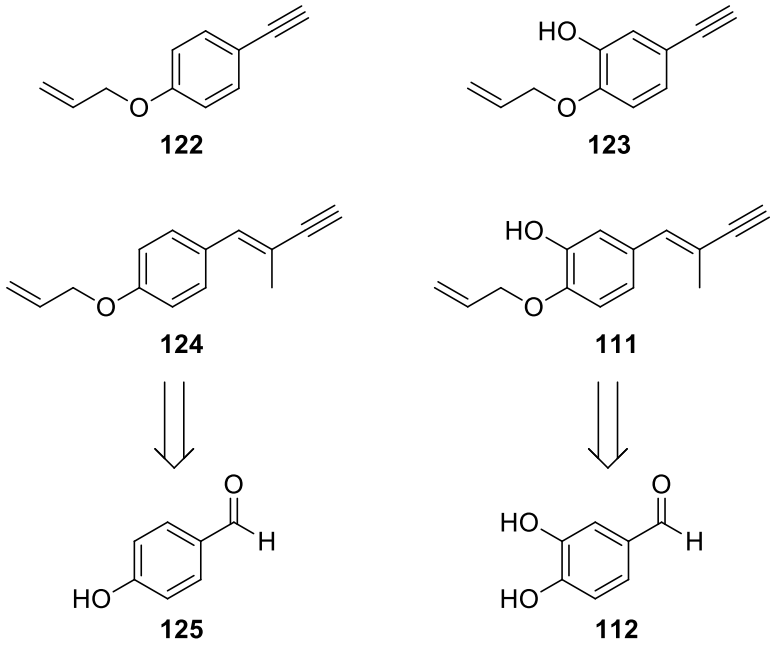
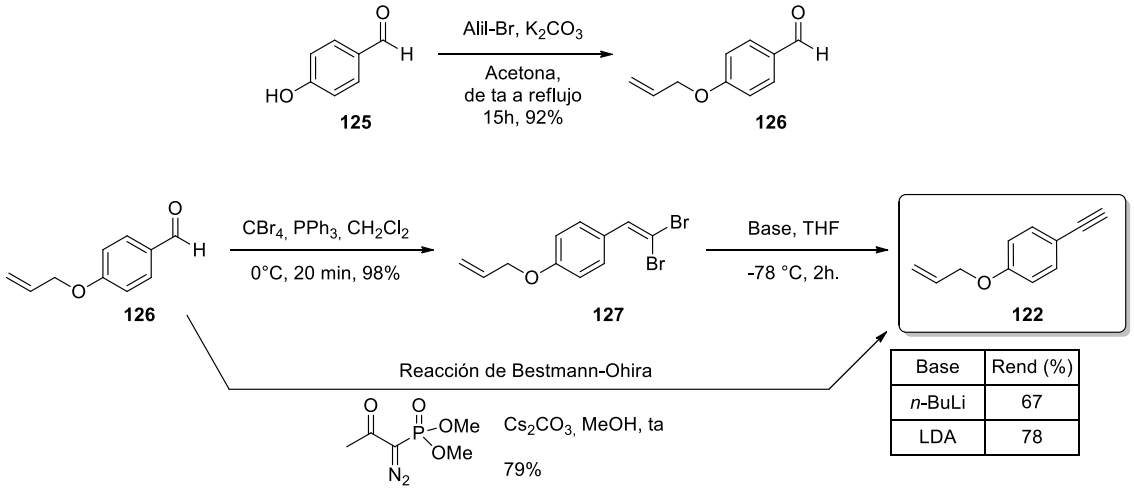


Figura V.20: *Estructura de los cuatro alquinos a sintetizar.*

*V.4.2.1 Síntesis del alquino **122**.*

La síntesis de **122** comenzó con la alilación del hidroxilo fenólico presente en **125** (Esquema V.38). Para ello se utilizó un procedimiento descrito en la literatura y se obtuvo el compuesto alilado **126** con rendimiento de 92%.[67]



Esquema V.38: *Síntesis del alquino **122**.*

Posteriormente se procedió a la síntesis del alquino a partir del benzaldehído sustituido, utilizando la metodología de Corey-Fuchs (Esquema V.38).[68,69] Se trató al aldehído **126** con $Br_2C{=}PPh_3$ (generado *in-situ* a partir de tetrabromometano y dos equivalentes de trifenilfosfina), y se obtuvo de forma cuantitativa la olefina dihalogenada **127**. Posteriormente, al adicionar una base fuerte sobre dicho alqueno, se obtuvo el alquino **122** a través de una deshidrohalogenación seguida de un intercambio Br/Li. Inicialmente se utilizó *n*-BuLi como base, pero el rendimiento fue de 67%, obteniendo varios productos de descomposición que no fueron identificados. Se encuentra descrito en la literatura que se pueden obtener mejores resultados al cambiar la base por una menos fuerte,[70] pero en función de la base utilizada puede obtenerse el alquino sustituido con un bromo en la posición 1, o el alquino terminal con un protón. Al realizar la reacción con LDA, que es menos fuerte que el *n*-BuLi pero igual permite el intercambio halógeno-litio, se obtuvo **122** con un rendimiento de 78%.

Alternativamente, se decidió ensayar la reacción de Seyferth-Gilbert[71] (Esquema V.38) para sintetizar el alquino **122** en un paso a partir del aldehído **126** (utilizando la modificación de Bestmann-Ohira,[72,73] que permite utilizar una base más débil como carbonato de cesio en lugar de *t*-BuOK). Esta estrategia permitió obtener el alquino **122** con un rendimiento de 79% en un único paso de síntesis.

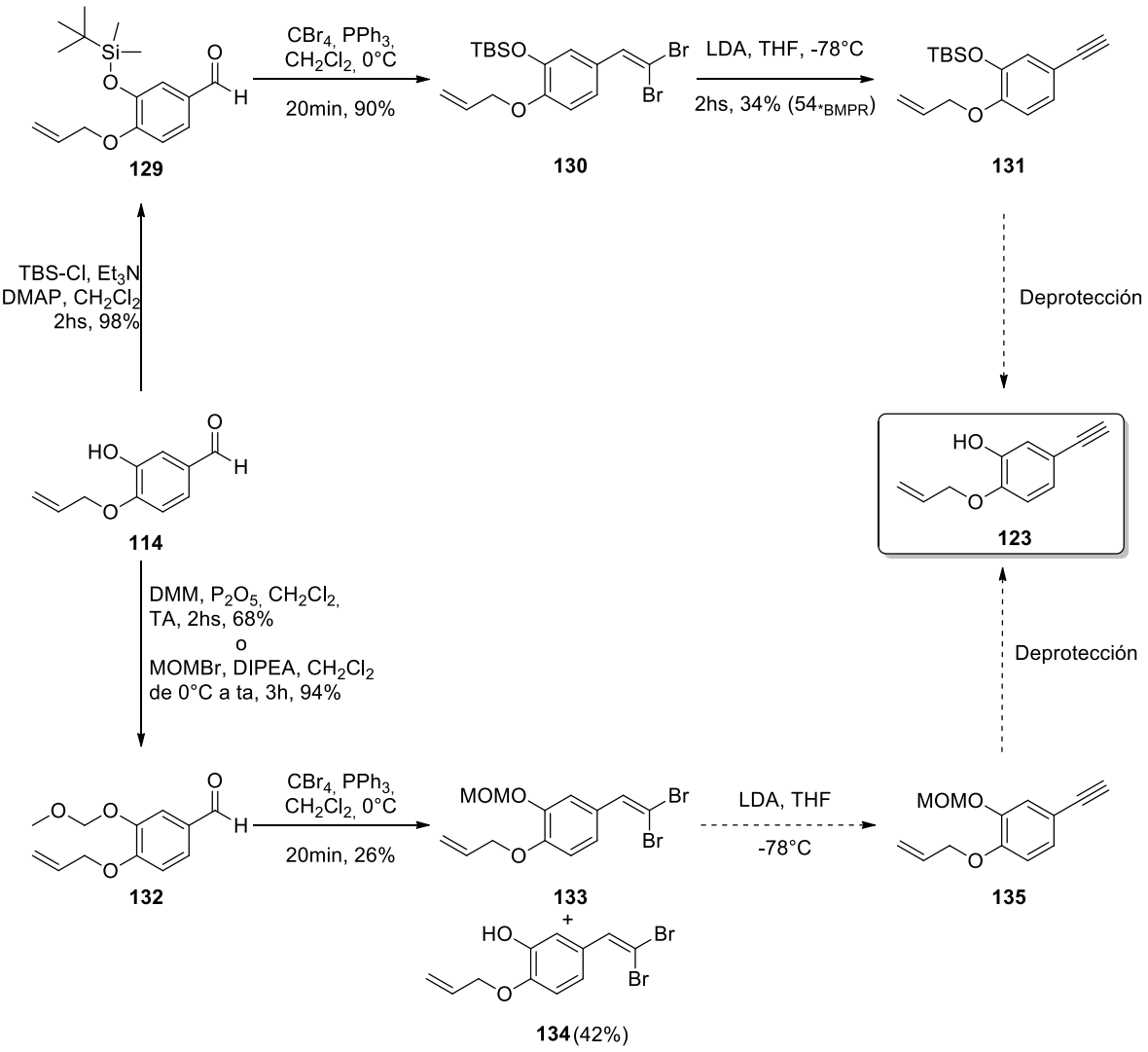
Comparando las dos metodologías sintéticas utilizadas, se concluye que la segunda es la más eficiente, con un rendimiento global de 73% en dos pasos de síntesis (mientras que el rendimiento global de la primera fue de 70% en tres pasos de síntesis).

*V.4.2.2 Síntesis del alquino **123**.*

La síntesis del alquino **123** comenzó con la monoalilación selectiva del hidroxilo fenólico en posición *para* del 3,4-dihidroxibenzaldehído (**112**), siguiendo las mismas condiciones ilustradas previamente en el Esquema V.35.

Luego se protegió el hidroxilo fenólico libre con un grupo *tert*-butildimetlsililo (Esquema V.39).[74] Se pensó en proteger dicho grupo para que no hubiera problemas en la etapa de eliminación de la reacción de Corey-Fuchs. Sobre el compuesto protegido **129** se llevó

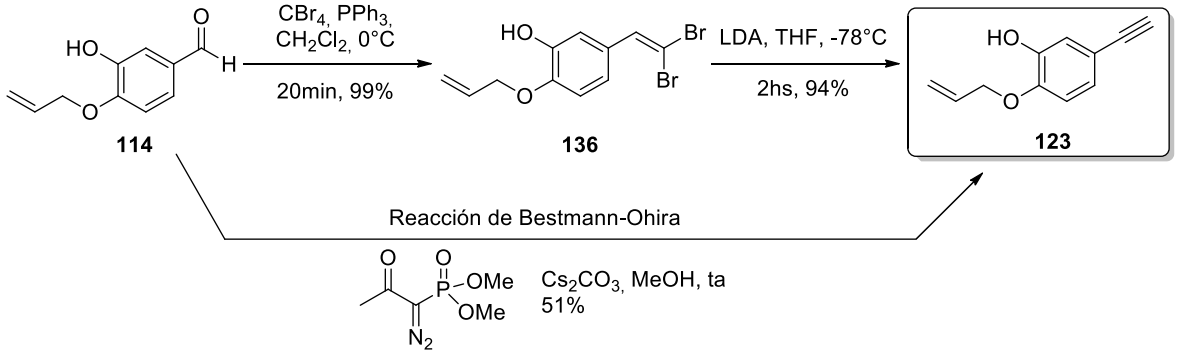
a cabo la reacción tipo Wittig, y se obtuvo **130** con un 90% de rendimiento. Al realizar la reacción de eliminación utilizando LDA como base, se obtuvo **131** con un rendimiento muy bajo (R = 37%, o 54% considerando el material de partida recuperado sin reaccionar), y sobre dicho compuesto aun restaría desproteger el TBS para obtener el producto final. Se decidió ensayar la reacción con otro grupo protector, que también pudiera ser utilizado en la obtención del análogo **111**, para ver si el rendimiento mejoraba.



Esquema V.39: *Reacciones ensayadas para sintetizar el alquino **123**.*

El segundo grupo protector utilizados fue el MOM, por ser un grupo muy estable en condiciones básicas. Se ensayaron dos condiciones diferentes para la introducción de dicho grupo. En primera instancia se realizó una protección utilizando DMM en presencia de pentóxido de fósforo, y se obtuvo **132** con un rendimiento de 68%. Alternativamente, se ensayó la protección con las condiciones clásicas, utilizando bromometil metil éter (MOMBr) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (DIPEA), y se obtuvo el producto deseado con un rendimiento de 94%. Una vez sintetizado **132**, se procedió al primer paso de la reacción de Corey-Fuchs. Al realizar la reacción de tipo Wittig, se obtuvieron dos productos: el producto esperado **133** con un rendimiento de 26%, y el

otro producto obtenido se identificó como el desprotegido **134** (en donde se perdió el grupo MOM en las condiciones de reacción), con un rendimiento de 42% (Esquema V.39). Buscando antecedentes sobre esta reacción que desconocíamos, nos encontramos con un reporte del 2004 que utiliza cantidades catalíticas de CBr_4 y PPh_3 como método de desprotección del MOM en fenoles.[75] Como el grupo MOM no resultó estable frente al iluro de fósforo, se decidió cambiar el orden de las reacciones: primero sintetizar la dibromoolefina a partir del aldehído **114** y luego, de ser necesario, proteger el fenol (Esquema V.40).



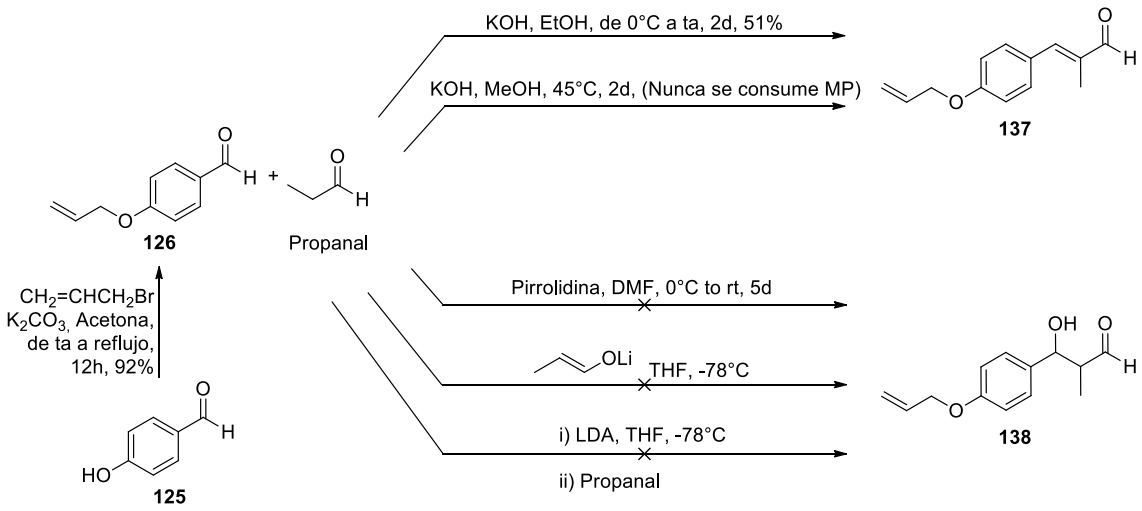
Esquema V.40: *Síntesis del alquino **123**.*

Se ensayó el primer paso de la reacción de Corey-Fuchs sobre **114**, y se obtuvo **136** de forma cuantitativa. La idea original era proteger el compuesto **136** con el grupo MOM, para después eliminar con LDA y desproteger el fenol, suponiendo que la eliminación en presencia del fenol daría malos resultados. De todas maneras, al haber obtenido el compuesto **136** con el fenol libre se decidió ensayar igual la reacción de eliminación (Esquema V.40), utilizando un equivalente extra de LDA (que se consumiría deprotonando el fenol antes de que transcurra la eliminación). La reacción transcurrió con un rendimiento del 94%, dando lugar a la formación del alquino **123** (por lo tanto, no se ensayó la estrategia de protección del fenol que inicialmente se había pensado).

Alternativamente, se realizó también la reacción de Seyferth-Gilbert sobre **114** (con la modificación de Bestmann Ohira), para comparar rendimientos y ver si se podía ahorrar un paso de reacción. En la literatura está descrito que la reacción no transcurre con tan buenos rendimientos sobre aldehídos ricos en electrones,[73,76] y fue lo que efectivamente observamos. En conclusión, con la estrategia de Corey-Fuchs se sintetizó **123** en dos pasos a partir del aldehído **114** con un rendimiento global de 93% (mientras que con la estrategia de Bestmann Ohira el rendimiento para dicha transformación fue de 51% en un único paso de síntesis).

*V.4.2.3 Síntesis del alquino **124**.*

El alquino **124** se sintetizó mediante la misma estrategia ilustrada en la Figura V.19 para la síntesis del alquino **111**. Inicialmente se sintetizó el aliléter **126** a partir de **125**, y luego el mismo fue sometido a diferentes condiciones para obtener el producto de condensación o adición aldólica con propanal (Esquema V.41).



Esquema V.41: *Condiciones ensayadas para la reacción de adición o condensación aldólica sobre el aldehído **126**.*

Para la reacción de condensación aldólica se siguió un procedimiento descrito en la literatura sobre benzaldehídos sustituidos (1 eq. KOH, 1.6 eq. propanal en EtOH a 0°C).[77] Junto con el producto de interés (**137**), se obtuvo una gran cantidad de subproductos de descomposición que no fueron identificados, y el rendimiento inicial obtenido en la reacción fue de 30-40%. La reacción debió ser monitoreada mediante cromatografía gaseosa (ya que el material de partida y el producto se comportan igual en la TLC), y los tiempos de reacción variaron mucho en función de la cantidad utilizada de material de partida. Es muy importante que se consuma todo el material de partida en esta reacción, incluso si ello implica largos tiempos de reacción o el agregado adicional de propanal, con la concomitante disminución del rendimiento de la reacción, ya que **126** y **137** son imposibles de separar mediante cromatografía en columna. Se decidió ensayar otra técnica reportada en una patente que utiliza un 10 mol % de KOH en MeOH a 45°C.[78] En este caso la reacción se estancaba antes, y era imposible que se consumiera todo el material de partida, por lo que decidió seguir ensayando otros procedimientos.

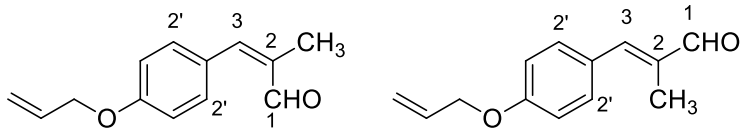
Luego se decidió ensayar una reacción de adición aldólica en lugar de una condensación, esperando que el aldol (**138**) tuviera propiedades cromatográficas diferentes al material de partida, facilitando tanto el monitoreo de la reacción como la purificación del producto incluso si queda material de partida sin reaccionar. En primera instancia se ensayó un procedimiento de organocatálisis que utiliza 10 mol % de pirrolidina, 1.3 eq. de propanal en DMF desde 0°C hasta ta.[79] Luego de 5 días se recuperó todo el material de partida sin reaccionar. Por último, se ensayaron otros dos procedimientos: un adicionando el enolato de litio del propanal a -78°C sobre **126**, y otro en donde se goteaba una solución de propanal a una mezcla de **126** y LDA a -78°C. Ninguna de las dos estrategias dio lugar a la formación de **138**, sino que se obtuvieron productos poliméricos que no fueron identificados.

El mejor resultado que se había obtenido era el de la primera reacción, por lo que se decido intentar mejorar el rendimiento utilizando dicho procedimiento. Se percibió que el agregado muy lento del propanal manteniendo siempre la temperatura a 0°C, hacía

que el rendimiento mejorara y se generara una cantidad un poco menor de subproductos. De esta manera, adicionando una solución de propanal en EtOH durante 10 horas (por medio de una bomba de jeringa), siempre manteniendo el sistema a 0 °C, se obtuvo el producto deseado **137** con un rendimiento de 51%.

Se obtuvo un único estereoisómero del compuesto **137**. La estereoquímica fue determinada mediante determinación de $^{3}J_{C\text{-}H}$ y mediante experimentos 1D-NOESY. En aldehídos α,β-insaturados que presentan la olefina trisustituída, las constantes de acoplamiento entre CHO y el protón en posición β oscila entre 9 - 10 Hz y 11 - 13 Hz para relaciones *cis* y *trans* respectivamente.[66] La Tabla V.15 presenta los desplazamientos químicos del aldehído y del metilo vinílico en el espectro de ^{13}C acoplado, así como la multiplicidad de la señal y los valores de las constantes de acoplamiento. El valor observado para $^{3}J_{C1\text{-}H3}$ es un valor intermedio entre los rangos normales para las disposiciones *cis* y *trans* (puede corresponder a una disposición *trans* con una constante de acoplamiento muy pequeña, o a una *cis* con un constante muy grande). Por otro lado, la constante de acoplamiento entre el metilo vinílico y el protón en posición 3, parecería indicar una relación *trans* entre dichos grupos (ver sección V.4.1), lo que determinaría una estereoquímica *E*.

Tabla V.15: *Desplazamiento químico y constantes de acoplamiento C-H de **137**.*



Z **137***: Z* vs. *E* *E*

	δ (ppm)	**Multiplicidad**	**Constante de acoplamiento (*J*)**
CHO	195.7	ddq	$^{1}J_{C1\text{-}H1}$ = 172.9 Hz, $^{3}J_{C1\text{-}H3}$ = 10.5 Hz y $^{3}J_{C1\text{-}\underline{C}H\underline{3}}$ = 3.9 Hz
CH_3	11.1	qdd	$^{1}J_{\underline{C}H3\text{-}\underline{C}H\underline{3}}$ = 128.3 Hz, $^{3}J_{\underline{C}H3\text{-}H3}$ = 8.0 Hz y $^{3}J_{\underline{C}H3\text{-}H1}$ = 2.6 Hz

Para confirmar dicha asignación, se realizaron experimentos 1D-NOESY (Figura V.21). Al irradiar el protón del aldehído, se observó un realce de 3.5% del protón H_3, lo que determina una relación *cis* entre dichos grupos. A su vez, al irradiar el metilo vinílico, se observó un realce de 0.7% de los protones aromáticos $H_{2'}$. Con esta información, se asignó estereoquímica *E* a la olefina.

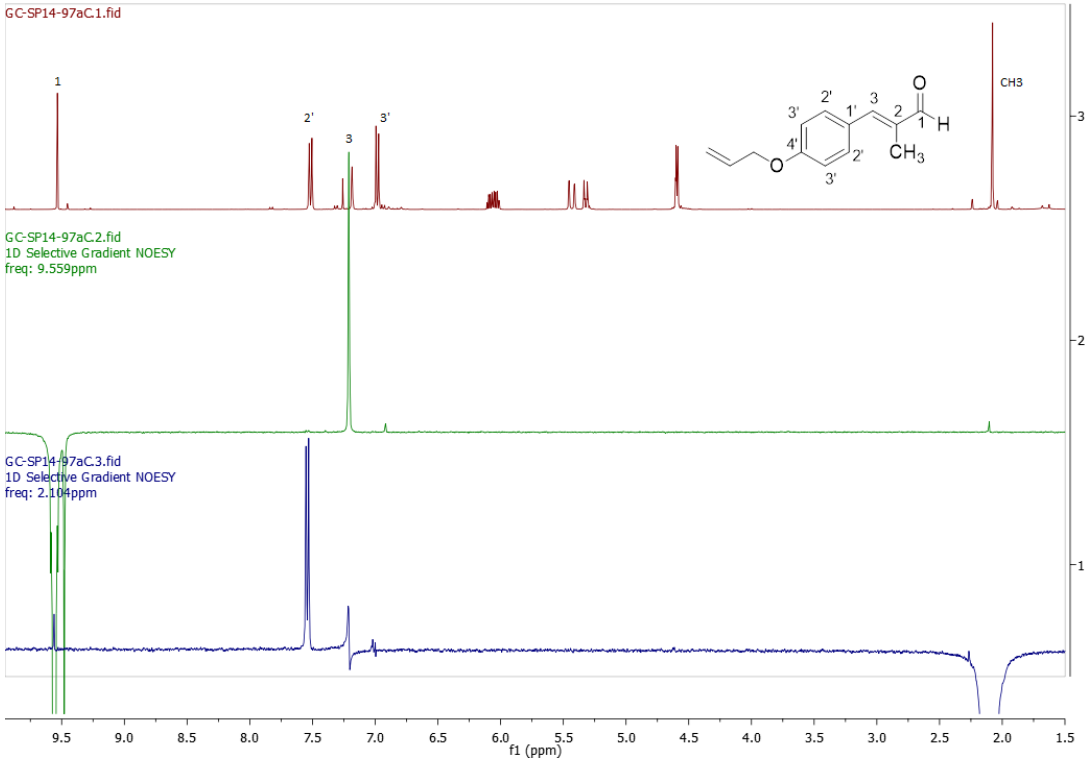
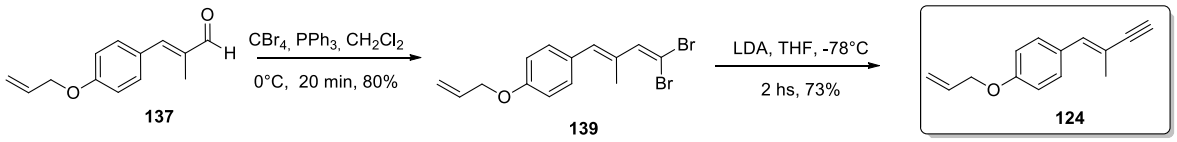
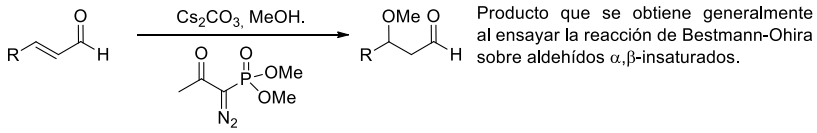


Figura V.21: *Experimentos 1D-NOESY realizados sobre el aldehído **137**.*

Una vez asignada la estereoquímica, se continuó con la síntesis del alquino **124** de acuerdo a la secuencia ilustrada en el Esquema V.42. La reacción del tipo Wittig dio lugar a la formación de la olefina **139** con buen rendimiento, y en la etapa de la eliminación con LDA se obtuvo **124** con un rendimiento del 73%. En conclusión, se sintetizó el alquino **124** en cuatro pasos (a partir del 4-hidroxibenzaldehído **125**) con un rendimiento global de 27%.



Reacción de Bestman-Ohira sobre aldehídos α,β-insaturados:

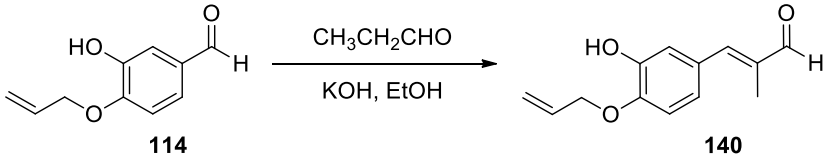


Esquema V.42: *Síntesis del alquino **124**.*

Inicialmente se había pensado en ensayar la reacción de Seyferth-Gilbert sobre el compuesto **137**, para obtener directamente el alquino **124** en un único paso a partir del cinamaldehído sustituido. Buscando en la literatura, se observó que hay varios reportes que afirman que la transformación no se puede llevar a cabo con aldehídos α,β-insaturados porque se obtiene el metiléter homoalílico en lugar del enino (Esquema V.42).[76] Por este motivo, finalmente se decidió no ensayar dicha reacción.

*V.4.2.4 Síntesis de alquino **111**.*

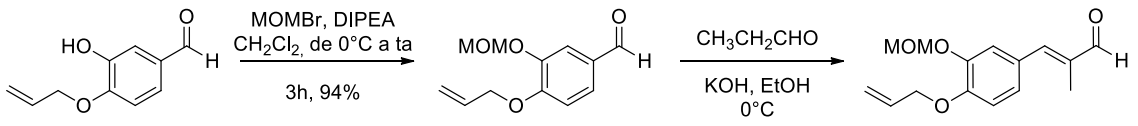
Partiendo del compuesto monoalilado **114**, cuya síntesis se ilustra en el Esquema V.35, se decidió inicialmente ensayar la reacción aldólica con propanal sin proteger el grupo fenol (Esquema V.43).



114 **140**

Esquema V.43: *Reacción aldólica sobre p-monoalil **114**.*

Al realizar la reacción en las mejores condiciones encontradas sobre el sustrato **126** (esquema V.41), que implicaban 1.01 eq. de KOH y 1.6 eq. de propanal, se recuperó el material de partida sin reaccionar. Luego se modificaron los equivalentes de KOH y de propanal, y se pudo obtener el producto de interés **140**. El progreso de esta reacción es muy difícil se de seguir ya que **114** y **140** tienen el mismo comportamiento cromatográfico en la TLC. Asimismo, es difícil de monitorear la reacción mediante GC ya que los detectores de GC (FID y MS) son muy poco sensibles al material de partida **114**. No se pudieron encontrar condiciones adecuadas para poder llevar adelante la transformación y que se consuma todo el material de partida, incluso luego de varias horas de reacción y utilizando un gran exceso de base y propanal. Dado que no se puede avanzar en la secuencia sintética con la mezcla de **114** y **140**, ya que en etapas posteriores tampoco se consigue su separación mediante cromatografía, se decidió proteger el hidroxilo fenólico con un grupo MOM resistente al medio básico y ensayar la aldólica sobre dicho compuesto (Esquema V.44).



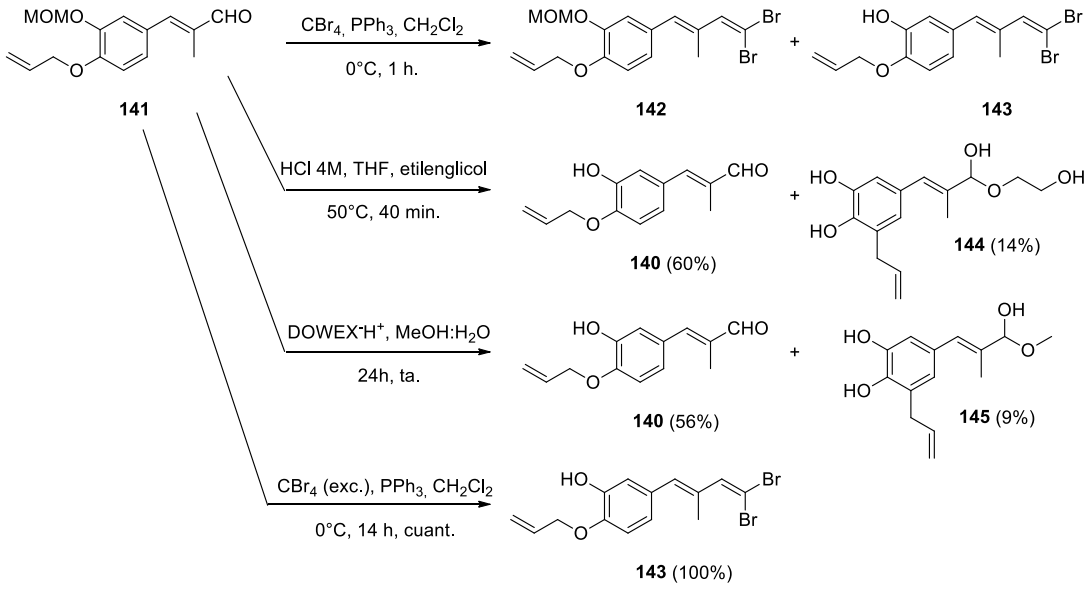
114 **132** **141**

Período de agregado de propanal	Rend. (%)
10 h	65%
34 h	84%

Esquema V.44: *Reacción aldólica sobre derivado del 3,4-dihidroxibenzaldehído.*

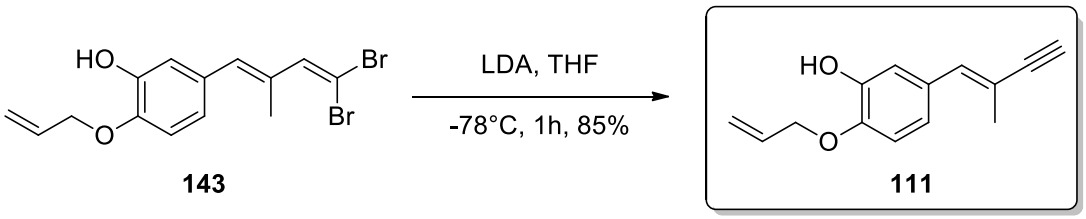
Al realizar la reacción de condensación aldólica adicionando el propanal en un período de 10 horas, se obtuvo el producto **141** con un 65% de rendimiento (Esquema V.44). En la Facultad de Química de la UdelaR, se cuenta con una cámara de frío a 6 – 8 °C que se puede utilizar para llevar a cabo reacciones que demoran mucho tiempo a baja temperatura. Al regreso de la pasantía en Brasil, se repitió esta reacción en dicha cámara, haciendo el agregado del propanal mucho más lento (en Brasil no se podía hacer, porque no había forma de mantener el sistema a bajas temperaturas durante tanto tiempo). Al realizar el agregado de propanal durante un período de 34 horas, se obtuvo el aldehído **141** con un rendimiento de 84% (Esquema V.44).

Sobre dicho aldehído se ensayó la reacción de tipo Wittig con CBr_4 y PPh_3, y se obtuvieron dos productos, que fueron identificados como **142** y **143** (Esquema V.45). Ambos son muy difíciles de separar cromatográficamente, y el rendimiento de la reacción fue bajo, por lo que se decidió desproteger el grupo MOM antes de realizar la reacción de Corey-Fuchs. Para dicha desprotección se ensayó un procedimiento reportado sobre un sustrato similar[80] que utiliza HCl 4M, pero el rendimiento de la reacción no fue muy alto, y se obtuvo como subproducto un compuesto para el que se sugiere tentativamente la estructura **144** de acuerdo a los espectros de RMN 1D y 2D realizados. El grupo alilo puede haber migrado mediante un rearreglo [3,3]-sigmatrópico. Se ensayó otra desprotección en medio ácido con resina DOWEX a temperatura ambiente, y se obtuvo aproximadamente el mismo rendimiento del producto de interés **140**, junto con el subproducto **145** (cuya estructura se piensa que es análoga al **144**: un hemiacetal con el grupo alilo rearreglado). Como las condiciones del primer paso de la reacción de Corey-Fuchs también son condiciones de desprotección del grupo MOM en fenoles,[75] se decidió adicionar un exceso de PPh_3/CBr_4, y dejar la reacción durante más tiempo para asegurar que el carbonilo reaccione, y que todo el MOM se desproteja. De esta manera, luego de 14 horas de reacción se obtuvo el compuesto **143** de forma cuantitativa.



Esquema V.45: *Desprotección del grupo MOM y primer paso de reacción de Corey-Fuchs sobre derivado de 3,4-dihidroxibenzaldehido.*

Sobre el compuesto **143**, se ensayó la reacción de eliminación/metalación utilizando LDA (Esquema V.46), en las mismas condiciones empleadas para la síntesis del alquino **123** (Esquema V.40). Se pudo obtener el alquino **111** de interés con un buen rendimiento.



Esquema V.46: *Obtención del alquino **111**.*

La síntesis del alquino **111** se llevó a cabo en cinco pasos a partir del 3,4-dihidroxibenzaldehído **112**, con un rendimiento global de 47%.

Para la asignación de la estereoquímica de la olefina trisustituída obtenida luego de la reacción de condensación aldólica, se analizaron las constantes de acoplamiento heteronucleares $^{3}J_{C\text{-}H}$ y se realizaron experimentos 1D-NOESY sobre los tres productos de la ruta sintética de obtención de **111** que contienen la olefina trisustituída (compuestos **141**, **143** y **111**). La Figura V.22 y la Tabla V.16 resumen los resultados obtenidos (no se determinó $^{3}J_{C\text{-}H}$ sobre el compuesto **143**, porque se contaba con muy poca masa del mismo al momento de llevar a cabo los experimentos).

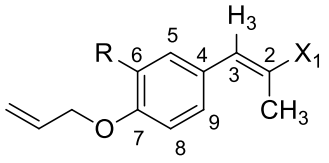


Figura V.22: *Numeración asignada para el análisis de $^{3}J_{C\text{-}H}$ y 1D-NOESY sobre los intermedios de la ruta sintética de **111**.*

Tabla V.16: *Valores de $^{3}J_{C\text{-}H}$ y porcentajes de realces en 1D-NOESY de compuesto **141**, **143** y **111**.*

				Realces en 1D-NOESY (%)			
Comp.	X_1	$^{3}J_{C1\text{-}H3}$ (Hz)	$^{3}J_{\underline{C}H3\text{-}H3}$ (Hz)	CH_3	X_1	H_3	H_5+H_9
141	<u>C</u>HO	10.4	7.8	- Irradiado	Irradiado -	+ (4.1) -	- + (0.4)
143	<u>C</u>H=CBr$_2$	ND	ND	- Irradiado	Irradiado -	+ (1.5) -	- + (0.2)
111	<u>C</u>C-H	8.8	8.5	- Irradiado	- -	- -	- + (0.2)

Las constantes de acoplamiento heteronucleares C-H determinadas sobre el compuesto **141**, son muy similares a las observadas sobre el aldehído **137** (ver sección V.4.2.3), lo que sugiere un estereoquímica *E*. Analizando las constantes de acoplamiento sobre el compuesto **111**, se observa que $^{3}J_{\underline{C}H3\text{-}H3}$ sugiere una disposición *trans* entre el metilo vinílico y H_3. Por otro lado, para el sistema enino, la constante de acoplamiento de 8.8 Hz sugiere una relación *cis* entre el alquino y H_3 (los alquinos suelen tener valores de $^{3}J_{C\text{-}H}$ altos, porque los valores de esas constantes aumentan al aumentar el carácter s del ^{13}C).[66] Todos estos datos apuntan a una estereoquímica *E*, y los experimentos 1D-NOESY

terminan de confirmar la asignación: en los tres compuestos, al irradiar el metilo vinílico se observa realce en los protones en posición *orto* del anillo aromático (H_5 y H_9), y al irradiar H_1 en **141** y **143**, se observa un realce de H_3 (el compuesto **111** no presenta hidrógenos en la posición 1 para poder irradiar, e irradiar el protón del alquino terminal no aportaría información porque al estar sobre un carbono con hibridación sp, hace que esté muy lejos en el espacio de H_3).

V.5- Síntesis de análogos amídicos y triazólicos de HA: Conjugación de los inositoles con los residuos aromáticos.

Una vez sintetizados los residuos ciclitólicos y los residuos aromáticos, se propuso realizar el acople final entre ambos núcleos, para dar lugar a los análogos amídicos y triazólicos de higromicina A (Figura V.23).

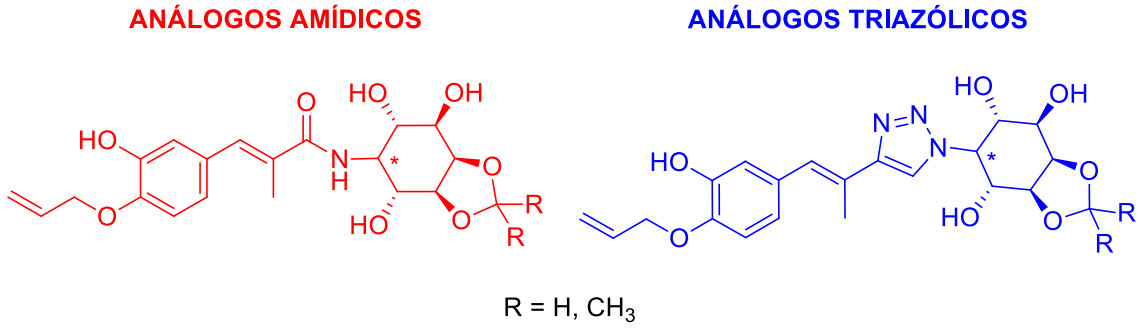
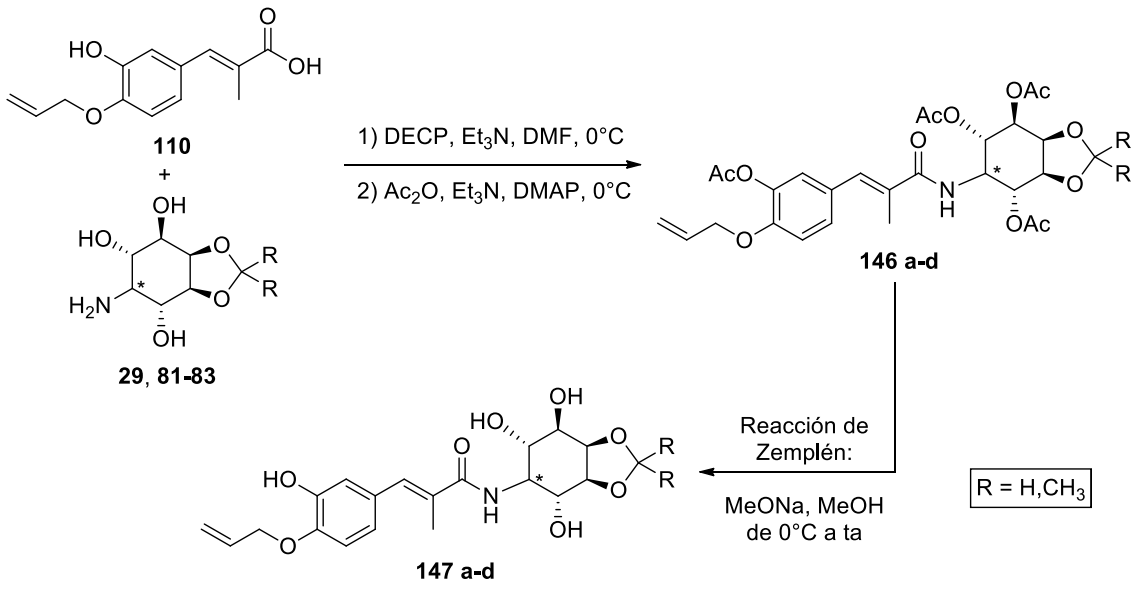


Figura V.23: *Estructura general de los análogos de higromicina A a sintetizar.*

V.5.1- Síntesis de los análogos amídicos.

Para la reacción de acoplamiento entre los aminociclitoles y el ácido carboxílico se utilizó DECP como agente acoplante (Esquema V.47). Se escogió la utilización del mismo por ser el que utilizaba el grupo de Hecker para la síntesis de análogos de higromicina A.[53] La estructura y la numeración de los cuatro aminociclitoles sintetizados se muestra en la Figura V.15, al final de la sección V.3.3.



Esquema V.47: *Síntesis de los análogos amídicos.*

Al realizar las reacciones de acoplamiento entre los cuatro aminociclitoles (**29**, **81-83**) y el ácido carboxílico **110** (Esquema V.47), además de las amidas de interés se observaba mediante TLC la formación de varios subproductos que no fueron identificados. Los análogos amídicos son estructuras muy polares, por lo tanto se trató de evitar la

realización de un work-up acuoso para no perder los productos en el reparto. Inicialmente se había pensado en purificar los productos mediante cromatografía en columna, sin realizar un work-up previo, pero mediante TLC se observaba la aparición del exceso de base y subproductos del agente acoplante con Rf muy similares. Se decidió por lo tanto acetilar *in situ* los productos, aislar los compuestos peracetilados (**146a-d**), y realizar posteriormente una reacción de Zemplén para obtener los análogos desprotegidos (**147a-d**).[81] La transesterificación de Zemplén tiene la ventaja de ser una reacción que no requiere la realización de un work-up acuoso, sino que una vez consumido el material de partida, simplemente se adiciona sílica y NH_4Cl para neutralizar la base, se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna.[81] La Figura V.24 ilustra la estructura de los compuestos **146a-d** y **147a-d**, así como los rendimientos de las reacciones de obtención de cada uno de esos productos.

Los compuestos **146a** y **154b** fueron sintetizados a partir de los clorhidratos de los aminociclitoles **29** y **81** respectivamente, utilizando un equivalente adicional de Et_3N respecto al utilizado para la síntesis de los análogos **146c** y **146d** (que fueron sintetizados a partir de la base libre de los aminociclitoles **82** y **83** respectivamente).

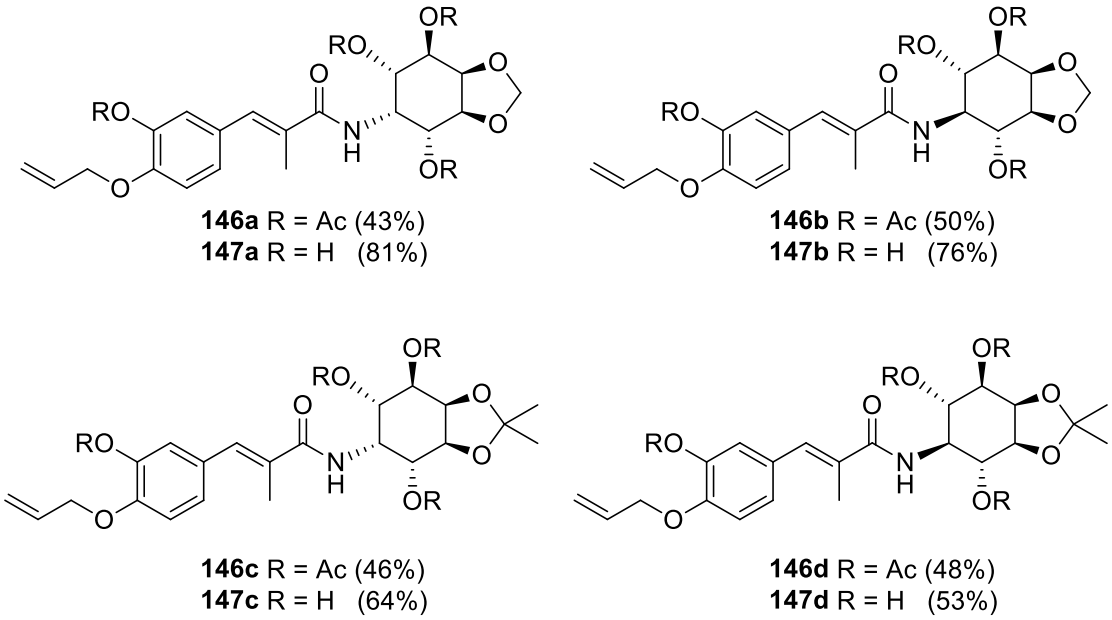
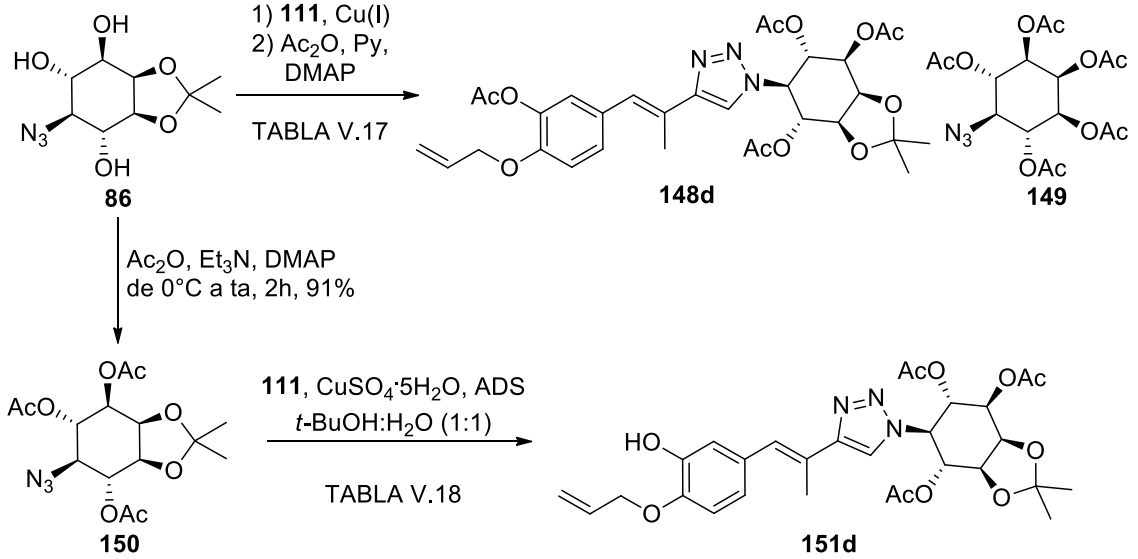


Figura V.24: *Estructura de los análogos amídicos sintetizados, y rendimientos de las reacciones de amidación y de Zemplén para la obtención de cada uno.*

V.5.2- Síntesis de los análogos triazólicos.

Para la síntesis de los análogos triazólicos, se decidió comenzar trabajando con el azidoinositol **86** y el alquino **111** para estudiar las condiciones de la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) (Esquema V.48). Se comenzó trabajando en las mismas condiciones utilizadas para la síntesis de los análogos simplificados asimétricos (sección V.1.4), pero a temperatura ambiente (Tabla V.17, entrada 1). Luego de 24 horas se observó que el material de partida no reaccionaba, y por lo tanto se decidió ensayar la reacción en condiciones de reflujo (entrada 2). Luego de 7 horas, se había consumido

todo el azidoinositol **86** y se había formado un producto muy polar. Se decidió entonces acetilar el crudo, y se observó que el producto obtenido no era el esperado **148d**, sino el compuesto *meso* **149**. Al parecer, en el medio acuoso de la reacción trabajando a temperatura elevada, se vio más favorecida la hidrólisis del acetónido frente a la cicloadición catalizada por Cu(I). Para tratar de evitar la reacción de hidrólisis, se decidió ensayar una condición de cicloadición en medio no acuoso, utilizando ioduro de cobre(I) y TMEDA como base y ligando (entrada 3).[82] Sin embargo, se observó que el material de partida no reaccionaba a temperatura ambiente ni en condiciones de reflujo de THF.



Esquema V.48: *Ensayos de cicloadición entre azidoinositol y alquino.*

Tabla V.17: *Condiciones de cicloadición ensayadas con el azidotriol **86**.*

Entrada	Fuente Cu(I)	Aditivo	Disolvente	Temp (°C)	Tiempo	Producto
1	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$, ADS	-	*t*-BuOH:H_2O (1:1)	ta	24 h	No reacciona
2	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$, ADS	-	*t*-BuOH:H_2O (1:1)	reflujo	7 h	**149** (71%)
3	CuI	TMEDA	THF	ta-reflujo	10 h	No reacciona

El mayor problema de la pérdida del grupo acetónido durante la reacción de cicloadición es que se pierde la información estereoquímica absoluta por generar un compuesto *meso*. Se decidió por lo tanto acetilar el triol, y ensayar condiciones de cicloadición sobre dicho sustrato. La ventaja de tener protegidos los alcoholes como acetatos, es que en caso que se desproteja el acetónido, no se pierde la información estereoquímica absoluta.

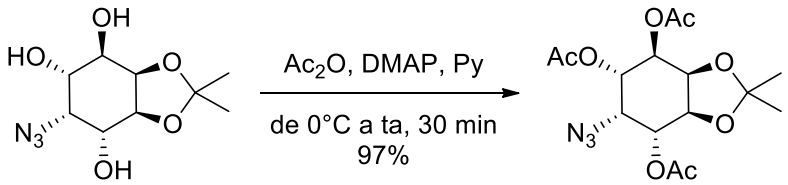
El triol **86** fue acetilado con excelente rendimiento dando lugar a la formación del compuesto **150** (Esquema V.48), y se ensayaron diferentes condiciones de cicloadición sobre dicho sustrato (Tabla V.18). Al realizar la reacción a temperatura ambiente

(entrada 1), se observó la aparición de un producto aunque muy lentamente. Luego de 18 horas se interrumpió la reacción y se evidenció la formación del producto esperado **151d**, aunque el porcentaje de conversión del material de partida fue muy bajo. Se ensayó luego la reacción a 70 °C (entrada 2), y se obtuvo aproximadamente el mismo rendimiento, pero el porcentaje de conversión del material de partida fue sensiblemente mejor. Finalmente, se decidió aumentar los equivalentes de Cu(I), y llevar la reacción en condiciones de reflujo (entrada 3). De esta manera se pudo observar una conversión total del material de partida, y se obtuvo el compuesto **151d** con un 88% de rendimiento.

Tabla V.18: *Condiciones de cicloadición ensayadas con el triacetato **150** para dar el triazol **151d**.*

Entrada	Eq. Cu(I)	Temp (°C)	Tiempo	Prod. (Rend)	% de conversión
1	0.1	ta	18 h	**151d** (63%)	23 %
2	0.1	70	2 h	**151d** (61%)	81 %
3	0.2	reflujo	2 h	**151d** (88%)	100%

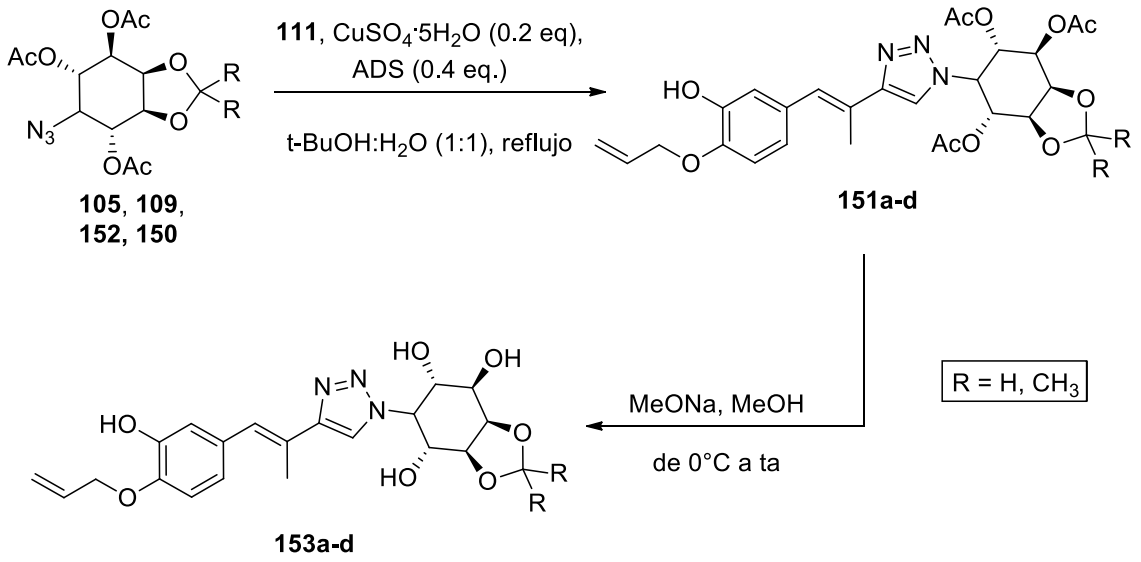
De acuerdo a los resultados de cicloadición obtenidos sobre los compuestos **86** y **150**, se decidió ensayar todas las reacciones de cicloadición con los azidoinositoles peracetilados. Los azidoinositoles **105** y **109** ya habían sido obtenidos bajo la forma de triacetato (ver sección V.3.3). El azidoinositol **67** se acetiló en las condiciones ilustradas en el esquema V.49, dando lugar a la obtención del compuesto **152** con excelente rendimiento.



67 **152**

Esquema V.49: *Acetilación del azidoinositol **67**.*

Los azidoinositoles **105**, **109**, **152** y **150** fueron sometidos a las condiciones de cicloadición optimizadas (Esquema V.50), y se obtuvieron los triazoles **151a-d** respectivamente. Los mismos fueron sometidos a condiciones de transesterificación, y se obtuvieron los análogos triazólicos desprotegidos **153a-d** (Esquema V.50). La Figura V.25 ilustra las estructuras de los compuestos **151a-d** y **153a-d**, así como los rendimientos de las reacciones de obtención de cada uno de esos productos.



Esquema V.50: *Reacción general para la síntesis de los análogos triazólicos.*

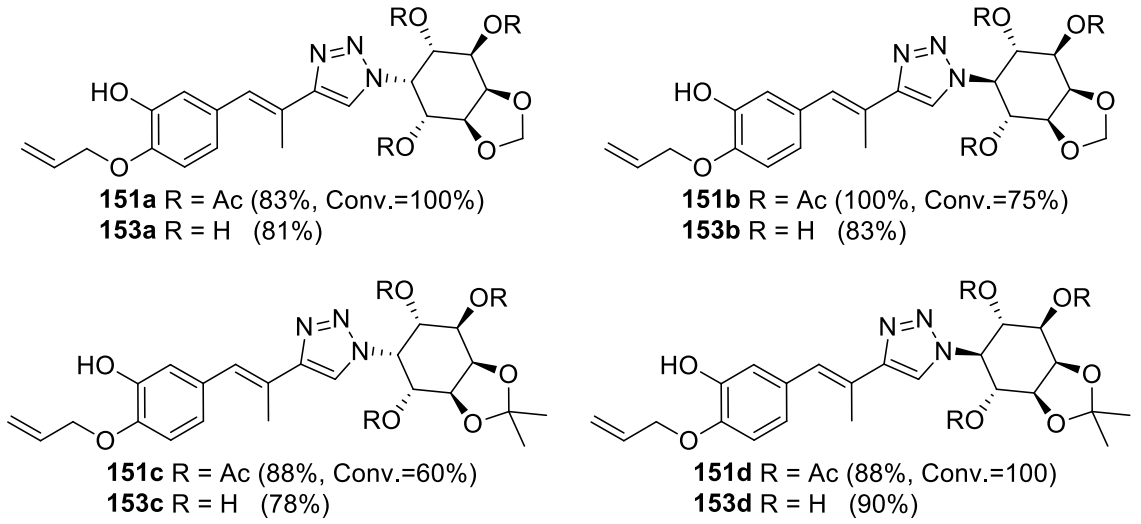
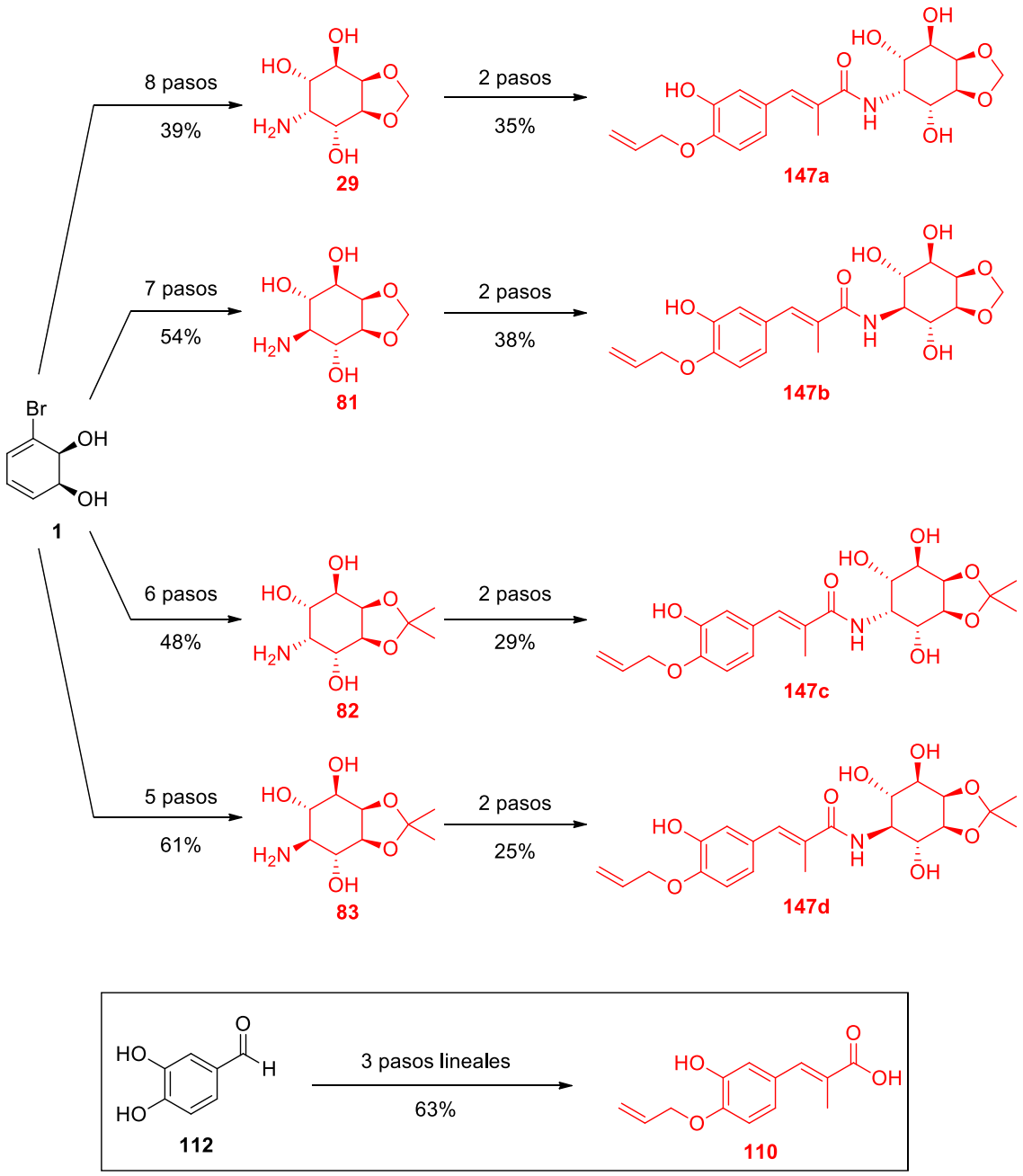
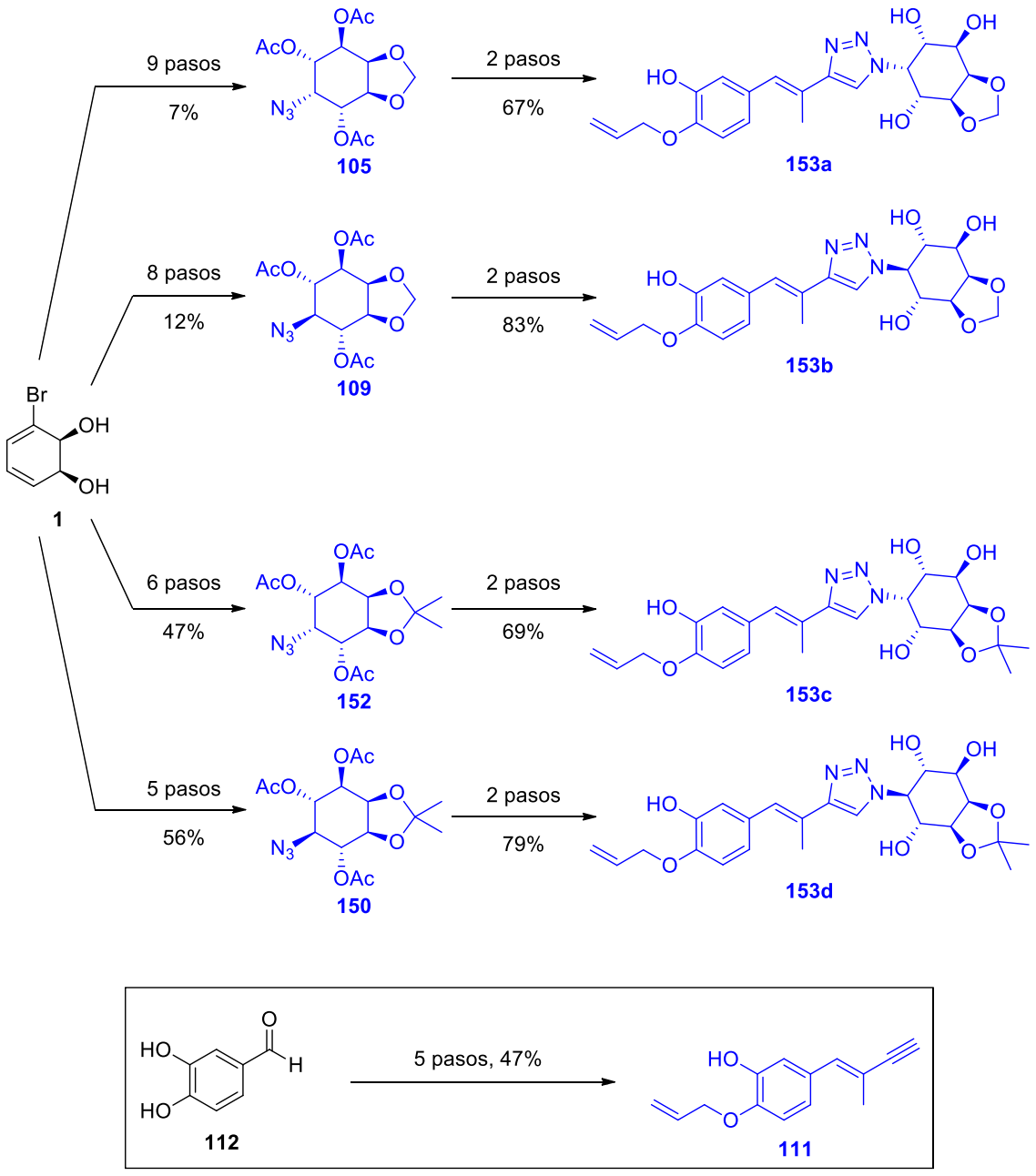


Figura V.25: *Estructura de los análogos triazólicos sintetizados, y rendimientos de las reacciones de cicloadición y de Zemplén para la obtención de cada uno.*

El Esquema V.51 resume la síntesis global de aminociclitoles y de los análogos amídicos, y el Esquema V.52 resume la síntesis global de los azidoinositoles y de los análogos triazólicos.



Esquema V.51: *Resumen de la síntesis global de los análogos amida.*



Esquema V.52: *Resumen de la síntesis global de los análogos triazólicos.*

V.6- Evaluación biológica de los análogos sintetizados.

V.6.1- Evaluación de la actividad biológica de la primera serie de análogos simplificados con estructura inspirada en la higromicina A.

Los análogos simplificados con estructuras inspirada en la HA, fueron ensayados como antifúngicos y como inmunosupresores, en colaboración con la Dra. Ana Bertucci (Facultad de Química, UdelaR) y el grupo de la Dra. Sandra Farsky (Facultad de Ciencias Farmacéuticas, USP) respectivamente.

V.6.1.1 Determinación de la actividad antifúngica.

La actividad antifúngica fue determinada utilizando un ensayo de bioautografía, mediante la técnica de agar-overlay, para determinar si presentan o no actividad antifúngica (los ensayos fueron realizados en colaboración con la Dra. Ana Bertucci). Dicha técnica provee información cualitativa sobre actividad antifúngica *in-vitro*, con muy bajos límites de detección.[83]

El screening de actividad antifúngica se realizó con siete cepas de levaduras y hongos filamentosos: *Candida albicans* (Ca) ATCC 90022, *Candida parapsilosis* (Cp) ATCC 22919, *Candida glabrata* (Cg) ATCC 15126, *Cryptococcus neoformans* (Cn) ATCC 14116, *Trichophyton rubrum* (Tr) ATCC 28188, *Trichophyton mentagrophytes* (Tm) ATCC 9533 and *Microsporum gypseum* (Mg) ATCC 24102. En todos los casos se incluyeron controles negativos (DMSO 1%) y positivos (anfotericina B y ketoconazol) en todas las placas.

La Tabla V.19 muestra que cinco de los compuestos ensayados exhibieron actividad en el ensayo cualitativo. Dentro de los análogos monoméricos (**23**-**26**), los únicos que mostraron actividad fueron aquellos que presentan en el conduritol la función *cis*-triazolilalcohol (**23** y **24**). Por otro lado, dentro de los dímeros simétricos (**19**-**22**), los que mostraron actividad fueron aquellos que tienen el anillo aromático *para*-disustituido, independientemente si el conduritol tiene la función triazolilalcohol *cis* o *trans*. Finalmente, dentro de los dímeros asimétricos (**27**-**28**), solo el *meta*-disustituido (**28**) fue activo.

Tabla V.19. *Resultados del screening antifúngico (ensayo cualitativo).*

Cepa	Monoméricos				Diméricos					
	23	**24**	**25**	**26**	**19**	**20**	**21**	**22**	**27**	**28**
Ca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cp	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Cg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Cn	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tr	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Tm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Mg	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

+: presenta actividad antifúngica; -: no presenta actividad antifungica.

V.6.1.2. Determinación de la actividad inmunosupresora.

La actividad inmunosupresora fue estudiada mediante dos experimentos: viabilidad celular (mediante el ensayo de MTT),[84] y actividad antiproliferativa en linfocitos activados con concavalina A. Este trabajo fue realizado en colaboración con el grupo de la Prof. Sandra Farsky, de la Universidad de San Pablo.

Con el ensayo de viabilidad celular se determinó si los compuestos son tóxicos o no frente a los linfocitos esplénicos de ratón. Los linfocitos son incubados con los compuestos, y se determina cuantas células siguen viables luego de la incubación.

Por otro lado, con el ensayo de proliferación se determina si los linfocitos son capaces de proliferar (adicionando concavalina A, que es un inductor de la proliferación celular en ratones) luego de ser incubados con los compuestos. Un compuesto será inmunosupresor si reduce considerablemente la proliferación celular, si se demostró previamente que no es tóxico mediante el ensayo de viabilidad celular.

V.6.1.2.1. Viabilidad celular.

El ensayo de viabilidad celular mide la proporción de células vivas luego de la incubación con los compuestos. Determina en última instancia la toxicidad de los compuestos frente a la línea celular que se esté utilizando.

Como se quiere determinar si los compuestos son inmunosupresores, se debe determinar la toxicidad de los compuestos frente a los linfocitos, que son las células cuya división se vería afectada por tratamiento con un compuesto inmunosupresor. Para el estudio se utilizaron linfocitos esplénicos de ratones macho C57Bl/6, de 18 semanas.

La viabilidad celular fue monitoreada mediante en ensayo de MTT (Figura V.26). Este ensayo se basa en la reducción del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol (MTT) por parte de la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa, dando lugar a la formación de un compuesto coloreado (formazán). La cantidad de células vivas es proporcional a la cantidad de formazán producido, que se puede determinar por métodos espectrofotométricos.

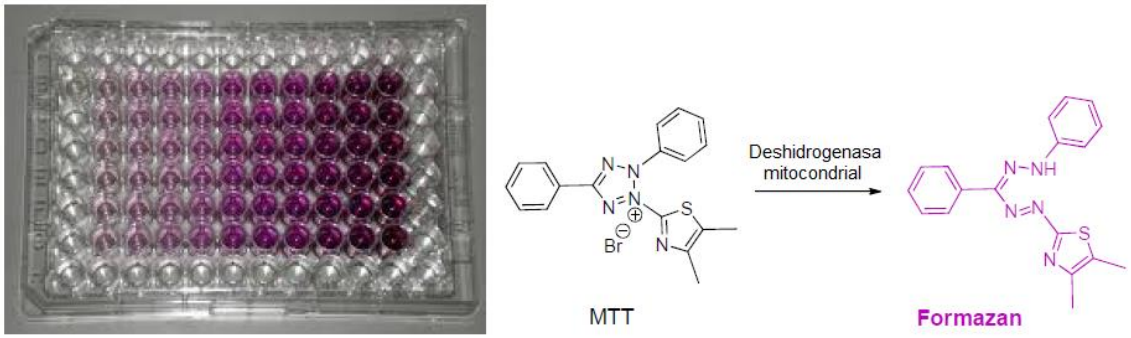


Figura V.26. *Placa de 96 pocillos con el ensayo colorimétrico de MTT (izquierda). Reducción enzimática de MTT a formazán (derecha).*

Los resultados obtenidos se muestran en la Figura V.27. Ninguno de los compuestos alteró la viabilidad de los linfocitos esplénicos de ratón, trabajando con una

concentración de 200 nM a 37 °C durante 72 horas. Por otro lado, al tratar las células con DMSO 10% (control positivo) en las mismas condiciones, sí se observó toxicidad frente a los linfocitos.

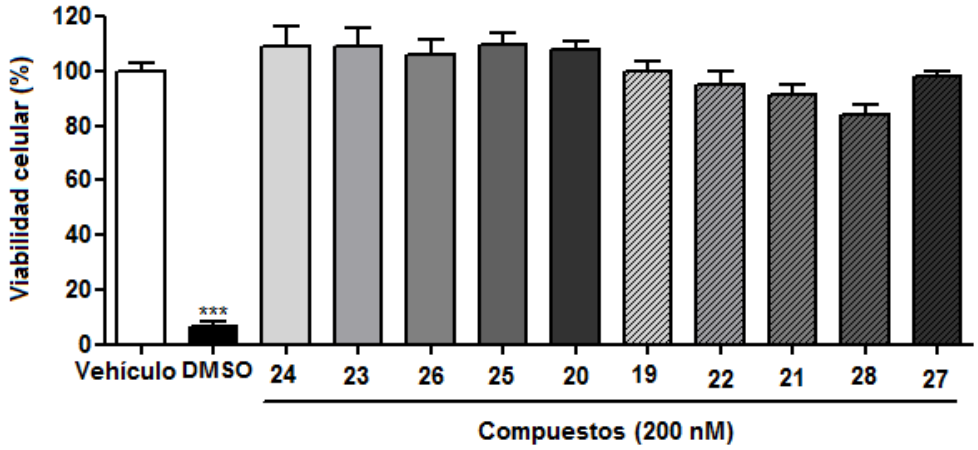


Figura V.27: *Efecto de los compuestos en la viabilidad de linfocitos esplénicos de ratón.* Los linfocitos ($1x10^5$) fueron cultivados en presencia del vehículo (medio de cultivo con 0.1% de DMSO, control negativo), DMSO 10% (control positivo), o los compuestos **19**-**28** (200 nM), a 37 °C durante 72h. Luego se adicionó MTT, se incubaron las células durante 2h a 37 °C, y se analizaron en un lector de placas de ELISA a 570 nm luego de solubilizar los cristales de formazán. Los resultados se expresan como la media ± error estándar de la media de células de tres animales (por triplicado).

V.6.1.2.2. Proliferación celular.

La concavalina A es una lectina que induce la proliferación de linfocitos de ratón. Si los compuestos son activos, se debería ver una disminución significativa de la proliferación celular. Los linfocitos fueron incubados con los compuestos durante 1 hora, luego se adicionó concavalina A, y se dejó incubando durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionó resazurina y se dejó incubando durante 24 horas. La resazurina es un compuesto de color azul intenso, que no es tóxico, es permeable, y no fluorece. El mismo puede ser reducido de forma irreversible por células que estén metabólicamente activas, formando un compuesto llamado resofurina, que es de color rosa y fluorece al ser irradiado con luz roja (Figura V.28). Tanto la fluorescencia como la variación en la coloración producida luego el ensayo es proporcional al número de células vivas.[85,86]

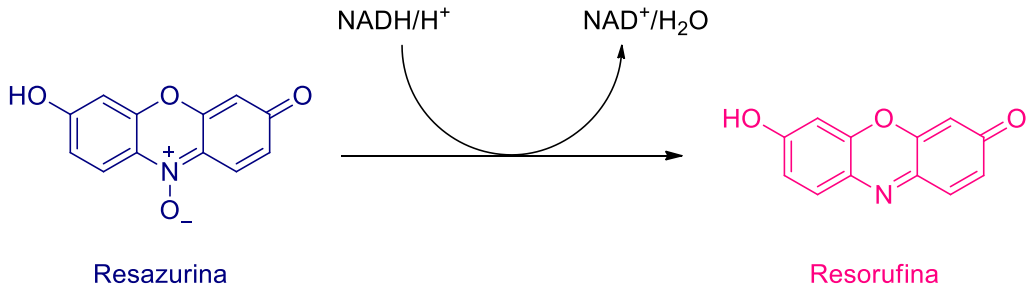


Figura V.28: *Reducción de resazurina a resorufina en células viables.*

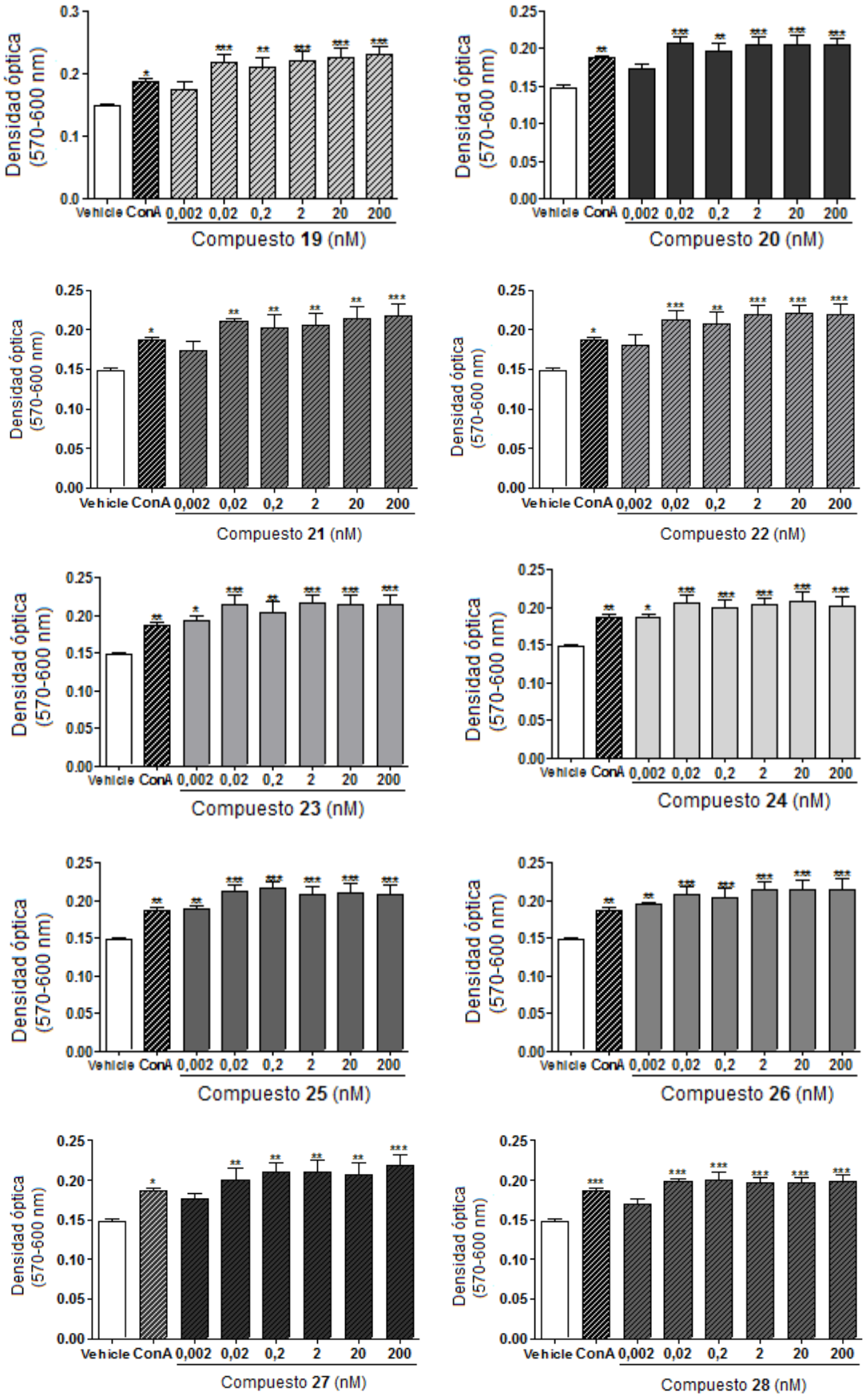


Figura V.29. *Efecto de los compuestos en la proliferación de linfocitos esplénicos de ratón.* Los linfocitos ($1x10^5$) fueron cultivados en presencia del vehículo (medio de

cultivo con 0.1% de DMSO), o de los compuestos **19**-**28** (200 nM), a 37 °C durante 1h. Luego se adicionó concavalina A (0.5 μg/mL), y se incubó a 37 °C durante 48h. Luego se adicionó resazurina 0.01%, y 24 horas más tarde se determinó la densidad óptica de cada pocillo midiendo a una longitud de onda de 570 y 600 nm. La proliferación se determinó mediante la diferencia de los valores de densidad óptica de cada pocillo a ambas longitudes de onda. Los resultados se expresan como la media ± error estándar de la media de células de tres animales (por triplicado). *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 en comparación al vehículo.

Luego de incubar durante 24 horas con resazurina, se midió la diferencia de absorbancia a 570/600 nm, y se compararon los resultados con un experimento conteniendo únicamente el promotor (concavalina A) y le vehículo inactivo. Como se observa en la Figura V.29, todos los compuestos ensayados tuvieron una proliferación celular comparable al control. De hecho, para concentraciones por encima de 0.002 nM, la proliferación celular fue un 30% superior cuando se incubó con los compuestos respecto al control. En conclusión, la biblioteca de compuestos no presentó actividad inmunosupresora.

V.6.2- Evaluación de la actividad biológica de los análogos de HA amídicos y triazólicos.

Los análogos amídicos y triazólico fueron obtenidos durante las últimas etapas del trabajo experimental. Los ocho compuestos sintetizados (**147a**-**d** y **153a**-**d**) están siendo actualmente evaluados como antibióticos en colaboración con el laboratorio del Prof. Gustavo Pozza Silveira (Universidad Federal de Rio Grande Del Sur, Brasil). Cuando se obtengan los primeros resultados preliminares, o los resultados finales, se agregará un anexo al presente trabajo.

V.7- Referencias bibliográficas.

(1) Carrau, G.; Drewes, C. C.; Shimada, A. L. B.; Bertucci, A.; Farsky, S. H. P.; Stefani, H. A.; Gonzalez, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4225.
(2) Vila, M. A.; Brovetto, M.; Gamenara, D.; Bracco, P.; Zinola, G.; Seoane, G.; Rodríguez, S.; Carrera, I. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, *96*, 14.
(3) G. Banwell, M.; Haddad, N.; Hudlicky, T.; C. Nugent, T.; F. Mackay, M.; L. Richards, S. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1997**, 1779.
(4) Nugent, T. C.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 510.
(5) Fürst, A.; Plattner, P. A. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 275.
(6) Hudlicky, T.; Rouden, J.; Luna, H.; Allen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5099.
(7) Bajwa, J. S.; Anderson, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3021.
(8) de la Sovera, V.; Bellomo, A.; Pena, J. M.; González, D.; Stefani, H. A. *Molec. Divers.* **2011**, *15*, 163.
(9) Bellomo, A.; Camarano, S.; Rossini, C.; Gonzalez, D. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 44.
(10) Bellomo, A.; Gonzalez, D. *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, *17*, 474.
(11) Vitelio, C.; Bellomo, A.; Brovetto, M.; Seoane, G.; Gonzalez, D. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1773.
(12) Hudlicky, T.; Gonzalez, D.; Gibson, D. T. *Aldrichim. Acta* **1991**, *32*, 35.
(13) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Synlett* **2009**, *2009*, 685.
(14) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Llamas, N. M.; Coen, G. P.; McGeehin, P. K. M.; Allen, C. C. R. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 514.
(15) Queiroz, E. F.; Silva, E. L. M.; Roblot, F.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 697.
(16) Rich, R. H.; Bartlett, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3916.
(17) Stork, G.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275.
(18) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: 2006, p 16.
(19) Ramos, J. C.; Brovetto, M.; Seoane, G. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1982.
(20) Paquette, L. A.; Tsui, H.-C. *Synlett* **1996**, *1996*, 129.
(21) Bellomo, A.; Giacomini, C.; Brena, B.; Seoane, G.; Gonzalez, D. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3509.
(22) Bellomo, A.; Gonzalez, D.; Stefani, H. A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1136.
(23) Carless, H. A. J.; Malik, S. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2447.
(24) Labora, M.; Schapiro, V.; Pandolfi, E. *Tetrahedron: Asymm.* **2011**, *22*, 1705.
(25) Mandel, M.; Hudlicky, T.; Kwart, L. D.; Whited, G. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2331.
(26) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2403.
(27) Plietker, B. *Synthesis* **2005**, *2005*, 2453.
(28) Piccialli, V. *Molecules* **2014**, *19*, 6534.
(29) Piccialli, V.; Smaldone, D. M. A.; Sica, D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4211.
(30) Shing, T. K. M.; Tai, V. W. F.; Tam, E. K. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1994**, *33*, 2312.
(31) Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W.; Tai, V. W. F.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50.
(32) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.

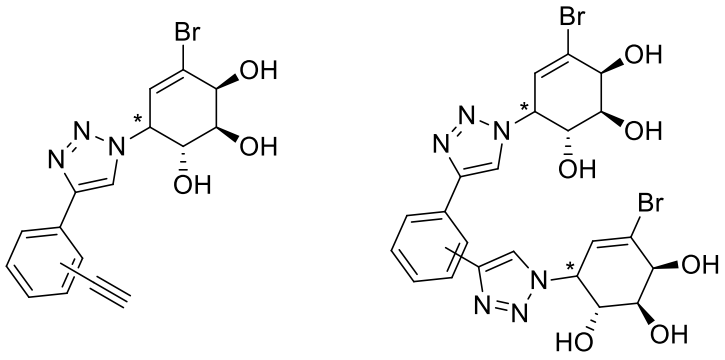
(33) Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2179.
(34) Khan, F. A.; Prabhudas, B.; Dash, J.; Sahu, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9558.
(35) Thevenet, N.; de la Sovera, V.; Vila, M. A.; Veiga, N.; Gonzalez, D.; Seoane, G.; Carrera, I. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 684.
(36) Drefahl, G.; Ponsold, K.; Eichhorn, D. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1633.
(37) Hassner, A.; Miller, A. S.; Haddadin, M. J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2682.
(38) Jürs, S.; Thiem, J. *J. Carbohyd. Chem.* **2009**, *28*, 293.
(39) Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963.
(40) Hudlicky, T.; Mandel, M.; Rouden, J.; Lee, R. S.; Bachmann, B.; Dudding, T.; Yost, K. J.; Merola, J. S. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1994**, 1553.
(41) 2017, Depositado en Cambridge Crystallographic Data Centre: número CCDC 1535525.
(42) Plietker, B.; Niggemann, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2402.
(43) 2017, Depositado en Cambridge Crystallographic Data Centre: número CCDC 1535526.
(44) 2017, Depositado en Cambridge Crystallographic Data Centre: número CCDC 1535562.
(45) Sisa, M.; Trapero, A.; Llebaria, A.; Delgado, A. *Synthesis* **2008**, *2008*, 3167.
(46) Gurale, B. P.; Shashidhar, M. S.; Gonnade, R. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5801.
(47) Lo, H.-J.; Chang, Y.-K.; Yan, T.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5896.
(48) Dulphy, H.; Gras, J.-L.; Lejon, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8517.
(49) Jotterand, N.; Vogel, P. *Synlett* **1999**, *1999*, 1883.
(50) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524.
(51) Hori, H.; Nishida, Y.; Ohrui, H.; Meguro, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1346.
(52) Ravindar, K.; Caron, P.-Y.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6270.
(53) Hecker, S. J.; Lilleya, S. C.; Minicha, M. L.; Wernera, K. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1015.
(54) Wang, X.; Ju, T.; Li, X.; Cao, X. *Synlett* **2010**, *19*, 2947.
(55) Plourde, G. L.; Spaetzel, R. R. *Molecules* **2002**, 697.
(56) Wimmer, Z.; Vašíčková, S.; Šaman, D.; Romaňuk, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *1990*, 847.
(57) Denmark, S. E.; Regens, C. S.; Kobayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2774.
(58) Purushothaman, M.; Krishnan, P. S. G.; Nayak, S. K. *J. Appl. Polym. Sci.* **2014**, *131*, 40962.
(59) Karplus, M. *J. Chem Phys.* **1959**, *30*, 11.
(60) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870.
(61) Minch, M. J. *Concept. Magnetic Res.* **1994**, *6*, 41.
(62) Bifulco, G.; Dambruoso, P.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3744.
(63) Bogdanov, M. G.; Mitrev, Y.; Tiritiris, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 377.
(64) Miliovsky, M.; Svinyarov, I.; Mitrev, Y.; Evstatieva, Y.; Nikolova, D.; Chochkova, M.; Bogdanov, M. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 185.
(65) Miliovsky, M.; Svinyarov, I.; Prokopova, E.; Batovska, D.; Stoyanov, S.; Bogdanov, M. *Molecules* **2015**, *20*, 2555.
(66) Vogeli, U.; von Philipsborn, W. *Org. Magn. Resonance* **1975**, *7*, 617.
(67) Gu, W.; Silverman, R. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 415.
(68) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.

(69) Eymery, F.; Iorga, B.; Savignac, P. *Synthesis* **2000**, *2000*, 185.
(70) Xia, Y.; Jin, Y.; Kaur, N.; Choi, Y.; Lee, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2386.
(71) Gilbert, J. C.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1837.
(72) Ohira, S. *Synthetic Commun.* **1989**, *19*, 561.
(73) Roth, G. J.; Liepold, B.; Müller, S. G.; Bestmann, H. J. *Synthesis* **2004**, *2004*, 59.
(74) Wang, M.; Mickens, J.; Gao, M.; Miller, K. D.; Sledge, G. W.; Hutchins, G. D.; Zheng, Q.-H. *Steroids* **2009**, *74*, 896.
(75) Peng, Y.; Ji, C.; Chen, Y.; Huang, C.; Jiang, Y. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4325.
(76) Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, *1996*, 521.
(77) Larsson, M.; Högberg, H.-E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7541.
(78) Meki, N.; Takano, H.; Patents: US 4837236, 1989.
(79) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.
(80) Hieda, Y.; Choshi, T.; Fujioka, H.; Hibino, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7391.
(81) Wang, Z. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc.: 2010.
(82) Stefani, H. A.; Gueogjan, K.; Manarin, F.; Farsky, S. H. P.; Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Pizano Rodrigues, S. R.; Muscará, M. N.; Teixeira, S. A.; Santin, J. R.; Machado, I. D.; Bolonheis, S. M.; Curi, R.; Vinolo, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *58*, 117.
(83) Rahalison, L.; Hamburger, M.; Monod, M.; Frenk, E.; Hostettmann, K. *Planta Med.* **1994**, *60*, 41.
(84) Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.
(85) Czekanska, E. M. In *Mammalian Cell Viability: Methods and Protocols*; Stoddart, M. J., Ed.; Humana Press: Totowa, NJ, 2011, p 27.
(86) Riss, T. L.; Moravec, R. A.; Niles, A. L.; Duellman, S.; Benink, H. A.; Worzella, T. J.; Minor, L. In *Assay Guidance Manual* 2017, p 305.

Capítulo VI.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.

Se sintetizaron 10 compuestos polihidroxilados (Figura VI.1), con estructuras inspiradas en la higromicina A, y se evaluó la actividad inmunosupresora y antifúngica de dichos compuestos. Ninguno de ellos resultó ser inmunosupresor frente a linfocitos esplénicos de ratón, pero cinco de ellos mostraron inhibir el crecimiento de algunos hongos en el ensayo cualitativo realizado. De todas maneras habría que determinar la concentración mínima inhibitoria que presentan los compuestos, y evaluar la actividad antibacteriana para saber si amerita continuar analizando sustratos relacionados.



23-26 **19-22**, **27-28**

Figura VI.1: *Estructura general de los compuestos polihidroxilados sintetizados.*

Se sintetizó una minibiblioteca de azidoinositoles y aminoconduritoles (Figura VI.2), mediante una estrategia quimioenzimática. Durante la síntesis de dichos compuestos, se estudiaron condiciones de interconversión del grupo acetónido al correspondiente metilenodioxo, y se estudiaron diferentes condiciones de oxidación de bromoolefinas para obtener la función *trans*-diol.

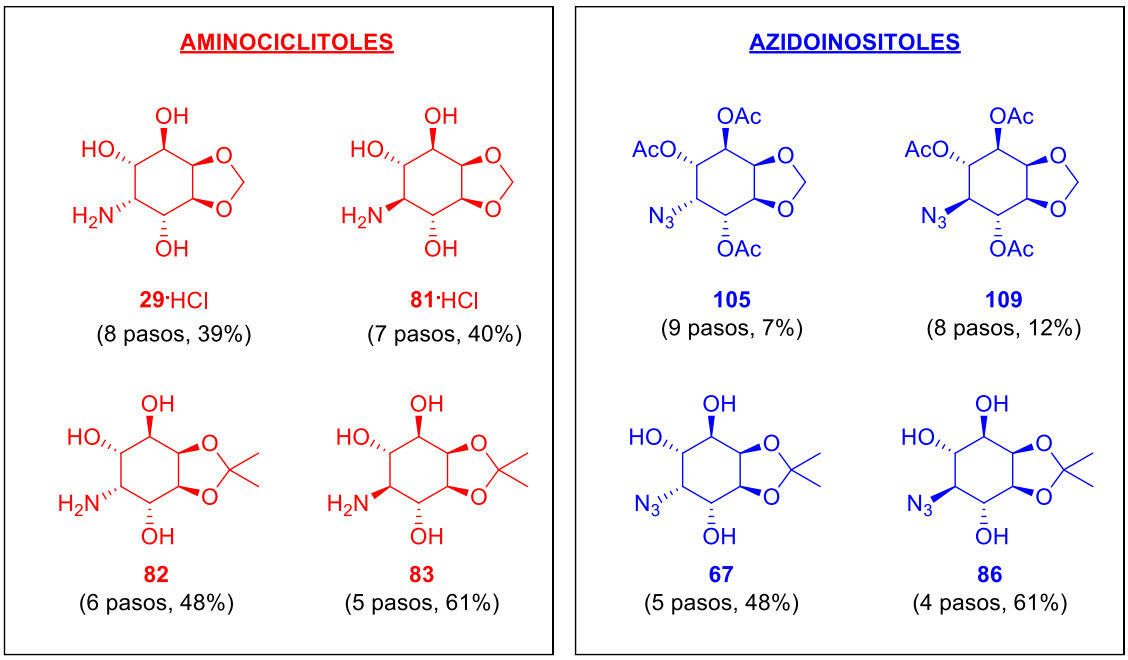


Figura VI.2: *Aminociclitoles y azidoinositoles sintetizados.*

En particular, se pudo sintetizar la unidad de aminociclitol presente en la higromicina A. De acuerdo a la revisión bibliográfica realizada, la síntesis desarrollada consiste en la

propuesta sintética de menor número de pasos, y mayor rendimiento global descrita hasta el momento.

Asimismo, se sintetizaron dos tipos de residuos aromáticos (Figura VI.3), que permitieron posteriormente la síntesis de análogos amídicos y triazólicos del antibiótico higromicina A mediante una estrategia convergente.

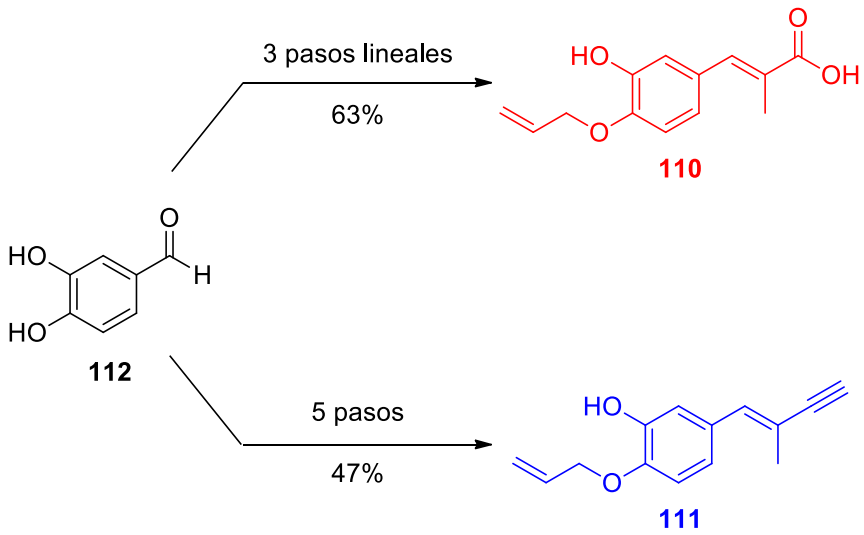


Figura VI.3: *Resumen de la síntesis de los residuos aromáticos.*

Se sintetizaron cuatro análogos amídicos de higromicina A (Figura VI.4): el compuesto líder **147a**, y tres análogos nuevos variando la estereoquímica absoluta del carbono unido a nitrógeno, y reemplazando el metilenodioxo por un grupo isopropilidenodioxo. Los compuestos fueron obtenidos mediante rutas de entre 7 y 10 pasos lineales de síntesis, y con rendimientos globales entre 14 y 21%.

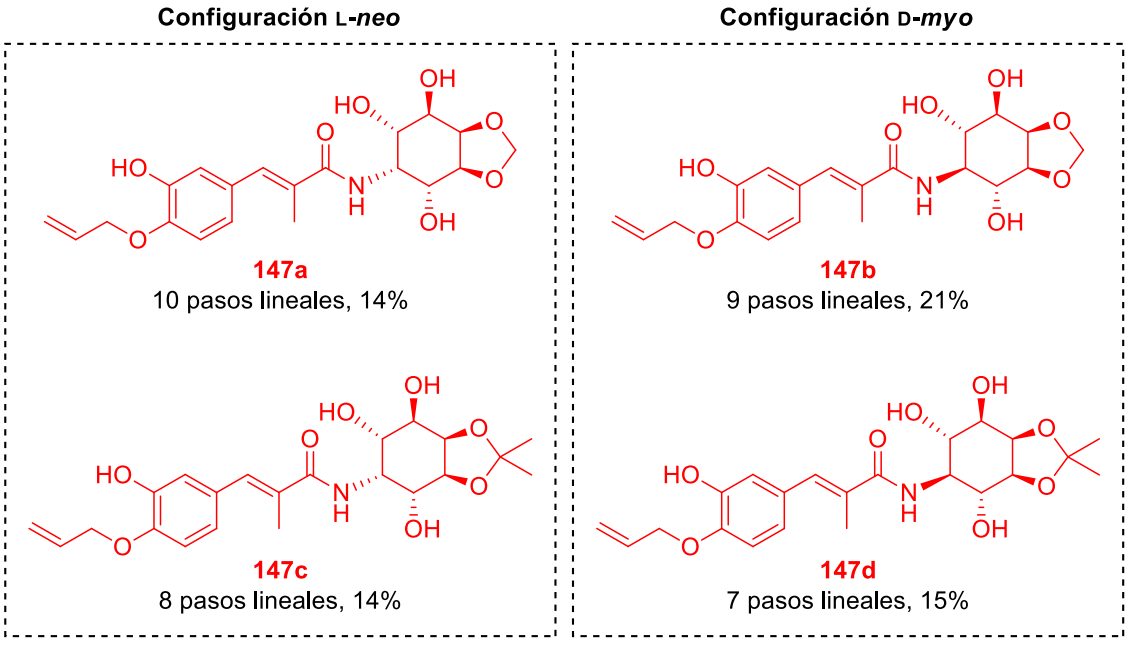


Figura VI.4: *Análogos amídicos sintetizados.*

Se sintetizaron cuatro análogos de higromicina A, proponiendo un reemplazo bioisostérico amida-triazol (análogos triazólicos, Figura VI.5). Es estos análogos también se varió la estereoquímica absoluta del carbono unido a nitrógeno, y se reemplazó el metilenodioxo por un grupo isopropilidenodioxo. Los compuestos fueron obtenidos mediante rutas de entre 7 y 11 pasos lineales de síntesis, y con rendimientos globales entre 4 y 44%.

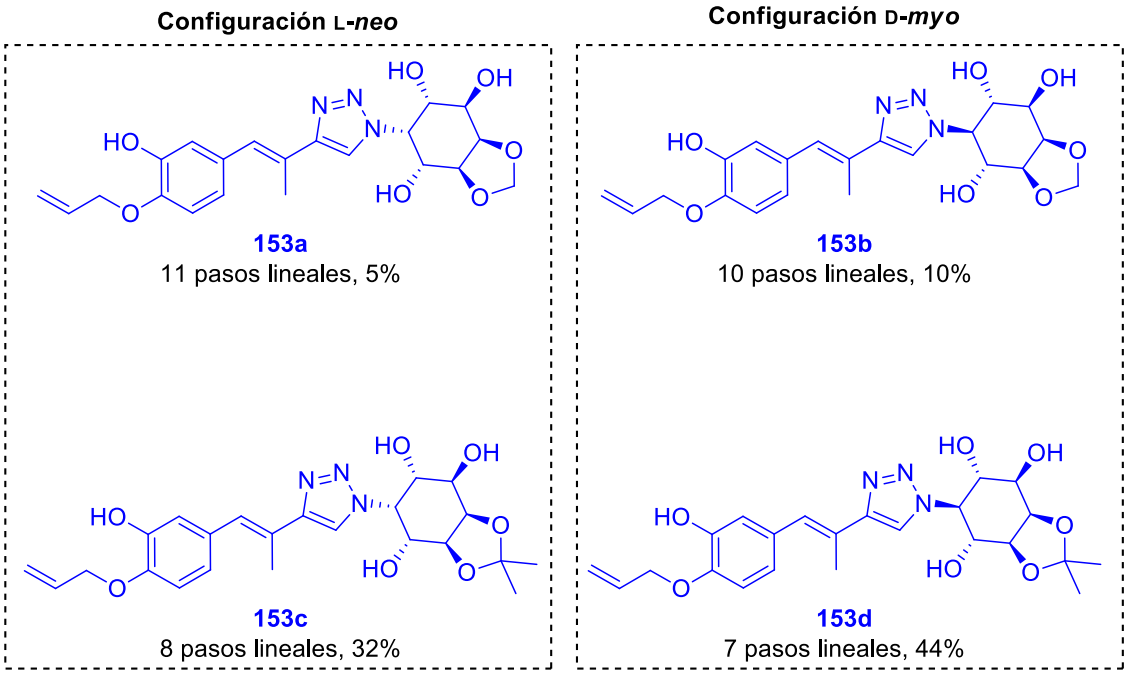


Figura VI.5: *Análogos triazólicos sintetizados.*

Tanto los análogos amídicos como los triazólicos están siendo evaluados actualmente como agentes antimicrobianos, frente a un panel de bacterias gram positivas y gram negativas. El compuesto **147a**, que fue la molécula líder a partir de la cual se diseñaron los otros análogos, servirá como referencia para evaluar si las modificaciones estructurales propuestas llevan a una mejor o peor actividad.

En función de los resultados que se obtengan, se evaluará que es superior: metilenodioxo/isopropilidenodioxo o amida/triazol, y se podrán diseñar nuevos análogos a sintetizar. A su vez, como se encuentra disponible en PDB la estructura cristalina del complejo ribosoma-HA de dos microorganismos diferentes (ya que fueron cristalizados en 2015), se podría realizar un screening *in silico* de nuevos análogos. Se podría variar por ejemplo los hidroxilos del aminociclitol por otros heteroátomos como azufre o nitrógeno, y de esta forma, diseñar nuevos análogos de HA.

Capítulo VII.

EXPERIMENTAL.

VII.1- Materiales y métodos

Los reactivos utilizados tienen procedencia comercial (Sigma-Aldrich, Fluka y Across), con excepción del (1*S*,*cis*)-3-bromo-3,5-ciclohexadien-1,2-diol (**1**) que fue obtenido en nuestro laboratorio mediante biotransformación de bromobenceno de acuerdo a los procedimientos descritos en la literatura utilizado el mutante *P. putida* F39/D[1] o el microorganismo recombinante *E. coli* JM109 (pDTG601).[2]

Los disolventes fueron purificados mediante destilación fraccionada previo a su utilización. Los disolventes anhidros THF, Et_2O y tolueno fueron destilados sobre sodio metálico en presencia de benzofenona. El CH_2Cl_2 y $CHCl_3$ anhidro fueron obtenidos por destilación sobre P_2O_5. El disolvente DMF anhidro fue directamente obtenido comercialmente (Sigma-Aldrich). Otros disolventes anhidros utilizados fueron secados de acuerdo a métodos convencionales descritos en la literatura.[3]

Todas las reacciones que requerían atmósfera inerte se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno o argón, utilizando las técnicas estándar de eliminación de aire y humedad.

El avance de las reacciones y la pureza de los productos obtenidos se controlaron por cromatografía en capa fina con fase estacionaria sílica-gel (Kieselgel HF254) de la firma Macherey-Nagel, Merk o Fluka. Alguno de los métodos empleados para revelar las placas de TLC fueron: 1) Exposición a luz ultravioleta; 2) exposición a vapores de iodo; 3) inmersión en solución acuosa de permanganato de potasio (y posterior quemado en caso de ser necesario); 4) inmersión en revelador de Brady (2,4-dinitrofenilhidrazina-H_2SO_4-EtOH-H_2O)(y posterior quemado en caso de ser necesario); 5) inmersión y posterior quemado de la placa con reveladores como anisaldehído (anisaldehído-H_2SO_4-EtOH), vainillina (vainillina-H_2SO_4-EtOH) y ninhidrina (ninhidrina-*n*-BuOH-AcOH). Algunas reacciones fueron monitoreadas mediante cromatografía gaseosa con una columna DB-WAX (largo 30m, diámetro 0.25mm y film 0.25 µm), utilizando alguno de los siguientes equipos: GC Shimadzu modelo 2010 con detector FID (USP, Brasil), Shimadzu GCMS-QP5050 (impacto electrónico, 70 eV) (USP, Brasil), Shimadzu GCMS-QP2010 ultra (impacto electrónico, 70 eV) (Udelar, Uruguay).

Las purificaciones mediante cromatografía en columna se realizaron utilizando como fase estacionaria sílica-gel flash: Macherey-Nagel (tamaño 0.040-0.063 mm), Merk (grado 60, 230-240 mesh) o Fluka (grado 60, 220-240 mesh). Se acopló a la columna una bomba de aire.

Los puntos de fusión fueron descritos sin corregir, y fueron medidos en alguno de los siguientes equipos capilares: Büchi M-565 (USP, Brasil), Gallenkamp (Uruguay), o Elecrothermal IA 9100 MK2 (Uruguay).

La rotación óptica se determinó en un equipo Kruss Optronic GmbH P8000 (Polo Tecnológico de Pando), utilizando una celda de 0.5 dm. La concentración de las muestras se expresa como porcentaje M/V.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear fueron realizados en alguno de los siguientes equipos: DPX-300 Bruker Avance (USP, Brasil), Bruker Avance DPX-400 (Montevideo, Uruguay), Bruker Avance III 400 (Paysandú, Uruguay), o Bruker Avance III

500 (Paysandú, Uruguay). Los disolventes utilizados fueron: $CDCl_3$, CD_3OD, $(CD_3)_2CO$, $(CD_3)_2SO$ o D_2O. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hertz (Hz). En los espectros realizados utilizando $CDCl_3$ como disolvente, los desplazamientos químicos de ^1H están referenciados en base al tetrametilsilano (TMS, 0.000 ppm), y los de ^{13}C son referidos al pico central del triplete correspondiente a $CDCl_3$ (77.000 ppm). Al utilizar otros disolventes deuterados (con excepción de D_2O), se utilizaron las señales residuales de los disolventes para referenciar el espectro de ^1H, y la de alguno de los carbonos del disolvente para referenciar el espectro de ^{13}C, de acuerdo a los valores descritos para cada disolvente.[4] Al utilizar D_2O como disolvente, se adicionó un estándar de referencia volátil (MeOH, EtOH o Acetona) cuyos desplazamientos químicos se encuentran descritos en D_2O[4] para poder referenciar los espectros de ^1H y ^{13}C (se especifica en cada caso cual fue la referencia utilizada). Además de los espectros de ^1H y ^{13}C, también se realizaron los siguientes espectros bidimensionales: COSY, HSQC y HMBC. Los experimentos 1D-NOESY fueron llevados a cabo a 25 °C utilizando la secuencia de pulsos DPFGSE-NOE descrita por Stott *et. al.*,[5] con un tiempo de mezclado de 300 ms. La excitación selectiva de protones específicos se logró con pulsos de forma Gaussiana. Todos los espectros de RMN fueron procesados utilizando el programa MestreNova 8.

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un equipo Shimadzu FT-IR modelo IRprestige-21 utilizando una pastilla de bromuro de potasio o de cloruro de sodio, o en un equipo FT-IR Agligent Cary 630 con las muestras disueltas en CH_2Cl_2.

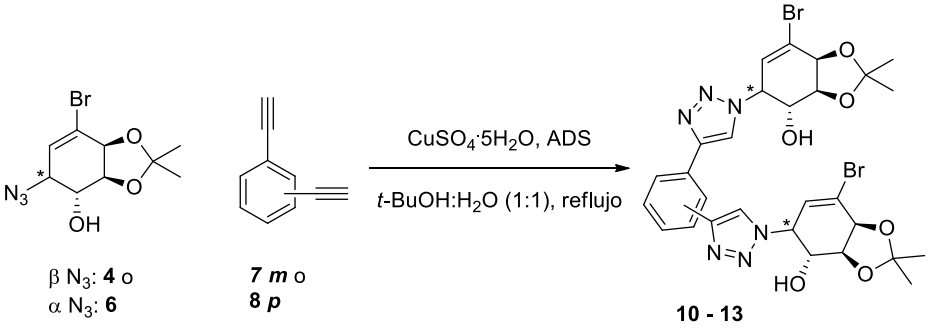
Los espectros de masa de baja resolución se obtuvieron en alguno de los siguientes equipos: Shimadzu GCMS-QP5050 (impacto electrónico, 70 eV) (USP, Brasil) o Shimadzu GCMS-QP2010 ultra (impacto electrónico, 70 eV) (Udelar, Uruguay). El equipo ubicado en Brasil solo permite introducir la muestra a través de un GC, mientras que el equipo ubicado en Uruguay permite introducir la muestra mediante ID o GC.

Los espectros de masa de alta resolución (HRMS) fueron obtenidos en alguno de los siguientes equipos: Waters Xevo G2 QToF, ionización ESI modo positivo (Brasil), Shimadzu ESI-IT-TOF (Brasil), o Bruker Daltonics modelo ToF_{LC}, ionización ESI modo positivo (Polo Tecnológico de Pando, Uruguay).

VII.2- Procedimientos de síntesis y caracterización de compuestos

VII.2.1- Procedimientos generales de síntesis

VII.2.1.1- Procedimiento general 1: *procedimieto de cicloadición utilizado para la síntesis de los productos "doble click", dímeros simétricos (compuestos **10-13**).*



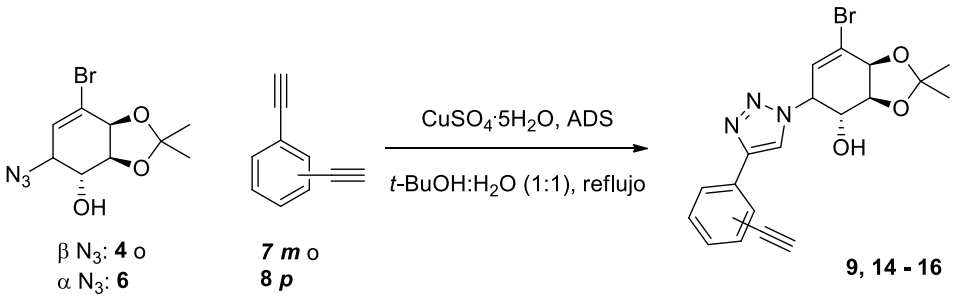
β N_3: **4** o
α N_3: **6**

7 m o
8 *p*

10 - 13

En un balón de dos bocas equipado con condensador se adiciona la azida **4** o **6** (70 mg, 0.24 mmol, 2.05 Eq.), el dietinilbenceno **7** o **8** (15 mg, 0.12 mmol, 1 Eq) y se disuelve en 1.5 mL de *t*-BuOH. Por otro lado se pesa en un vial el $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (6 mg, 0.024 mmol, 20 mol %) y el ADS (10 mg, 0.048 mmol, 40 mol %), se disuelven en 1.5 mL de H_2O y se adiciona al balón que contiene la solución de azida y alquino en *t*-BuOH. El sistema se lleva a reflujo mediante baño de aceite. La reacción se monitorea mediante TLC hasta observar desaparición del dietinilbenceno y del producto "mono-click", y luego se adiciona AcOEt y una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Se reparte en embudo de decantación, y se extrae la fase acuosa con cuatro porciones más de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo es purificado mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria, empleando un sistema de elución adecuado para cada caso en particular.

VII.2.1.2- Procedimiento general 2: *procedimiento de cicloadición utilizado para la síntesis de los productos "mono click" (compuestos **9, 14-16**).*



β N_3: **4** o
α N_3: **6**

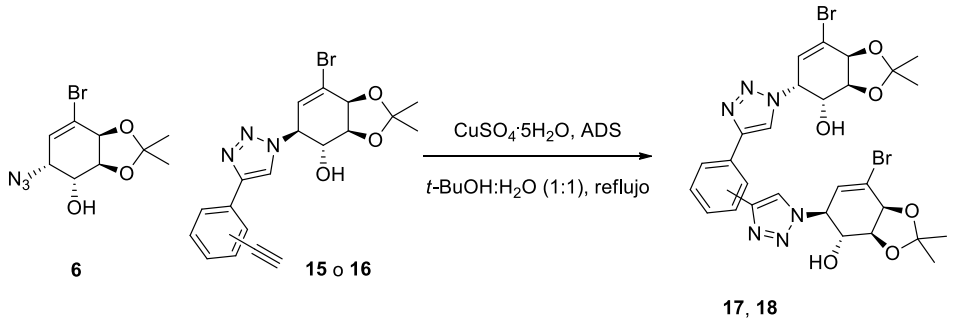
7 m o
8 *p*

9, 14 - 16

En un balón de dos bocas equipado con condensador se adiciona la azida **4** o **6** (499 mg, 1.72 mmol, 1 Eq.), el dietinilbenceno **7** o **8** (304 mg, 2.41 mmol, 1.4 Eq) y se disuelve en 10 mL de *t*-BuOH. Por otro lado se pesa el $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (85 mg, 0.34 mmol, 20 mol %) y el ADS (137 mg, 0.69 mmol, 40 mol %), se disuelven en 10 mL de H_2O y se adiciona al balón que contiene la solución de azida y alquino en *t*-BuOH. El sistema se lleva a reflujo mediante baño de aceite, y la reacción es monitoreada mediante TLC hasta observar

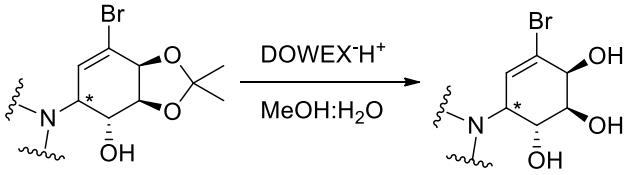
desaparición de la azida. Una vez consumido todo el material de partida, se adiciona AcOEt y una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Se reparte en un embudo de decantación, y se extrae la fase acuosa con tres porciones más de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo es purificado mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Para la elución del producto "mono-click" se utiliza una solución 30 % (V/V de AcOEt en Hexanos), y una vez que salió todo el producto, se hace un gradiente rápido hasta una mezcla 80% (ahí se comienza a juntar el producto "doble click"). Luego se sigue aumentando la polaridad de la fase móvil hasta utilizar AcOEt puro (abundante) para que termine de eluír el producto.

VII.2.1.3- Procedimiento general 3: *Procedimiento de cicloadición utilizado para la síntesis de los productos "doble click", dímeros asimétricos (compuestos **17** y **18**).*



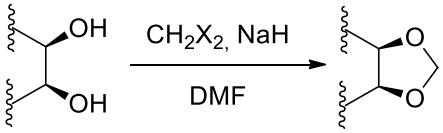
En un balón de dos bocas equipado con condensador se adiciona la azida **4** o **6** (49 mg, 0.17 mmol, 1.2 Eq.), el alquino **9**, **14**, **15** o **16** (58 mg, 0.14 mmol, 1 Eq) y se disuelve en 1.5 mL de *t*-BuOH. Por otro lado se pesa el $CuSO_4{\cdot}5H_2O$ (3 mg, 0.014 mmol, 10 mol %) y el ascorbato de sodio (6 mg, 0.029 mmol, 20 mol %), se disuelven en 1.5 mL de H_2O y se adiciona al balón que contiene la solución de azida y alquino en *t*-BuOH. El sistema se lleva a reflujo mediante baño de aceite, y la reacción es monitoreada mediante TLC hasta observar desaparición del alquino. Luego se adiciona AcOEt y una solución acuosa saturada de NH_4Cl. Se reparte en un embudo de decantación, y se extrae la fase acuosa con tres porciones más de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo es purificado mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Para la elución del producto se realiza un gradiente, empezando con una solución 40% de AcOEt en Hexanos, y aumentando la polaridad de la fase móvil hasta eluír con AcOEt puro (abundante).

VII.2.1.4- Procedimiento general 4: *procedimiento de desprotección de los acetónidos utilizando resina ácida DOWEX. (Utilizado para la síntesis de* ***19-20*** *y* ***22-28****; este procedimiento <u>no se utiliza</u> para la síntesis del compuesto* ***21****)*



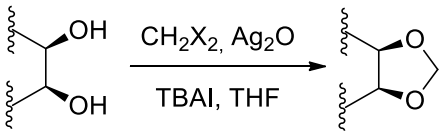
En un balón de dos bocas, equipado con condensador, se adiciona el acetónido (65 mg) y se disuelve en 3 mL de MeOH. Luego se adiciona 0.3 mL de H_2O, la resina ácida DOWEX-H^+ 50X2-100 (650 mg), y se calienta el sistema a reflujo. La reacción es monitoreada mediante TLC, y una vez consumido el material de partida se deja que la reacción alcance temperatura ambiente, se filtra la resina con papel de filtro plegado y se lava la resina sucesivamente con MeOH, $NH_4OH_{(ac)}$, MeOH, AcOEt. Se evapora el disolvente a presión reducida, y el crudo es purificado mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y un sistema de elución apropiado para cada caso en particular.

VII.2.1.5- Procedimiento general 5: *procedimiento de introducción del grupo metilenodioxo en medio básico.*



Se adicionan 14 mg de una dispersión mineral 55% de NaH (0.32 mmol, 2.1 eq.) a una solución de 50 mg del diol **34** (0.15 mmol, 1 eq.) en 1 mL de DMF seca a 0 °C bajo atmósfera de N_2. Se cubre el sistema con papel de aluminio para que no entre luz al sistema. La reacción se deja agitando durante 15 minutos, y luego se adiciona 35 µL de CH_2Br_2 (0.50 mmol, 3,4 eq.). Se deja que el sistema alcance la temperatura indicada en la Tabla V.5. Una vez que se complete la reacción, se adiciona solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae el sistema con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con cuatro porciones de solución acuosa saturada de $CuSO_4$, luego con una porción de solución acuosa saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite amarillento como crudo de reacción. El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, utilizando un sistema de elución adecuado para cara caso.

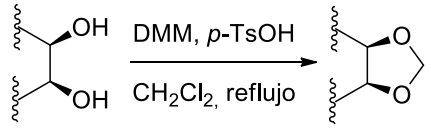
VII.2.1.6- Procedimiento general 6: *procedimiento de introducción del grupo metilenodioxo en condiciones neutras.*

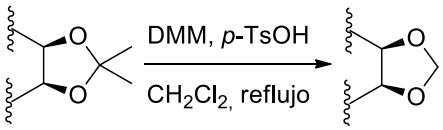


Se disuelven 41 mg del diol **34** (0.12 mmol, 1 eq.) en 1 mL de THF seco a temperatua ambiente y bajo atmósfera de N_2. Se cubre el sistema con papel de aluminio para que no entre luz al sistema, y se adiciona consecutivamente 145 µL de CH_2I_2 (1.81 mmol, 15 eq.) y 9.0 mg de TBAI (0.024 mmol, 0.2 eq.). Se deja el sistema agitando durante 15 minutos, y luego se adiciona 224 mg de Ag_2O (0.97 mmol, 8eq.). Una vez consumido el material de partida se adiciona

Et_2O y se filtra el sistema con celite para remover el Ag_2O. Se evapora el disolvente a presión reducida, y se obtiene un aceite amarillento como crudo de reacción. El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, utilizando un sistema de elución adecuado para cara caso.

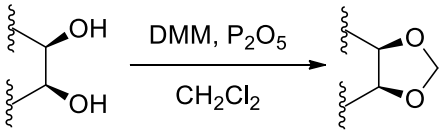
VII.2.1.7- Procedimiento general 7: *procedimiento de introducción del grupo metilenodioxo utilizando p-TsOH como catalizador.*





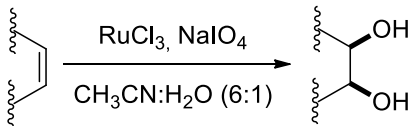
En un balón de dos bocas equipado con un condensador, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan 516 mg del diol **34** (1.52 mmol, 1 eq.) y se disuelven en 80 mL de CH_2Cl_2 seco. Luego se adicionan los equivalentes correspondientes de DMM (Tabla V.5), 72 mg of *p*-TsOH (0.46 mmol, 0.3 eq.), y se calienta el sistema a reflujo. Una vez consumido el material de partida, se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente, se adiciona una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrae con tres porciones de CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na_2SO_4, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite amarillento como crudo de reacción. El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, utilizando un sistema de elución adecuado para cara caso.

VII.2.1.8- Procedimiento general 8: *procedimiento de introducción del grupo metilenodioxo utilizando P_2O_5.*



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmosfera de N_2, se adicionan 25 mg del diol **34** (0.074 mmol, 1 eq.), se disuelven en 1 mL of CH_2Cl_2, y se adicionan los equivalents correspondientes de DMM (Tabla V.5). Luego se adicionan 357 mg de P_2O_5 (1.258 mmol, 17 eq.), y se deja agitando el sistema a temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, se enfría el sistema a 0 °C, se diluye en CH_2Cl_2 frío, y se destruye el exceso de P_2O_5 con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ previamente enfriada. Una vez destruido todo el pentóxido de fósforo, se transfiere el contenido del balón a un embudo de decantación, se lava la fase orgánica con dos porciones más de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y con una porción de solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4, y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite amarillento como crudo de reacción El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, utilizando un sistema de elución adecuado para cara caso.

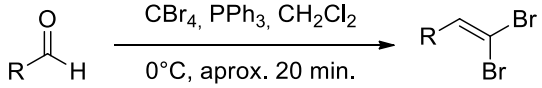
VII.2.1.9- Procedimiento general 9: *procedimiento de dihidroxilación con RuO_4.*



En un balón de una boca se disuelve la bromo-olefina (1 eq.) en CH_3CN ([bromo-olefina] = 0.06 mmol/mL), y se enfría el sistema a 0 °C bajo una fuerte agitación. Se adiciona en un vial el $NaIO_4$ (1.4 eq.) y el $RuCl_3{\cdot}2H_2O$ (0.06 o 0.03 eq.), y se disuelve en H_2O destilada (1/6 del volumen de CH_3CN utilizado). Se enfría la solución contenida en el vial a 0 °C, y luego se adiciona esta al balón conteniendo la olefina en acetonitrilo bajo una fuerte agitación. Luego de cinco minutos se realiza el quench de la reacción agregando unas gotas de una solución acuosa 20% de $Na_2S_2O_3$. Se filtra la reacción a través de sílica y se eluye con abundante AcOEt. Se evapora el disolvente, y se obtiene el crudo de la reacción. El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash utilizando un sistema de elución adecuado.

VII.2.1.10- Procedimiento general 10: *primer paso de la Reacción de Corey-Fuchs.*

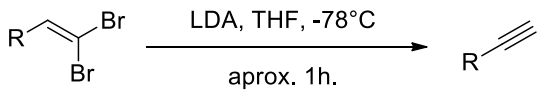
1° paso de la reacción de Corey-Fuchs



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona CBr_4 (2 eq.) y se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL/mmol de aldehído). Se enfría el sistema a 0 °C y se adiciona la PPh_3 (4.2 eq.). Se deja agitando durante 5 minutos y luego se adiciona el aldehído correspondiente (1 eq.) manteniendo la temperatura a 0 °C. La reacción se monitorea mediante TLC (dura aproximadamente 20 minutos). Una vez consumido el aldehído, se adiciona agua y se deja agitando durante 5 minutos, permitiendo que la reacción llegue a temperatura ambiente. Se transfiere el contenido del balón a un embudo de decantación, y se extrae con tres porciones pequeñas de CH_2Cl_2. La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo es generalmente un sólido amarronado, soluble en diclorometano e insoluble en AcOEt. El crudo se purifica por cromatografía en columna con sílica flash, utilizando un sistema de elución adecuado para cada caso.

VII.2.1.11- Procedimiento general 11: *segundo paso de la Reacción de Corey-Fuchs.*

2° paso de la reacción de Corey-Fuchs

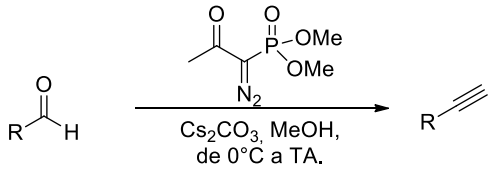


<u>Preparación de LDA</u>: En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona la diisopropilamina seca (3 eq. al realizar la reacción sobre **127** y **139**, y 4 eq. al realizar la reacción sobre **136** y **143**), se disuelve en THF anhidro (aprox 1 mL/mmol de $(i\text{-Pr})_2NH$) y se enfría el sistema a -78°C mediante baño de EtOH-$CO_{2(S)}$. Se adiciona gota a gota *n*-BuLi (3 eq. al realizar la reacción sobre **127** y **139**, y 4 eq. al realizar la reacción sobre **136** y **143**), se deja agitando 10 minutos a -78°C y luego se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente. Una vez que el

sistema alcanza la temperatura ambiente, se lo deja agitando 5 minutos antes de ponerlo a reaccionar.

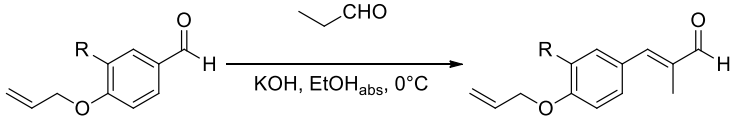
Eliminación: En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona el dihaloalqueno (1 eq.), de disuelve en THF anhidro (entre 2 y 3 mL/mmol de dihaloalqueno) y se enfría el sistema a -78 °C. Luego se adiciona gota a gota la solución de LDA previamente preparada durante aproximadamente 1 hora. La reacción se agita a -78 °C, y se monitorea mediante TLC y GC-MS. Una vez consumido el material de partida, se adiciona una solución acuosa saturada de NH_4Cl, se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente y se extrae con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna con sílica flash, utilizando un sistema de elución adecuado para cada caso.

VII.2.1.12- Procedimiento general 12: *Reacción de Seyferth-Gilbert (con la modificación de Bestamnn-Ohira).*



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona el aldehído correspondiente (1 eq.), se disuelve en MeOH anhidro (6 mL/mmol de aldehído) y se enfría el sistema a 0°C. Luego se adiciona el carbonato de cesio (1.4 eq. al realizar la reacción sobre **127**, y 2.4 eq. al realizar la reacción sobre **136**) y una solución 10% del diazo-fosfonato en acetonitrilo (1.4 eq de diazofosfonato; la solución utilizada se encuentra comercialmente disponible, pero sino si puede preparar fácilmente el diazofosfonato y usarlo puro[6]). La reacción se deja durante 10 minutos a 0 °C, y luego se lleva el sistema a temperatura ambiente. La reacción se monitorea mediante TLC. Una vez consumido el aldehído, se evapora el metanol, se adiciona una solución acuosa saturada de NaCl, y se extrae con tres porciones de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$, se filtra, y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna con sílica flash, utilizando un sistema de elución adecuado para cada reacción.

VII.2.1.13- Procedimiento general 13: *Reacción de Condensación Aldólica con propanal.*



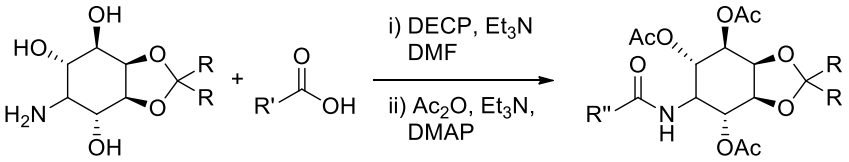
R = H (**126**)
R = OMOM (**132**)

R = H (**137**)
R = OMOM (**141**)

En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona KOH (1.01 eq.) y EtOH absoluto (0.5 mL/mmol de benzaldehído), y se enfría el sistema a 0°C. Luego se adiciona el benzaldehído correspondiente (1 eq.) y por último se adiciona una solución 2,5 M de propanal en EtOH absoluto (1.6 eq.) utilizando una bomba de jeringa, durante un período de 10 hs

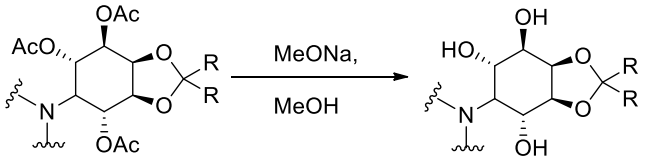
(manteniendo siempre la temperatura a 0 °C; si se puede hacer la adición incluso más lento, el rendimiento es mejor). La reacción se monitorea mediante GC-MS. Una vez consumido todo el benzaldehído sustituido, se adiciona una solución acuosa saturada de NH_4Cl, y se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente. Se transfiere la mezcla a un embudo de decantación, y se extrae con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniendo un aceite amarillo como crudo de reacción. El mismo se purifica por cromatografía en columna con sílica flash, utilizando un sistema de elución adecuado para cada caso.

VII.2.1.14- Procedimiento general 14: *reacción de amidación con DECP.*



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 1 equivalente del aminociclitol correspondiente (**29**, **81**-**83**), se disuelve en DMF ([aminociclitol] ≈ 0.14 mmol/mL), y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona consecutivamente 1.2 equivalentes del ácido carboxílico **110**, 1.4 equivalentes de DECP y la Et_3N (2.8 eq. si se parte de **29**·HCl o **81**·HCl y 1.8 eq. si se parte de las base libre **81** o **83**). Se deja el sistema durante una hora a 0 °C, y luego a temperatura ambiente hasta que se consuma el aminociclitol. Una vez finalizada la reacción de amidación, se enfría el sistema a 0 °C, y se adiciona 30 equivalentes de Et_3N, 15 equivalentes de Ac_2O y una punta de espátula de DMAP. Se mantiene la reacción a 0 °C durante 5 minutos, y luego se deja agitando el sistema a temperatura ambiente. Una vez completada la acetilación, se adiciona solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae el sistema con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con tres porciones de solución acuosa saturada de NH_4Cl, se secan con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo el purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash, utilizando un sistema de elución adecuado.

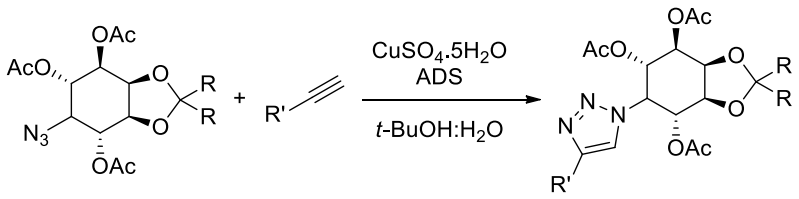
VII.2.1.15- Procedimiento general 15: *reacción de desprotección de Zemplén.*



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona el compuesto peracetilado **146** o **151**, se disuelve en MeOH seco ([**146** o **151**] ≈ 0.05 mmol/mL), y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona dos gotas de una solución 4.5 M de MeONa en MeOH, se deja el sistema durante 20 minutos a 0°C, y después se deja agitando a temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, se adiciona una punta de espátula de NH_4Cl sólido, y se deja agitando durante 5 minutos. Luego se adiciona SiO_2, se evapora el metanol, y el producto adsorbido en sílica es sembrado en una columna cromatográfica

empacada con una fase móvil adecuada. Se realiza la purificación por columna con un sistema de elución adecuado.

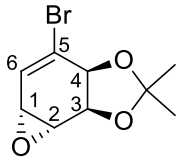
VII.2.1.16- Procedimiento general 16: *reacción de cicloadición para la síntesis de los análogos triazólicos.*



En un balón de dos bocas equipado con condensador se adiciona 1 equivalente del azidoinositol correspondiente (**105**, **109**, **152** o **150**), 1.3 equivalentes del alquino **111** y se disuelve en *t*-BuOH ([azida] ≈ 0.6 mmol/mL). Por otro lado se pesa en un vial 0.2 equivalentes de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, 0.4 equivalentes de ADS y se disuelven en H_2O (mismo volumen que de *t*-BuOH). Luego se adiciona la solución acuosa al balón que contiene la solución de azida y alquino en *t*-BuOH, y se calienta el sistema a reflujo. La reacción se monitorea mediante TLC hasta observar desaparición de la azida, y luego se adiciona AcOEt y una solución acuosa saturada de NaCl. Se reparte en un embudo de decantación, y se extrae la fase acuosa con tres porciones más de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo es purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash, utilizando un sistema de elución adecuado para cada caso en particular

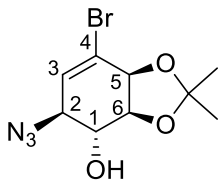
VII.2.2- Procedimientos específicos y caracterización de los compuestos.

(1R,2R,3S,4S)-5-bromo-1,2-epoxi-3,4-isopropilidendioxi-5-ciclohexeno (**3**)[7]



Se disuelven 20.48 g del acetónido **2** (84.30 mmol, 1 eq.) en 170 mL de CH_2Cl_2, y se enfría el sistema a 0 °C mediante baño de agua-hielo. Luego se agregan 24,73 g de *m*-CPBA (143.3 mmol, 1.7 eq.) en tres porciones espaciadas 20 minutos una de otra. Se deja el sistema agitando toda la noche. Una vez consumido el material de partida, se diluye el sistema con más CH_2Cl_2 y se vierte el contenido en un embudo de decantación conteniendo una solución acuosa saturada de $NaHSO_3$. Se reparte, y la capa acuosa se extrae con dos porciones más de CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavan con tres porciones de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, luego con una porción de solución acuosa saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo es purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: Primero hexanos solo, luego una solución 2% V/V de AcOEt en hexanos, seguido de una solución 5% y finalmente una solución 10%. Se obtienen 17.70 g del epóxido **3** (R = 85%; sólido blanco). Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN concordaron con los previamente reportados para este compuesto.[7] $\alpha_D^{21,0}$ = +101 (c = 1.55, MeOH). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.48 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 4.5 Hz, $J_{4\text{-}6}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 4.87 (ddd, $J_{3\text{-}4}$ = 6.7 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 1.9 Hz, $J_{1\text{-}3}$ = 1.1 Hz, 1H, H_3), 4.42 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 6.7 Hz, $J_{4\text{-}6}$ = 1.3 Hz, 1H, H_4), 3.60 (dd, $J_{1\text{-}2}$ = 3.7 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 1.9 Hz, 1H, H_2), 3.34 (ddd, $J_{1\text{-}6}$ = 4.6 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.7 Hz, $J_{1\text{-}3}$ = 1.1 Hz, 1H, H_1), 1.46 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 130.0 (C_5), 126.6 (C_6), 111.5 ($C_{isopropilideno}$), 74.2 (C_4), 72.7 (C_3), 49.6 (C_2), 48.4 (C_1), 27.6 (CH_3), 26.1 (CH_3).

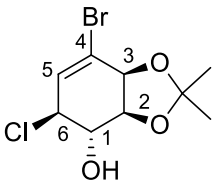
(1R,2S,5S,6S)-2-azido-4-bromo-5,6-isopropilidenedioxi-3-ciclohexen-1-ol (**4**)[8]



Se disuelve 6.008 g del epóxido **3** (24.32 mmol, 1 eq) en 175 mL de una solución THF:EtOH:H_2O (3:2:2) y se adicionan sucesivamente 4.743 g de NaN_3 (72.97 mmol, 3 eq) y 2.863 g de NH_4Cl (53.51 mmol, 2.2 eq). Se calienta el sistema a reflujo y la reacción se monitorea mediante TLC hasta consumición de material de partida (aproximadamente 2 h). Luego se adiciona agua, y el sistema se extrae con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de solución acuosa saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniendo 7 gramos de un sólido blanco como crudo de reacción. El mismo se purifica mediante cromatografía en comuna con silica flash, realizando la siguiente elución en gradient: primero una solución 10%, luego 15% y por último 20 % (% V/V de AcOEt en Hexanos). Se obtienen 6.597 g del azidoalcohol **4** como un sólido blanco (R = 94 %). PF = 115.2 - 115.6 °C. $\alpha_D^{21,0}$ = - 4 (MeOH, c = 1.74). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.12 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 1.6 Hz, 1H, H_3), 4.69 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 6.2 Hz, $J_{2\text{-}5}$ = 1.6 Hz, 1H, H_5), 4.17 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 8.6 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 6.2 Hz, 1H, H_6), 3.92 (dt, $J_{1\text{-}2}$ = 8.6 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{2\text{-}5}$ = 1.6 Hz, 1H, H_2), 3.71 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 8.6 Hz, 1H, H_1), 2.84 (sa, 1H, OH_1), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 131.0 (C_3), 120.6 (C_4), 111.4 ($C_{isopropilideno}$), 77.9 (C_5), 77.2 (C_5, señal superpuesta con el pico central del $CDCl_3$, pero evidenciado por el

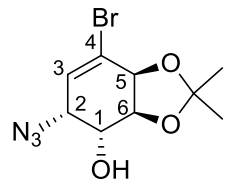
experimento de HSQC), 73.0 (C_4), 62.3 (C_2), 28.3 (CH_3), 26.0 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3446.8 (OH), 2985.8 (C-H), 2943.4 (C-H), 2879.7 (C-H), 2112.1 (N_3), 1377.2 (gem dimetilo), 1330.9 (gem dimetilo), 1251.8 (O-H), 1157.3 (C-O-C-O-C), 1084.0 (C-O-C-O-C), 1072.4 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 276 (52, $[M\text{-}Me]^+$), 274 (53, $[M\text{-}Me]^+$), 188 (2), 101 (48), 59 (35), 43 (100). HRMS: Calculado para $[C_9H_{12}BrN_3O_3Na]^+$: 311.9954; hallado: 311.9954.

(1S,2S,3S,6S)-4-bromo-6-cloro-2,3-isopropilidendioxi-4-ciclohexen-1-ol (**5**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 4.92 g del epóxido **3** (19.9 mmol, 1 eq.), se disuelven en 180 mL de THF anhidro, y se adicionan consecutivamente 4.22 g de LiCl seco (99.6 mmol, 5 eq; previamente secado en estufa a 180 °C durante dos días) y 7.6 mL de AAE (59.7 mmol, 3 eq.). El sistema se mantiene con un baño de aceite a 40 °C. La reacción se monitorea por TLC, y una vez que se empiezan a formar productos secundarios (productos de apertura del epóxido con AAE, aproximadamente a las 20 horas de reacción), se agrega agua, se pasa a un embudo de decantación y se extrae con tres porciones de Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se lavan con tres porciones de solución acuosa saturada de Na_2CO_3, luego con dos porciones de solución acuosa saturada de NaCl (o hasta verificar pH neutro), se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo obtenido es un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando sílica flash y realizando la siguiente elución en gradiente: primero una solución 2% V/V de AcOEt en hexanos, luego una 5%, después 10% y por último 20%. Se obtienen 5.13 g de la clorhidrina **5** como un aceite incoloro (% de conversión = 92%; R = 98%). Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN concordaron con los previamente descritos en la literatura para este compuesto.[9] ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.25 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 2.2 Hz, 1H, H_5), 4.69 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 6.3 Hz, $J_{3\text{-}6}$ = 1.1 Hz, 1H, H_3), 4.32 (ddd, $J_{1\text{-}6}$ = 8.41 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 2.2 Hz, $J_{3\text{-}6}$ = 1.4 Hz, 1H, H_6), 4.16 (dd, $J_{1\text{-}2}$ = 8.6 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 6.3 Hz, 1H, H_2), 3.79 (td, $J_{1\text{-}2} = J_{1\text{-}6}$ = 8.6 Hz, $J_{1\text{-}OH}$ = 2.1 Hz, 1H, H_1), 3.01 (d, $J_{1\text{-}OH}$ = 2.1 Hz, 1H, OH_1), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 132.62 (C_5), 120.01 ($C_{isopropilideno}$), 111.21 (C_4), 77.47 (C_2), 76.95 (C_3), 73.96 (C_1), 58.91 (C_6), 28.02 (CH_3), 25.84 (CH_3).

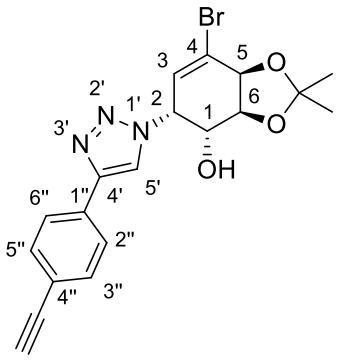
(1R,2R,5S,6S)-2-azido-4-bromo-5,6-isopropilidenedioxi-3-ciclohexen-1-ol (**6**)



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionan 4.44 g de la clorhidrina **5** (15.66 mmol, 1 eq.), 15 mL de DMF anhidra y 9.40 g de NaN_3 (156.6 mmol, 10 eq.). La reacción se mantiene a 40 °C durante toda la noche mediante un baño de aceite. Una vez consumido el material de partida, se adiciona Et_2O, se transfiere el contenido a un embudo de decantación conteniendo agua y solución saturada de NaCl, y se reparte. La fase acuosa se extrae con dos porciones

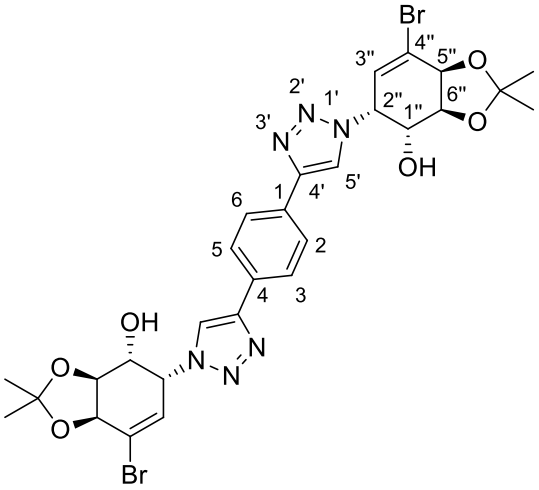
más de Et_2O. Las fases orgánicas combinadas se lavan con cuatro porciones pequeñas de solución acuosa saturada de $CuSO_4$, luego con una porción de solución saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo es purificado mediante cromatografía en columna utilizando sílica flash y realizando la siguiente elución en gradiente: primero una solución 5% V/V de AcOEt en hexanos, luego una solución 10%, y por último una solución 20%. Se obtienen 4.36 g del *cis*-azidoalcohol **6** como un sólido blanco (R = 96%). Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN concordaron con los previamente descritos en la literatura para este compuesto.[9] ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.15 (d, $J_{3\text{-}2}$ = 3.1 Hz, 1H, H_3), 4.66 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 5.3 Hz, 1H, H_5), 4.40 (t, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{5\text{-}6}$ =5.3 Hz, 1H, H_6), 4.25-4.17 (m, 2H, H_1 and H_2), 2.49 (sa, 1H, OH_1), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 126.3 (C_3), 126.4 (C_4), 110.4 ($C_{isopropilideno}$), 76.1 (C_6), 76.0 (C_5), 69.2 (C_1), 59.5 (C_2), 27.6 (CH_3), 26.0 (CH_3).

(1R,2R,5S,6S)-4-Bromo-5,6-isopropilidendioxi-2-(4'-(4''-etinilbenceno-1''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-1'-il)-ciclohexa-3-en-1-ol (**9**).



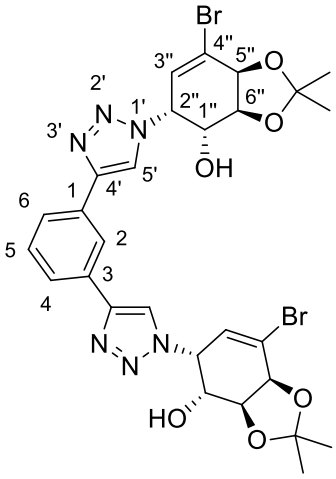
El compuesto **9** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 2 (VII.2.1.2). Se obtiene como producto un sólido blanco, con un PF de 188.7 – 189.5 °C. R (**9**) = 55%; R (**10**) = 45%. α_D^{22} = + 4.6 (c = 1.26, AcOEt). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.70 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.33 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = $J_{5''\text{-}6''}$ = 8.3 Hz, 2H, $H_{2'',6''}$), 7.24 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = $J_{5''\text{-}6''}$ = 8.4 Hz, 2H, $H_{3'',5''}$), 6.06 (t, $J_{2\text{-}3}$ = 1.8 Hz, 1H, H_3), 5.69 (d, $J_{1\text{-}OH}$ = 5.7 Hz, 1H, OH_1), 5.52 (dt, $J_{1\text{-}2}$ = 4.0 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{2\text{-}5}$ = 2.1 Hz, 1H, H_2), 4.96 (q, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}6}$ = $J_{1\text{-}OH}$ = 4.1 Hz, 1H, H_1), 4.82 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 4.8 Hz, $J_{2\text{-}5}$ = 1.8 Hz, 1H, H_5), 4.65 (t, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 4.7 Hz, 1H, H_6), 3.15 (s, 1H, CC-H), 1.49 (s, 6H, CH_3). ^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 146.3 ($C_{4'}$), 132.7 ($C_{2'',6''}$), 129.5 ($C_{4''}$), 128.1 ($C_{1''}$), 124.6 ($C_{3'',5''}$), 124.2 (C_3), 122.1 (C_4), 120.5 ($C_{5'}$), 110.8 ($C_{isopropilideno}$), 83.4 (Ar-CC-H), 78.3 (Ar-CC-H), 76.6 (C_6), 75.9 (C_5), 68.3 (C_1), 60.3 (C_2), 27.9 (CH_3), 26.6 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3400.0-3000.0 (OH), 3298.3 (CC-H), 2985.1 (CH_3), 2931.8 (CH_3), 2891.1 (CH), 1654.9 (C=C), 1234.4 (C-N), 1084.0 (C-O-C-O-C), 1057.0 (C-O-C-O-C). ESI-MS: Calculado para $[C_{19}H_{18}BrN_3O_3 + H]^+$: 416.0610; hallado: 416.0611 (Error: 0.2 ppm).

(1''R,2''R,5''S,6''S)-1,4-Bis-(1'-(4''-bromo-5'',6''-isopropilidendioxi-ciclohexa-3''-en-1''-ol-2''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-benceno (**10**).



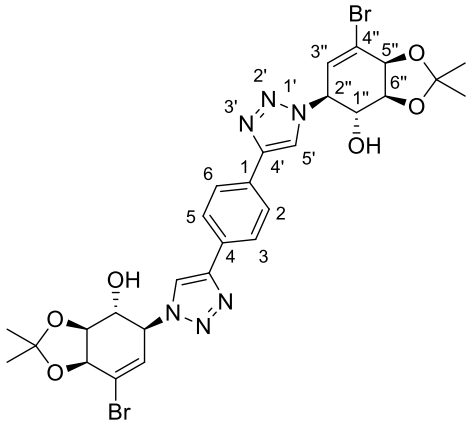
El compuesto **10** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 1 (VII.2.1.1). Se obtuvo como crudo de reacción un sólido blanco-amarillento, que fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realizó una elución en gradiente, comenzando con una solución 50% de AcOEt en Hexanos y terminando con AcOEt puro (abundante). Se obtiene el producto **10** como un sólido blanco con un 93% de rendimiento. PF = 291.2 - 292.3 °C (descompone). α_D^{22} = + 7.05 (c = 1.22, DMSO). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.85 (s, 2H, $H_{5'}$), 7.18 (s, 4H, $H_{2,3,5,6}$), 6.30 – 6.08 (m, 4H, $H_{3''}$ + $OH_{1''}$), 5.60 (sa, 2H, $H_{1''}$), 5.17 (sa, 2H, $H_{2''}$), 4.85 (d, $J_{5''\text{-}6''}$ = 4.3 Hz, 2H, $H_{5''}$), 4.72 (t, $J_{1''\text{-}6''}$ = $J_{5''\text{-}6''}$ = 4.3 Hz, 2H, $H_{6''}$), 1.52 (s, 12H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 146.3 ($C_{4'}$), 129.1 (C_1), 128.7 ($C_{4''}$), 125.3 ($C_{2,3,5,6}$), 123.97 ($C_{3''}$), 120.9 ($C_{5'}$), 110.8 ($C_{isopropilideno}$), 77.4 ($C_{6''}$), 75.8 ($C_{5''}$), 68.3 ($C_{2''}$), 60.5 ($C_{1''}$), 27.9 (CH_3), 26.7 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3600.0-3000.0 (OH), 2985.8 (CH_3), 2935.7 (CH_3), 2900.9 (CH), 1654.9 (C=C), 1230.6 (C-N), 1080.1 (C-O-C-O-C), 1057.0 (C-O-C-O-C). ESI-MS: Calculado para $[C_{28}H_{30}Br_2N_6O_6 + H]^+$: 705.0672; hallado: 705.0667 (Error: -0.7 ppm).

(1''R,2''R,5''S,6''S)-1,3-Bis-(1'-(4''-bromo-5'',6''-isopropilidendioxi-ciclohexa-3''-en-1''-ol-2''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-benceno (**11**).



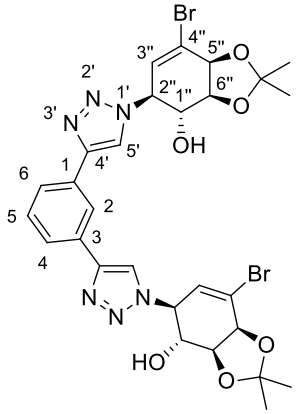
El compuesto **11** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 1 (VII.2.1.1). Se obtuvo como crudo de reacción un sólido blanco-amarillento, que fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realizó una elución en gradiente, comenzando con una solución 50 % (V/V de AcOEt en Hexanos) y terminando con AcOEt puro (abundante). Se obtiene el producto **11** como un sólido blanco con un 91% de rendimiento. PF = 269.3 - 270.1 °C (descompone). α_D^{22} = + 22.2 (c = 1.70, DMSO). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.90 (s, 2H, $H_{5'}$), 7.42 (s, 1H, H_2), 7.20 (d, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 7.7 Hz, 2H, $H_{4,6}$), 7.07 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 7.7 Hz, 1H, H_5), 6.20 (d, $J_{1''\text{-}OH}$ = 6.7 Hz, 2H, $OH_{1''}$), 6.16 (sa, 2H, $H_{3''}$), 5.58 (s, 2H, $H_{2''}$), 5.17 (sa, 2H, $H_{1''}$), 4.88 (dd, $J_{5''\text{-}6''}$ = 4.7 Hz, $J_{2''\text{-}5''}$ = 2.0 Hz, 2H, $H_{5''}$), 4.70 (t, $J_{1''\text{-}6''}$ = $J_{5''\text{-}6''}$ = 4.3 Hz, 2H, $H_{6''}$), 1.52 (s, 12H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 146.2 ($C_{4'}$), 129.6 ($C_{1,3}$), 129.3 (C_5), 128.6 ($C_{4''}$), 124.5 ($C4_{,5}$), 124.1 ($C_{3''}$), 121.4 (C_2), 120.7 ($C_{5'}$), 110.7 ($C_{isopropilideno}$), 77.4 ($C_{6''}$), 75.7 ($C_{5''}$), 68.1 ($C_{1''}$), 60.4 ($C_{2''}$), 27.9 (CH_3), 26.7 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3147.8 (OH), 2982.0 (CH_3), 2931.8 (CH_3), 2897.1 (CH), 1647.2 (C=C), 1238.3 (C-N), 1084.0 (C-O-C-O-C), 1057.0 (C-O-C-O-C). ESI-MS: Calculado para $[C_{28}H_{30}Br_2N_6O_6 + H]^+$: 705.0672; hallado: 705.0667 (Error: -0.7 ppm).

(1''R,2''S,5''S,6''S)-1,4-Bis-(1'-(4''-bromo-5'',6''-isopropilidendioxi-ciclohexa-3''-en-1''-ol-2''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-benceno (**12**).



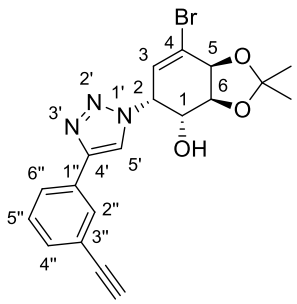
El compuesto **12** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 1 (VII.2.1.1). Se obtuvo como crudo de reacción un sólido blanco, que fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realizó una elución en gradiente, comenzando con una solución 60% de AcOEt en Hexanos y terminando con AcOEt puro (abundante). Se obtiene el producto **12** como un sólido blanco con un 72% de rendimiento. PF = 278.9 - 279.3 °C (descompone). α_D^{22} = - 3.3 (c = 1.22, DMSO). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.36 (s, 2H, $H_{5'}$), 7.69 (s, 4H, $H_{2,3,5,6}$), 6.14 (d, $J_{2''-3''}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{3''}$), 5.56 (d, $J_{1''-OH}$ = 6.0 Hz, 2H, $OH_{1''}$), 4.91 (d, $J_{1''-2''}$ = 8.7 Hz, 2H, $H_{2''}$), 4.57 (d, $J_{5''-6''}$ = 6.3 Hz, 2H, $H_{5''}$), 4.06 (dd, $J_{1''-6''}$ = 8.6 Hz, $J_{5''-6''}$ = 6.3 Hz, 2H, $H_{6''}$), 3.61 (td, $J_{1''-2''}$ = $J_{1''-6''}$ = 8.6 Hz, $J_{1''-OH}$ = 5.9 Hz, 2H, $H_{1''}$), 1.20 (s, 6H, CH_3), 1.10 (s, 6H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO) δ (ppm): 146.1 ($C_{4'}$), 131.2 ($C_{3''}$), 130.34 ($C_{1,4}$), 125.9 ($C_{2,3,5,6}$), 122.00 ($C_{5'}$), 120.8 ($C_{4''}$), 110.0 ($C_{isopropilideno}$), 77.9 ($C_{6''}$), 77.0 ($C_{5''}$), 71.1 ($C_{1''}$), 63.0 ($C_{2''}$), 28.1 (CH_3), 26.1 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3483.4 (OH), 2982.0 (CH_3), 2927.9 (CH_3), 2877.8 (CH), 1654.9 (C=C), 1253.7 (C-N), 1219.0 (C-O-C-O-C), 1076.3 (C-O-C-O-C). ESI-MS: Calculado para $[C_{28}H_{30}Br_2N_6O_6 + H]^+$: 705.0672; hallado: 705.0667 (Error: -0.7 ppm).

(1''R,2''S,5''S,6''S)-1,3-Bis-(1'-(4''-bromo-5'',6''-isopropilidendioxi-ciclohexa-3''-en-1''-ol-2''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-benceno (**13**).



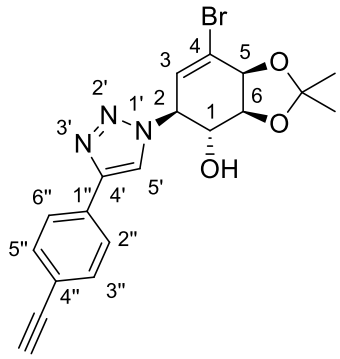
El compuesto **13** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 1 (VII.2.1.1). Se obtuvo como crudo de reacción un sólido blanco, que fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realizó una elución en gradiente, comenzando con una solución 50% de AcOEt en Hexanos y terminando con AcOEt puro (abundante). Se obtiene el producto **13** como un sólido blanco con un 90% de rendimiento. PF = 179.3 - 190.3 °C (descompone). α_D^{22} = - 8.2 (c = 1.20, DMSO). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.75 (s, 2H, $H_{5'}$), 7.37 (dd, J_{4-5} = J_{5-6} = 7.8 Hz, J_{2-4} = J_{2-6} = 1.4 Hz, 2H, $H_{4,6}$), 7.22 (t, J_{2-4} = J_{2-6} = 1.4 Hz, 1H, H_2), 7.13 (t, , J_{4-5} = J_{5-6} = 7.8 Hz, 1H, H_5), 6.46 (d, , $J_{1''-OH}$ = 3.1 Hz, 2H, $OH_{1''}$), 6.29 (d, $J_{2''-3''}$ = 1.8 Hz, 2H, $H_{3''}$), 4.89 (ddd, $J_{1''-2'}$ = 5.7 Hz, $J_{2''-5''}$ = 3.3 Hz, $J_{2''-3''}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{2''}$), 4.87 – 4.82 (m, 2H, $H_{5''}$), 4.48 – 4.35 (m, 4H, $H_{1'',6''}$), 1.74 (s, 6H, CH_3), 1.51 (s, 6H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 145.9 ($C_{4'}$), 129.7 ($C_{3''}$), 129.5 (C_5), 129.4 ($C_{1,3}$), 124.7 ($C_{4,6}$), 121.9 (C_2), 121.7 ($C_{4''}$), 121.0 ($C_{5'}$), 111.6 ($C_{isopropilideno}$), 77.9 ($C_{6''}$), 77.7 ($C_{5''}$), 72.6 ($C_{1''}$), 64.8 ($C_{2''}$), 28.5 (CH_3), 26.6 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3600.0-3000.0 (OH), 2989.7 (CH_3), 2935.7 (CH_3), 2877.8 (CH), 1654.9 (C=C), 1242.2 (C-N), 1219.0 (C-O-C-O-C), 1080.1 (C-O-C-O-C). ESI-MS: Calculado para $[C_{28}H_{30}Br_2N_6O_6 + H]^+$: 705.0672; hallado: 705.0667 (Error: -0.7 ppm).

(1R,2R,5S,6S)-4-Bromo-5,6-isopropilidendioxi-2-(4'-(3''-etinilbenceno-1''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-1'-il)-ciclohexa-3-en-1-ol (**14**).



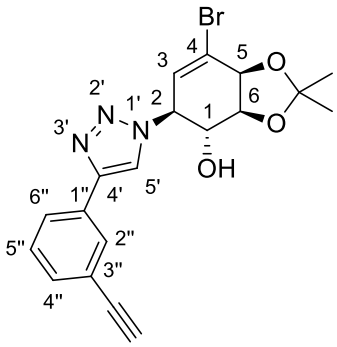
El compuesto **14** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 2 (VII.2.1.2). Sólido blanco con un PF de 178.7 – 188.6 °C. R (**14**) = 58%; R (**11**) = 34%. α_D^{22} = - 1.9 (c = 1.47, AcOEt). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.78 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.52 – 7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.38 (dt, *J* = 6.5, 1.5, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.28 – 7.21 (m, 1H, H_{arom}), 6.09 (t, $J_{2\text{-}3}$ = 1.6 Hz, 1H, H_3), 5.52 (dt, $J_{1\text{-}2}$ = 3.8 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{2\text{-}5}$ = 2.0 Hz, 1H, H_2), 5.04 (sa, 1H, OH_1), 4.91 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 3.7 Hz, 1H, H_1), 4.82 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 4.9 Hz, $J_{2\text{-}5}$ = 1.8 Hz, 1H, H_5), 4.63 (t, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 4.6 Hz, 1H, H_6), 3.09 (s, 1H, CC-H), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 146.4 ($C_{4'}$), 132.2 (C_{arom}), 129.6 ($C_{1''}$), 129.0 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 127.8 (C_4), 125.3 (C_{arom}), 124.4 (C_3), 122.9 ($C_{3''}$), 120.6 ($C_{5'}$), 110.8 ($C_{isopropilideno}$), 83.3 (Ar-CC-H), 77.4 (Ar-CC-H), 76.6 (C_6), 76.0 (C_5), 68.5 (C_1), 60.1 (C_2), 27.9 (CH_3), 26.6 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3400.0-3000.0 (OH), 3282.8 (CC-H), 2982.0 (CH_3), 2935.7 (CH_3), 2893.2 (CH), 1651.1 (C=C), 1234.4 (C-N), 1084.0 (C-O-C-O-C), 1060.9 (C-O-C-O-C). ESI-MS: Calculado para $[C_{19}H_{18}BrN_3O_3 + H]^+$: 416.0610; hallado: 416.0611 (Error: 0.2 ppm).

(1R,2S,5S,6S)-4-Bromo-5,6-isopropilidendioxi-2-(4'-(4''-etinilbenceno-1''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-1'-il)-ciclohexa-3-en-1-ol (**15**).



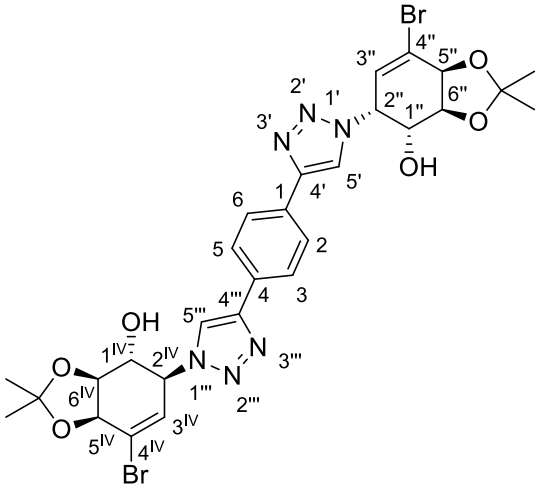
El compuesto **15** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 2 (VII.2.1.2). Se obtiene como producto un sólido blanco: PF = 219.5 – 220.4 °C. R (**15**) = 52%; R (**12**) =31%. α_D^{22} = + 3.2 (c = 1.44, AcOEt). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.79 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.54 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = $J_{5''\text{-}6''}$ = 8.2 Hz, 2H, $H_{2'',6''}$), 7.44 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = $J_{5''\text{-}6''}$ = 8.2 Hz, 2H, $H_{3'',5''}$), 6.33 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 1.9 Hz, 1H, H_3), 4.95 (dt, $J_{1\text{-}2}$ = 8.6 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{2\text{-}5}$ = 1.7 Hz, 1H, H_2), 4.83 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 6.0 Hz, 1H, H_5), 4.52 (sa, 1H, OH_1), 4.36 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 8.6 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 6.2 Hz, 1H, H_6), 4.24 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 8.4 Hz, 1H, H_1), 3.14 (s, 1H, CC-H), 1.63 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 146.6 ($C_{4'}$), 132.7 ($C_{3'',5''}$), 130.2 (C_3), 129.2 ($C_{1''}$), 125.3 ($C_{2'',6''}$), 122.3 (C_4), 122.1 ($C_{4''}$), 120.6 (C_5), 111.6 ($C_{isopropilideno}$), 83.5 (Ar-CC-H), 78.3 (Ar-CC-H), 77.9 (C_6), 77.3 (C_5), 72.1 (C_1), 63.6 (C_2), 28.3 (CH_3), 26.3 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3483.4 (OH), 3298.3 (CC-H), 2993.5 (CH_3), 2931.8 (CH_3), 2881.7 (CH), 1654.9 (C=C), 1253.7 (C-N), 1219.0 (C-O-C-O-C), 1076.3 (C-O-C-O-C). ESI-MS: Calculado para $[C_{19}H_{18}BrN_3O_3 + H]^+$: 416.0610; hallado: 416.0611 (Error: 0.2 ppm).

(1R,2S,5S,6S)-4-Bromo-5,6-isopropilidendioxi-2-(4'-(3''-etinilbenceno-1''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-1'-il)-ciclohexa-3-en-1-ol (**16**).



El compuesto **16** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 2 (VII.2.1.2). Se obtiene como producto de la reacción un sólido blanco: PF = 208.6 – 211.8 °C. R (**16**) = 60%; R (**13**) = 33%. α_D^{22} = - 9.1 (c = 1.24, AcOEt). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.72 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.57 (t, $J_{2''\text{-}4''}$ = $J_{2''\text{-}6''}$ = 1.6 Hz, 1H, $H_{2''}$), 7.51 (dt, $J_{4''\text{-}5''}$ = 7.7 Hz, $J_{2''\text{-}4''}$ = $J_{4''\text{-}6''}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{4''}$), 7.33 (dt, $J_{5''\text{-}6''}$ = 7.8 Hz, $J_{2''\text{-}6''}$ = $J_{4''\text{-}6''}$ = 1.3 Hz, 1H, $H_{6''}$), 7.22 – 7.17 (m, 1H, $H_{5''}$), 6.26 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 2.2 Hz, 1H, H_3), 4.88 (dt, $J_{1\text{-}2}$ = 8.4 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{2\text{-}5}$ = 1.7 Hz, 1H, H_2), 4.75 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 6.1 Hz, $J_{2\text{-}5}$ = 1.1 Hz, 1H, H_5), 4.56 (d, $J_{1\text{-}OH}$ = 4.0 Hz, 1H, OH_1), 4.30 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 8.6 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 6.1 Hz, 1H, H_6), 4.19 (td, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{1\text{-}2}$ = 8.6 Hz, $J_{1\text{-}OH}$ = 4.3 Hz, 1H, H_1), 3.02 (s, 1H, CC-H), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 146.4 ($C_{4'}$), 132.1 ($C_{6''}$), 130.0 ($C_{1''}$), 129.3 (C_3), 129.1 ($C_{5''}$ o $C_{2''}$), 129.0 ($C_{5''}$ o $C_{2''}$), 125.8 ($C_{4''}$), 122.9 ($C_{3''}$), 122.3 (C_4), 120.6 ($C_{5'}$), 111.6 ($C_{isopropilideno}$), 83.3 (Ar-CC-H), 77.9 (C_6), 77.3 (Ar-CC-H), 77.2 (C_5, coincide con el pico central del $CDCl_3$, pero está confirmado por HSQC), 72.1 (C_1), 63.7 (C_2), 28.3 (CH_3), 26.3 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3468.0 (OH), 3279.0 (CC-H), 2985.8 (CH_3), 2931.8 (CH_3), 2885.5 (CH), 1654.9 (C=C), 1219.0 (C-N), 1072.4 (C-O-C-O-C), 1045.4 (C-O-C-O-C). ESI-MS: Calculado para $[C_{19}H_{18}BrN_3O_3 + H]^+$: 416.0610; hallado: 416.0611 (Error: 0.2 ppm).

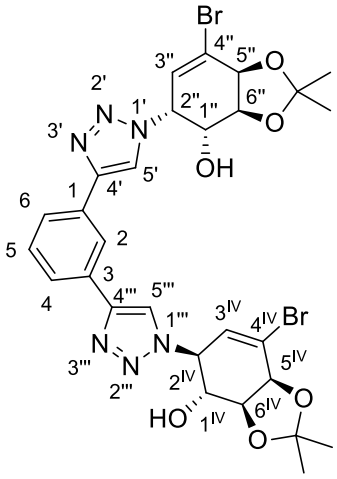
(1''R,1^{IV}R,2''R,2^{IV}S,5''S,5^{IV}S,6''S, 6^{IV}S)-1-(1'-(4''-bromo-5'',6''-isopropilidendioxi-ciclohexa-3''-en-1''-ol-2''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-4-(1'''-(4^{IV}-bromo-5^{IV},6^{IV}-isopropilidendioxi-ciclohexa-3^{IV}-en-1^{IV}-ol-2^{IV}-il)-1'''-H-[1''',2''',3''']-triazol-4'''-il)-benceno (**17**).



El compuesto **17** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 3 (VII.2.1.3). Se obtiene como producto de la reacción un sólido blanco: PF = 295.2 – 295.4 °C. R (**17**) = 63%. α_D^{22} = - 9.5 (c = 0.95, DMSO). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.67 (s, 1H, $H_{5'''}$), 8.59 (s, 1H, $H_{5'}$), 8.02 – 7.91 (m, 4H, $H_{2,3,5,6}$), 6.46 – 6.39 (m, 2H, $H_{3'',3IV}$), 5.86 (d, $J_{1''\text{-}OH}$ = 5.5 Hz, 1H, $OH_{1''}$), 5.75 (d, $J_{1IV\text{-}OH}$ = 6.0 Hz, 1H, OH_{1IV}), 5.44 (t, $J_{1''\text{-}2''}$ = $J_{2''\text{-}3''}$ = 4.1 Hz, 1H, $H_{2''}$), 5.18 (dt, $J_{1IV\text{-}2IV}$ = 8.9 Hz, $J_{2IV\text{-}3IV}$ = $J_{2IV\text{-}5IV}$ = 1.8 Hz, 1H, H_{2IV}), 4.84 (d, $J_{5IV\text{-}6IV}$ = 6.2 Hz, 1H, H_{5IV}), 4.73 (dd, $J_{5''\text{-}6''}$ = 5.3 Hz, $J_{2''\text{-}5''}$ = 1.3 Hz, 1H, $H_{5''}$), 4.42 (t, $J_{1''\text{-}6''}$ = $J_{5''\text{-}6''}$ = 5.1 Hz, 1H, $H_{6''}$), 4.37 – 4.25 (m, 2H, $H_{1'',6IV}$), 3.88 (td, $J_{1IV\text{-}2IV}$ = $J_{1IV\text{-}6IV}$ = 8.6 Hz, $J_{1IV\text{-}OH}$ = 6.0 Hz, 1H, H_{1IV}), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 145.9 ($C_{4',4'''}$), 131.1 ($C_{3''}$ o C_{3IV}), 130.2 (C_1 o C_4), 130.1 (C_1 o C_4), 126.3 ($C_{3''}$ o C_{3IV}), 125.6 (C_2 o C_3), 125.5 (C_2 o C_3), 125.0 ($C_{4''}$), 122.0 ($C_{5'''}$), 121.6 ($C_{5'}$), 120.5 (C_{4IV}), 109.6 ($C_{isopropilideno}$), 109.4 ($C_{isopropilideno}$), 77.7 (C_{6IV}), 76.8 (C_{5IV}), 76.4 ($C_{6''}$), 75.6 ($C_{5''}$), 70.8 (C_{1IV}), 67.8 ($C_{1''}$), 62.7 (C_{2IV}), 59.2 ($C_{2''}$), 27.8 (CH_3), 27.5 (CH_3), 26.1 (CH_3), 25.8 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3550.0-3200.0 (OH), 2993.5 (CH_3), 2924.1 (CH_3), 2873.9 (CH), 1222.9 (C-N), 1080.1 (C-O-

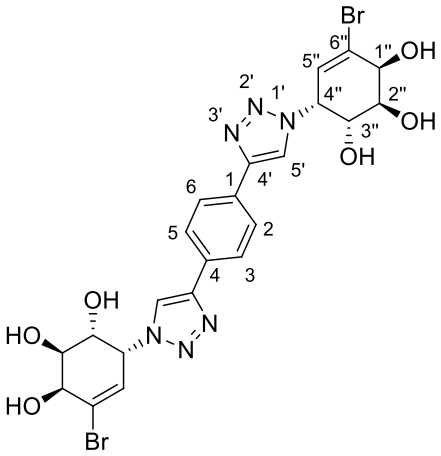
C-O-C), 1057.0 (C-O-C-O-C). ESI-MS: Calculado para $[C_{28}H_{30}Br_2N_6O_6 + H]^+$: 705.0672; hallado: 705.0667 (Error: -0.7 ppm).

(1''R,1^{IV}R,2''R,2^{IV}S,5''S,5^{IV}S,6''S, 6^{IV}S)-1-(1'-(4''-bromo-5'',6''-isopropilidendioxi-ciclohexa-3''-en-1''-ol-2''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-3-(1'''-(4^{IV}-bromo-5^{IV},6^{IV}-isopropilidendioxi-ciclohexa-3^{IV}-en-1^{IV}-ol-2^{IV}-il)-1'''-H-[1''',2''',3''']-triazol-4'''-il)-benceno (**18**).



El compuesto **18** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 3 (VII.2.1.3). Se obtiene como producto de la reacción un sólido blanco: PF = 176.1 – 177.8 °C (descompone). R (**18**) = 86%. α_D^{22} = - 1.4 (c = 1.40, DMSO). ^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-*d*$_4$) δ (ppm): 8.44 (s, 2H, H$_{5',5'''}$), 8.25 (sa, 1H, H$_2$), 7.84 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 8.0 Hz, 2H, H$_{4,6}$), 7.53 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 7.7 Hz, 1H, H$_5$), 6.48 (d, $J_{2IV\text{-}3IV}$ = 2.2 Hz, 1H, H$_{3IV}$), 6.43 (dd, $J_{2''\text{-}3''}$ = 2.7 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H$_{3''}$), 5.63 (ddd, $J_{1''\text{-}2''}$ = 3.2 Hz, $J_{2''\text{-}3''}$ = $J_{2''\text{-}5''}$ = 2.8 Hz, 1H, H$_{2''}$), 5.23 (da, $J_{1IV\text{-}2IV}$ = 8.7 Hz, 1H, H$_{2IV}$), 4.96 (dd, $J_{5IV\text{-}6IV}$ = 6.3 Hz, $J_{2IV\text{-}5IV}$ = 1.4 Hz, 1H, H$_{5IV}$), 4.76 (dd, $J_{5''\text{-}6''}$ = 5.1 Hz, $J_{2''\text{-}5''}$ = 1.8 Hz, 1H, H$_{5''}$), 4.52 (t, $J_{1''\text{-}6''}$ = $J_{5''\text{-}6''}$ = 4.8 Hz, 1H, H$_{6''}$), 4.50 – 4.45 (m, 1H, H$_{1''}$), 4.44 (dd, $J_{1IV\text{-}6IV}$ = 8.5 Hz, $J_{5IV\text{-}6IV}$ = 6.3 Hz, 1H, H$_{6IV}$), 4.07 (t, $J_{1IV\text{-}2IV}$ = $J_{1IV\text{-}6IV}$ = 8.7 Hz, 1H, H$_{1IV}$), 1.62 (s, 3H, CH$_3$), 1.55 (s, 3H, CH$_3$), 1.52 (s, 3H, CH$_3$), 1.51 (s, 3H, CH$_3$). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOH-*d*$_4$) δ (ppm): 148.3 (C$_{4'}$ o C$_{4'''}$), 148.2 (C$_{4'}$ o C$_{4'''}$), 132.4 (C$_1$ o C$_3$), 132.2 (C$_{3IV}$), 131.3 (C$_1$ o C$_3$), 130.6 (C$_5$), 127.5 (C$_{4''}$), 126.8 (C$_{3''}$), 126.3 (C$_4$ o C$_6$), 126.3 (C$_4$ o C$_6$), 123.9 (C$_2$), 123.1 (C$_{4IV}$), 122.8 (C$_{5'}$ o C$_{5'''}$), 122.7 (C$_{5'}$ o C$_{5'''}$), 111.9 (C$_{isopropilideno}$), 111.6 (C$_{isopropilideno}$), 79.4 (C$_{6IV}$), 78.6 (C$_{5IV}$), 78.1 (C$_{6''}$), 77.4 (C$_{5''}$), 72.8 (C$_{1IV}$), 69.7 (C$_{1''}$), 64.6 (C$_{2IV}$), 61.1 (C$_{2''}$), 28.4 (CH$_3$), 28.0 (CH$_3$), 26.6 (CH$_3$), 26.1 (CH$_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3600.0-3000.0 (OH), 2985.8 (CH$_3$), 2935.7 (CH$_3$), 1651.1 (C=C), 1222.9 (C-N), 1076.3 (C-O-C-O-C), 1053.0 (C-O-C-O-C). ESI-MS: Calculado para $[C_{28}H_{30}Br_2N_6O_6 + H]^+$: 705.0672; hallado: 705.0667 (Error: -0.7 ppm).

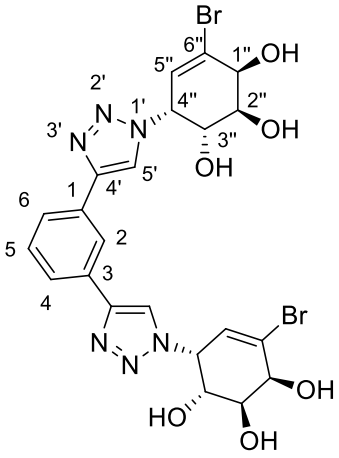
(1''S,2''S,3''R,4''R)-1,4-Bis-(1'-(6''-bromo-ciclohexa-5''-en-1'',2'',3''-triol-4''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-benceno (**19**).



El compuesto **19** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 4 (VII.2.1.4). Se obtiene como crudo de reacción un sólido amarronado, que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con AcOEt puro, seguido de una solución 10% V/V de MeOH en AcOEt y se termina con una solución 20%. Se obtiene el producto **19** como un sólido blanco con un 46% de rendimiento. PF = 277.4 – 278.4 °C (descompone). α_D^{22} = - 74.6 (c = 2.27, DMSO). ^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-*d*$_4$) δ (ppm): 8.34 (s, 1H, H$_{5'}$), 7.92 (s, 2H, H$_{2,3,5,6}$), 6.28 (dt, $J_{4''\text{-}5''}$ = 3.2 Hz, $J_{1''\text{-}5''}$ = $J_{3''\text{-}5''}$ = 1.2 Hz, 1H, H$_{5''}$), 5.66 – 5.57 (m, 1H, H$_{4''}$), 4.45 (dt, $J_{1''\text{-}2''}$ = 3.7 Hz, $J_{1''\text{-}4''}$ = $J_{1''\text{-}5''}$ = 1.7 Hz, 1H, H$_{1''}$), 4.29 (dd, $J_{2''\text{-}3''}$ = 6.3 Hz, $J_{3''\text{-}4''}$ = 4.2 Hz, 1H, H$_{3''}$), 4.18 (dd, $J_{2''\text{-}3''}$ = 6.7 Hz, $J_{1''\text{-}2''}$ = 3.9 Hz, 1H, H$_{2''}$). ^{13}C RMN (75 MHz,

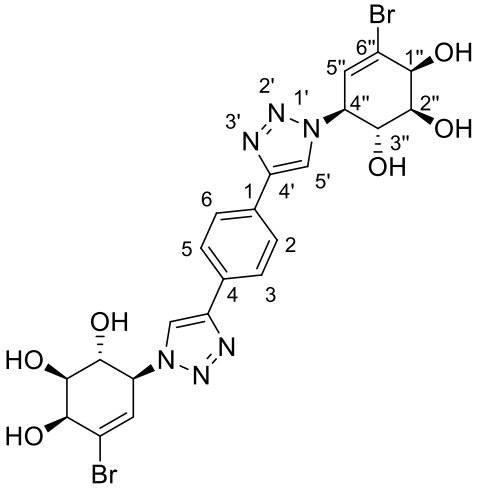
MeOH-d_4) δ (ppm): 148.1 ($C_{4'}$), 131.7 ($C_{1,4}$), 131.3 ($C_{6''}$), 127.2 ($C_{2,3,5,6}$), 126.7 ($C_{5''}$), 123.2 ($C_{5'}$), 72.4 ($C_{2''}$), 71.0 ($C_{1''}$ o $C_{3''}$), 70.9 ($C_{1''}$ o $C_{3''}$), 61.7 ($C_{4''}$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3550.0-3000.0 (OH), 2920.2 (CH), 1654.9 (C=C), 1181.7 (C-N), 1103.3 (C-N). ESI-MS: Calculado para $[C_{22}H_{22}Br_2N_6O_6 + H]^+$: 625.0046; hallado: 625.0046 (Error: 0.0 ppm).

(1''S,2''S,3''R,4''R)-1,3-Bis-(1'-(6''-bromo-ciclohexa-5''-en-1'',2'',3''-triol-4''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-benceno (**20**).



El compuesto **20** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 4 (VII.2.1.4). Se obtiene como crudo de reacción un sólido marrón, que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con una solución AcOEt:Hexanos 80:20, siguiendo con AcOEt puro, luego una solución AcOEt:MeOH 90:10 y se termina con AcOEt:MeOH 80:20. Se obtiene el producto **20** como un sólido blanco con un 70% de rendimiento. PF = 133.5 – 134.8 °C. α_D^{22} = - 56.3 (c = 1.40, DMSO). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.60 (s, 2H, $H_{5'}$), 8.41 (t, $J_{2\text{-}4}$ = $J_{2\text{-}6}$ = 1.6 Hz, 1H, H_2), 7.89 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 7.8 Hz, $J_{2\text{-}4}$ = $J_{2\text{-}6}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{4,6}$), 7.50 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 7.8 Hz, 1H, H_5), 6.24 (dt, $J_{4''\text{-}5''}$ = 2.7 Hz, $J_{1''\text{-}5''}$ = $J_{3''\text{-}5''}$ = 1.1 Hz, 2H, $H_{5''}$), 5.60 (sa, 2H, $OH_{3''}$), 5.52 (q, $J_{3''\text{-}4''}$ = $J_{4''\text{-}5''}$ = $J_{1''\text{-}4''}$ = 2.8 Hz, 2H, $H_{4''}$), 5.42 (sa, 4H, $OH_{1'',2''}$), 4.27 (sa, 2H, $H_{1''}$), 4.13 (sa, 2H, $H_{3''}$), 4.07 – 3.91 (m, 2H, $H_{2''}$). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 155.3 ($C_{4'}$), 140.9 ($C_{1,3}$), 139.8 ($C_{6''}$), 138.8 (C_5), 135.0 ($C_{5''}$), 133.6 ($C_{4,6}$), 131.6 ($C_{5'}$), 131.5 (C_2), 80.6 ($C_{2''}$), 79.31 ($C_{3''}$), 78.2 ($C_{1''}$), 69.2 ($C_{4''}$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3600.0-3000.0 (OH), 2920.2 (CH), 2854.7 (CH), 1654.9 (C=C), 1103.3 (C-N), 1084.0 (C-N). ESI-MS: Calculado para $[C_{22}H_{22}Br_2N_6O_6 + H]^+$: 625.0046; hallado: 625.0046 (Error: 0.0 ppm).

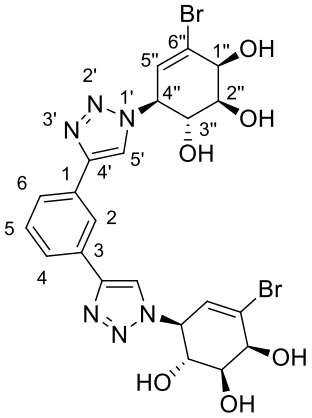
(1''S,2''S,3''R,4''S)-1,4-Bis-(1'-(6''-bromo-ciclohexa-5''-en-1'',2'',3''-triol-4''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-benceno (**21**).



(<u>Este procedimiento se utiliza únicamente para la síntesis del compuesto **21**</u>). En un balón de dos bocas, equipado con condensador, se adiciona **12** (95 mg, 0.13 mmol) y se disuelve en 9 mL de MeOH. Luego se adiciona 0.9 mL de H_2O y una punta de espátula de *p*-TsOH recristalizado.[3] Se lleva el sistema a reflujo, y la reacción es monitoreada mediante TLC. Una vez consumido el material de partida, se deja que la reacción alcance temperatura ambiente, y se deja decantar el sólido en el balón. Con una pipeta se remueve el líquido sobrenadante, y el sólido es enjuagado con tres porciones de una solución AcOEt:MeOH 3:7 V/V (en cada lavado se agita, y se repite el procedimiento de decantación y remoción del líquido sobrenadante). Luego el sólido se seca a vacío, y se obtienen 80 mg del compuesto **21** como un sólido blanco con un PF de 286.0 – 286.8 °C (descompone). R (**21**) = 94%. α_D^{22} = + 10.6 (c = 1.53, DMSO). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.58 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.96 (s, 2H, $H_{2,3,5,6}$), 6.17 (d, $J_{4''\text{-}5''}$ = 2.5 Hz, 1H, $H_{5''}$), 5.05

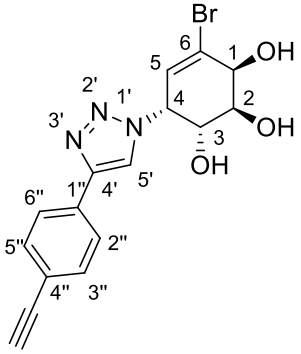
(dd, $J_{3''-4''}$ = 8.4 Hz, $J_{4''-5''}$ = 2.3 Hz, 1H, $H_{4''}$), 4.20 (d, $J_{1''-2''}$ = 4.0 Hz, 1H, $H_{1''}$), 3.99 (dd, $J_{2''-3''}$ = 10.1 Hz, $J_{3''-4''}$ = 8.4 Hz, 1H, $H_{3''}$), 3.67 (dd, $J_{2''-3''}$ = 10.1 Hz, $J_{1''-2''}$ = 4.1 Hz, 1H, $H_{2''}$). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 145.8 ($C_{4'}$), 130.13 ($C_{5''}$), 128.5 ($C_{1,4}$), 126.4 ($C_{6''}$), 125.6 ($C_{2,3,5,6}$), 121.4 ($C_{5'}$), 73.0 ($C_{1''}$), 71.4 ($C_{2''}$), 69.3 ($C_{3''}$), 64.6 ($C_{4''}$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3500.0-3000.0 (OH), 2920.2 (CH), 2854.7 (CH), 1654.9 (C=C), 1103.3 (C-N), 1080.1 (C-N). ESI-MS: Calculado para $[C_{22}H_{22}Br_2N_6O_6 + H]^+$: 625.0046; hallado: 625.0048 (Error: 0.3 ppm)

(1''S,2''S,3''R,4''S)-1,3-Bis-(1'-(6''-bromo-ciclohexa-5''-en-1'',2'',3''-triol-4''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-benceno (**22**).



El compuesto **22** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 4 (VII.2.1.4). Se obtiene como crudo de reacción un sólido marrón, que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con AcOEt puro, seguido de una solución 10% V/V de MeOH en AcOEt y se termina con una solución 20%. Se obtiene el producto **22** como un sólido blanco con un 100% de rendimiento. PF = 70.1 – 75.7 °C (descompone). α_D^{22} = - 24.7 (c = 1.17, MeOH). ^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 8.42 (s, 2H, $H_{5'}$), 8.23 (t, J_{2-4} = J_{2-6} = 1.7 Hz, 1H, H_2), 7.79 (dd, J_{4-5} = J_{5-6} = 7.7 Hz, J_{2-4} = J_{2-6} = 1.7 Hz, 2H, $H_{4,6}$), 7.48 (t, J_{4-5} = J_{5-6} = 7.8 Hz, 1H, H_5), 6.23 (d, $J_{4''-5''}$ = 2.5 Hz, 2H, $H_{5''}$), 5.19 (ddd, $J_{3''-4''}$ = 8.5 Hz, $J_{4''-5''}$ = 2.5 Hz, $J_{1''-4''}$ = 0.8 Hz, 2H, $H_{4''}$), 4.40 (d, $J_{1''-2''}$ = 4.0 Hz, 2H, $H_{1''}$), 4.15 (dd, $J_{2''-3''}$ = 10.3 Hz, $J_{3''-4''}$ = 8.5 Hz, 2H, $H_{3''}$), 3.81 (dd, $J_{2''-3''}$ = 10.3 Hz, $J_{1''-2''}$ = 4.2 Hz, 2H, $H_{2''}$). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 148.5 ($C_{4'}$), 132.4 ($C_{1,3}$), 130.7 (C_5), 129.5 ($C_{5''}$), 127.6 ($C_{6''}$), 126.4 ($C_{4,6}$), 123.9 (C_2), 122.2 ($C_{5'}$), 74.6 ($C_{1''}$), 72.95 ($C_{2''}$), 71.3 ($C_{3''}$), 66.5 ($C_{4''}$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3600.0-3000.0 (OH), 2920.2 (CH), 1658.8 (C=C), 1230.6 (C-N), 1095.6 (C-N). ESI-MS: Calculado para $[C_{22}H_{22}Br_2N_6O_6 + H]^+$: 625.0046; hallado: 625.0046 (Error: 0.0 ppm)

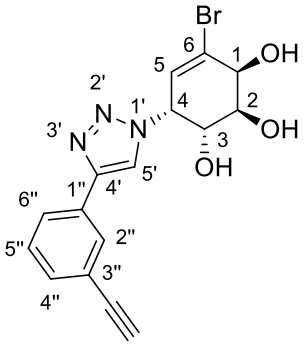
(1S,2S,3R,4R)-6-Bromo-4-(4'-(4''-etinilbenceno-1''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-1'-il)-ciclohexa-5-en-1,2,3-triol (**23**).



El compuesto **23** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 4 (VII.2.1.4). Se obtiene como crudo de reacción un sólido amarronado, que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con una solución 30% V/V de AcOEt en Hexanos, siguiendo con una solución 50%, luego una solución 65%, y se termina con una solución 80%. Se obtiene el producto **23** como un sólido blanco con un 86% de rendimiento. PF = 165.6 – 167.5 °C. α_D^{22} = - 53.4 (c = 2.17, MeOH). ^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 8.33 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.82 (d, $J_{2''-3''}$ = $J_{5''-6''}$ = 8.4 Hz, 2H, $H_{2'',6''}$), 7.52 (d, $J_{2''-3''}$ = $J_{5''-6''}$ = 8.4 Hz, 2H, $H_{3'',5''}$), 6.26 (dt, J_{4-5} = 3.2 Hz, J_{1-5} = 1.2 Hz, 1H, H_5), 5.60 (dt, J_{3-4} = J_{4-5} = 3.9 Hz, J_{1-4} = 2.7 Hz, 1H, H_4), 4.44 (dt, J_{1-2} = 3.7 Hz, J_{1-5} = J_{1-4} = 1.7 Hz, 1H, H_1), 4.28 (dd, J_{2-3} = 6.4 Hz, J_{3-4} = 4.2 Hz, 1H, H_3), 4.17 (dd, J_{2-3} = 6.6 Hz, J_{1-2} = 3.9 Hz, 1H, H_2), 3.53 (s, 1H, Ar-CC-H). ^{13}C RMN (75 MHz,

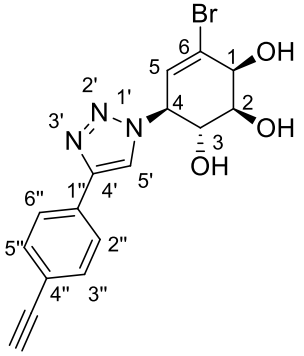
MeOH-d_4) δ (ppm): 147.7 ($C_{4'}$), 133.6 ($C_{3'',5''}$), 132.2 (C_6), 131.3 ($C_{4''}$), 126.6 (C_5), 126.6 ($C_{2'',6''}$), 123.5 ($C_{5'}$), 123.4 ($C_{1''}$), 84.1 (Ar-<u>C</u>C-H), 79.4 (Ar-C<u>C</u>-H), 72.4 (C_2), 71.0 (C_1 o C_3), 70.9 (C_1 o C_3), 61.7 (C_4). FT-IR (ν_{max}/cm): 3600.0-3000.0 (OH), 2924.1 (CH), 1639.5 (C=C), 1230.6 (C-N), 1091.7 (C-N). ESI-MS: Calculado para $[C_{16}H_{14}BrN_3O_3 + H]^+$: 376.0297; hallado: 376.0310 (Error: 3.5 ppm).

(1S,2S,3R,4R)-6-Bromo-4-(4'-(3''-etinilbenceno-1''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-1'-il)-ciclohexa-5-en-1,2,3-triol (**24**).



El compuesto **24** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 4 (VII.2.1.4). Se obtiene como crudo de reacción un sólido amarronado, que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con una solución 50% de AcOEt en Hexanos, siguiendo con una solución 65%, luego una solución 80%, y se termina con AcOEt puro. Se obtiene el producto **24** como un sólido blanco con un 57% de rendimiento. PF = 150.6 – 152.2 °C. α_D^{22} = - 62.5 (c = 1.53, MeOH). ^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 8.32 (d, J = 0.7 Hz, 1H, $H_{5'}$), 7.95 (dd, $J_{2''-4''}$ = 1.9 Hz, $J_{2''-6''}$ = 1.0 Hz, 1H, $H_{2''}$), 7.83 (dt, $J_{4''-5''}$ = 6.1 Hz, $J_{2''-4''}$ = 2.0 Hz, 1H, $H_{4''}$), 7.48 – 7.34 (m, 2H, $H_{5'',6''}$), 6.27 (ddd, J_{4-5} = 3.1 Hz, J_{1-5} = 1.7 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, H_5), 5.60 (ddd, J_{3-4} = 4.1 Hz, J_{4-5} = 3.2 Hz, J_{1-4} = 2.3 Hz, 1H, H_4), 4.44 (dt, J_{1-2} = 3.7 Hz, J_{1-4} = J_{1-5} = 1.6 Hz, 1H, H_1), 4.29 (dd, J_{2-3} = 6.7 Hz, J_{3-4} = 4.2 Hz, 1H, H_3), 4.17 (dd, J_{2-3} = 6.7 Hz, J_{1-2} = 4.0 Hz, 1H, H_2), 3.52 (s, 1H, Ar-CC-<u>H</u>). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 147.5 ($C_{4'}$), 132.6 ($C_{6''}$), 132.2 ($C_{1''}$), 131.3 (C_6), 130.2 ($C_{2''}$ o $C_{5''}$), 130.0 ($C_{2''}$ o $C_{5''}$), 127.0 ($C_{4''}$), 126.6 (C_5), 124.5 ($C_{3''}$), 123.4 ($C_{5'}$), 84.0 (Ar-<u>C</u>C-H), 79.1 (Ar-C<u>C</u>-H), 72.3 (C_2), 70.97 (C_1 o C_3), 70.9 (C_1 o C_3), 61.7 (C_4). FT-IR (ν_{max}/cm): 3600.0-3000.0 (OH), 2920.2 (CH), 2854.7 (CH), 1639.5 (C=C), 1230.6 (C-N), 1103.3 (C-N). ESI-MS: Calculado para $[C_{16}H_{14}BrN_3O_3 + H]^+$: 376.0297; hallado: 376.0310 (Error: 3.5 ppm).

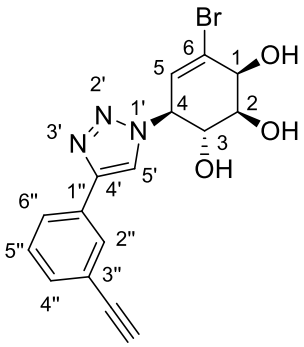
(1S,2S,3R,4S)-6-Bromo-4-(4'-(4''-etinilbenceno-1''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-1'-il)-ciclohexa-5-en-1,2,3-triol (**25**).



El compuesto **25** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 4 (VII.2.1.4). Se obtiene como crudo de reacción un sólido amarronado, que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con una solución 50% V/V de AcOEt en Hexanos, siguiendo con una solución 65%, y se termina con una solución 80%. Se obtiene el producto **25** como un sólido blanco con un 77% de rendimiento. PF = 195.6 – 196.9 °C. α_D^{22} = - 4.0 (c = 2.00, MeOH). ^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 8.41 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.82 (d, $J_{2''-3''}$ = $J_{5''-6''}$ = 8.2 Hz, 2H, $H_{2'',6''}$), 7.53 (d, $J_{2''-3''}$ = $J_{5''-6''}$ = 8.3 Hz, 2H, $H_{3'',5''}$), 6.22 (d, J_{4-5} = 2.5 Hz, 1H, H_5), 5.10 (dd, J_{3-4} = 8.5 Hz, J_{4-5} = 2.4 Hz, 1H, H_4), 4.39 (d, J_{1-2} = 4.1 Hz, 1H, H_1), 4.12 (dd, J_{2-3} = 10.2 Hz, J_{3-4} = 8.6 Hz, 1H, H_3), 3.79 (dd, J_{2-3} = 10.3 Hz, J_{1-2} = 4.2 Hz, 1H, H_2), 3.54 (s, 1H, Ar-CC-<u>H</u>). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 148.1 ($C_{4'}$), 133.6 ($C_{3'',5''}$), 132.0 ($C_{4'}$), 129.5 (C_5),

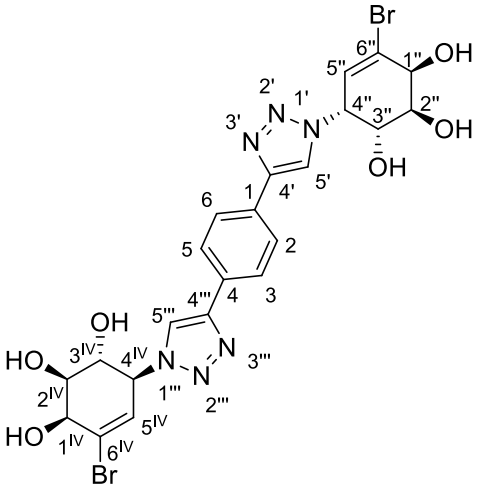
127.6 (C_6), 126.6 ($C_{2'',6''}$), 123.6 ($C_{1''}$), 122.4 ($C_{5'}$), 84.1 (Ar-CC-H), 79.5 (Ar-CC-H), 74.6 (C_1), 73.0 (C_2), 71.3 (C_3), 66.6 (C_4). FT-IR (ν_{max}/cm): 3414.0 (OH), 2935.7 (CH), 2854.7 (CH), 1654.9 (C=C), 1099.4 (C-N), 1080.1 (C-N). ESI-MS: Calculado para $[C_{16}H_{14}BrN_3O_3 + H]^+$: 376.0297; hallado: 376.0310 (Error: 3.5 ppm).

(1S,2S,3R,4S)-6-Bromo-4-(4'-(3''-etinilbenceno-1''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-1'-il)-ciclohexa-5-en-1,2,3-triol (**26**).



El compuesto **26** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 4 (VII.2.1.4). Se obtiene como crudo de reacción un aceite amarillo, que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con una solución 50% V/V de AcOEt en Hexanos, siguiendo con una solución 65%, y se termina con una solución 80%. Se obtiene el producto **26** como un sólido blanco con un 79% de rendimiento. PF = 168.7 – 170.1 °C. α_D^{22} = + 10.0 (c = 1.67, MeOH). ^{1}H RMN (300 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 8.41 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.94 (dt, $J_{2''-4''}$ = 1.8 Hz, $J_{2''-6''}$ = 0.9 Hz, 1H, $H_{2''}$), 7.83 (ddd, $J_{4''-5''}$ = 6.3 Hz, $J_{4''-6''}$ = 2.6 Hz, $J_{2''-4''}$ = 1.7 Hz, 1H, $H_{4''}$), 7.48 – 7.37 (m, 2H, $H_{5'',6''}$), 6.22 (d, J_{4-5} = 2.5 Hz, 1H, H_5), 5.10 (ddd, J_{3-4} = 8.5 Hz, J_{4-5} = 2.4 Hz, J_{1-4} = 0.9 Hz, 1H, H_4), 4.39 (d, J_{1-2} = 4.1 Hz, 1H, H_1), 4.12 (dd, J_{2-3} = 10.3 Hz, J_{3-4} = 8.6 Hz, 1H, H_3), 3.79 (dd, J_{2-3} = 10.3 Hz, J_{1-2} = 4.2 Hz, 1H, H_2), 3.53 (s, 1H, Ar-CC-H). ^{13}C RMN (75 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm): 147.9 ($C_{4'}$), 132.7 ($C_{5''}$ o $C_{6''}$), 132.1 ($C_{1''}$ o $C_{3''}$), 130.2 ($C_{5''}$ o $C_{6''}$), 130.0 ($C_{2''}$), 129.5 (C_5), 127.6 (C_6), 126.9 ($C_{4''}$), 124.5 ($C_{1''}$ o $C_{3''}$), 122.3 ($C_{5'}$), 84.0 (Ar-CC-H), 79.2 (Ar-CC-H), 74.63 (C_1), 73.0 (C_2), 71.2 (C_3), 66.6 (C_4). FT-IR (ν_{max}/cm): 3500.0-3000.0 (OH), 2997.4 (CH), 2924.1 (CH), 2854.7 (CH), 1654.9 (C=C), 1230.6 (C-N), 1084.0 (C-N). ESI-MS: Calculado para $[C_{16}H_{14}BrN_3O_3 + H]^+$: 376.0297; hallado: 376.0310 (Error: 3.5 ppm).

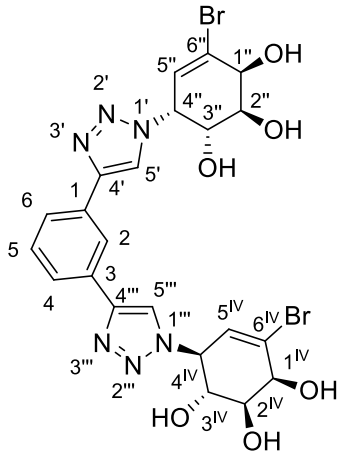
(1''S,1^{IV}S,2''S,2^{IV}S,3''R,3^{IV}R,4''R,4^{IV}S)-1-(1'-(6''-bromo-ciclohexa-5''-en-1'',2'',3''-triol-4''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-4-(1'-(6^{IV}-bromo-ciclohexa-5^{IV}-en-1^{IV},2^{IV},3^{IV}-triol-4^{IV}-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-benceno (**27**).



El compuesto **27** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 4 (VII.2.1.4). Se obtiene como crudo de reacción un aceite amarillo, que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con AcOEt puro, siguiendo con una solución 5% V/V de MeOH en AcOEt, luego una solución 10% y se termina con una solución 20%. Se obtiene el producto **27** como un sólido blanco con un 66% de rendimiento. PF = 270.0 – 286.0 °C (descompone). α_D^{22} = - 33.5 (c = 1.08, DMSO). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.61 (s, 1H, $H_{5'}$ o $H_{5'''}$), 8.54 (s, 1H, $H_{5'}$ o $H_{5'''}$), 7.99 (d, J_{2-3} = J_{5-6} = 8.6 Hz, 2H, $H_{2,6}$ o $H_{3,5}$), 7.94 (d, J_{2-3} =

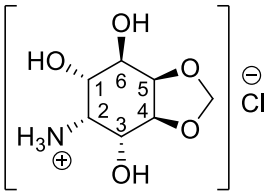
$J_{5\text{-}6}$ = 8.6 Hz, 2H, $H_{2,6}$ o $H_{3,5}$), 6.23 (dd, $J_{4''\text{-}5''}$ = 2.9 Hz, $J_{1''\text{-}5''}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{5''}$), 6.16 (d, $J_{4IV\text{-}5IV}$ = 2.4 Hz, 1H, H_{5IV}), 5.50 (q, $J_{3''\text{-}4''} = J_{4''\text{-}5''} = J_{1''\text{-}4''}$ = 2.8 Hz, 1H, $H_{4''}$), 5.05 (dd, $J_{3IV\text{-}4IV}$ = 8.4 Hz, $J_{4IV\text{-}5IV}$ = 2.3 Hz, 1H, H_{4IV}), 4.27 (dt, $J_{1''\text{-}2''}$ = 3.9 Hz, $J_{1''\text{-}4''} = J_{1''\text{-}5''}$ = 1.9 Hz, 1H, $H_{1''}$), 4.20 (d, $J_{1IV\text{-}2IV}$ = 4.0 Hz, 1H, H_{1IV}), 4.13 (dd, $J_{2''\text{-}3''}$ = 6.3 Hz, $J_{3''\text{-}4''}$ = 3.9 Hz, 1H, $H_{3''}$), 4.05 – 3.95 (m, 2H, $H_{2'',3IV}$), 3.67 (dd, $J_{2IV\text{-}3IV}$ = 10.1 Hz, $J_{1IV\text{-}2IV}$ = 4.1 Hz, 1H, H_{2IV}). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 145.8 ($C_{4'}$ o $C_{4'''}$), 145.7 ($C_{4'}$ o $C_{4'''}$), 130.3 ($C_{6''}$), 130.3 (C_1 o C_4), 130.0 (C_1 o C_4), 128.5 (C_{5IV}), 126.4 (C_{6IV}), 125.6 ($C_{2,6}$ o $C_{3,5}$), 125.5 ($C_{2,6}$ o $C_{3,5}$), 125.5 ($C_{5''}$), 122.0 ($C_{5'}$ o $C_{5'''}$), 121.4 ($C_{5'}$ o $C_{5'''}$), 73.0 (C_{1IV}), 71.5 (C_{2IV}), 71.0 ($C_{2''}$ o C_{3IV}), 69.6 ($C_{2''}$ o C_{3IV}), 69.3 ($C_{3''}$), 68.9 ($C_{1''}$), 64.6 (C_{4IV}), 59.7 ($C_{4''}$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3600.0-3000.0 (OH), 2920.2 (CH), 2854.7 (CH), 1654.9 (C=C), 1226.7 (C-N), 1084.0 (C-N). ESI-MS: Calculado para $[C_{22}H_{22}Br_2N_6O_6 + H]^+$: 625.0046; hallado: 625.0046 (Error: 0.0 ppm)

(1''S,1^{IV}S,2''S,2^{IV}S,3''R,3^{IV}R,4''R,4^{IV}S)-1-(1'-(6''-bromo-ciclohexa-5''-en-1'',2'',3''-triol-4''-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-3-(1'-(6^{IV}-bromo-ciclohexa-5^{IV}-en-1^{IV},2^{IV},3^{IV}-triol-4^{IV}-il)-1'-H-[1',2',3']-triazol-4'-il)-benceno (**28**).



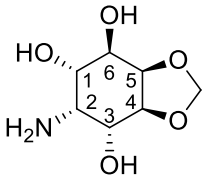
El compuesto **28** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 4 (VII.2.1.4). Se obtiene como crudo de reacción un aceite amarillo, que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con AcOEt puro, siguiendo con una solución 5% V/V de MeOH en AcOEt, luego una solución 10% y se termina con una solución 20%. Se obtiene el producto **28** como un sólido blanco con un 79% de rendimiento. PF = 105.0 – 113.0 °C (descompone). α_D^{22} = - 57.7 (c = 1.29, MeOH). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.64 (s, 1H, $H_{5'}$ o $H_{5'''}$), 8.58 (s, 1H, $H_{5'}$ o $H_{5'''}$), 8.40 (t, $J_{2\text{-}4} = J_{2\text{-}6}$ = 1.6 Hz, 1H, H_2), 7.88 (td, $J_{4\text{-}5} = J_{5\text{-}6}$ = 7.8 Hz, $J_{2\text{-}4} = J_{2\text{-}6}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{4,6}$), 7.52 (t, $J_{4\text{-}5} = J_{5\text{-}6}$ = 7.8 Hz, 1H, H_5), 6.26 (dt, $J_{4''\text{-}5''}$ = 2.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, $H_{5''}$), 6.18 (d, $J_{4IV\text{-}5IV}$ = 2.4 Hz, 1H, H_{5IV}), 5.63 (d, $J_{1IV\text{-}OH}$ = 6.2 Hz, 1H, OH_{1IV}), 5.58 (d, $J_{3''\text{-}OH}$ = 5.0 Hz, 1H, $OH_{3''}$), 5.53 (q, $J_{1''\text{-}4''} = J_{3''\text{-}4''} = J_{4''\text{-}5''}$ = 3.0 Hz, 1H, $H_{4''}$), 5.44 – 5.32 (m, 3H, $OH_{1''}$+$OH_{2''}$+OH_{3IV}), 5.11 – 5.04 (m, 2H, H_{4IV} + OH_{2IV}), 4.27 (dt, $J_{1''\text{-}OH}$ = 7.4 Hz, $J_{1''\text{-}2''} = J_{1''\text{-}4''}$ = 2.4 Hz, 1H, $H_{1''}$), 4.21 (dd, $J_{1IV\text{-}OH}$ = 6.1 Hz, $J_{1IV\text{-}2IV}$ = 4.1 Hz, 1H, H_{1IV}), 4.14 (dd, $J_{2''\text{-}3''}$ = 9.7 Hz, $J_{3''\text{-}OH}$ = 4.9 Hz, 1H, $H_{3''}$), 4.07 – 3.94 (m, 2H, $H_{2'',3IV}$), 3.67 (dt, $J_{2IV\text{-}3IV}$ = 9.6 Hz, $J_{1IV\text{-}2IV} = J_{2IV\text{-}OH}$ = 4.9 Hz, 1H, H_{2IV}). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 146.0 ($C_{4'}$ o $C_{4'''}$), 145.8 ($C_{4'}$ o $C_{4'''}$), 131.5 (C_1 o C_3), 131.3 (C_1 o C_3), 130.3 ($C_{6''}$), 129.4 (C_5), 128.5 (C_{5IV}), 126.6 (C_{6IV}), 125.5 ($C_{5''}$), 124.4 (C_4 o C_6), 124.3 (C_4 o C_6), 122.2 ($C_{5'}$ o $C_{5'''}$), 121.9 (C_2), 121.4 ($C_{5'}$ o $C_{5'''}$), 73.0 (C_{1IV}), 71.4 (C_{2IV}), 71.0 ($C_{2''}$ o C_{3IV} s), 69.7 ($C_{3''}$), 69.3 ($C_{2''}$ o C_{3IV}), 68.8 ($C_{1''}$), 64.6 (C_{4IV}), 59.7 ($C_{4''}$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3600.0-3000.0 (OH), 2924.1 (CH), 2854.7 (CH),1658.8 (C=C), 1099.4 (C-N), 1057.0 (C-N). ESI-MS: Calculado para $[C_{22}H_{22}Br_2N_6O_6 + H]^+$: 625.0046; hallado: 625.0046 (Error: 0.0 ppm)

Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-4,5-O-metilen-L-neo-inositol (**29**·HCl).



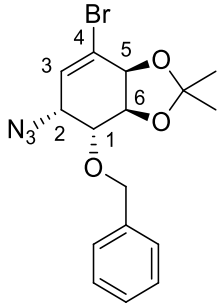
Se disuelve 213 mg del compuesto **76** (0.119 mmol, 1 eq.) en 8 mL de una solución THF:MeOH 1:1 (V/V), y se adiciona 21 mg de Pd-C 10%. Luego se adiciona 40 µL de HCl 37% (0.48 mmol, 1.1 eq.), y se burbujea H_2 al sistema (P = 1 atm). Una vez consumido el material de partida, se burbujea nitrógeno durante 10 minutos, luego se filtra el catalizador con papel plegado y se lava con una solución MeOH:H_2O 8:2 (V/V). Se evapora el disolvente a presión reducida, utilizando EtOH absoluto para remover el agua mediante destilación azeotrópica. Se obtienen 100 mg del cloridrato de **29** como un sólido blanco muy higroscópico (R = 95%). El producto se obtiene puro, por lo tanto no se realiza una purificación en columna posterior. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O, con MeOH como referencia interna a δ = 3.34 ppm[4]) δ (ppm): 5.23 (s, 1H, OCH_2O), 4.81 (s, 1H, OCH_2O), 4.36-4.30 (m, 2H, H_4 + H_5), 4.21 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.9 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 2.3 Hz, 1H, H_6), 4.11 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.9 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 6.5 Hz, 1H, H_1), 4.01 (t, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{3\text{-}4}$ = 3.3 Hz, 1H, H_3), 3.78 (dd, $J_{1\text{-}2}$ = 6.5 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.3 Hz, 1H, H_2). ^{13}C RMN (101 MHz, D_2O, con MeOH como referencia interna a δ = 49.50 ppm[4]) δ (ppm): 95.5 (OCH_2O), 76.8 ($C_{4\text{ o }5}$), 76.2 ($C_{5\text{ o }4}$), 70.5 (C_6), 67.7 ($C_{1\text{ o }3}$), 67.7 ($C_{3\text{ o }1}$), 50.9 (C_2). FT-IR (ν_{max}/cm): 3402.4 (OH), 2929.9 (NH), 1629.9 (NH_3^+), 1508.3 (NH_3^+), 1080.1 (C-O), 956.7 (metilenodioxo). ID-MS m/z (Int. Rel.): 192 (1, M^+), 191 (3), 173 (6), 126 (9), 101 (26), 88 (100), 73 (65).

2-amino-2-desoxi-4,5-O-metilen-L-neo-inositol (**29**, base libre).



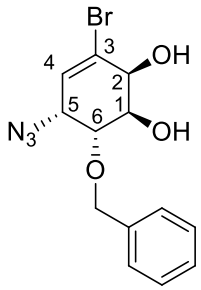
Para obtener la base libre, se realiza una cromatografía de intercambio iónico con resina DOWEX 50WX8-100 sobre el clorhidrato **29**·HCl. Se realizó la siguiente elución en gradiente: se comienza con MeOH, luego con una solución 10% (V/V) de NH_4OH_{cc} en MeOH, seguido de una solución 20%, después una solución 30%, luego una solución 40% y finalmente una solución 50%. El MeOH de las fracciones se evapora en un evaporador rotatorio, y luego se liofiliza el agua (o se la puede remover alternativamente con EtOH absoluto mediante destilación azeotrópica). De esta manera se obtiene la base libre. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O, se utilizó la señal HDO como referencia interna, δ = 4.79 ppm) δ (ppm): 5.19 (s, 1H, OCH_2O), 4.93 (s, 1H, OCH_2O), 4.28 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 7.5 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 5.1 Hz, 1H, H_4), 4.18 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 4.7 Hz, 1H, H_5), 4.13 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 9.6 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 4.3 Hz, 1H, H_6), 3.87 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 9.6 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.9 Hz, 1H, H_1), 3.74 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 7.5 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.5 Hz, 1H, H_3), 3.40 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 3.7 Hz, 1H, H_2). ^{13}C RMN (101 MHz, D_2O, se utilizó la señal $\underline{C}H_2O$ del EtOH como referencia intera, δ = 58.05 ppm[4]) δ (ppm): 94.9 (OCH_2O), 77.7 (C_4), 77.5 (C_5), 70.3 (C_{1o3}), 70.2 (C_{3o1}), 68.8 (C_6), 55.1 (C_2). FT-IR (ν_{max}/cm): 3369.6 (OH), 2982.0 (C-H), 2929.4 (C-H), 1633.7 (N-H), 1388.8 (O-H), 1138.0 (C-O-C-O-C), 1087.9 (C-O-C-O-C), 1045.4 (C-O-C-O-C), 972.1 (N-H). HRMS: Calculado para $[C_7H_{14}NO_5]^+$: 192.0866; hallado: 192.0866.

(1R,2R,5S,6S)- 2-Azido-1-benciloxi-4-bromo-5,6-isopropilidendioxi-3-ciclohexeno (**33**).



Se adicionan 122 mg de una dispersión mineral 55% de NaH (2.8 mmol, 1.6 eq.) a una solución de 511 mg del compuesto **6** (1.7 mmol, 1 eq.) en 8 mL de DMF seca a 0 °C bajo atmósfera de N_2. La reacción se deja agitando durante 15 minutos, y luego se adiciona 0.67 mL de BnBr (5.6 mmol, 3.2 eq.). La reacción se mantiene a 0 °C durante 10 minutos más, y luego se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente. La reacción se monitorea mediante TLC. Una vez consumido el material de partida se adiciona una solución acuosa saturada de NH_4Cl, y el sistema se extrae con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con tres porciones de solución acuosa saturada de $CuSO_4$, luego con solución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na_2SO_4, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un crudo de reacción oleoso. El mismo es purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: primero se eluye con hexanos, luego con una solución 5% V/V de AcOEt en hexanos, y finalmente con una solución 10%. Se obtienen 663 mg de **33** como un aceite incoloro (99% de rendimiento). α_D^{22} = - 36 (c = 3.35, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.41-7.28 (m, 5H, H_{arom}), 6.17 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 3.6 Hz, 1H, H_3), 4.80 (d, J_{gem} = 12.0 Hz, 1H, -O$\underline{C}H_2$Ph), 4.71 (d, J_{gem} = 12.0 Hz, 1H, -O$\underline{C}H_2$Ph), 4.64 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 5.5 Hz, $J_{1\text{-}5}$ = 1.4 Hz, 1H, H_5), 4.39 (t, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 5.5 Hz, 1H, H_6), 4.03-3.98 (m, 1H, H_1), 3.97 (dt, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 3.6 Hz, $J_{2\text{-}6}$ = 1.5 Hz, 1H, H_2), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 137.4 ($C_{Ph\text{-}cuaternario}$), 128.7 ($C_{Ph\text{-}m}$), 128.3 ($C_{Ph\text{-}p}$), 128.1 ($C_{Ph\text{-}o}$), 127.3 ($C_3$), 125.5 ($C_4$), 110.5 ($C_{iisoprop.}$), 76.5 ($C_{1o5}$), 76.5 ($C_{5o1}$), 75.0 ($C_6$), 73.6 (-O$\underline{C}H_2$Ph), 57.9 ($C_2$), 27.7 ($\underline{C}H_3$), 26.2 ($\underline{C}H_3$). FT-IR ($\nu_{max}$/cm): 3032.1 (=C-H arom), 2987.8 (CH_2), 2933.7 (CH_3), 2899.0 (CH_3), 2102.4 (N_3), 1645.3 (C=C), 1226.7 (C-O-C), 1074.4 (O-C-O), 738.7 (=C-H arom), 698.2 (=C-H arom). ID-MS m/z (Int. Rel.): 352 (1), 350 (1), 324 (0.6), 322 (0.7), 191 (22), 91 (100). HRMS: Calculado para $[C_{16}H_{18}BrN_3O_3Na]^+$: 402.0424; hallado: 402.0443.

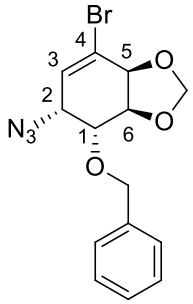
(1R,2S,5R,6R)-5-Azido-3-bromo-6-benciloxi-ciclohexa-3-eno-1,2-diol (**34**).



Se adicionan 7.06 g de resina DOWEX 50WX8-100 a una solución de 706 mg del compuesto **5** en 18 mL de una solución MeOH:H_2O 8:2 (V/V) a temperatura ambiente, y a reacción se calienta a 45 °C mediante baño de aceite. La reacción se monitorea mediante TLC, y una vez consumido el material de partida (aproximadamente 48 h) se filtra la resina con papel plegado, y se lava con varias porciones de MeOH. El disolvente se evapora a presión reducida y se obtiene un sólido marrón como crudo de reacción. El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, eluyendo con una solución 20% (V/V) de AcOEt en hexanos. Se obtienen 516 mg del compuesto **34** como un sólido blanco (82% rendimiento). PF = 103-104 °C. α_D^{22} = - 182 (c = 1.05, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) *δ* (ppm): 7.47-7.39 (m, 2H, H_{Ph}), 7.39-7.25 (m, 3H, H_{Ph}), 6.18 (d, $J_{4\text{-}5}$ = 4.1 Hz, 1H, H_4), 4.79 (s, 2H, -O$\underline{C}H_2$Ph), 4.48 (sa, 1H,

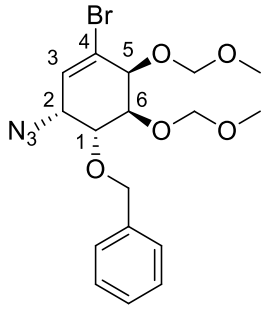
OH_1), 4.45 (sa, 1H, OH_2), 4.31 (da, $J_{5\text{-}6}$ = 4.1 Hz, 1H, H_6), 4.27 (dt, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 4.1 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H_5), 4.16 (dd, $J_{1\text{-}2}$ = 7.4 Hz, $J_{1\text{-}OH}$ = 4.0 Hz, 1H, H_1), 4.03 (dd, $J_{1\text{-}2}$ = 7.7 Hz, $J_{2\text{-}OH}$ = 4.0 Hz, 1H, H_2). ^{13}C RMN (101 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm): 139.3 ($C_{Ph\text{-}cuaternario}$), 129.8 ($C_3$), 129.1 ($C_{Ph\text{-}m}$), 128.7 ($C_{Ph\text{-}o}$), 128.5 ($C_{Ph\text{-}p}$), 128.0 ($C_4$), 78.1 ($C_2$), 73.7 (O<u>C</u>$H_2$Ph), 71.8 ($C_6$), 69.9 ($C_1$), 59.5 ($C_5$). FT-IR ($\nu_{max}$/cm): 3296.4 (OH), 2123.6 (N_3), 1651.1 (C=C), 731.0 (=C-H arom), 696.3 (=C-H arom). ID-MS m/z (Int. Rel.): 312 (4), 310 (4), 254 (1), 252 (1), 150 (13), 91 (100). HRMS: Calculado para $[C_{13}H_{14}BrN_3O_3Na]^+$: 362.01108; hallado: 362.01195.

(1R,2R,5S,6S)- 2-Azido-1-benciloxi-4-bromo-5,6-metilendioxi-3-ciclohexeno (**35**).



El compuesto **35** fue sintetizado con un rendimiento de 91% siguiendo el procedimiento general 7 (VII.2.1.7). Se utilizaron 10 eq. de DMM, y la reacción tardó 19 horas en completarse. El producto se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comenzó con hexanos, y luego se pasó una solución 5% V/V de AcOEt en hexanos. Aceite incoloro. α_D^{22} = - 93 (c = 1.24, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.39-7.30 (m, 5H, H_{Ph}), 6.26 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 3.9 Hz, $J_{3\text{-}5}$ = 0.7 Hz,1H, H_3), 5.00 (s, 1H, -O<u>C</u>H_2O-), 4.98 (s, 1H, -O<u>C</u>H_2O-), 4.80 (d, J_{gem} = 11.9 Hz, 1H, -O<u>C</u>H_2Ph), 4.72 (d, J_{gem} = 11.9 Hz, 1H, -O<u>C</u>H_2Ph), 4.65 (da, $J_{5\text{-}6}$ = 5.7 Hz, 1H, H_5), 4.31 (t, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 5.7 Hz, 1H, H_6), 4.01-3.94 (m, 2H, H_1 and H_2). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 137.2 ($C_{Ph\text{-}cuaternario}$), 128.7 ($C_{Ph\text{-}p}$), 128.6 ($C_{Ph\text{-}m}$), 128.2 ($C_3$), 128.0 ($C_{Ph\text{-}o}$), 123.6 ($C_4$), 94.4 (-O<u>C</u>$H_2$O-), 76.4 ($C_5$), 75.9 ($C_1$), 74.9 ($C_6$), 73.5 (-O<u>C</u>$H_2$Ph), 57.7 ($C_2$). FT-IR ($\nu_{max}$/cm): 2870.1 ($CH_2$), 2104.3 ($N_3$), 1645.4 (C=C), 1087.9 (O-C-O), 925.8 (O-C-O), 738.7 (=C-H arom), 698.2 (=C-H arom). ID-MS m/z (Int. Rel.): 324 (3), 322 (3), 296 (1), 294 (1), 91 (100). HRMS: calculado para $[C_{14}H_{14}BrN_3O_3Na]^+$: 374.01108; hallado: 374.01139.

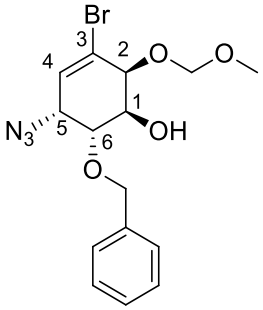
(1R,4R,5S,6R)-2-Azido-1-benciloxi-4-bromo-5,6-bis(metoximetoxil)-3-ciclohexeno (**36**)



El compuesto **36** fue sintetizado con un rendimiento de 100% siguiendo el procedimiento general 8 (VII.2.1.8). Se utilizaron 100 eq. de DMM, y la reacción tardó tres horas en completarse. El producto se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comenzó con hexanos, y luego se pasó una solución 5% V/V de AcOEt en hexanos. Aceite incoloro. α_D^{22} = - 74 (c = 0.50, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.41-7.29 (m, 5H, H_{arom}), 6.13 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 3.8 Hz, 1H, H_3), 4.86 (d, J_{gem} = 6.8 Hz, 1H, -OC<u>H</u>$_2$OMe), 4.82 (d, J_{gem} = 6.8 Hz, 1H, -OC<u>H</u>$_2$OMe), 4.76 (d, J_{gem} = 6.7 Hz, 1H, -OC<u>H</u>$_2$OMe), 4.74 (d, J = 0.9 Hz, 2H, -OC<u>H</u>$_2$Ph), 4.71 (d, J_{gem} = 6.7 Hz, 1H, -OC<u>H</u>$_2$OMe), 4.43 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 3.1 Hz, 1H, H_5), 4.12-4.08 (m, 1H, H_6), 4.08-4.03 (m, 2H, H_1 y H_2), 3.47 (s, 3H, -OC<u>H</u>$_3$), 3.37 (s, 3H, -OC<u>H</u>$_3$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 137.5 ($C_{Ph\text{-}cuaternario}$), 128.5 ($C_{Ph\text{-}m}$), 128.1 ($C_{Ph\text{-}p}$), 128.0 ($C_3$), 127.9 ($C_{Ph\text{-}o}$), 126.0 ($C_4$), 97.5 (-O<u>C</u>$H_2$OMe), 97.0 (-O<u>C</u>$H_2$OMe), 76.0 ($C_1$), 75.9 ($C_5$), 74.4 ($C_6$), 73.7 (-

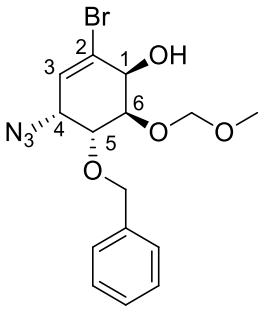
O<u>C</u>H$_2$Ph), 59.0 (C2), 56.4 (-O<u>C</u>H$_3$), 55.9 (-O<u>C</u>H$_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 2929.9 (CH$_2$), 2893.2 (CH$_2$), 2823.8 (-OCH$_3$), 2102.4 (N$_3$), 1641.4 (C=C), 1030.0 (O-C-O), 920.1 (O-C-O), 738.7 (=C-H arom), 698.2 (=C-H arom). ID-MS m/z (Int. Rel.): 296 (1), 294 (1), 250 (1), 248 (2), 194.1 (11), 91 (100). HRMS: Calculado para [$C_{17}H_{22}BrN_3O_5Na$]$^+$: 450.06350; hallado: 450.06519.

(1S,2S,5R,6R)-5-Azido-6-benciloxi-3-bromo-2-(metoximetoxil)-3-ciclohexen-1-ol (**37**).



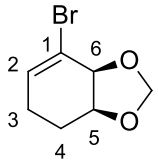
Aceite incoloro. α_D^{21} = - 98 (c = 1.35, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 7.41 – 7.30 (m, 5H, H$_{Ph}$), 6.16 (dt, $J_{4\text{-}5}$ = 3.9 Hz, $J_{2\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}6}$ = 1.0 Hz, 1H, H$_4$), 4.84 (d, J_{gem} = 6.8 Hz, 1H, -OC<u>H$_2$</u>OMe), 4.80 (d, J_{gem} = 6.8 Hz, 1H, -OC<u>H$_2$</u>OMe), 4.79 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, -OC<u>H$_2$</u>Ph), 4.68 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, -OC<u>H$_2$</u>Ph), 4.36 (da, $J_{1\text{-}2}$ = 3.9 Hz, 1H, H$_2$), 4.13 (dt, $J_{1\text{-}6}$ = 7.6 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}OH}$ = 3.9 Hz, 1H, H$_1$), 4.09 (td, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 4.0 Hz, $J_{4\text{-}6}$ = 1.0 Hz, 1H, H$_5$), 3.99 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.6 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 4.0 Hz, 1H, H$_6$), 3.45 (s, 3H, -OC<u>H$_3$</u>), 2.87 (d, $J_{1\text{-}OH1}$ = 3.9 Hz, 1H, OH$_1$). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 137.5 (C$_{Ph\text{-}cuaternario}$), 128.8 (C$_{Ph\text{-}m}$), 128.6 (C$_4$), 128.4 (C$_{Ph\text{-}p}$), 128.3 (C$_{Ph\text{-}o}$), 125.5 (C$_3$), 98.0 (-O<u>C</u>H$_2$OMe), 77.5 (C$_2$), 76.8 (C$_6$), 73.8 (-O<u>C</u>H$_2$Ph), 69.1 (C$_1$), 58.3 (C$_5$), 56.6 (-O<u>C</u>H$_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3458.4 (OH), 2897.1 (CH$_2$), 2850.8 (CH$_3$), 2102.4 (N$_3$), 1641.4 (C=C), 1105.2 (C-O-C), 1030.0 (C-O-C), 740. 7 (=C-H arom), 700.2 (=C-H arom). ID-MS m/z (Int. Rel.): 356 (0.9) 354 (0.9), 340 (0.4), 338 (0.4), 235 (4), 233 (4), 91 (100), 45 (62). HRMS: Calculado para [$C_{15}H_{18}BrN_3O_4Na$]$^+$: 406.0373; hallado: 403.0378.

(1S,4R,5R,6R)-4-Azido-5-benciloxi-2-bromo-6-(metoximetoxil)-2-ciclohexen-1-ol (**38**)



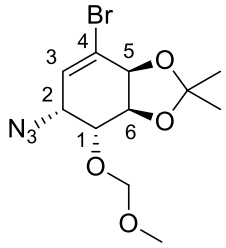
Aceite incoloro. α_D^{21} = - 54 (c = 0.85, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 7.38 – 7.29 (m, 5H, H$_{Ph}$), 6.15 (dt, $J_{3\text{-}4}$ = 3.8 Hz, $J_{1\text{-}3}$ = $J_{3\text{-}5}$ = 0.7 Hz, 1H, H$_3$), 4.78 (d, J_{gem} = 6.7 Hz, 1H, -OC<u>H$_2$</u>OMe), 4.75 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, -OC<u>H$_2$</u>Oh), 7.71 (d, J_{gem} = 6.7 Hz, 1H, -OC<u>H$_2$</u>OMe), 4,71 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, -OC<u>H$_2$</u>Ph), 4.45-4.41 (m, 1H, H$_1$), 4.08-4.03 (m, 2H, H$_5$ + H$_6$), 4.00 (td, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 3.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H$_4$), 3.39 (s, 3H, -OC<u>H$_3$</u>), 2.99 (d, $J_{1\text{-}OH1}$ = 6.6 Hz, 1H, OH). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl$_3$) δ (ppm): 137.5 (C$_{Ph\text{-}cuaternario}$), 128.7 (C$_{Ph\text{-}m}$), 128.3 (C$_{Ph\text{-}p}$), 128.1 (C$_{Ph\text{-}o}$), 128.0 (C$_3$), 127.4 (C$_2$), 98.0 (-O<u>C</u>H$_2$OMe), 76.5 (C$_5$ or C$_6$), 76.1 (C$_6$ or C$_5$), 73.9 (-O<u>C</u>H$_2$Ph), 70.6 (C$_1$), 58.9 (C$_4$), 56.2 (-O<u>C</u>H$_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3446.8 (OH), 2927.9 (CH$_2$), 2897.1 (CH$_2$), 2102.4 (N$_3$), 1643.4 (C=C), 1114.9 (C-O-C), 1033.9 (C-O-C), 748.8 (=C-H arom), 698.2 (=C-H arom). ID-MS m/z (Int. Rel.): 356 (0.4), 354 (0.6), 312 (1.0), 310 (1), 194 (11), 91 (100), 45 (54). HRMS: Calculado para [$C_{15}H_{18}BrN_3O_4Na$]$^+$: 406.0373; hallado: 403.0371.

(5S,6S)-1-Bromo-5,6-metilendioxi-1-ciclohexeno (**40**)



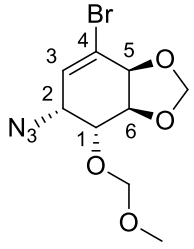
El compuesto **40** fue sintetizado con un rendimiento de 85% a partir de **39** o con un rendimiento de 89% a partir de **41**. Se siguió el procedimiento general 7 (VII.2.1.7). Se utilizaron 10 eq. de DMM, y la reacción tardó seis horas en completarse para cualquiera de los dos casos. El producto se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comenzó con una solución 5% V/V de AcOEt en hexanos, y se terminó con una solución 10%. Aceite amarillento. α_D^{22} = + 97.6 (c = 2.0, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.34 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 5.8 Hz, $J_{2\text{-}3'}$ = 3.0 Hz, 1H, H_2), 5.09 (s, 1H, OC$\underline{H}_2$O), 5.01 (s, 1H, OC$\underline{H}_2$O), 4.54 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 5.9 Hz, 1H, H_6), 4.28 – 4.24 (m, 1H, H_5), 2.34 – 2.22 (m, 1H, H_3), 2.12 – 1.98 (m, 2H, $H_{3'}$ + H_4), 1.87 – 1.77 (m, 1H, $H_{4'}$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 134.2 (C_2), 120.1 (C_1), 94.4 (OCH_2O), 76.2 (C_6), 74.8 (C_5), 24.6 (C_4), 22.8 (C_3).. FT-IR (ν_{max}/cm): 2929.9 (CH_2), 2868.2 (CH_2), 1645.3 (C=C), 1089.8 (C-O-C), 918.1 (C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 206.1 (1.7), 204.1 (1.4), 193.1 (3.5), 191.1(3.6), 125.1 (19.0), 111.1 (30.8), 95.1 (33.3), 69.1 (100). HRMS: Calculado para $[C_7H_9BrO_2Na]^+$: 226.96781; hallado: 226.96697.

(1R,2R,5S,6S)-2-Azido-4-bromo-5,6-isopropilidendiox-1-metoximetoxil-3-ciclohexeno (**42**).



Aceite incoloro. α_D^{21} = - 60.2 (c = 0.8, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.20 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 3.5 Hz, 1H, H_3), 4.81 (d, J_{gem} = 6.9 Hz, 1H, OC$\underline{H}_2$OMe) 4.79 (d, J_{gem} = 6.9 Hz, 1H, -OC$\underline{H}_2$OMe), 4.66 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 5.5 Hz, $J_{2\text{-}5}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 4.47 (t, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 5.6 Hz, 1H, H_6), 4.16 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 5.6 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.8 Hz, 1H, H_1), 4.05 (td, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 3.6 Hz, $J_{2\text{-}5}$ = 1.4 Hz, 1H, H_2), 3.44 (s, 3H, -OC$\underline{H}_3$), 1.43 (s, 3H, C$\underline{H}_3$), 1.41 (s, 3H, C$\underline{H}_3$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 127.3 (C_3), 125.6 (C_4), 110.6 ($C_{isoprop}$), 97.4 (-OCH_2O-), 76.7 (C_5), 75.5 (C_1), 75.3 (C_6), 58.1 (C_2), 56.2 (-OCH_3), 27.8 (CH_3), 26.3 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 2987.8 (CH_2), 2935.7 (CH_3), 2102.4 (N_3), 1224.8 (C-O-C), 1076.3 (O-C-O), 1039.6 (O-C-O). ID-MS m/z (Int. Rel.): 320.1 (0.7), 318.1 (0.7), 260.0 (0.9), 258 (0.8), 218.0 (0.9), 216.0 (0.9), 145.2 (46.9), 45.1 (100). HRMS: Calculado para $[C_{11}H_{16}BrN_3O_4Na]^+$: 356.02164; hallado: 356.02006.

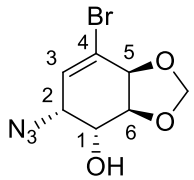
(1R,2R,5S,6S)-2-Azido-4-bromo-1-metoximetoxil-5,6-metilendioxi-3-ciclohexeno (**43**).



Aceite incoloro. α_D^{21} = - 79.0 (c = 1.0, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.28 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 3.9 Hz, 1H, H_3), 5.05 (s, 1H, OCH_2O), 5.02 (s, 1H, OCH_2O), 4.81 (d, J_{gem} = 6.9 Hz, 1H, OCH_2OMe), 4.79 (d, J_{gem} = 6.9 Hz, 1H, OCH_2OMe), 4.68 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 5.8 Hz, 1H, H_5), 4.39 (t, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 6.0 Hz, 1H, H_6), 4.15 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 6.0 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.7 Hz, 1H, H_1), 4.06 (td, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 3.8 Hz, $J_{2\text{-}5}$ = 1.3 Hz, 1H, H_2), 3.44 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 128.8 (C_3), 123.8 (C_4), 97.4 (O$\underline{C}H_2$OMe), 94.6 (OCH_2O), 76.6 (C_5), 75.2 (C_6), 75.0 (C_1), 58.0 (C_2), 56.2 (OCH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 2935.7 (CH_2), 2897.1 (CH_2), 2104.3 (N_3),

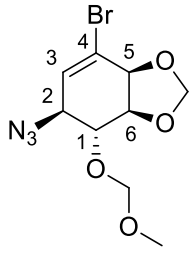
1647.2 (C=C), 1093.6 (O-C-O), 1037.7 (O-C-O), 920.1 (O-C-O). ID-MS m/z (Int. Rel.): 293.1 (1.3), 291.1 (1.3), 277.1 (1.5), 275.1 (1.1), 265.1 (1.5), 263.1 (1.9), 261.1 (1.3), 259.1 (1.0), 57.1 (100), 45.1 (38.7). HRMS: Calculado para $[C_9H_{12}BrN_3O_4Na]^+$: 327.99034; hallado: 327.99009.

(1R,2R,5S,6S)-2-Azido-4-bromo-5,6-metilendioxi-3-ciclohexen-1-ol (**44**).



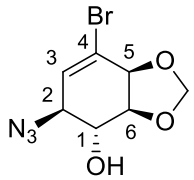
Aceite incoloro. α_D^{21} = - 7.2 (c = 1.3, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.25 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 4.1 Hz, 1H, H_3), 5.06 (s, 1H, -OC<u>H</u>$_2$O-), 5.02 (s, 1H, -OC<u>H</u>$_2$O-), 4.67 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 5.8 Hz, 1H, H_5), 4.31 (t, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 5.7 Hz, 1H, H_6), 4.23 – 4.18 (m, 2H, H_1 + H_2), 2.47 (sa, 1H, OH_1). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 128.1 (C_3), 123.6 (C_4), 94.7 (-O<u>C</u>H$_2$O), 76.4 (C_5), 76.0 (C_6), 69.0 (C_1), 59.5 (C_2).FT-IR (ν_{max}/cm): 3446.8 (OH), 2924.1 (CH_2), 2885.5 (CH_2), 2108.2 (N_3), 1643.4 (C=C), 1244.1 (O-C-O), 1087.9 (O-C-O), 914.3 (O-C-O). ID-MS m/z (Int. Rel.): 263.0 (4.1), 261.0 (4.2), 235.0 (5.8), 233.0 (5.8), 221.0 (5.8), 219.0 (6.2), 69.1 (100). HRMS: Calculado para $[C_7H_8BrN_3O_3Na]^+$: 283.96412; hallado: 283.96269.

(1R,2S,5S,6S)-2-Azido-4-bromo-1-metoximetoxil-5,6-metilendioxi-3-ciclohexeno (**46**).



Aceite incoloro. α_D^{22} = + 93.1 (c = 1. 5, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.18 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 3.0 Hz, $J_{1\text{-}3}$ = 0.5 Hz, 1H, H_3), 5.20 (s, 1H, OCH_2O), 5.06 (s, 1H, OCH_2O), 4.89 (d, J_{gem} = 6.7 Hz, 1H, OCH_2OMe), 4.77 (d, J_{gem} = 6.7 Hz, 1H, OCH_2OMe), 4.56 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 6.3 Hz, $J_{2\text{-}5}$ = 1.0 Hz, 1H, H_5), 4.29 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.1 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 6.3 Hz, 1H, H_6), 3.90 (ddd, $J_{1\text{-}3}$ = 6.8 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 2.9 Hz, $J_{2\text{-}5}$ = 1.2 Hz, 1H, H_2), 3.83 (t, $J_{1\text{-}3}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 7.0 Hz, 1H, H_1), 3.44 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 129.9 (C_3), 122.1 (C_4), 96.9 (-O<u>C</u>H$_2$OMe), 95.1 (-O<u>C</u>H$_2$O-), 77.0 (C_{5o6}), 76.9 (C_{5o6}), 74.1 (C_1), 60.9 (C_2), 56.2 (-O<u>C</u>H$_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 2916.4 (CH_2), 2848.9 (CH_2), 2110.1 (N_3), 1651.1 (C=C), 1105.2 (O-C-O), 1039.6 (O-C-O), 922.0 (O-C-O). ID-MS m/z (Int. Rel.): 306.2 (1.0), 304.2 (0.6), 278.2 (2.1), 276.2 (1.1), 275.2 (1.0), 273.2 (0.8), 69.1 (100), 45.1 (83.6). HRMS: Calculado para $[C_9H_{12}BrN_3O_4Na]^+$: 327.99034; halado: 327.99132.

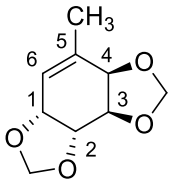
(1R,2S,5S,6S)-2-Azido-4-bromo-5,6-metilendioxi-3-ciclohexen-1-ol (**47**).



Aceite incoloro. α_D^{22} = + 9.8 (c = 0.9, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.14 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 2.1 Hz, 1H, H_3), 5.25 (s, 1H, -OC<u>H</u>$_2$O-), 5.06 (s, 1H, -OC<u>H</u>$_2$O-), 4.52 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 6.6 Hz, $J_{2\text{-}5}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 4.22 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 8.6 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 6.6 Hz, 1H, H_6), 3.94 (dt, $J_{1\text{-}2}$ = 8.6 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{2\text{-}5}$ = 1.8 Hz, 1H, H_2), 3.70 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 8.6 Hz, 1H, H_1), 2.84 (sa, 1H, OH_1). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 131.2 (C_3), 120.1 (C_4), 95.4 (-O<u>C</u>H$_2$O-), 77.6 (C_5), 77.4 (C_6), 71.4 (C_1), 62.2 (C_2). FT-IR (ν_{max}/cm): 3444.9 (OH), 2877.8 (CH_2), 2108.2 (N_3), 1645.3 (C=C), 1087.9 (O-C-O), 923.9 (O-C-O). ID-MS m/z (Int. Rel.): 263.2 (0.7), 261 (0.6), 247.2 (1.3), 245.2 (0.9),

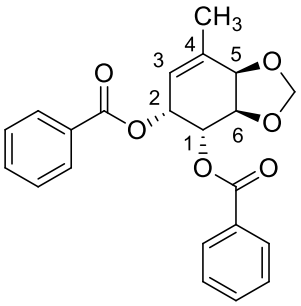
81.1 (51.5), 60.1 (100), 43.1 (58.8). HRMS: Calculado para $[C_7H_8BrN_3O_3Na]^+$: 283.96412; hallado: 283.96282.

(1R,2R,3R,4R)-5-metil-1,2,3,4-bis(metilendioxi)-5-ciclohexeno (**49**).



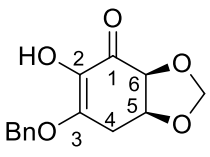
Aceite incoloro. α_D^{22} = - 115.3 (c = 2.2, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.51 (dtq, $J_{1\text{-}6}$ = 3.1 Hz, $J_{2\text{-}6}$ = $J_{4\text{-}6}$ = 1.5 Hz, $J_{6\text{-}CH3}$ = 0.8 Hz, 1H, H_6), 4.96 (s, 2H, -OC$\underline{H_2}$O-), 4.88 (s, 1H, -OC$\underline{H_2}$O-), 4.84 (s, 1H, -OC$\underline{H_2}$O-), 4.60 (ddp, $J_{1\text{-}2}$ = 5.7 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 2.9 Hz, $J_{1\text{-}4}$ = $J_{1\text{-}CH3}$ = 1.4 Hz, 1H, H_1), 4.46 (da, $J_{3\text{-}4}$ = 5.6 Hz, 1H, H_4), 4.41 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 5.5 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.0 Hz, 1H, H_3), 4.38 (ddd, $J_{1\text{-}2}$ = 5.5 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 2.9 Hz, $J_{2\text{-}6}$ = 0.8 Hz, 1H, H_2), 1.83 (td, $J_{4\text{-}CH3}$ = $J_{6\text{-}CH3}$ = 1.5 Hz, $J_{1\text{-}CH3}$ = 0.7 Hz, 3H, C$\underline{H_3}$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 134.8 (C_5), 122.1 (C_6), 93.9 (-O$\underline{C}H_2$O-), 93.7 (-O$\underline{C}H_2$O-), 73.3 (C_3), 73.1 (C_4), 72.7 (C_2), 70.6 (C_1), 19.8 ($\underline{C}H_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 2942.4 (CH_3), 2918.3 (CH_2), 2866.2 (CH_2), 1678.1 (C=C), 1145.7 (O-C-O), 1085.9 (O-C-O), 939.3 (O-C-O). ID-MS m/z (Int. Rel.): 184.1 (0.7), 169.1 (5.0), 167.0 (8.4), 153.2 (5.4), 149.1 (38.4), 69.1 (100). HRMS: Calculado para $[C_9H_{12}O_4Na]^+$: 207.06278; hallado: 207.06179.

Dibenzoato de (1R,2R,5R,6R)-4-Metil-5,6-metilendioxi-3-ciclohexen-1,2-di(ilo) (**51**)



Aceite incoloro. α_D^{22} = - 115.3 (c = 1.6, AcOEt). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.01 – 7.96 (m, 4H, $H_{Arom\text{-}orto}$), 7.59 – 7.50 (m, 2H, $H_{Arom\text{-}para}$), 7.45 – 7.36 (m, 4H, $H_{Arom\text{-}meta}$), 5.92 (dq, $J_{2\text{-}3}$ = 5.5 Hz, $J_{3\text{-}CH3}$ = 0.9 Hz, 1H, H_3), 5.77 (ddd, $J_{2\text{-}3}$ = 5.3 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.6 Hz, $J_{2\text{-}CH3}$ = 1.0 Hz, 1H, H_2), 5.49 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 8.4 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.5 Hz, 1H, H_1), 5.18 (s, 1H, -OC$\underline{H_2}$O-), 5.03 (s, 1H, -OC$\underline{H_2}$O-), 4.75 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 8.4 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 6.5 Hz, 1H, H_6), 4.55 (da, $J_{5\text{-}6}$ = 6.5 Hz, 1H, H_5), 1.98 (dt, $J_{5\text{-}CH3}$ = 1.6 Hz, $J_{3\text{-}CH3}$ = $J_{5\text{-}CH3}$ = 0.8 Hz, 3H, $\underline{C}H_3$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.0 (Ph$\underline{C}O_2$R'), 165.8 (R$\underline{C}O_2$R'), 137.9 (C_4), 133.3 (2x$C_{arom\text{-}para}$), 130.0 ($C_{arom\text{-}cuaternario}$), 129.89 ($C_{arom\text{-}orto}$), 129.8 ($C_{arom\text{-}cuaternario}$), 129.8 ($C_{arom\text{-}orto}$), 128.6 ($C_{arom\text{-}meta}$), 128.5 ($C_{arom\text{-}meta}$), 122.1 ($C_3$), 94.9 (-O$\underline{C}H_2$O-), 76.4 ($C_5$), 73.1 ($C_6$), 70.9 ($C_1$), 67.7 ($C_2$), 20.5 ($\underline{C}H_3$). FT-IR ($\nu_{max}$/cm): 2972.3 ($CH_3$), 2856.6 ($CH_2$), 1724.4 (C=O), 1275.0 (=C-O-C), 1093.6 (O-C-O), 707.9 (=C-H arom). ID-MS m/z (Int. Rel.): 379.1 (0.1), 335.1 (0.2), 275.1 (0.1), 259.1 (0.8), 138.2 (0.6), 105.1 (100). HRMS: Calculado para $[C_{22}H_{20}O_6Na]^+$: 403.11521; hallado: 403.11340.

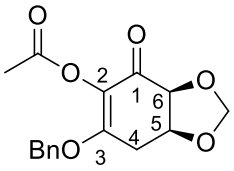
(5S,6S)-3-benciloxi-2-hidroxi-5,6-metilendioxi-2-ciclohexen-1-ona (**53**).



El compuesto **53** se sintetizó a partir de **35** siguiendo el procedimiento general 9 (VII.2.1.9). Se utilizó 1.4 eq. de $NaIO_4$ y 0.06 eq de $RuCl_3{\cdot}2H_2O$. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: Primero una solución 10% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego una solución 20%, después una 30%

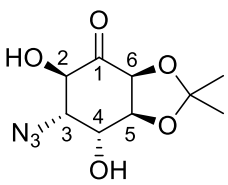
y finalmente una solución 40%. El compuesto **53** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento de 67%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.41 – 7.29 (m, 5H, H_{Ph}), 5.73 (s, 1H, -OC$\underline{H_2}$O-), 5.49 (sa, 1H, OH_2), 5.43 (s, 1H, -O1C$\underline{H_2}$O-), 4.84 (d, J_{gem} = 11.7 Hz, 1H, -OC$\underline{H_2}$Ph), 4.80 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 8.2 Hz, 1H, H_6), 4.69 (d, J_{gem} = 11.7 Hz, 1H, -OC$\underline{H_2}$Ph), 3.99 (ddd, $J_{4'\text{-}5}$ = 11.7 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 8.2 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 5.4 Hz, 1H, H_5), 2.92 (dd, J_{gem} = 16.9 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 5.4 Hz, 1H, H_4), 2.52 (dd, J_{gem} = 16.9 Hz, $J_{4'\text{-}5}$ = 11.7 Hz, 1H, $H_{4'}$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 190.0 (C_1), 146.7 (C_3), 137.3 (C_2), 128.6 ($C_{Ph\text{-}m}$), 128.1 ($C_{Ph\text{-}p}$), 127.8 ($C_{Ph\text{-}o}$), 126.9 ($C_{Ph\text{-}quaternary}$), 99.9 (O$\underline{C}H_2$O), 81.5 (O$\underline{C}H_2$Ph), 75.5 (C_6), 72.2 (C_5), 39.2 (C_4).

(5S,6S)-2-acetoxi-3-benciloxi-5,6-metilendioxi-2-ciclohexen-1-ona (**54**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 8.0 mg del enol **53** (0.031 mmol, 1 eq.), se disuelve en 1 mL de CH_2Cl_2 seco, y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 32 µL de E_3N (0.244 mmol, 8 eq.), 12 µL de Ac_2O (0.1221 mmol, 4 eq.) y una punta de espátula de DMAP. Se deja agitando durante 15 minutos a 0°C, y después se lleva el sistema a temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, se adiciona solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de solución acuosa saturada de NH_4Cl, tres porciones de solución acuosa saturada de $CuSO_4$ y con una porción de solución acuosa saturada de NaCl. Luego se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 10 mg de crudo (aceite incoloro). El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash realizando la siguiente elución en gradiente: Primero una solución 5% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego una solución 10%, y finalmente una solución 20%. Se obtienen 7.5 mg del compuesto **54** como un aceite incoloro (R = 81%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.42 – 7.27 (m, 5H, H_{Ph}), 5.74 (s, 1H, OC$\underline{H_2}$O), 5.45 (s, 1H, OC$\underline{H_2}$O), 4.90 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 8.4 Hz, 1H, H_6), 4.82 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, OC$\underline{H_2}$Ph), 4.69 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, OC$\underline{H_2}$Ph), 4.10 (ddd, $J_{4\text{-}5}$ = 11.8 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 8.5 Hz, $J_{4'\text{-}5}$ = 5.4 Hz, 1H, H_5), 2.93 (dd, J_{gem} = 16.9 Hz, $J_{4'\text{-}5}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.55 (dd, J_{gem} = 16.9 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 11.8 Hz, 1H, H_4), 2.26 (s, 3H, C$\underline{H_3}$CO$_2$R). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 187.7 (C_1), 167.8 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 158.6 (C_3), 137.4 ($C_{Ph\text{-}cuaternario}$), 128.7 ($C_{Ph\text{-}m}$), 128.2 ($C_{Ph\text{-}p}$), 127.9 ($C_{Ph\text{-}o}$), 122.6 ($C_2$), 100.7 (O$\underline{C}H_2$O), 82.1 ($C_6$), 74.9 ($C_5$), 72.3 (O$\underline{C}H_2$Ph), 40.8 ($C_4$), 20.3 ($CH_3CO_2R$).

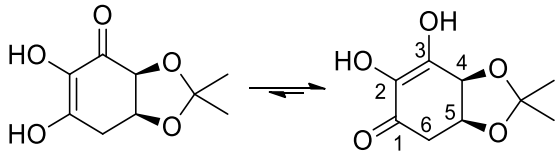
(2R,3S,4R,5S,6S)-3-azido-2,4-dihidroxi-5,6-isopropilidendioxi-1-ciclohexanona (**56**)



El compuesto **56** fue sintetizado a partir de **6** por medio del procedimiento general 9 (VII.2.1.9). Se utilizó 1.4 eq. de $NaIO_4$ y 0.06 eq de $RuCl_3{\cdot}2H_2O$. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash 10% desactivada (la desactivación de la sílica flash se realizó añadiendo 10 mL de agua destilada a 100 g de SiO_2, y agitando en un rotaevaporador sin realizar vacío durante varias horas). Se realizó la siguiente elución en gradiente: Primero una solución 30% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego una solución 50%, después una 70% y finalmente una solución 90%. El compuesto

56 se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento de 4%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.75 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 10.5 Hz, 1H, H_2), 4.68 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 5.4 Hz, 1H, H_6), 4.52 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 5.4 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 2.9 Hz, 1H, H_5), 4.39 (t, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 2.9 Hz, 1H, H_4), 3.70 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 10.6 Hz, $J_{3\text{-}4}$ = 2.8 Hz, 1H, H_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 206.1 (C_1), 111.1 ($C_{isopropilideno}$), 77.7 (C_5), 77.3 (C_6), 74.7 (C_2), 67.6 (C_4), 66.3 (C_3), 27.1 (CH_3), 26.0 (CH_3).

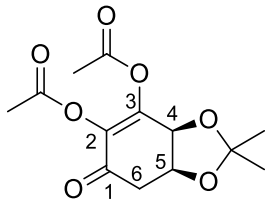
(5S,6S)-2,3-dihidroxi-5,6-isopropilidendioxi-2-ciclohexen-1-ona (**57**).[10]



57a **57b**

El compuesto **57** se obtuvo siguiendo el procedimiento general 9 (VII.2.1.9). La estructura **57a** puede estar en equilibrio con la estructura **57b**. Como el experimento de HMBC realizado mostró un acoplamiento a larga distancia entre C_1-H_6 y C_1-$H_{6'}$, así como también C_3-H_4, se propone a **57b** como la estructura principal en la solución metanólica. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 4.90-4.85 (m-señal parcialmente superpuesta con la señal del HDO, 1H, H_4), 3.97 (ddd, $J_{5\text{-}6'}$ = 11.6 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 8.5 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 5.3 Hz, 1H, H_5), 2.66 (dd, J_{gem} = 16.5 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 5.3 Hz, 1H, H_6), 2.44 (dd, J_{gem} = 16.5 Hz, $J_{5\text{-}6'}$ = 11.6 Hz, 1H, $H_{6'}$), 1.64 (s, 3H, $C\underline{H}_3$), 1.59 (s, 3H, $C\underline{H}_3$). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 192.5 (C_1), 152.0 (C_3), 128.1 (C_2), 118.5 ($C_{isopropilideno}$), 82.1 (C_4), 71.1 (C_5), 43.4 (C_6), 26.9 ($\underline{C}H_3$), 24.3 ($\underline{C}H_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3441.0 (OH), 2991.6 (CH_3), 2935.7 (CH_2), 1770.7 (enodiol-enona), 1384.9 (gem dimetilo), 1220.9 (C-C(O)-C), 1151.5 (C-O-C-O-C), 1130.3 (C-O-C-O-C), 1191.7 (C-O-C-O-C), 1065.7 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Rel. Int): 200 (63, $[M]^{\cdot+}$), 142 (99), 114 (58), 71 (100), 68 (99). HRMS: Calculado para $[C_9H_{12}O_5Na]^+$: 223.0577; hallado: 223.0575.

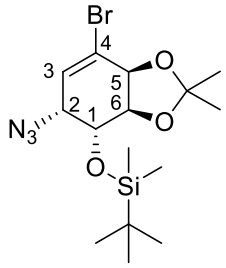
(5S,6S)-2,3-bis(acetoxi)-4,5-isopropilidendioxi-2-ciclohexen-1-ona (**58**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 10.0 mg del enodiol **57** (0.050 mmol, 1 eq.), se disuelve en 1.5 mL de CH_2Cl_2 seco, y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 140 µL de E_3N (1.000 mmol, 20 eq.), 48 µL de Ac_2O (0.500 mmol, 10 eq.) y una punta de espátula de DMAP. Se deja agitando durante 15 minutos a 0°C, y después se lleva el sistema a temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, se adiciona solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de solución acuosa saturada de NH_4Cl, tres porciones de solución acuosa saturada de $CuSO_4$ y con una porción de solución acuosa saturada de NaCl. Luego se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 17 mg de crudo (sólido blanco). El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, eluyendo con una solución 40% (V/V) de AcOEt en hexanos. Se obtienen 14 mg del compuesto **58** como un sólido blanco (R = 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.32 (ddd, $J_{5\text{-}6'}$ = 11.5 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 9.1

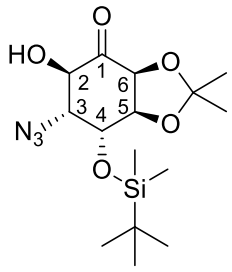
Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 5.5 Hz, 1H, H_5), 5.12 (d, $J_{4\text{-}5}$ = 9.2 Hz, 1H, H_4), 3.01 (dd, J_{gem} = 16.7 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 5.5 Hz, 1H, H_6), 2.45 (dd, J_{gem} = 16.7 Hz, $J_{5\text{-}6'}$ = 11.5 Hz, 1H, $H_{6'}$), 2.25 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.12 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 1.68 (s, 3H, $C\underline{H_3}$), 1.60 (s, 3H, $C\underline{H_3}$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 186.3 (C_1), 169.7 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 167.8 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 158.8 (C_3), 121.9 (C_2), 120.1 ($C_{isopropilideno}$), 78.3 (C_4), 70.1 (C_5), 39.7 (C_6), 26.6 (CH_3), 24.3 (CH_3), 21.1 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.4 ($\underline{C}H_3CO_2R$).

(1R,2R,5S,6S)-2-Azido-1-(tert-butildimetilsililoxi)-4-bromo-5,6-isopropilidendioxi-3-ciclohexeno (**59**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 150 mg de del azidoalcohol **6** (0.516 mol, 1 eq.) y se disuelve en 1.5 mL de DMF seca. Se enfría el sistema a 0 °C, y luego se adiciona consecutivamente 60 mg de imidazol (0.876 mmol, 1.7 eq.) y 93 mg de TBSCl (0.619 mmol, 1.2 eq.). Se deja el sistema agitando durante 30 minutos a 0°C, y luego se deja que alcance la temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, se adiciona solución acuosa de NH_4Cl y se extrae con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con tres porciones de solución acuosa saturada de $CuSO_4$ y luego con una porción de solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida obteniendo 300 mg de un aceite amarillento como crudo de reacción. El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash eluyendo con una solución 5% (V/V) de AcOEt en hexanos. Se obtienen 208 mg del producto **59** como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.12 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 3.1 Hz, 1H, H_3), 4.60 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 5.0 Hz, $J_{2\text{-}5}$ = 1.4 Hz, 1H, H_5), 4.29 – 4.23 (m, 2H, H_1 + H_6), 3.91 (td, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 3.1 Hz, $J_{2\text{-}5}$ = 1.6 Hz, 1H, H_2), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3), 0.90 (s, 9H, $SiC(C\underline{H_3})_3$), 0.17 (s, 3H, $Si(C\underline{H_3})_2$), 0.14 (s, 3H, $Si(C\underline{H_3})_2$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 126.7 (C_3), 125.4 (C_4), 110.5 ($C_{isoprop}$), 76.9 (C_5), 76.5 (C_6), 70.9 (C_1), 59.2 (C_2), 27.8 (CH_3), 26.4 (CH_3), 25.8 ($SiC(\underline{C}H_3)_3$), 18.1 ($Si\underline{C}(CH_3)_3$), -4.8 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), -4.9 ($Si(\underline{C}H_3)_2$).

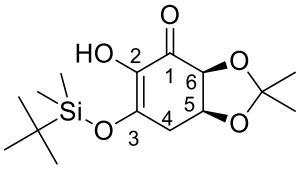
(2R,3R,4R,5R,6S)-3-azido-4-(tert-butildimetilsililoxi)-2-hidroxi-5,6-isopropilidendioxi-1-ciclohexanona (**60**)



El compuesto **60** fue sintetizado a partir de **59** por medio del procedimiento general 9 (VII.2.1.9). Se utilizó 1.3 eq. de $NaIO_4$ y 0.06 eq de $RuCl_3{\cdot}2H_2O$. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash 10% desactivada (la desactivación de la sílica flash se realizó añadiendo 10 mL de agua destilada a 100 g de SiO_2, y agitando en un rotaevaporador sin realizar vacío durante varias horas). Se realizó la siguiente elución en gradiente: Primero una solución 5% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego una solución 10%, y finalmente una solución 20%. El compuesto **60** se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento de 38%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.75 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 10.8 Hz, $J_{2\text{-}OH}$ = 4.6 Hz, 1H, H_2), 4.61 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 5.1 Hz, 1H, H_6), 4.37 – 4.27 (m, 2H, H_4 + H_5), 3.59 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 10.8 Hz, $J_{3\text{-}4}$ =

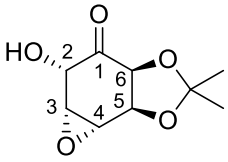
2.4 Hz, 1H, H_3), 3.55 (d, $J_{2\text{-}OH}$ = 4.6 Hz, 1H, OH_2), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3), 0.92 (s, 9H, SiC($C\underline{H_3}$)$_3$), 0.23 (s, 3H, Si$C\underline{H_3}$), 0.17 (s, 3H, Si$C\underline{H_3}$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 206.6 (C_1), 111.5 ($C_{isoprop}$), 78.7 (C_5), 77.6 (C_6), 74.3 (C_2), 68.8 (C_4), 65.3 (C_3), 27.2 (CH_3), 26.1 (CH_3), 25.9 (SiC($\underline{C}H_3$)$_3$), 18.2 (Si$\underline{C}$(CH_3)$_3$), -4.6 (Si($\underline{C}H_3$)$_2$), -4.9 (Si($\underline{C}H_3$)$_2$).

(5S,6S)-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2-hidroxi-5,6-isopropilidendioxi-2-ciclohexen-1-ona (**61**).



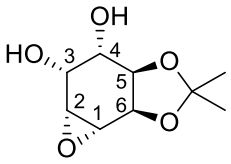
Aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.30 (s, 1H, OH_2), 4.79 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 8.3 Hz, 1H, H_6), 4.07 (ddd, $J_{4\text{-}5}$ = 11.3 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 8.3 Hz, $J_{4'\text{-}5}$ = 5.3 Hz, 1H, H_5), 2.74 (dd, J_{gem} = 16.9 Hz, $J_{4'\text{-}5}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.46 (dd, J_{gem} = 16.8 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 11.2 Hz, 1H, H_4), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.58 (s, 3H, CH_3), 0.90 (s, 9H, SiC($C\underline{H_3}$)$_3$), 0.11 (s, 3H, Si$C\underline{H_3}$), 0.10 (s, 3H, Si$C\underline{H_3}$).

(2S,3R,4R,5S,6S)-3,4-epoxi-2-hidroxy-5,6-isopropilidendioxi-1-ciclohexanona (**62**).[10]



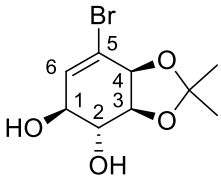
El compuesto **62** fue sintetizado siguiendo el procedimiento general 9 (VII.2.1.9). Se utilizaron 1.2 eq. de $NaIO_4$ y 0.06 eq. de $RuCl_3{\cdot}2H_2O$. Se dejó el sistema reaccionar durante dos minutos, y luego se cortó la reacción. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash 10% desactivada (la desactivación de la sílica flash se realizó añadiendo 10 mL de agua destilada a 100 g de SiO_2, y agitando en un rotaevaporador sin realizar vacío durante varias horas). Se realizó la siguiente elución en gradiente: Primero una solución 20% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego una solución 25%, seguido de una solución 30%, después una solución 35% y finalmente una solución 40% (*<u>NOTA</u>*: la columna debe ser realizada lo más rápido posible para evitar la descomposición del producto; se siembre el crudo disuelto en la mínima cantidad posible de DCM, y no adsorbiendo el crudo en sílica porque se descompone). Sólido blanco. Los datos espectroscópicos estuvieron de acuerdo con los previamente descritos en la literatura para el compuesto.[10] PF = 125 – 126 °C. $\alpha_D^{21.5}$ = + 77 (c = 0.60, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.11 (d, $J_{2\text{-}OH2}$ = 5.0 Hz, 1H, H_2), 4.85 (dt, $J_{5\text{-}6}$ = 6.0 Hz, $J_{4\text{-}6}$ = $J_{3\text{-}6}$ = 1.4 Hz, 1H, H_6), 4.41 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 5.9 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 1.5 Hz, 1H, H_5), 3.66 (dt, $J_{3\text{-}4}$ = 3.8 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{3\text{-}6}$ = 1.4 Hz, 1H, H_3), 3.38 (dt, $J_{3\text{-}4}$ = 3.8 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{4\text{-}6}$ = 1.4 Hz, 1H, H_4), 3.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H, OH_2), 1.59 (s, 3H, $C\underline{H_3}$), 1.38 (s, 3H, $C\underline{H_3}$).^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 202.6 (C_1), 113.5 ($C_{isopropilideno}$), 78.3 (C_5), 77.5 (C_6), 70.2 (C_2), 59.7 (C_3), 54.2 (C_4), 27.5 ($\underline{C}H_3$), 25.5 ($\underline{C}H_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3506.6 (OH), 2947.2 (CH_3), 2820.2 (CH_3), 1743.7 (C=O), 1383.0 (gem dimetilo), 1244.1 (epox), 1219.0 (C-O), 1188.2 (C-O-C-O-C), 1159.2 (C-O-C-O-C), 1101.4 (C-O-C-O-C), 1068.6 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 185 (18, $[M\text{-}Me]^+$), 142 (2), 100 (61), 85 (100), 71 (81). HRMS: Calculado para $[C_9H_{12}O_5Na]^+$: 223.0577; hallado: 223.0569.

1,2-anhidro-5,6-O-isopropiliden-D-allo-inositol (**63**).[11]



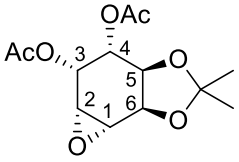
Se disuelven 3.000 g del epoxido **3** (12.15 mmol, 1 eq.) en 97.5 mL de CH_3CN, y se enfría el Sistema a 0 °C. Se adiciona en un vial 3.117 g de $NaIO_4$ (14.57 mmol, 1.2 eq.), 88 mg de $RuCl_3{\cdot}2H_2O$ (0.36 mmol, 0.03 eq), se disuelven en 16.3 mL de agua destilada, y se enfría la solución a 0°C. Una vez que ambas soluciones se encuentran a 0°C, se adiciona la solución acuosa al balón conteniendo la solución en acetonitrilo, bajo una fuerte agitación manteniendo la temperatura a 0°C. Luego de cinco minutos, se adiciona 923 mg de $NaBH_4$ (24.29 mmol, 2 eq.) en porciones pequeñas. La reacción se deja durante 10 minutos a 0 °C, y luego se deja que alcance la temperatura ambiente bajo agitación. Una vez que se observa la desaparición de la hidroxicetona por TLC, se filtra la reacción sobre sílica flash, y se lava con abundante AcOEt. Luego se evapora el disolvente, y se obtiene 2.830 mg de un sólido marrón. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash realizando la siguiente elución en gradiente: Primero una solución 10% (V/V) de AcOEt en hexanos, seguido de una solución 20%, luego una solución 30%, después una solución 35% y finalmente una solución 40%. Se obtienen 1.470 g del compuesto **63** como un sólido blanco (R = 60%). $\alpha_D^{21.5}$ = + 22 (c = 1.41, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.58 (dt, $J_{5\text{-}6}$ = 5.8 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{2\text{-}6}$ = 1.3 Hz, 1H, H_6), 4.51 (ddd, $J_{5\text{-}6}$ = 5.8 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 3.6 Hz, $J_{1\text{-}5}$ = 1.3 Hz, 1H, H_5), 4.25 – 4.19 (m, 1H, H_3), 4.04 (dtd, $J_{4\text{-}OH4}$ = 11.7 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 3.6 Hz, J = 3.6 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H_4), 3.53 (dq, $J_{1\text{-}2}$ = 4.0 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 1.3 Hz, J = J = 1.3 Hz, 1H, H_1), 3.38 (dt, $J_{1\text{-}2}$ = 4.0 Hz, J = J = 1.4 Hz, 1H, H_2), 3.10 (d, $J_{3\text{-}OH3}$ = 9.4 Hz, 1H, OH_3), 2.87 (d, $J_{4\text{-}OH4}$ = 11.8 Hz, 1H, OH_4), 1.41 (s, 3H, C$\underline{H_3}$), 1.34 (s, 3H, C$\underline{H_3}$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 110.1 ($C_{isopropilideno}$), 77.0 (C_5), 69.8 (C_6), 68.6 (C_4), 64.3 (C_3), 57.9 (C_1), 56.1 (C_2), 27.4 ($\underline{C}H_3$), 25.1 ($\underline{C}H_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3317.6 (OH), 3244.3 (OH), 2987.7 (C-H), 2945.3 (C-H), 2908.7 (C-H), 1384.9 (gem dimetilo), 1369.5 (gem dimetilo), 1224.8 (epox), 1168.8 (C-O-C-O-C), 1143.8 (C-O-C-O-C), 1087.9 (C-O-C-O-C), 1060.9 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 187 (100, $[M\text{-}Me]^+$), 109 (72), 81 (52), 73 (53). HRMS: Calculado para $[C_9H_{14}O_5Na]^+$: 225.0733; hallado: 225.0774.

(1S,2R,3S,4S)-5-bromo-3,4-isopropilidendioxi-5-ciclohexen-1,2-diol (**64**).[12]



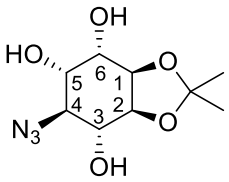
Sólido blanco. Los datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la literatura para el compuesto. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.26 (d, $J_{1\text{-}6}$ = 2.5 Hz, 1H, H_6), 4.69 (d, $J_{3\text{-}4}$ = 6.1 Hz, 1H, H_4), 4.21 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 7.8 Hz, $J_{3\text{-}4}$ = 6.1 Hz, 1H, H_3), 4.13 – 4.05 (m, 1H, H_1), 3.75 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 7.8 Hz, 1H, H_2), 1.55 (s, 3H, C$\underline{H_3}$), 1.43 (s, 3H, C$\underline{H_3}$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 134.3 (C_6), 119.8 (C_5), 111.3 ($C_{isopropilideno}$), 77.7 (C_4), 77.2 (C_3), 73.3 (C_1), 71.0 (C_2), 28.2 ($\underline{C}H_3$), 26.2 ($\underline{C}H_3$).

1,2-anhidro-3,4-di-O-acetil-5,6-O-isopropiliden-D-allo-inositol (**65**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrígeno, se adiciona 24 mg del diol **63** (0.12 mmol, 1 eq), se disuelve en 1.0 mL de CH_2Cl_2, y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 132 µL de Et_3N (0.95 mmol, 8 eq), 45 µL de Ac_2O (0.48 mmol, 4 eq) y una punta de espátula de DMAP. La reacción se deja agitando a 0 °C durante 10 minutos, y luego se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, se adiciona una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae el sistema con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con tres porciones de solución saturada de $CuSO_4$ y con una porción de solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, eluyendo con una solución 20% /V/V) de AcOEt en hexanos. Se obtiene 31 mg del compuesto **65** como un aceite incoloro (R = 91%). $\alpha_D^{21.5}$ = + 57 (c = 0.93, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.51 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 4.6 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 2.1 Hz, 1H, H_3), 5.41 (td, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 4.6 Hz, $J_{2\text{-}4}$ = 1.0 Hz, 1H, H_4), 4.53 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 5.7 Hz, 1H, H_6), 4.25 (ddd, $J_{5\text{-}6}$ = 5.7 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 4.6 Hz, $J_{1\text{-}5}$ = 1.4 Hz, 1H, H_5), 3.37 (ddt, $J_{1\text{-}2}$ = 4.0 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 2.1 Hz, $J_{2\text{-}4}$ = $J_{¿2\text{-}6?}$ = 1.0 Hz, 1H, H_2), 3.28 (ddd, $J_{1\text{-}2}$ = 4.0 Hz, $J_{1\text{-}5}$ = 1.4 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 0.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H, C(O)C$\underline{H}_3$), 2.09 (s, 3H, C(O)C$\underline{H}_3$), 1.45 (s, 3H, C$\underline{H}_3$), 1.34 (s, 3H, C$\underline{H}_3$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.3 (O$\underline{C}$(O)CH_3), 170.2 (O$\underline{C}$(O)CH_3), 110.2 ($C_{isopropilideno}$), 74.3 (C_5), 70.4 (C_6), 66.6 (C_3), 65.5 (C_4), 53.6 (C_1), 52.1 (C_2), 27.7 ($\underline{C}H_3$), 25.5 ($\underline{C}H_3$), 21.0 (OC(O)$\underline{C}H_3$), 20.9 (OC(O)$\underline{C}H_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 2990.0 (CH_3), 2939.5 (CH_3), 1747.5 (C=O), 1433.1 (gem dimetilo), 1373.3 (gem dimetilo), 1240.2 (epox), 1220.9 (epox), 1170.8 (C-O-C-O-C), 1155.4 (C-O-C-O-C), 1089.8 (C-O-C-O-C), 1064.7 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 271 (90, $[M\text{-}Me]^+$), 229 (5), 184 (28), 127 (43), 109 (100), 81 (29). HRMS: Calculado para $[C_{13}H_{18}O_7Na]^+$: 309.0945; hallado: 309.0946.

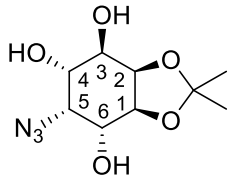
4-azido-4-desoxi-1,2-O-isopropiliden-L-chiro-inositol (**66**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmosfera de nitrógeno, se adiciona 700 mg del epoxido **63** (3.47 mmol, 1 eq) y se disuelve en 7 mL de DMF seca. Luego se adiciona 450 mg de NaN_3 (6.93 mmol, 2 eq) y 371 mg de NH_4Cl (6.93 mmol, 2 eq), y se calienta el sistema a 50 °C mediante baño de aceite. La reacción se monitorea mediante TLC, y una vez consumido el material de partida (aproximadamente 12 h) se filtra el sólido (sales inorgánicas) con papel de filtro plegado y se lava con MeOH. La solución orgánica se evapora a presión reducida, y se obtiene 1.192 g de un sólido blanco. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash realizando la siguiente elución en gradiente: Primero una solución 30% (V/V) de AcOEt en hexanos, seguido de una solución 40%, luego una solución 50%, después una solución 60% y finalmente una solución 70%. Se obtienen 739 mg del compuesto **66** como un sólido blanco (R = 87%). PF = 153.2 – 154.1 °C. $\alpha_D^{21.5}$ = - 122 (c = 1.27, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 4.22 (dd, $J_{1\text{-}2}$ = 5.4 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 3.0 Hz, 1H, H_1), 4.10 (t, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{5\text{-}6}$

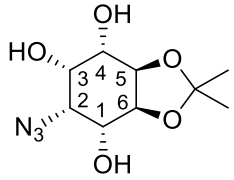
= 3.0 Hz, 1H, H6), 4.04 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 7.4 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 5.4 Hz, 1H, H_2), 3.58 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 10.0 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 3.0 Hz, 1H, H_5), 3.52 (t, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 10.0 Hz, 1H, H_4), 3.42 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 10.0 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 7.4 Hz, 1H, H_3), 1.44 (s, 3H, C$\underline{H_3}$), 1.33 (s, 3H, C$\underline{H_3}$). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 110.5 ($C_{isopropilideno}$), 80.5 (C_2), 78.7 (C_1), 76.2 (C_3), 71.7 (C_5), 70.4 (C_6), 66.5 (C_4), 28.4 ($\underline{C}H_3$), 26.3 ($\underline{C}H_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3350.4 (OH), 2999.3 (C-H), 2985.8 (C-H), 2968.5 (C-H), 2914.4 (C-H), 2123.6 (N_3), 1386.8 (gem dimetilo), 1222.9 (C-O-C-O-C), 1062.8 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 230 (100, $[M\text{-}Me]^+$), 187 (2), 100 (17), 85 (24), 73 (75), 60 (25). HRMS: Calculado para $[C_9H_{15}N_3O_5Na]^+$: 268.0904; hallado: 268.0907.

5-azido-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-D-neo-inositol (**67**).



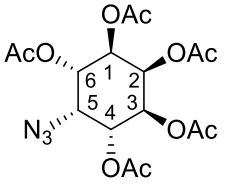
El compuesto **67** fue sintetizado a partir de **6** siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **63**. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash realizando la siguiente elución en gradiente: Primero una solución 30% (V/V) de AcOEt en hexanos, seguido de una solución 40%, luego una solución 50%, después una solución 60%, luego una solución 70% y finalmente una solución 80%. Se obtienen el compuesto **67** como un sólido blanco con un rendimiento de 61%. PF = 139.7 - 140.5 °C. $\alpha_D^{21.5}$ = - 14 (c = 1.23, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 4.35 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 4.6 Hz, 1H, H_2), 4.04 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.9 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 4.6 Hz, 1H, H_1), 3.94 (ddd, $J_{3\text{-}4}$ = 10.6 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 4.6 Hz, $J_{¿3\text{-}5?}$ = 0.9 Hz, 1H, H_3), 3.89 – 3.84 (m, 2H, H_4 + H_5), 3.77 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.9 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 3.0 Hz, 1H, H_6), 1.48 (s, 3H, C$\underline{H3}$), 1.34 (s, 3H, C$\underline{H3}$). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 110.5 ($C_{isopropilideno}$), 80.3 (C_1), 77.5 (C_2), 72.8 (C_6), 71.1 (C_4), 70.0 (C_3), 69.7 (C_5), 28.7 ($\underline{C}H_3$), 26.3 ($\underline{C}H_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 3398.6 (OH), 2987.7 (C-H), 2935.7 (C-H), 2910.6 (C-H), 2108.2 (N_3), 1375.3 (gem dimetilo), 1219.0 (C-O), 1163.1 (C-O-C-O-C), 1076.3 (C-O-C-O-C), 1053.1 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 230 (80, $[M\text{-}Me]^+$), 185 (2), 100 (18), 85 (26), 73 (100), 60 (31). HRMS: Calculado para $[C_9H_{15}N_3O_5Na]^+$: 268.0904; hallado: 268.0903.

2-azido-2-desoxi-5,6-O-isopropiliden-D-allo-inositol (**68**).



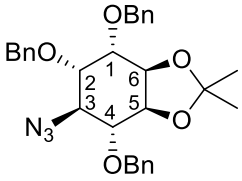
Sólido blanco (R = 8%). PF = 140.2 - 141.1 °C. $\alpha_D^{21.5}$ = + 23 (c = 1.55, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 4.29 – 4.22 (m, 2H, H_5 + H_6), 4.08 – 4.00 (m, 2H, H_1 + H_3), 3.79 (dd, J = 5.0, 3.4 Hz, 1H, H_4), 3.64 (dd, J = 3.5, 2.5 Hz, 1H, H_2), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 110.2 ($C_{isopropilideno}$), 79.1 (C_{5o6}), 79.0 (C_{5o6}), 72.9 (C_{1o3o4}), 72.8 (C_{1o3o4}), 72.1 (C_{1o3}), 63.0 (C_2), 28.6 (CH_3), 26.4 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3412.1 (OH), 2989.7 (C-H), 2937.6 (C-H), 2110.1 (N_3), 1383.0 (gem dimetilo), 1219.0 (C-O), 1163.1 (C-O-C-O-C), 1101.4 (C-O-C-O-C), 1066.6 (C-O-C-O-C), 1055.1 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 230 (24, $[M\text{-}Me]^+$), 160 (15), 142 (9), 100 (61), 85 (33.9), 73 (100), 60 (44). HRMS: Calculado para $[C_9H_{15}N_3O_5Na]^+$: 268.0904; hallado: 268.0904.

meso-1,2,3,4,6-penta-O-acetil-5-azido-5-desoxi-neo-inositol (**69**).



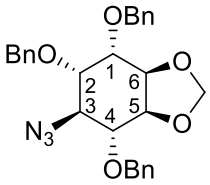
El compuesto **69** fue sintetizado a partir de **152** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **34** (pero a temperatura ambiente). El crudo de la reacción se sometió a condiciones de esterificación siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **65**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 20% (V/V) de AcOEt en hexanos, y se termina con una solución 30%. Se obtiene el compuesto *meso* **69** como un sólido blanco con un rendimiento de 72%. $\alpha_D^{21.5} = 0$ (c = 0.67, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.57 (s, 1H, H_2), 5.30 (s, 4H, $H_1 + H_3 + H_4 + H_6$), 4.35 (s, 1H, H_5), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 6H, 2xCH_3), 1.98 (s, 6H, 2xCH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.9 (2xAc), 169.9 (Ac), 169.5 (2xAc), 68.7 ($C_1 + C_3$ or $C_4 + C_6$), 68.1 (C_2), 67.3 ($C_4 + C_6$ or $C_1 + C_3$), 60.7 (C_5), 20.8 (Ac), 20.7 (2xAc), 20.6 (2xAc). FT-IR (ν_{max}/cm): 2989.7 (C-H), 2941.4 (C-H), 2106.3 (N_3), 1747.5 (C=O), 1371.4 (C-N), 1224.8 (C-O), 1076.3 (=C-O-C), 1045.4 (=C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 356 (3, $[M\text{-}OAc]^+$), 225 (35), 183 (54), 157 (46), 115 (100), 103 (35), 73 (26). HRMS: Calculado para $[C_{16}H_{21}N_3O_{10}Na]^+$: 438.1119; hallado: 438.1138.

3-azido-1,2,4-tri-O-bencil-3-desoxi-5,6-O-isopropiliden-L-chiro-inositol (**70**).



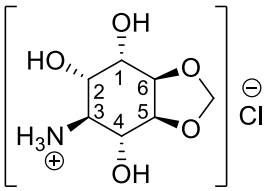
El compuesto **70** fue sintetizado siguiendo el mismo procedimiento utilizado para la síntesis del compuesto **33**, con las siguientes modificaciones: se disolvieron 200 mg del compuesto **66** (0.816 mmol, 1 eq.) en 3 mL de DMF, y se adicionaron 142 mg de dispersión mineral 55% de NaH (3.265 mmol, 4 eq.) y 458 µL de BnBr (4.082 mmol, 5 eq.). El producto se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con hexanos solo, y se termina con una solución 5% (V/V) de AcOEt en hexanos. Se obtiene 412 mg del compuesto **70** como un aceite incoloro (R = 98%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.46 – 7.25 (m, 15H, 15xH_{Ph}), 4.90 (d, J_{gem} = 11.4 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.75 (d, J_{gem} = 12.0 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.72 (d, J_{gem} = 11.4 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.70 (d, J_{gem} = 11.7 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.65 (d, J_{gem} = 11.9 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.59 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.34 – 4.27 (m, 2H, $H_5 + H_6$), 4.01 (t, $J_{1\text{-}2} = J_{1\text{-}6}$ = 3.1 Hz, 1H, H_1), 3.92 (t, $J_{2\text{-}3} = J_{3\text{-}4}$ = 9.1 Hz, 1H, H_3), 3.59 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 8.6 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 2.5 Hz, 1H, H_2), 3.40 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.5 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 6.8 Hz, 1H, H_4), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 138.1 ($C_{Ph\text{-}cuatern}$), 138.1 ($C_{Ph\text{-}cuatern}$), 137.9 ($C_{Ph\text{-}cuatern}$), 128.5 (2xC_{Ph}), 128.5 (2xC_{Ph}), 128.4 (2xC_{Ph}), 128.3 (2xC_{Ph}), 127.9 (1xC_{Ph}), 127.9 (1xC_{Ph}), 127.8 (3xC_{Ph}), 127.8 (2xC_{Ph}), 109.8 ($C_{isoprop}$), 82.4 (C_4), 79.4 (C_{5o6}), 78.4 (C_2), 75.8 (C_{5o6}), 74.4 (C_1), 73.6 ($O\underline{C}H_2Ph$), 73.6 ($O\underline{C}H_2Ph$), 73.1 ($O\underline{C}H_2Ph$), 63.6 (C_3), 28.1 (CH_3), 26.1 (CH_3).

3-azido-1,2,4-tri-O-bencil-3-desoxi-5,6-O-metilen-L-chiro-inositol (**71**).



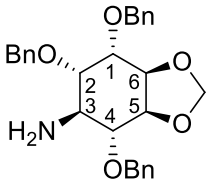
El compuesto **71** fue sintetizado a partir de **70** siguiendo el procedimiento general 7 (VII.2.1.7), con las siguientes modificaciones: se utilizó $CHCl_3$ seco como disolvente en lugar de CH_2Cl_2 (para trabajar a mayor temperatura), y se utilizaron 2 equivalentes de *p*-TsOH porque la reacción era muy lenta con 0.3 equivalentes. El producto se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 5% (V/V) de AcOEt en hexanos, y se termina con una solución 10%. Se obtiene el compuesto **71** puro como un aceite incoloro (R = 79%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.43 – 7.26 (m, 15H, 15xH_{Ph}), 5.07 (s, 1H, OCH_2O), 4.92 (s, 1H, OCH_2O), 4.88 (d, J_{gem} = 11.3 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.75 (d, J_{gem} = 12.0 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.73 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.70 (d, J_{gem} = 12.1 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.65 (d, J_{gem} = 12.0 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.60 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.37 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 7.3 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 5.7 Hz, 1H, H_5), 4.06 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 5.7 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 4.0 Hz, 1H, H_6), 4.01 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 4.0 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 2.5 Hz, 1H, H_1), 3.94 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.6 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 8.6 Hz, 1H, H_3), 3.55 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 8.6 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 2.5 Hz, 1H, H_2), 3.32 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.6 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 7.3 Hz, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 138.0 ($C_{Ph\text{-}cuatern}$), 138.0 ($C_{Ph\text{-}cuatern}$), 137.9 ($C_{Ph\text{-}cuatern}$), 128.6 (2xC_{Ph}), 128.6 (2xC_{Ph}), 128.5 (2xC_{Ph}), 128.3 (2xC_{Ph}), 128.0 (1xC_{Ph}), 128.0 (1xC_{Ph}), 127.9 (3xC_{Ph}), 127.9 (2xC_{Ph}), 94.9 (OCH_2O), 80.4 (C_4), 78.7 (C_5), 78.1 (C_2), 76.7 (C_6), 74.1 (C_1), 73.7 (OCH_2Ph), 73.6 (OCH_2Ph), 73.1 (OCH_2Ph), 63.6 (C_3).

Clorhidrato de 3-amino-3-desoxi-5,6-O-metilen-L-chiro-inositol (**72**·HCl).



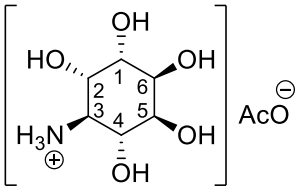
Se disuelve 58 mg del compuesto **71** (0.119 mmol, 1 eq.) en 3 mL de una solución THF:MeOH (1:1), y se adiciona 6.0 mg de Pd-C 10%. Luego se adiciona 20 µL de HCl 37% (0.238 mmol, 2 eq.), y se burbujea H_2 al sistema (P = 1 atm). Una vez consumido el material de partida, se burbujea nitrógeno durante 10 minutos, luego se filtra el catalizador con papel plegado y se lava con una solución MeOH:H_2O 8:2 (V/V). Se evapora el disolvente a presión reducida, utilizando EtOH absoluto para remover el agua mediante destilación azeotrópica. Se obtiene como producto un sólido blanco muy higroscópico. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O, se utilizó la señal HDO como referencia interna, δ = 4.79 ppm) δ (ppm): 5.15 (s, 1H, OCH_2O), 4.97 (s, 1H, OCH_2O), 4.32 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 3.1 Hz, 1H, H_1), 4.22 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 7.7 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 5.1 Hz, 1H, H_5), 4.08 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 5.1 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 2.9 Hz, 1H, H_6), 3.89 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 10.5 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.2 Hz, 1H, H_2), 3.66 – 6.62 (m, señal superpuesta con metileno del EtOH, pero se confirma presencia de H_4 por COSY y HSQC, 1H, H_4), 3.30 (t, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{3\text{-}4}$ = 10.9 Hz, 1H, H_3). ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O, se utilizó la señal $\underline{C}H_2O$ del EtOH como referencia intera, δ = 58.05 ppm[4]) δ (ppm): 95.1 (OCH_2O), 78.4 (C_{6o5}), 78.3 (C_{6o5}), 70.0 (C_4), 68.5 (C_1), 68.0 (C_2), 53.4 (C_3).

3-amino-1,2,4-tri-O-bencil-3-desoxi-5,6-O-metilen-L-chiro-inositol (**73**).



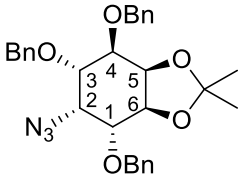
Se disuelve 65 mg del compuesto **71** (0.134 mmol, 1 eq.) en 4 mL de EtOH absoluto y se adiciona 6.5 mg de Pd-C 10%. Se burbujea H_2 a la solución hasta que se consuma el material de partida. Una vez finalizada la reacción, se burbujea N_2 durante 10 minutos para remover el H_2. Luego se filtra el catalizador con papel plegado, se lava con MeOH, y se evapora el disolvente. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 40% (V/V) de AcOEt en hexanos, se continúa con una solución 50%, y se finaliza con una solución 60% (a todas las fases móviles utilizadas para esta columna se le adicionó un 1% de NH_4OH). Se obtuvo 34 mg de **73** como un aceite incoloro (R = 56%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.38 – 7.18 (m, 15H, 15xH_{Ph}), 5.11 (s, 1H, OCH_2O), 4.91 (s, 1H, OCH_2O), 4.89 – 4.84 (m, señal superpuesta con la señal HDO, 1H, OCH_2Ph), 4.65 – 4.56 (m, 3H, OCH_2Ph), 4.53 (d, J_{gem} = 11.4 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.47 (d, J_{gem} = 11.4 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.26 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 7.1 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 5.6 Hz, 1H, H_5), 4.15 – 4.08 (m, 2H, H_1 + H_6), 3.49 (ddd, $J_{2\text{-}3}$ = 7.7 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 2.5 Hz, $J_{¿2\text{-}4?}$ = 1.2 Hz, 1H, H_2), 3.30 – 3.23 (m, señal superpuesta con residuo de solvente, 2H, H_3 + H_4). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 139.8 ($C_{Ph\text{-}cuatern}$), 139.6 ($C_{Ph\text{-}cuatern}$), 139.5 ($C_{Ph\text{-}cuatern}$), 129.4 (2xC_{Ph}), 129.4 (4xC_{Ph}), 129.2 (2xC_{Ph}), 129.1 (2xC_{Ph}), 129.0 (2xC_{Ph}), 128.8 (1xC_{Ph}), 128.8 (1xC_{Ph}), 128.7 (1xC_{Ph}), 95.6 (OCH_2O), 82.6 (C_4), 80.5 (C_2), 80.0 (C_5), 77.9 (C_6), 74.2 (C_1), 74.1 (OCH_2Ph), 74.1 (OCH_2Ph), 73.1 (OCH_2Ph), 52.5 (C_3).

Hidroacetato de 3-amino-3-desoxi-L-chiro-inositol (**74**·AcOH).



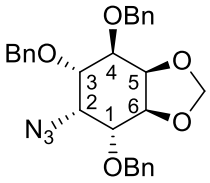
El compuesto **74** fue sintetizado a partir de **71** siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **72**, con las siguientes modificaciones: 84 mg del compuesto **71** (0.173 mmol, 1 eq.) fueron disueltos en 10 mL de una solución THF:MeOH 1:1 (V/V). Se utilizó 3.4 equivalentes de HCl 37% (50 µL), y se trabajó en un hidrogenador, a una presión de 4 atmósferas. Se dejó el sistema reaccionar durante 18 horas y después se cortó la reacción. El crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico para obtener la base libre en lugar del clorhidrato (con resina DOWEX 50WX8-100). Se eluyó primero con MeOH, para sacar impurezas no cargadas, y luego se eluyó el producto con una solución acuosa 30% de NH_4OH. Para evaporar el agua en el evaporador rotatorio, se utilizó AcOEt para realizar destilación azeotrópica. Se obtuvo la sal del producto **74** con acetato como contraión, como consecuencia de la hidrólisis del AcOEt en el medio acuoso durante la evaporación. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O, se utilizó la señal HDO como referencia interna, δ = 4.79 ppm) δ (ppm): 4.03 – 3.96 (m, 2H, H_1 + H_6), 3.92 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 10.8 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 2.7 Hz, 1H, H_2), 3.76 – 3.67 (m, 2H, H_4 + H_5), 3.20 (t, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{3\text{-}4}$ = 9.8 Hz, 1H, H_3), 1.86 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2^-$). ^{13}C RMN (101 MHz, D_2O, se utilizó la señal $\underline{C}H_3$ del AcOH como referencia interna, δ = 21.03 ppm[4]) δ (ppm): 181.2 ($CH_3\underline{C}O_2^-$), 71.2 (C_{1o6}), 71.1 (C_{1o6}), 70.3 (C_{4o5}), 68.7 (C_{4o5}), 66.9 (C_2), 54.6 (C_3), 23.0 ($\underline{C}H_3CO_2^-$).

2-azido-1,3,4-tri-O-bencil-2-desoxi-5,6-O-isopropiliden-D-neo-inositol (**75**).



El compuesto **75** se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de compuesto **33**, con las siguientes modificaciones: se disolvieron 300 mg del compuesto **67** (1.22 mmol, 1 eq.) en 2 mL de DMF, y se adicionaron 4.5 eq de dispersión mineral 55% de NaH y 5 equivalentes de BnBr. El producto se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comenzó con hexanos, luego se pasó una solución 2% (V/V) de AcOEt en hexanos, y finalmente se eluyó con una solución 5%. Se obtuvieron 619 mg del compuesto **75** como un aceite incoloro (R = 98%). $\alpha_D^{25.5}$ = + 18 (c = 1.16, MeOH:AcOEt 3:1). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.43 – 7.27 (m, 15H, 3xPh), 4.86 (d, J_{gem} = 12.2 Hz ,1H, OCH_2Ph), 4.85 (d, J_{gem} = 11.9 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.76 – 4.63 (m, 4H, 2xOCH_2Ph), 4.22 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 4.7 Hz, 1H, H_5), 4.17 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.6 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 4.7 Hz, 1H, H_6), 4.01 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.6 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 4.7 Hz, 1H, H_4), 3.94 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 3.0 Hz, 1H, H_2), 3.82 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.6 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.0 Hz, 1H, H_3), 3.45 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.6 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.0 Hz, 1H, H_1), 1.37 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 138.3 ($Ph_{cuaternario}$), 138.2 ($Ph_{cuaternario}$), 137.8 ($Ph_{cuaternario}$), 128.6 (2xC_{Ph}), 128.6 (2xC_{Ph}), 128.5 (2xC_{Ph}), 128.2 (2xC_{Ph}), 128.0 (1xC_{Ph}), 128.0 (2xC_{Ph}), 127.9 (2xC_{Ph}), 127.8 (2xC_{Ph}), 109.6 ($C_{isopropilideno}$), 78.0 (C_6), 77.6 (C_1), 77.5 (C_3), 75.9 (C_4), 74.4 (C_5), 73.8 (OCH_2Ph), 73.7 (OCH_2Ph), 72.0 (OCH_2Ph), 62.5 (C_2), 28.3 (CH_3), 26.1 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3032.1 (=C-H arom), 2987.2 (C-H), 2916.4 (C-H), 2872.0 (C-H), 2106.3 (N_3), 1953.9 (Ph), 1876.7 (Ph), 1811.2 (Ph), 1747.5 (Ph), 1496.8 (Ph), 1454.3 (Ph), 1381.0 (gem dimetilo), 1371.4 (gem dimetilo), 1219.0 (C-O-C-O-C), 1155.4 (C-O-C-O-C), 1093.6 (C-O-C-O-C), 1076.3 (C-O-C-O-C), 1051.2 (C-O-C-O-C), 736.8 (Ph), 698.2 (Ph). ID-MS m/z (Int. Rel.): 500 (0.1, $[M\text{-}Me]^+$), 424 (0.6), 396 (2), 106 (6), 91 (100), 65 (4). HRMS: Calculado para $[C_{30}H_{33}N_3O_5Na]^+$: 538.2312; hallado: 538.2305.

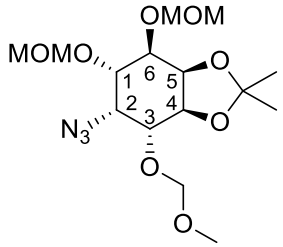
2-azido-1,3,4-tri-O-bencil-2-desoxi-5,6-O-metilen-D-neo-inositol (**76**).



El compuesto **76** se sintetizó a partir de **75** siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de compuesto **71**. El producto se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comenzó con una solución 5% (V/V) de AcOEt en hexanos, seguido de una solución 10%, y finalmente se eluyó con una solución 20%. Se obtuvo el compuesto **76** como un aceite incoloro (R = 87%). $\alpha_D^{25.5}$ = - 18 (c = 1.21, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.34 – 7.27 (m, 15H, Phx3), 5.07 (s, 1H, OCH_2O), 4.97 (s, 1H, OCH_2O), 4.83 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.81 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.77 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.73 (d, J_{gem} = 12.2 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.68 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.65 (d, J_{gem} = 12.2 Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.30 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.8 Hz, $J_{6\text{-}5}$ = 4.6 Hz, 1H, H_6), 4.12 – 4.04 (m, 2H, H_4 + H_5), 3.94 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 2.9 Hz, 1H, H_2), 3.80 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.0 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 2.9 Hz, 1H, H_3), 3.39 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.8 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 2.9 Hz, 1H, H_1). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

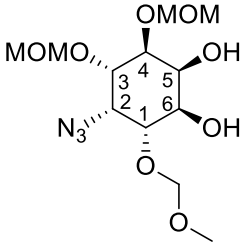
138.1 ($Ph_{cuaternario}$), 138.0 ($Ph_{cuaternario}$), 137.7 ($Ph_{cuaternario}$), 128.7 (2xC_{Ph}), 128.6 (2xC_{Ph}), 128.5 (2xC_{Ph}), 128.1 (2xC_{Ph}), 128.0 (1xC_{Ph}), 128.0 (1xC_{Ph}), 127.9 (3xC_{Ph}), 127.8 (2xC_{Ph}), 95.0 (O<u>C</u>H_2O), 77.5 (C_3), 77.4 (C_6), 75.9 ($C_{1\ o\ 4\ o\ 5}$), 75.8 ($C_{1\ o\ 4\ o\ 5}$), 75.6 ($C_{1\ o\ 4\ o\ 5}$), 73.6 (O<u>C</u>H_2Ph), 73.6 (O<u>C</u>H_2Ph), 72.2 (O<u>C</u>H_2Ph), 62.5 (C_2). FT-IR (ν_{max}/cm): 3030.2 (=C-H arom), 2973.9 (C-H), 2102.4 (N_3), 1955.8 (Ph), 1878.7 (Ph), 1813.1 (Ph), 1796.8 (Ph), 1454.3 (Ph), 1205.5 (C-O-C-O-C), 1097.5 (C-O-C-O-C), 945.1 (-O<u>C</u>H_2O), 736.8 (Ph), 696.3 (Ph). ID-MS m/z (Int. Rel.): 458 (0.2), 396 (1, $[M\text{-}Bn]^+$), 368 (2), 106 (6), 91 (100), 65 (5). HRMS: Calculado para $[C_{28}H_{29}N_3O_5Na]^+$: 510.1999; hallado: 510.1968.

2-azido-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-1,3,6-tri-O-(metoximetil)-L-neo-inositol (**78**).



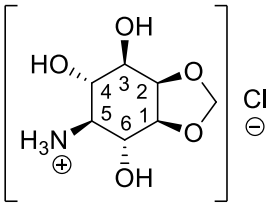
En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 175 mg del triol **67** (0.71 mmol, 1 eq), se disuelve en 5 mL de CH_2Cl_2, y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 1.5 mL de DIPEA (8.57 mmol, 12 eq) y 325 µL de MOM-Cl (4.29 mmol, 6 eq). Se deja agitando durante cinco minutos a 0 °C, luego se agita durante diez minutos a temperatura ambiente, y finalmente se lleva el sistema a reflujo hasta que se consuma todo el material de partida (aproximadamente 6 h). Luego se adiciona una solución acuosa saturada de NH_4Cl, y se extrae el sistema con tres porciones de CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavan con dos porciones más de solución acuosa saturada de NH_4Cl, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 500 mg de un sólido marrón, que es purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash. Se realiza la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 10% (V/V) de AcOEt en hexanos, después se sigue con una solución 20% y finalmente se utiliza una solución 30%. Se obtiene 257 mg de un aceite incoloro (R = 95%). $\alpha_D^{25.5}$ = - 66 (c = 1.13, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.88 (d, J_{gem} = 6.8 Hz, 1H, OC<u>H</u>$_2$OMe), 4.83 (d, J_{gem} = 6.8 Hz, 1H, OC<u>H</u>$_2$OMe), 4.82 (d, J_{gem} = 6.7 Hz, 1H, OC<u>H</u>$_2$OMe), 4.80 - 4.74 (m, 3H, OC<u>H</u>$_2$OMe), 4.43 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 4.6 Hz, 1H, H_5), 4.21 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 8.0 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 4.6 Hz, 1H, H_4), 4.15 – 4.07 (m, 2H, H_2 + H_6), 4.01 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 10.0 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 2.8 Hz, 1H, H_1), 3.80 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 8.0 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.1 Hz, 1H, H_3), 3.45 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$), 3.45 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$), 3.44 (s, 3H, OC<u>H</u>$_3$), 1.55 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$), 1.38 (s, 3H, C<u>H</u>$_3$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 109.7 ($C_{isopropilideno}$), 97.8 (O<u>C</u>H_2OCH$_3$), 97.0 (O<u>C</u>H_2OCH$_3$), 95.9 (O<u>C</u>H_2OCH$_3$), 77.6 (C_4), 75.6 (C_3), 75.3 (C_5), 75.0 (C_1), 74.1 (C_6), 64.2 (C_2), 55.9 (O<u>C</u>H$_3$), 55.8 (O<u>C</u>H$_3$), 55.7 (O<u>C</u>H$_3$), 28.3 (<u>C</u>H$_3$), 26.2 (<u>C</u>H$_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 2987.7 (C-H), 2935.7 (C-H), 2897.1 (C-H), 2825.7 (OMe), 2108.2 (N_3), 1381.0 (gem dimetilo), 1373.3 (gem dimetilo), 1219.0 (C-O-C-O-C), 1149.6 (C-O-C-O-C), 1105.2 (C-O-C-O-C), 1082.1 (C-O-C-O-C), 1041.6 (C-O-C-O-C), 918.1 (OCH_2O). ID-MS m/z (Int. Rel.): 362 (34, $[M\text{-}Me]^+$), 346 (1), 212 (23), 161 (49), 115 (71), 85 (100), 71 (99). HRMS: Calculado para $[C_{15}H_{27}N_3O_8Na]^+$: 400.1690; hallado: 400.1691.

2-azido-2-desoxi-1,3,4-tri-O-(metoximetil)-D-neo-inositol (**79**).



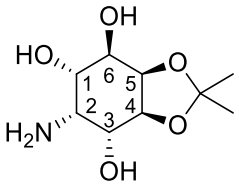
Se disuelven 136 mg del compuesto **78** (0.36 mmol, 1 eq) en 3.5 mL de CH_3CN, y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 80 mg de $CuCl_2{\cdot}2H_2O$ (0.47 mmol, 1.3 eq), y se deja el sistema agitando a 0 °C hasta que se consuma todo el material de partida (aproximadamente 6 h). Luego se adiciona solución acuosa saturada de NaCl, y se extrae el sistema con cuatro porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene 124 mg de un aceite incoloro, que es purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash. Se realiza la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 60% (V/V) de AcOEt en hexanos, después se sigue con una solución 70% y finalmente se utiliza una solución 80%. Se obtiene 79 mg de un aceite incoloro (R = 65%). $\alpha_D^{25.5}$ = - 31 (c = 0.85, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm): 4.83 – 4.67 (m, 6H, 3xOC$\underline{H_2}$OMe), 4.26 (t, $J_{1\text{-}2} = J_{2\text{-}3}$ = 3.5 Hz, 1H, H_2), 4.12 – 4.07 (m, 2H, H_6 + OH_6), 4.05 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 10.0 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.5 Hz, 1H, H_1), 3.90 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 10.3 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.5 Hz, 1H, H_3), 3.87 (d, $J_{5\text{-}OH5}$ = 6.8 Hz, 1H, OH_5), 3.74 – 3.65 (m, 2H, H_4 + H_5), 3.40 (s, 3H, OC$\underline{H_3}$), 3.39 (s, 3H, OC$\underline{H_3}$), 3.35 (s, 3H, OC$\underline{H_3}$). ^{13}C RMN (101 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm): 97.6 (O$\underline{C}H_2$OMe), 97.3 (O$\underline{C}H_2$OMe), 96.6 (O$\underline{C}H_2$OMe), 76.8 (C_3), 75.9 (C_4), 75.1 (C_1), 71.2 (C_6), 70.3 (C_5), 65.5 (C_2), 55.7 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 55.5 (OCH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3442.9 (OH), 2937.6 (C-H), 2897.1 (C-H), 2848.9 (OMe), 2825.7 (OMe), 2102.4 (N_3), 1275.0 (O-H), 1151.5 (C-O-C-O-C), 1105.2 (C-O-C-O-C), 1078.2 (C-O-C-O-C), 1035.8 (C-O-C-O-C), 916.2 (OCH_2O). ID-MS m/z (Int. Rel.): 336 (0.1, $[M\text{-}H]^+$), 322 (0.1), 292 (15), 260 (23), 161 (35), 117 (53), 84 (100), 71 (88). HRMS: Calculado para $[C_{12}H_{23}N_3O_8Na]^+$: 360.1377; hallado: 360.1378.

Clorhidrato de 5-amino-5-desoxi-1,2-O-metilen-D-myo-inositol (**81**·HCl).



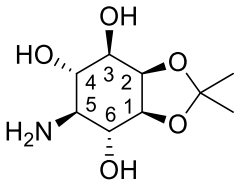
El compuesto **81** fue sintetizado a partir de **88**, siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del aminociclitol **29**. El producto se obtiene puro, bajo la forma de clorhidrato, y no es necesario purificarlo mediante cromatografía en columna (R = 100%). Sólido blanco muy higroscópico. $\alpha_D^{25.5}$ = - 34 (c = 1.21, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O, se utilizo la señal HDO como referencia interna, δ = 4.79 ppm) δ (ppm): 5.23 (s, 1H, OCH_2O), 4.99 (s, 1H, OCH_2O), 4.25 – 4.14 (m, 2H, H_1 + H_2), 3.93 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.8 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 2.8 Hz, 1H, H_3), 3.78 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.8 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 10.5 Hz, 1H, H_4), 3.71 – 3.62 (m, 1H, H_6), 3.05 (t, $J_{4\text{-}5} = J_{5\text{-}6}$ = 10.5 Hz, 1H, H_5). ^{13}C RMN (101 MHz, D_2O, se utilizo la señal CH_3 del EtOH como referencia interna, δ = 17.47 ppm[4]) δ (ppm): 94.6 (OCH_2O), 77.8 (C_1), 77.1 (C_2), 70.0 (C_3), 68.9 (C_6), 68.6 (C_4), 54.6 (C_5). FT-IR (ν_{max}/cm): 3419.8 (OH), 2953.0 (C-H), 2924.1 (CH_2), 2854.7 (C-H), 1635.6 (R-NH_3^+), 1518.0 (R-NH_3^+), 1111.0 (C-O-C-O-C), 1074.4 (C-O-C-O-C), 923.9 (-OCH_2O-). ID-MS m/z (Int. Rel.): 192 (2, M^+), 191 (2, $[M\text{-}H]^{\cdot+}$), 173 (4), 126 (3), 101 (20), 88 (100) 72 (40), 60 (32). HRMS: Calculado para $[C_7H_{14}NO_5]^+$: 192.0866; hallado: 192.0868.

2-amino-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-L-neo-inositol (**82**, base libre).



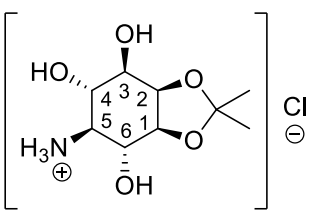
El compuesto **82** fue sintetizado a partir de **67**, siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del **83** (base libre). Se obtiene un sólido blanco muy higroscópico como producto (R = 100%). El mismo se obtiene puro, entonces no se realiza una purificación por columna. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 4.48 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 4.8 Hz, 1H, H_5), 4.23 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 7.9 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 5.2 Hz, 1H, H_4), 4.12 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 9.9 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 4.5 Hz, 1H, H_6), 3.89 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 10.0 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.7 Hz, 1H, H_1), 3.80 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 7.9 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.5 Hz, 1H, H_3), 3.36 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 3.5 Hz, 1H, H2), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, D_2O) δ (ppm): 109.9 ($C_{isopropilideno}$), 77.9 (C_4), 75.7 (C_5), 71.7 (C_3), 69.9 (C_1), 67.7 (C_6), 54.8 (C_2), 27.1 (CH_3), 25.0 (CH_3).

5-amino-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-D-myo-inositol (**83**, base libre).



Se adiciona en un reactor para hidrogenación 99 mg del azidoinositol **86** (0.401 mmol, 1 eq.) y se disuelve en 9 mL de una solución THF:MeOH 1:1 (V/V). Luego se adiciona 10 mg de Pd-C 10%, y se somete el sistema a una presión de 4 atmósferas de hidrógeno. A las 5 horas se verificó consumición de material de partida, entonces se filtró el catalizador y se lavó el mismo con una solución MeOH:H_2O 8:2 (V/V). Se evapora el disolvente en un evaporador rotatorio (se utiliza EtOH absoluta para remover el H_2O por destilación azeotrópica). Se obtiene un sólido blanco muy higroscópico como producto. El mismo se obtiene puro, entonces no se realiza una purificación por columna. $\alpha_D^{25.5}$ = - 25 (c = 1.44, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ (ppm): 4.45 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 4.6 Hz, 1H, H_2), 4.02 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 8.0 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 4.9 Hz, 1H, H_1), 3.80 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.8 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 4.3 Hz, 1H, H_3), 3.47 (t, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 9.2 Hz, 1H, H_4), 3.42 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 10.2 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 7.3 Hz, 1H, H_6), 2.54 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 10.4 Hz, 1H, H_5), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, D_2O) δ (ppm): 110.2 ($C_{isopropilideno}$), 79.1 (C_1), 76.0 (C_2), 74.4 (C_6), 72.2 (C_4), 70.1 (C_3), 54.2 (C_5), 27.3 (CH_3), 25.1 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3365.8 (OH), 2985.8 (C-H), 2924.1 (C-H), 2854.7 (C-H), 1645.3 (N-H), 1456.3 (CH_3), 1379.1 (gem dimetilo), 1244.1 (C-O-C-O-C), 1220.9 (C-O-C-O-C), 1165.0 (C-O-C-O-C), 1103.3 (C-O-C-O-C), 1043.5 (C-O-C-O-C), 868.0 (N-H). ID-MS m/z (Int. Rel.): 220 (2, $[M+H]^+$), 204 (6, $[M\text{-}Me]^+$), 161 (53), 141 (24), 101 (83), 88 (72) 72 (81), 60 (100). HRMS: Calculado para $[C_9H_{17}NO_5Na]^+$: 242.0999; hallado: 242.1029.

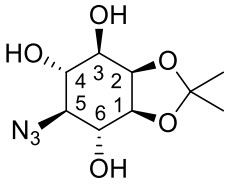
Clorhidrato de 5-amino-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-D-myo-inositol (**83**·HCl).



El clorhidrato del compuesto **83** fue obtenido a partir de **86**, empleando el mismo procedimiento descrito para la obtención de la base libre **83**, pero adicionando además 1.1 equivalentes de NH_4Cl. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O, se utilizó la señal HDO como referencia interna, δ = 4.79 ppm) δ (ppm): 4.53 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 4.5 Hz, 1H, H_2), 4.14 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.8 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 4.8 Hz, 1H, H_1), 3.92 (dd,

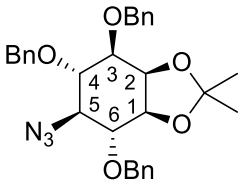
$J_{3\text{-}4}$ = 9.7 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 4.1 Hz, 1H, H_3), 3.82 (t, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 10.1 Hz, 1H, H_4), 3.77 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 11.5 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 8.0 Hz, 1H, H_6), 3.03 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 10.9 Hz, 1H, H_5), 1.53 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, D_2O, se utilizó la señal CH_2O del EtOH como referencia interna, δ = 58.05 ppm[4]) δ (ppm): 111.4 ($C_{isopropilideno}$), 79.4 (C_1), 76.6 (C_2), 71.6 (C_6), 70.6 (C_3), 69.5 (C_4), 55.4 (C_5), 27.9 (CH_3), 25.7 (CH_3).

5-azido-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-D-myo-inositol (**86**).



El compuesto **86** fue sintetizado a partir de **4**, siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **67**. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: solución 30% (V/V) de AcOEt en hexanos, seguido de 40%, 50%, 60%, 70%, 80% y finalmente una solución 90%. Se obtiene un aceite viscoso incoloro (syrup, R = 75%). $\alpha_D^{25.5}$ = - 52 (c = 1.54, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm): 4.74 (d, $J_{6\text{-}OH6}$ = 5.0 Hz, 1H, OH_6), 4.58 (d, $J_{4\text{-}OH4}$ = 4.2 Hz, 1H, OH_4), 4.38 (dd, $J_{1\text{-}2}$ = 5.2 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.9 Hz, 1H, H_2), 4.07 – 3.99 (m, 2H, H_1 + OH_3), 3.79 (ddd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.3 Hz, $J_{3\text{-}OH3}$ = 5.8 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.9 Hz, 1H, H_3), 3.63 (td, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 9.3 Hz, $J_{4\text{-}OH4}$ = 4.2 Hz, 1H, H_4), 3.58 (ddd, $J_{5\text{-}6}$ = 10.3 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 7.3 Hz, $J_{6\text{-}OH6}$ = 5.0 Hz, 1H, H_6), 3.18 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 10.3 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 9.3 Hz, 1H, H_5), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.29 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm): 109.8 ($C_{isopropilideno}$), 80.6 (C_1), 77.1 (C_2), 74.8 (C_6), 72.6 (C_4), 71.8 (C_3), 68.9 (C_5), 28.4 (CH_3), 26.1 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3383.1 (OH), 2989.7 (C-H), 2937.6 (C-H), 2922.2 (C-H), 2110.1 (N_3), 1377.2 (O-H), 1220.9 (C-O), 1145.7 (C-O-C-O-C), 1099.4 (C-O-C-O-C), 1041.6 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 230 (100, $[M\text{-}Me]^+$), 109 (13), 96 (12), 85 (22), 73 (88), 60 (35). HRMS: Calculado para $[C_9H_{15}N_3O_5Na]^+$: 268.0904; hallado: 268.0912.

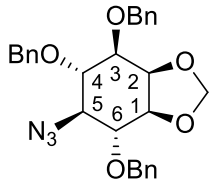
5-azido-3,4,6-tri-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-D-myo-inositol (**87**).



El compuesto **87** fue sintetizado a partir de **86**, siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **75**. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con hexanos, luego se utiliza una solución 2% (V/V) de AcOEt en hexanos, seguido de una solución 5%, y finalmente se utiliza una solución 10%. Se obtiene un aceite incoloro (R = 74%). $\alpha_D^{25.5}$ = + 19 (c = 1.37, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.44 – 7.27 (m, 15H, 3xPh), 4.91 – 4.70 (m, 6H, 3x$OC\underline{H}_2Ph$), 4.26 (dd, $J_{1\text{-}2}$ = 5.5 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.6 Hz, 1H, H_2), 4.10 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 6.9 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 5.5 Hz, 1H, H_1), 3.74 (t, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 8.9 Hz, 1H, H_4), 3.68 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 8.9 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.6 Hz, 1H, H_3), 3.56 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 10.3 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 6.9 Hz, 1H, H_6), 3.34 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 10.3 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 8.9 Hz, 1H, H_5), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 138.0 ($Ph_{cuaternario}$), 138.0 (2x$Ph_{cuaternario}$), 128.6 (2xPh), 128.6 (2xPh), 128.5 (2xPh), 128.4 (2xPh), 128.2 (2xPh), 128.2 (2xPh), 128.1 (Ph), 128.0 (Ph), 127.9 (Ph), 110.2 ($C_{isopropilideno}$), 80.9 (C_6), 79.4 ($C_{1\text{ o }4}$), 79.3 ($C_{4\text{ o }1}$), 77.4 (C_3), 75.6 ($O\underline{C}H_2Ph$), 74.6 (C_1), 73.7 ($O\underline{C}H_2Ph$), 73.4 ($O\underline{C}H_2Ph$), 65.9

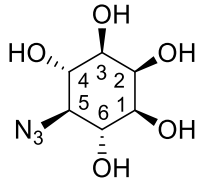
(C_5), 28.0 (CH_3), 25.9 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3063.0 (=C-H arom), 3032.1 (=C-H arom), 2987.7 (C-H), 2910.6 (C-H), 2873.9 (C-H), 2106.3 (N_3), 1952.0 (Ph), 1876.7 (Ph), 1811.2 (Ph), 1496.8 (Ph), 1454.3 (Ph), 1371.4 (gem dimetilo), 1265.3 (C-O), 1242.2 (C-O-C-O-C), 1219.0 (C-O-C-O-C), 1153.4 (C-O-C-O-C), 1072.4 (C-O-C-O-C), 1047.4 (C-O-C-O-C), 736.8 (Ph), 696.3 (Ph). ID-MS m/z (Int. Rel.): 500 (0.3, $[M\text{-}Me]^+$), 424 (0.4), 290 (1), 181 (2), 106 (6), 91 (100), 65 (4). HRMS: Calculado para $[C_{30}H_{33}N_3O_5Na]^+$: 538.2312; hallado: 538.2278.

5-azido-3,4,6-tri-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-metilen-D-myo-inositol (**88**).



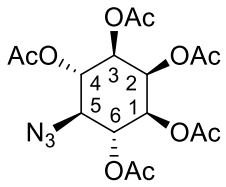
El compuesto **88** fue sintetizado a partir de **87**, siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **76**. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 5% (V/V) de AcOEt en hexanos, y se termina con una solución 10%. Se obtiene un aceite incoloro (R = 89%). $\alpha_D^{25.5}$ = + 10 (c = 0.73, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.42 – 7.26 (m, 15H, 3xPh), 5.18 (s, 1H, OCH_2O), 4.99 (s, 1H, OCH_2O), 4.86 (d, J_{gem} = 11.3 Hz, 1H, $OC\underline{H}_2Ph$), 4.82 – 4.69 (m, 5H, OCH_2Ph), 4.20 – 4.12 (m, 2H, H_1 +H_2), 3.75 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 8.3 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.2 Hz, 1H, H_3), 3.69 (t, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 8.3 Hz, 1H, H_4), 3.61 – 3.50 (m, 1H, H_6), 3.39 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 10.3 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 8.3 Hz, 1H, H_5). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 137.9 ($2xPh_{cuaternario}$), 137.8 ($Ph_{cuaternario}$), 128.6 (2xPh), 128.6 (2xPh), 128.5 (2xPh), 128.4 (2xPh), 128.3 (2xPh), 128.1 (Ph), 128.1 (Ph), 128.0 (2xPh), 128.0 (Ph), 95.5 ($O\underline{C}H_2O$), 79.3 (C_4), 79.0 (C_6), 78.9 ($C_{1\ o\ 2}$), 77.3 (C_3), 75.3 ($C_{2\ o\ 1}$), 75.2 ($O\underline{C}H_2Ph$), 73.9 ($O\underline{C}H_2Ph$), 73.2 ($O\underline{C}H_2Ph$), 65.8 (C_5). FT-IR (ν_{max}/cm): 3030.2 (=C-H arom), 2875.9 (C-H), 2106.3 (N_3), 1953.9 (Ph), 1876.7 (Ph), 1811.2 (Ph), 1496.8 (Ph), 1454.3 (Ph), 1207.4 (C-O-C-O-C), 1093.6 (C-O-C-O-C), 920.0 (-OCH_2O-), 736.8 (Ph), 698.2 (Ph). ID-MS m/z (Int. Rel.): 458 (0.2), 396 (0.6, $[M\text{-}Bn]^+$), 262 (2), 106 (7), 91 (100), 65 (5). HRMS: Calculado para $[C_{28}H_{29}N_3O_5Na]^+$: 510.1999; hallado: 510.1966.

meso-5-azido-5-desoxi-myo-inositol (**89**).



El compuesto **89** fue sintetizado a partir de **86**, siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del aminociclitol natural **29**. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O, se utilizó la señal HDO como referencia interna, δ = 4.79 ppm) δ (ppm): 4.04 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 2.6 Hz, 1H, H_2), 3.65 – 3.53 (m, 4H, H_1+H_3+H_4+H_6), 3.23 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 9.1 Hz, 1H, H_5).

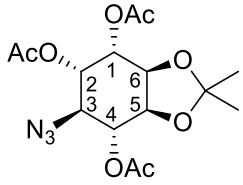
meso-1,2,3,4,6-penta-O-acetil-5-azido-5-desoxi-myo-inositol (**90**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmosfera de nitrógeno, se adiciona 56 mg del compuesto **89** (0.219 mmol, 1 eq), se disuelve en 1 mL de piridina, y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 250 µL de Ac_2O (2.60 mmol, 12 eq) y una punta de

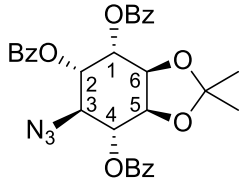
espátula de DMAP. Se deja la reacción agitando durante 15 minutos a 0 °C, y luego se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente hasta que se consuma todo el material de partida. Luego se adiciona solución acuosa saturada de NH_4Cl, y se extrae el sistema con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con cuatro porciones de solución acuosa saturada de $CuSO_4$ y una porción de solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.55 (t, $J_{1\text{-}2} = J_{2\text{-}3}$ = 2.8 Hz, 1H, H_2), 5.35 (t, $J_{1\text{-}6} = J_{3\text{-}4} = J_{4\text{-}5} = J_{5\text{-}6}$ = 10.3 Hz, 2H, H_4+H_6), 5.04 (dd, $J_{1\text{-}6} = J_{3\text{-}4}$ = 10.4 Hz, $J_{1\text{-}2} = J_{2\text{-}3}$ = 2.8 Hz, 2H, H_1+H_3), 3.60 (t, $J_{4\text{-}5} = J_{5\text{-}6}$ = 10.3 Hz, 1H, H_5), 2.18 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.09 (s, 6H, 2x$C\underline{H_3}CO_2R$), 1.97 (s, 6H, 2x$C\underline{H_3}CO_2R$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.9 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.7 (2x$CH_3\underline{C}O_2R$), 169.5 (2x$CH_3\underline{C}O_2R$), 69.6 (C_{4+6}), 69.1 (C_{1+3}), 68.3 (C_2), 62.8 (C_5), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.7 (2x$\underline{C}H_3CO_2R$), 20.6 (2x$\underline{C}H_3CO_2R$).

1,2,4-tri-O-acetil-3-azido-3-desoxi-5,6-O-isopropiliden-L-chiro-inositol (**92**).



El compuesto **92** fue sintetizado a partir de **66**, siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **58**, con las siguientes modificaciones: se utilizan 6 equivalentes de Ac_2O, y 12 equivalentes de Et_3N. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución10% (V/V) de AcOEt en hexanos, y se termina con una solución 20%. Se obtiene **92** puro, como un sólido blanco (R = 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.63 (t, $J_{1\text{-}2} = J_{1\text{-}6}$ = 3.1 Hz, 1H, H_1), 5.14 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 10.3 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.2 Hz, 1H, H_2), 5.10 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 10.5 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 7.7 Hz, 1H, H_4), 4.20 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 7.7 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 5.1 Hz, 1H, H_5), 4.13 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 5.1 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 3.0 Hz, 1H, H_6), 3.80 (t, $J_{2\text{-}3} = J_{3\text{-}4}$ = 10.4 Hz, 1H, H_3), 2.15 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.14 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.07 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.6 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.4 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.2 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 111.0 ($C_{isopropilideno}$), 76.5 (C_5), 74.8 (C_6), 73.6 (C_4), 70.0 (C_2), 67.6 (C_1), 60.0 (C_3), 27.6 (CH_3), 26.2 (CH_3), 21.0 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.7 ($\underline{C}H_3CO_2R$).

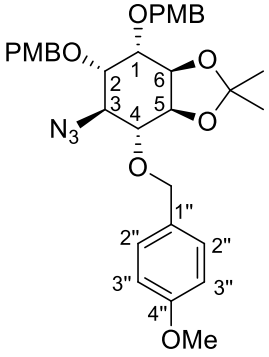
3-azido-1,2,4-tri-O-benzoil-3-desoxi-5,6-O-isopropiliden-L-chiro-inositol (**94**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmosfera de nitrógeno, se adiciona 107 mg del triol **66** (0.437 mmol, 1 eq), se disuelve en 2 mL de CH_2Cl_2 seco, y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 255 µL de Et_3N (1.834 mmol, 4.2 eq.), 182 µL de BzCl (1.572 mmol, 3.6 eq.) y una punta de espátula de DMAP. Se deja la reacción agitando durante 15 minutos a 0 °C, y luego se deja el sistema agitando a temperatura ambiente hasta que se consuma todo el material de partida. Luego se adiciona solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y se extrae el sistema con tres porciones de CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavan con dos porciones de solución acuosa saturada de NH_4Cl, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El

crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 10% (V/V) de AcOEt en hexanos, y se termina con una solución 15%. Se obtiene 205 mg de **94** como un aceite incoloro (después de un largo tiempo en la bomba, puede quedar como un sólido blanco) (R = 84%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.11 (dd, $J_{o\text{-}m}$ = 8.3 Hz, $J_{o\text{-}p}$ = 1.4 Hz, 2H, 2x$H_{arom\text{-}o}$), 8.03 (dd, $J_{o\text{-}m}$ = 8.3 Hz, $J_{o\text{-}p}$ = 1.4 Hz, 2H, 2x$H_{arom\text{-}o}$), 7.94 (dd, $J_{o\text{-}m}$ = 8.3 Hz, $J_{o\text{-}p}$ = 1.4 Hz, 2H, 2x$H_{arom\text{-}o}$), 7.68 – 7.55 (m, 2H, 2x$H_{arom\text{-}p}$), 7.54 (tt, $J_{p\text{-}m}$ = 8.3 Hz, $J_{p\text{-}o}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{arom\text{-}p}$), 7.50 – 7.42 (m, 4H, 4x$H_{arom\text{-}m}$), 7.42 – 7.33 (m, 2H, 2x$H_{arom\text{-}m}$), 6.04 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 3.1 Hz, 1H, H_1), 5.67 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 9.9 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.1 Hz, 1H, H_2), 5.55 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.3 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 7.0 Hz, 1H, H_4), 4.55 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 7.0 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 5.3 Hz, 1H, H_5), 4.48 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 5.3 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 3.0 Hz, 1H, H_6), 4.25 (t, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{3\text{-}4}$ = 9.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 165.4 (Ph<u>C</u>O_2R), 165.1 (Ph<u>C</u>O_2R), 165.0 (Ph<u>C</u>O_2R), 133.9 ($C_{Ph\text{-}p}$), 133.6 ($C_{Ph\text{-}p}$), 133.6 ($C_{Ph\text{-}p}$), 130.1 (2x$C_{Ph\text{-}o}$), 129.9 (2x$C_{Ph\text{-}o}$), 129.9 (2x$C_{Ph\text{-}o}$), 129.4 (2x$C_{Ph\text{-}cuatern}$), 129.1 (2x$C_{Ph\text{-}cuatern}$), 129.1 (2x$C_{Ph\text{-}cuatern}$), 128.8 (2x$C_{Ph\text{-}m}$), 128.6 (2x$C_{Ph\text{-}m}$), 128.6 (2x$C_{Ph\text{-}m}$), 111.1 ($C_{isoprop}$), 76.5 (C_5), 75.0 (C_6), 74.1 (C_4), 70.9 (C_2), 68.9 (C_1), 61.1 (C_3), 27.7 (CH_3), 26.1 (CH_3).

3-azido-3-desoxi-5,6-O-isopropiliden-1,2,4-tri-O-(4-metoxibencil)-L-chiro-inositol (**96**).

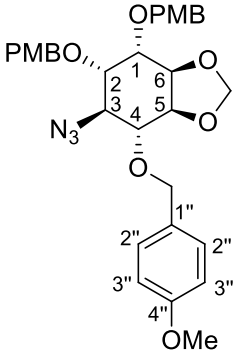


<u>Síntesis de PMBBr</u>: En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 700 mg de PMBOH (5.073 mmol, 3 eq.), se disuelve en 12 mL de Et_2O seco, y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 286 µL de PBr_3 (3.044 mmol, 1.8 eq.), y se deja agitando el sistema a 0 °C hasta que se consuma todo el PMBOH. Una vez finalizada la reacción, se adiciona lentamente una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ manteniendo la temperatura a 0 °C (se desprende mucho CO_2), se adiciona más Et_2O, y se transfiere el contenido a un embudo de decantación. Se separan las fases, la fase orgánica es lavada con dos porciones más de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y con una porción de solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 1.010 g de PMBBr como un líquido incoloro (R = 99%). El mismo se utiliza sin purificarlo (al tratar de purificarlo por cromatografía en columna, se descompuso y se aisló únicamente PMBOH en lugar de PMBBr).

<u>Síntesis de **96**</u>: En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 150 mg del triol **66** (0.612 mmol, 1 eq.), se disuelve en 2 mL de DMF, y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 176 mg de una dispersión mineral 50% de NaH (3.672 mmol, 6 eq.), y se deja agitando durante 5 minutos a 0°C. Transcurrido dicho tiempo, se adiciona 738 mg de PMBBr recientemente sintetizado (3.672 mmol, 6 eq.). Se deja la reacción agitando durante 20 minutos a 0°C, y luego se deja la misma a temperatura ambiente hasta que se complete. Una vez consumido el material de partida se adiciona una solución acuosa saturada de NH_4Cl, y el sistema se extrae con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con tres

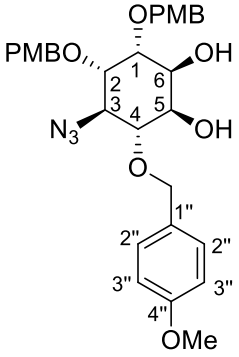
porciones de solución acuosa saturada de $CuSO_4$, luego con solución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na_2SO_4, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniendo un crudo de reacción oleoso. El mismo es purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: primero se eluye con una solución 5% V/V de AcOEt en hexanos, luego con una solución 10% y finalmente con una solución 20%. Se obtienen 369 mg de **96** como un aceite incoloro (R = 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.34 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.5 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.27 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.5 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.23 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.5 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 6.88 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.5 Hz, 4H, 4x$H_{3''}$), 6.84 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.5 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 4.82 (d, J_{gem} = 10.9 Hz, 1H, ArC$\underline{H_2}$OR), 4.67 (d, J_{gem} = 12.0 Hz, 1H, ArC$\underline{H_2}$OR), 4.64 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H, ArC$\underline{H_2}$OR), 4.60 (d, J_{gem} = 11.2 Hz, 1H, ArC$\underline{H_2}$OR), 4.56 (d, J_{gem} = 11.5 Hz, 1H, ArC$\underline{H_2}$OR), 4.50 (d, J_{gem} = 11.3 Hz, 1H, ArC$\underline{H_2}$OR), 4.32 – 4.21 (m, 2H, H_5+H_6), 3.96 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 2.8 Hz, 1H, H_1), 3.86 (t, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{3\text{-}4}$ = 9.1 Hz, 1H, H_3), 3.80 (s, 3H, OC$\underline{H_3}$), 3.79 (s, 6H, 2xOC$\underline{H_3}$), 3.54 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 8.7 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 2.6 Hz, 1H, H_2), 3.37 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.6 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 6.8 Hz, 1H, H_4), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.3 ($C_{4''}$), 159.2 ($C_{4''}$), 159.2 ($C_{4''}$), 130.2 ($C_{1''}$), 130.1 ($C_{1''}$), 130.0 ($C_{1''}$), 129.8 (2x$C_{2''}$), 129.4 (2x$C_{2''}$), 129.3 (2x$C_{2''}$), 113.8 (2x$C_{3''}$), 113.7 (2x$C_{3''}$), 113.7 (2x$C_{3''}$), 109.6 ($C_{isopropilideno}$), 82.0 (C_4), 79.4 (C_5), 77.9 (C_2), 75.7 (C_6), 73.9 (C_1), 73.1 (Ar$\underline{C}H_2$OR), 73.0 (Ar$\underline{C}H_2$OR), 72.5 (Ar$\underline{C}H_2$OR), 63.4 (C_3), 55.3 (3xO$\underline{C}H_3$), 28.0 (CH_3), 26.0 (CH_3).

3-azido-3-desoxi-5,6-O-metilen-1,2,4-tri-O-(4-metoxibencil)-L-chiro-inositol (**97**).



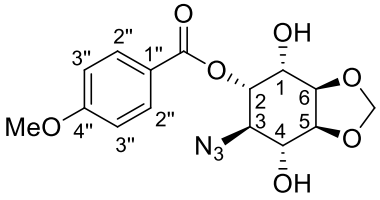
El compuesto **97** fue sintetizado a partir de **98**, siguiendo el procedimiento general 5 (VII.2.1.5). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 5% (V/V) de AcOEt en hexanos, se continúa con una solución 10%, después se utiliza una solución 20%, y se termina con una solución 30%. Se obtiene **97** puro, como un aceite incoloro (R = 46%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.33 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.27 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.22 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 6.88 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 4H, 4x$H_{3''}$), 6.85 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 5.05 (s, 1H, OCH_2O), 4.91 (s, 1H, OCH_2O), 4.80 (d, J_{gem} = 10.9 Hz, 1H, OC$\underline{H_2}$Ar), 4.66 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H, OC$\underline{H_2}$Ar), 4.65 (d, J_{gem} = 10.9 Hz, 1H, OC$\underline{H_2}$Ar), 4.61 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H, OC$\underline{H_2}$Ar), 4.55 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H, OC$\underline{H_2}$Ar), 4.51 (d, J_{gem} = 11.4 Hz, 1H, OC$\underline{H_2}$Ar), 4.33 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 7.3 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 5.6 Hz, 1H, H_5), 4.00 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 5.7 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 3.9 Hz, 1H, H_6), 3.96 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 4.0 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 2.5 Hz, 1H, H_1), 3.89 (dd, $J_{2\text{-}4}$ = 9.6 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 8.7 Hz, 1H, H_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 8.6 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 2.5 Hz, 1H, H_2), 3.28 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.7 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 7.3 Hz, 1H, H_4). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.4 ($C_{4''}$), 159.4 ($C_{4''}$), 159.4 ($C_{4''}$), 130.1 ($C_{1''}$), 130.1 ($C_{1''}$), 130.0 ($C_{1''}$), 129.9 (2x$C_{2''}$), 129.6 (2x$C_{2''}$), 129.6 (2x$C_{2''}$), 114.0 (2x$C_{3''}$), 113.9 (2x$C_{3''}$), 113.9 (2x$C_{3''}$), 94.8 (O$\underline{C}H_2$O), 79.9 (C_4), 78.8 (C_5), 77.7 (C_2), 76.7 (C_6), 73.6 (C_1), 73.3 (Ar$\underline{C}H_2$O), 73.2 (Ar$\underline{C}H_2$O), 72.7 (Ar$\underline{C}H_2$O), 63.5 (C_3), 55.4 (3xO$\underline{C}H_3$).

3-azido-3-desoxi-1,2,4-tri-O-(4-metoxibencil)-L-chiro-inositol (**98**).



El compuesto **98** fue sintetizado a partir de **96** siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **79**, con la siguiente modificación: se larga la reacción a 0 °C y luego se la deja en la cámara de frío a +6 °C hasta que se consume el material de partida (aproximadamente 20 horas). El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 40% (V/V) de AcOEt en hexanos, se continúa con una solución 50%, después se utiliza una solución 60% y se termina con una solución 70%. Se obtiene **98** puro, como un sólido blanco (R = 71%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.31 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.31 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.20 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 6.90 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.5 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 6.90 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 6.83 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 4.93 (d, J_{gem} = 11.0 Hz, 1H, ArC$\underline{H}_2$O), 4.66 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H, ArC$\underline{H}_2$O), 4.60 (d, J_{gem} = 11.3 Hz, 1H, ArC$\underline{H}_2$O), 4.56 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H, ArC$\underline{H}_2$O), 4.53 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, ArC$\underline{H}_2$O), 4.49 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H, ArC$\underline{H}_2$O), 3.99 (t, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 3.6 Hz, 1H, H_6), 3.92 – 3.82 (m, 2H, H_1+H_3), 3.82 (s, 4H, H_5 + OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 10.3 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 2.8 Hz, 1H, H_2), 3.37 (t, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 9.6 Hz, 1H, H_4), 2.32 (da, $J_{OH5\text{-}OH6}$ = 1.8 Hz, 1H, OH_6), 2.26 (da, $J_{OH5\text{-}OH6}$ = 1.9 Hz, 1H, OH_6). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.7 ($C_{4''}$), 159.4 ($C_{4''}$), 159.4 ($C_{4''}$), 130.4 ($C_{1''}$), 130.3 ($C_{1''}$), 130.2 ($C_{1''}$), 130.0 (2x$C_{2''}$), 129.7 (2x$C_{2''}$), 129.5 (2x$C_{2''}$), 114.3 (2x$C_{3''}$), 113.9 (2x$C_{3''}$), 113.9 (2x$C_{3''}$), 80.0 (C_4), 78.3 (C_2), 74.9 ($ArCH_2O$), 74.5 (C_1), 73.2 ($ArCH_2O$), 72.6 ($ArCH_2O$), 71.2 (C_5), 69.7 (C_6), 65.1 (C_3), 55.4 (OCH_3), 55.4 (2xOCH_3).

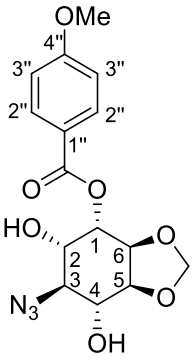
3-azido-3-desoxi-5,6-O-metilen-2-(4-metoxibenzoil)-L-chiro-inositol (**99**).



Se disuelven 36 mg de **98** (0.062 mmol, 1eq.) en 2 mL de CH_2Cl_2, y se adiciona 100 mg de DDQ (0.436 mmol, 7 eq.) y 100 µL de H_2O. Se deja agitando la reacción a temperatura ambiente, y se monitorea mediante TLC. Una vez consumido el material de partida, se adiciona una solución 20% de $Na_2S_2O_3$ y se extrae el sistema con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con cuatro porciones de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y una porción de solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 10% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego se utiliza una solución 20%, después una solución 30% y finalmente se termina de eluír con una solución 40%. Se obtienen los compuestos **99** (2 mg, sólido blanco) y **100** (2 mg, sólido blanco) puros, y una mezcla diastereomérica del compuesto **101** (5 mg, sólido blanco). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.04 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.9 Hz, 2H, $H_{2''}$), 6.96 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.9 Hz, 2H, $H_{3''}$), 5.25 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 9.9, $J_{1\text{-}2}$ = 2.9 Hz, 1H, H_2), 5.20 (s, 1H, OCH_2O), 5.03 (s, 1H, OCH_2O), 4.57 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 3.0 Hz, 1H, H_1), 4.32 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 7.5 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 5.3 Hz, 1H, H_5), 4.14 (dd,

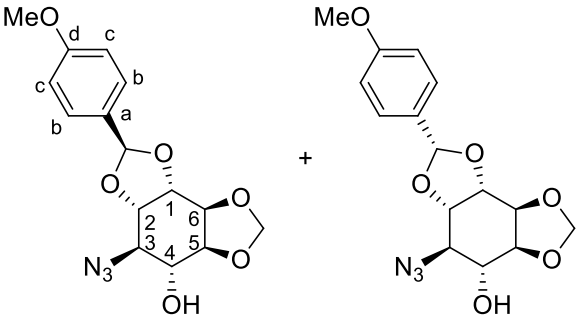
$J_{5\text{-}6}$ = 5.4 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 3.1 Hz, 1H, H_6), 4.01 (t, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{3\text{-}4}$ = 9.9 Hz, 1H, H_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.8 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 7.4 Hz, 1H, H_4). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 165.1 ($C_{4''}$), 164.2 (Ar$\underline{C}O_2$R), 132.2 (2x$C_{2''}$), 121.4 ($C_{1''}$), 114.1 (2x$C_{3''}$), 95.1 (OCH_2O), 77.6 (C_5), 77.2 (C_6, señal superpuesta con el pico central del $CDCl_3$, evidenciado por HSQC), 73.2 (C_2), 72.7 (C_4), 68.0 (C_1), 62.5 (C_3), 55.7 (OCH_3).

3-azido-3-desoxi-5,6-O-metilen-1-(4-metoxibenzoil)-L-chiro-inositol (**100**).



Sólido blando. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.99 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.9 Hz, 2H, $H_{2''}$), 6.96 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.8 Hz, 2H, $H_{3''}$), 5.80 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 3.2 Hz, 1H, H_1), 5.18 (s, 1H, OCH_2O), 5.02 (s, 1H, OCH_2O), 4.29 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 7.4 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 5.2 Hz, 1H, H_5), 4.16 – 4.08 (m, señal superpuesta con CH_2O de AcOEt, 1H, H_6), 4.01 (dd, $J_{2\text{-}3}$ = 9.5 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.3 Hz, 1H, H_2), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (t, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{3\text{-}4}$ = 9.8 Hz, 1H, H_3), 3.61 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 10.2 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 7.3 Hz, 1H, H_4). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 165.6 ($C_{4''}$), 164.2 (Ar$\underline{C}O_2$R), 132.2 (2x$C_{2''}$), 121.3 ($C_{1''}$), 114.1 (2x$C_{3''}$), 95.2 (OCH_2O), 78.2 (C_5), 75.7 (C_6), 72.8 (C_4), 70.3 (C_1), 69.9 (C_2), 64.8 (C_3), 55.7 (OCH_3).

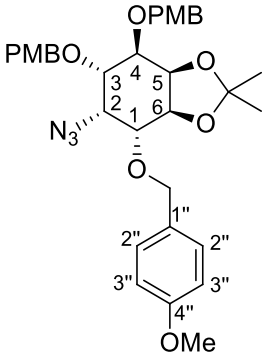
3-azido-3-desoxi-5,6-O-metilen-1,2-O-(4-metoxifenil)metilen-L-chiro-inositol (**101**).



(mayoritario)/(minoritario) = 2/1.
(Señal)'' = mayoritario
(Señal)' = minoritario

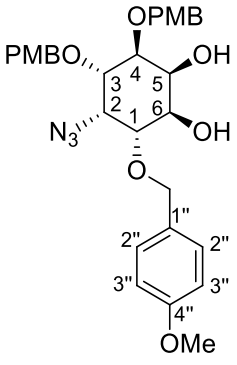
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.41 (d, $J_{b''\text{-}c''}$ = 8.7 Hz, 2H, $H_{b''}$), 7.38 (d, $J_{b'\text{-}c'}$ = 8.7 Hz, 1H, $H_{b'}$), 6.97 – 6.88 (m, 3H, $H_{c'}$+$H_{c''}$), 6.17 (s, 1H, [OC$\underline{H}$(Ar)O]'), 5.89 (s, 2H, [OC$\underline{H}$(Ar)O]''), 5.18 (s, 2H, [OCH_2O]''), 5.16 (s, 1H, [OCH_2O]'), 4.93 (s, 3H, [OCH_2O]'+[OCH_2O]''), 4.53 (dd, $J_{5''\text{-}6''}$ = 6.7 Hz, $J_{1''\text{-}6''}$ = 2.9 Hz, 2H, $H_{6''}$), 4.47 (dd, $J_{5'\text{-}6'}$ = 5.9 Hz, $J_{1'\text{-}6'}$ = 2.8 Hz, 1H, $H_{6'}$), 4.40 (dd, $J_{1''\text{-}2''}$ = 6.5 Hz, $J_{1''\text{-}6''}$ = 2.9 Hz, 2H, $H_{1''}$), 4.37 (dd, $J_{1'\text{-}2'}$ = 6.3 Hz, $J_{1'\text{-}6'}$ = 2.9 Hz, 1H, $H_{1'}$), 4.32 (dd, $J_{4'\text{-}5'}$ = 8.4 Hz, $J_{5'\text{-}6'}$ = 5.9 Hz, 1H, $H_{5'}$), 4.24 (dd, $J_{4''\text{-}5''}$ = 7.8 Hz, $J_{5''\text{-}6''}$ = 6.5 Hz, 2H, $H_{5''}$), 4.22 – 4.14 (m, 3H, $H_{2'}$+$H_{2''}$), 3.83 (s, 6H, [OCH_3]''), 3.82 (s, 3H, [OCH_3]'), 3.59 – 3.43 (m, 6H, $H_{3'}$+$H_{4'}$+$H_{3''}$+$H_{4''}$).

2-azido-2-desoxi-5,6-O-isopropiliden-1,3,4-tri-O-(4-metoxibencil)-D-neo-inositol (**102**).



El compuesto **102** fue sintetizado a partir de **67** siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **96**. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con hexanos, luego se sigue con una solución 10% (V/V) de AcOEt en hexanos, y se termina con una solución 20%. Se obtiene **102** puro, como un aceite incoloro (R = 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.31 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.30 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.24 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 6.91 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 6.87 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 6.86 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 4.78 (d, J_{gem} = 12.0 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.75 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.66 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.64 (d, J_{gem} = 11.9 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.62 (d, J_{gem} = 11.5 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.58 (d, J_{gem} = 11.9 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.17 – 4.09 (m, 2H, H_5+H_6), 3.95 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.6 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 4.1 Hz, 1H, H_4), 3.87 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 2.9 Hz, 1H, H_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 6H, 2xOCH_3), 3.77 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.7 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 2.9 Hz, 1H, H_3), 3.41 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.5 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.0 Hz, 1H, H_1), 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.4 (2x$C_{4''}$), 159.4 ($C_{4''}$), 130.4 ($C_{1''}$), 130.3 ($C_{1''}$), 129.8 ($C_{1''}$), 129.8 (2x$C_{2''}$), 129.5 (4x$C_{2''}$), 114.0 (2x$C_{3''}$), 113.9 (2x$C_{3''}$), 113.9 (2x$C_{3''}$), 109.4 ($C_{isoprop}$), 78.0 (C_6), 77.2 (C_1), 77.2 (C_3, coincide con pico central de $CDCl_3$, evidenciado por HSQC), 75.3 (C_4), 74.4 (C_5), 73.3 (OCH_2Ar), 73.3 (OCH_2Ar), 71.6 (OCH_2Ar), 62.4 (C_2), 55.4 (2xOCH_3), 55.4 (OCH_3), 28.3 (CH_3), 26.1 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3034.0 (=C-H), 2955.0 (C-H), 2933.7 (C-H), 2910.6 (C-H), 2862.5 (C-H), 2837.3 (C-H), 2100.5 (N_3), 1614.4 (Arom), 1585.5 (Arom), 1514.1 (Arom), 1384.9 (gem dimetilo), 1361.7 (gem dimetilo), 1247.0 (Ar-O-Me), 1211.3 (C-O-C-O-C), 1174.7 (C-O-C-O-C), 1109.1 (C-O-C-O-C), 1078.2 (C-O-C-O-C), 819.8 (Arom-*p*-disust.). ID-MS m/z (Int. Rel.): 564 (0.1), 498 (0.1, $[M\text{-}PMP]^+$), 444 (4), 137 (5), 121 (100).

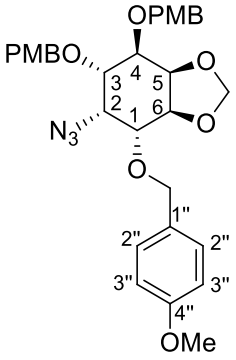
2-azido-2-desoxi-1,3,4-tri-O-(4-metoxibencil)-D-neo-inositol (**103**).



Se disuelven 371 mg del compuesto **102** (0.613 mmol, 1 eq) en 5 mL de CH_3CN, y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 136 mg de $CuCl_2{\cdot}2H_2O$ (0.797 mmol, 1.3 eq), y se deja el sistema agitando en la cámara de frío a +5 °C hasta que se consuma todo el material de partida (aproximadamente 20 h). Luego se adiciona solución acuosa saturada de NaCl, y se extrae el sistema con cuatro porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene 393 mg de un sólido blanco, que es purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash. Se realiza la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 40% (V/V) de AcOEt en hexanos, se sigue con una solución 50%, luego se utiliza una solución 60%, y finalmente se utiliza una solución 70%. Se obtiene 247 mg de **103**, como un sólido blanco (R = 71%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.32 – 7.22 (m, 6H, 6x$H_{2''}$), 6.89 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.5 Hz, 4H, 4x$H_{3''}$), 6.86 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 4.70 (d, J_{gem} = 11.2

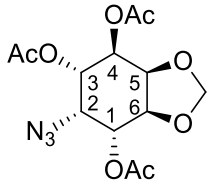
Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.68 (d, J_{gem} = 11.4 Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.63 – 4.54 (m, 3H, 3xH_{OCH2Ar}), 4.53 (d, J_{gem} = 11.3 Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.10 (td, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 2.8 Hz, $J_{5\text{-}OH5}$ = 1.2 Hz, 1H, H_5), 3.93 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 3.3 Hz, 1H, H_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.78 – 3.73 (m, 2H, H_4+H_6), 3.67 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 6.4 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.1 Hz, 1H, H_1), 3.65 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 6.6 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.2 Hz, 1H, H_3), 2.55 (d, $J_{5\text{-}OH5}$ = 1.6 Hz, 1H, OH_5), 2.52 (d, $J_{6\text{-}OH6}$ = 4.6 Hz, 1H, OH_6). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.7 (1x$C_{4''}$), 159.5 (2x$C_{4''}$), 130.2 (1x$C_{1''}$), 130.2 (1x$C_{1''}$), 129.7 (2x$C_{2''}$), 129.7 (1x$C_{1''}$), 129.6 (2x$C_{2''}$), 129.5 (2x$C_{2''}$), 114.2 (2x$C_{3''}$), 114.0 (2x$C_{3''}$), 114.0 (2x$C_{3''}$), 77.7 (C_{1o3}), 77.0 (C_{1o3}), 76.8 (C_4, coincide con pico de la derecha del $CDCl_3$, evidenciado por HSQC), 73.1 (OCH_2Ar), 73.1 (OCH_2Ar), 72.4 (OCH_2Ar), 69.6 (C_6), 69.4 (C_5), 60.9 (C_2), 55.4 (2xOCH_3), 55.4 (1xOCH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3466.1 (OH), 3034.0 (=C-H), 2937.6 (C-H), 2922.2 (C-H), 2870.1 (C-H), 2837.3 (C-H), 2098.6 (N_3), 1614.4 (Arom), 1587.4 (Arom), 1516.1 (Arom), 1251.8 (Ar-O-Me), 1176.6 (C-O-C), 1134.1 (Ar-O-CH_3), 819.8 (Arom-*p*-disust.). ID-MS m/z (Int. Rel.): 564 (0.1, $[M\text{-}H]^+$), 458 (0.1, $[M\text{-}PMP]^+$), 444 (5, $[M\text{-}PMB]^+$), 137 (5), 121 (100).

2-azido-2-desoxi-5,6-O-metilen-1,3,4-tri-O-(4-metoxibencil)-D-neo-inositol (**104**).



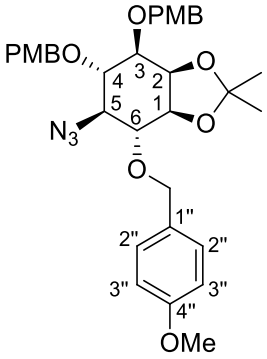
El compuesto **104** fue sintetizado a partir de **103**, siguiendo el procedimiento general 5 (VII.2.1.5). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 5% (V/V) de AcOEt en hexanos, se continúa con una solución 10%, después se utiliza una solución 20%, y se termina con una solución 30%. Se obtiene **104** puro, como un aceite incoloro (R = 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.29 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.5 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.28 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.5 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.24 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.7 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 6.89 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 6.87 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.4 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 6.86 (d, $J_{2''\text{-}3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 5.05 (s, 1H, OCH_2O), 4.94 (s, 1H, OCH_2O), 4.74 (d, J_{gem} = 11.0 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.72 (d, J_{gem} = 10.8 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.68 (d, J_{gem} = 11.4 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.64 (d, J_{gem} = 11.8 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.60 (d, J_{gem} = 10.6 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.57 (d, J_{gem} = 11.4 Hz, 1H, OCH_2Ar), 4.24 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 7.7 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 4.8 Hz, 1H, H_4), 4.04 – 3.97 (m, 2H, H_5+H_6), 3.86 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 3.0 Hz, 1H, H_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 8.7 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 2.8 Hz, 1H, H_1), 3.34 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 7.8 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.0 Hz, 1H, H_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.5 (2x$C_{4''}$), 159.4 (1x$C_{4''}$), 130.3 (1x$C_{1''}$), 130.1 (1x$C_{1''}$), 129.8 (1x$C_{1''}$), 129.7 (2x$C_{2''}$), 129.6 (2x$C_{2''}$), 129.5 (2x$C_{2''}$), 114.0 (2x$C_{3''}$), 114.0 (2x$C_{3''}$), 113.9 (2x$C_{3''}$), 94.9 (OCH_2O), 77.4 (C_4), 77.2 (C_1, coincide con pico central de $CDCl_3$, evidenciado por HSQC), 75.7 (C_{5o6}), 75.4 (C_{3o5o6}), 75.3 (C_{3o5o6}), 73.2 (OCH_2Ar), 73.2 (OCH_2Ar), 71.8 (OCH_2Ar), 62.5 (C_2), 55.4 (2xOCH_3), 55.4 (1xOCH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3034.0 (=C-H), 2953.0 (C-H), 2935.7 (C-H), 2906.7 (C-H), 2875.9 (C-H), 2837.3 (C-H), 2104.5 (N_3), 1614.4 (Arom), 1585.5 (Arom), 1514.1 (Arom), 1246.0 (Ar-O-Me), 1211.3 (C-O-C-O-C), 1174.7 (C-O-C-O-C), 1097.5 (C-O-C-O-C), 1033.9 (Ar-O-Me), 945.1 (metilendioxi), 821.7 (Arom-*p*-disust.). ID-MS m/z (Int. Rel.): 576 (0.1, $[M\text{-}H]^+$), 470 (0.1, $[M\text{-}PMP]^+$), 456 (3, $[M\text{-}PMB]^+$), 136 (7), 121 (100).

1,3,4-tri-O-acetil-2-azido-2-desoxi-5,6-O-metilen-D-neo-inositol (**105**).



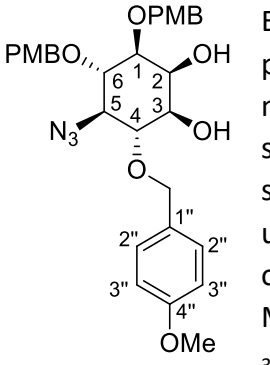
Se disuelven 91 mg de **104** (0.158 mmol, 1eq.) en 4 mL de CH_2Cl_2, y se adiciona 288 mg de DDQ (1.041 mmol, 6.6 eq.) y 200 µL de H_2O. Se deja agitando la reacción a temperatura ambiente, y se monitorea mediante TLC. Una vez consumido el material de partida (aproximadamente 2 horas), se adiciona $Na_2S_2O_3$ sólido y 0.5 mL de agua, y se deja agitando durante 10 minutos. Luego se evapora el disolvente a presión reducida, utilizando AcOEt para remover el agua en el evaporador rotatorio. Una vez que el crudo está seco, se disuelve en 3 mL de piridina, luego se enfría el sistema a 0 °C y se adiciona 477 µL de Ac_2O (4.731 mmol, 30 eq.) y una punta de espátula de DMAP. Se deja el sistema agitando durante 10 minutos a 0 °C, y luego se agita a temperatura ambiente. Una vez acetilado el producto, se adiciona solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae el sistema con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con cuatro porciones de solución acuosa saturada $CuSO_4$ y con una porción de solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 306 mg de un sólido negro como crudo de reacción. El mismo es purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash. Como hay tanto subproducto de la DDQ, normalmente se requiere realizar dos o tres purificaciones por columna para obtener el producto puro. Se realiza la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 5% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego se utiliza una solución 10%, después una solución 20% y finalmente se termina de eluír con una solución 30%. Se obtiene 19 mg del compuesto **105** como un aceite incoloro (R = 35%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.50 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 10.4 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 4.1 Hz, 1H, H_4), 5.36 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 10.4 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.0 Hz, 1H, H_3), 5.23 (s, 1H, OCH_2O), 5.01 – 4.96 (m, 2H, H_1+OCH_2O), 4.41 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 8.0 Hz, $J_{5\text{-}6}$ 4.7 Hz, 1H, H_6), 4.29 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 4.4 Hz, 1H, H_5), 4.22 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 3.0 Hz, 1H, H_2), 2.17 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.13 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.12 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.3 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 170.2 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.8 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 95.5 (OCH_2O), 75.0 (C_6), 74.3 (C_5), 70.1 (C_1), 68.9 (C_3), 68.1 (C_4), 61.8 (C_2), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.8 ($\underline{C}H_3CO_2R$). FT-IR (ν_{max}/cm): 2956.9 (C-H), 2918.3 (C-H), 2895.2 (C-H), 2108.2 (N_3), 1747.5 (C=O), 1371.4 ($C\underline{H_3}CO_2R$), 1224.8 (=C-O-C), 1074.4 (C-O-C-O-C), 1057.0 (=C-O-C), 1041.6 (C-O-C-O-C), 916.2 (metilendioxi). ID-MS m/z (Int. Rel.): 342 (0.3, $[M\text{-}H]^+$), 300 (0.4, $[M\text{-}Ac]^+$), 284 (2, $[M\text{-}AcO]^+$), 213 (7), 166 (60), 124 (100), 85 (94).

5-azido-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-3,4,6-tri-O-(4-metoxibencil)-D-myo-inositol (**106**).



El compuesto **106** fue sintetizado a partir de **86** siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **103**. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 20% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego se sigue con una solución 30%, después se utiliza una solución 40%, y se termina con una solución 50%. Se obtiene **106** puro, como un sólido blanco (R = 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.32 (d, $J_{2''-3''}$ = 8.3 Hz, 4H, 4x$H_{2''}$), 7.28 (d, $J_{2''-3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 6.89 (d, $J_{2''-3''}$ = 8.5 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 6.88 (d, $J_{2''-3''}$ = 8.7 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 6.86 (d, $J_{2''-3''}$ = 8.7 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 4.79 (d, J_{gem} = 11.0 Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.76 (d, J_{gem} = 11.6 Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.74 (d, J_{gem} = 11.9 Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.71 (d, J_{gem} = 10.3 Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.65 (d, J_{gem} = 11.3 Hz, 2H, 2xH_{OCH2Ar}), 4.18 (dd, J_{1-2} = 5.4 Hz, J_{1-2} = 3.7 Hz, 1H, H_2), 4.04 (dd, J_{1-6} = 6.9 Hz, J_{1-2} = 5.3 Hz, 1H, H_1), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (t, J_{3-4} = J_{4-5} = 9.0 Hz, 1H, H_4), 3.62 (dd, J_{3-4} = 8.8 Hz, J_{2-3} = 3.7 Hz, 1H, H_3), 3.50 (dd, J_{5-6} = 10.3 Hz, J_{1-6} = 6.9 Hz, 1H, H_6), 3.28 (dd, J_{5-6} = 10.3 Hz, J_{4-5} = 9.1 Hz, 1H, H_5), 1.50 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.5 (1x$C_{4''}$), 159.5 (1x$C_{4''}$), 159.4 (1x$C_{4''}$), 130.2 (1x$C_{1''}$), 130.1 (1x$C_{1''}$+2x$C_{2''}$), 130.0 (1x$C_{1''}$), 129.9 (2x$C_{2''}$), 129.8 (2x$C_{2''}$), 113.9 (2x$C_{3''}$), 113.9 (2x$C_{3''}$), 113.8 (2x$C_{3''}$), 110.1 ($C_{isopropilideno}$), 80.6 (C_6), 79.4 (C_1), 79.0 (C_4), 77.0 (C_3), 75.3 (1xOCH_2Ar), 74.7 (C_2), 73.4 (1xOCH_2Ar), 73.0 (1xOCH_2Ar), 65.9 (C_5), 55.4 (1xOCH_3), 55.4 (2xOCH_3), 28.0 (CH_3), 26.0 (CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3036.0 (=C-H), 2991.6 (C-H), 2935.7 (C-H), 2908.7 (C-H), 2837.3 (C-H), 2104.3 (N_3), 1614.4 (Arom), 1585.5 (Arom), 1514.1 (Arom), 1371.4 (gem dimetilo), 1361.7 (gem dimetilo), 1251.8 (Ar-O-Me), 1219.0 (C-O-C-O-C), 1172.7 (C-O-C-O-C), 1153.4 (Ar-O-Me), 1105.2 (C-O-C-O-C), 1066.6 (C-O-C-O-C), 819.8 (Arom-*p*-disust.). ID-MS m/z (Int. Rel.): 590 (0.2, $[M\text{-}CH_3]^+$), 498 (0.1, $[M\text{-}PMP]^+$), 484 (10, $[M\text{-}PMB]^+$), 137 (8), 121 (100).

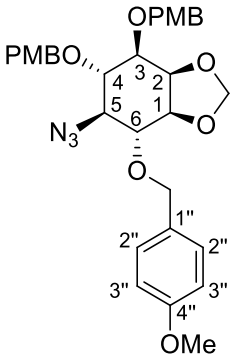
5-azido-5-desoxi-1,4,6-tri-O-(4-metoxibencil)-L-myo-inositol (**107**).



El compuesto **107** fue sintetizado a partir de **106** siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de **96**. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con hexanos, luego se sigue con una solución 2% (V/V) de AcOEt en hexanos, después se utiliza una solución 5%, y se termina con una solución 10%. Se obtiene **107** puro, como un aceite incoloro (R = 86%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.332 (d, $J_{2''-3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.32 (d, $J_{2''-3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.26 (d, $J_{2''-3''}$ = 8.6 Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 6.90 (d, $J_{2''-3''}$ = 8.5 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 6.89 (d, $J_{2''-3''}$ = 8.8 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 6.87 (d, $J_{2''-3''}$ = 8.8 Hz, 2H, 2x$H_{3''}$), 4.87 (d, J_{gem} = 10.7 Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.80 (d, J_{gem} = 10.1 Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.75 (d, J_{gem} = 10.1 Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.66 (d, J_{gem} = 10.7 Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.65 (d, J_{gem} = 11.4 Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.60 (d, J_{gem} = 11.3 Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.12 (t, J_{1-2} = J_{2-3} = 3.0 Hz, 1H, H_2),

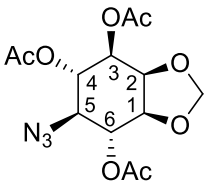
3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (t, $J_{1\text{-}6} = J_{5\text{-}6} = 9.7$ Hz, 1H, H_6), 3.57 (t, $J_{3\text{-}4} = J_{4\text{-}5} = 9.7$ Hz, 1H, H_4), 3.46 – 3.37 (m, 2H, H_1+H_3), 3.32 (t, $J_{4\text{-}5} = J_{5\text{-}6} = 9.9$ Hz, 1H, H_5), 2.51 (s, 1H, OH_2), 2.42 (d, $J_{3\text{-}OH3} = 5.0$ Hz, 1H, OH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.7 (1x$C_{4''}$), 159.6 (1x$C_{4''}$), 159.5 (1x$C_{4''}$), 130.3 (1x$C_{1''}$), 130.2 (1x$C_{1''}$), 130.1 (2x$C_{2''}$), 130.1 (2x$C_{2''}$), 129.8 (1x$C_{1''}$), 129.7 (2x$C_{2''}$), 114.2 (2x$C_{3''}$), 114.1 (2x$C_{3''}$), 114.0 (2x$C_{3''}$), 80.0 (C_1), 79.6 (C_{4o6}), 79.5 (C_{4o6}), 75.7 (OCH_2Ar), 75.3 (OCH_2Ar), 72.6 (OCH_2Ar), 72.2 (C_3), 69.4 (C_2), 67.1 (C_5), 55.4 (3xOCH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3444.9 (OH), 2953.0 (C-H), 2933.7 (C-H), 2910.6 (C-H), 2837.3 (C-H), 2106.3 (N_3), 1612.5 (Arom), 1585.5 (Arom), 1514.1 (Arom), 1249.9 (Ar-O-Me), 1174.7 (C-O-C), 1071.4 (C-O-C), 1033.9 (Ar-O-CH_3), 821.7 (Arom-*p*-disust.). ID-MS m/z (Int. Rel.): 536 (0.1), 458 (0.1, $[M\text{-}PMP]^+$), 444 (6, $[M\text{-}PMB]^+$), 137 (20), 121 (100).

5-azido-5-desoxi-1,2-O-metilen-3,4,6-tri-O-(4-metoxibencil)-D-myo-inositol (**108**).



El compuesto **108** fue sintetizado a partir de **107**, siguiendo el procedimiento general 5 (VII.2.1.5). El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 5% (V/V) de AcOEt en hexanos, se continúa con una solución 10%, después se utiliza una solución 20%, luego una solución 30% y se termina con una solución 40%. Se obtiene **108** puro, como un aceite incoloro (R = 59%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.32 (d, $J_{2''\text{-}3''} = 8.6$ Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.29 (d, $J_{2''\text{-}3''} = 8.6$ Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 7.27 (d, $J_{2''\text{-}3''} = 8.5$ Hz, 2H, 2x$H_{2''}$), 6.92 – 6.83 (m, 6H, 6x$H_{3''}$), 5.17 (s, 1H, OCH_2O), 4.99 (s, 1H, OCH_2O), 4.78 (d, $J_{gem} = 10.8$ Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.72 (d, $J_{gem} = 10.3$ Hz, 1H, 1xH_{OCH2Ar}), 4.68 (d, $J_{gem} = 8.7$ Hz, 4H, 4xH_{OCH2Ar}), 4.16 – 4.07 (m, 2H, H_1+H_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 6H, 2xOCH_3), 3.70 (dd, $J_{3\text{-}4} = 8.2$ Hz, $J_{2\text{-}3} = 3.3$ Hz, 1H, H_3), 3.64 (t, $J_{3\text{-}4} = J_{4\text{-}5} = 8.4$ Hz, 1H, H_4), 3.50 (dd, $J_{5\text{-}6} = 10.3$ Hz, $J_{1\text{-}6} = 6.4$ Hz, 1H, H_6), 3.34 (dd, $J_{5\text{-}6} = 10.3$ Hz, $J_{4\text{-}5} = 8.5$ Hz, 1H, H_5). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.5 (1x$C_{4''}$), 159.5 (1x$C_{4''}$), 159.5 (1x$C_{4''}$), 130.1 (1x$C_{1''}$+2x$C_{2''}$), 130.0 (1x$C_{1''}$), 130.0 (2x$C_{2''}$), 129.9 (1x$C_{1''}$), 129.7 (2x$C_{2''}$), 114.0 (4x$C_{3''}$), 113.9 (2x$C_{3''}$), 95.4 (OCH_2O), 79.0 (C_{1o4}), 78.9 (C_{1o4}), 78.6 (C_6), 76.9 (C_3), 75.4 (C_2), 74.9 (OCH_2Ar), 73.5 (OCH_2Ar), 72.9 (OCH_2Ar), 65.8 (C_5), 55.4 (OCH_3), 55.4 (2xOCH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3034.0 (=C-H), 2935.7 (C-H), 2908.7 (C-H), 2879.7 (C-H), 2837.3 (C-H), 2104.3 (N_3), 1614.4 (Arom), 1585.5 (Arom), 1514.1 (Arom), 1247.9 (Ar-O-Me), 1172.7 (C-O-C-O-C), 1085.9 (C-O-C-O-C), 1033.8 (Ar-O-Me), 922.0 (metilendioxi), 819.8 (Arom-*p*-disust.). ID-MS m/z (Int. Rel.): 470 (0.1, $[M\text{-}PMP]^+$), 456 (12, $[M\text{-}PMB]^+$), 137 (16), 121 (100).

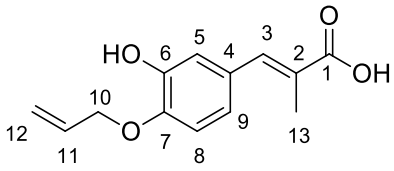
3,4,6-tri-O-acetil-5-azido-5-desoxi-1,2-O-metilen-D-myo-inositol (**109**).



El compuesto **109** fue sintetizado a partir de **108**, siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **105**. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comienza con una solución 5% (V/V) de AcOEt en hexanos, se continúa con una solución

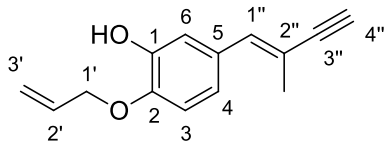
10%, después se utiliza una solución 20%, luego una solución 30% y se termina con una solución 40%. Como hay tanto subproducto de la DDQ, generalmente se requiere la realización de dos o tres purificaciones mediante cromatografía en columna para obtener el producto **109** puro. Aceite incoloro (R = 44%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.38 (t, $J_{3\text{-}4} = J_{4\text{-}5}$ = 9.9 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H, OCH_2O), 5.22 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 10.0 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.6 Hz, 1H, H_3), 5.09 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 10.6 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 7.2 Hz, 1H, H_6), 5.01 (s, 1H, OCH_2O), 4.28 – 4.21 (m, 2H, H_1+H_2), 3.53 (t, $J_{4\text{-}5} = J_{5\text{-}6}$ = 10.2 Hz, 1H, H_5), 2.17 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.12 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.12 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.2 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.6 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.4 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 95.7 (OCH_2O), 76.2 (C_1), 74.5 (C_2), 70.8 (C_6), 69.6 (C_4), 69.4 (C_3), 62.1 (C_5), 21.0 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.8 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.7 ($\underline{C}H_3CO_2R$). FT-IR (ν_{max}/cm): 2962.7 (C-H), 2902.9 (C-H), 2108.2 (N_3), 1747.5 (C=O), 1373.3 ($\underline{CH_3}CO_2R$), 1220.9 (=C-O-C), 1118.7 (C-O-C-O-C), 1057.0 (=C-O-C), 1035.8 (C-O-C-O-C), 920.1 (metilendioxi). ID-MS m/z (Int. Rel.): 342 (0.1, $[M\text{-}H]^+$), 270 (0.1), 153 (28), 124 (43), 85 (100), 72 (73).

Ácido (E)-3-(4-aliloxi-3-hidroxifenil)-2-metilacrílico (**110**).



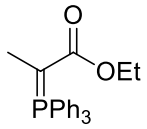
En un balón de dos bocas, equipado con un condensador, se adiciona 401 mg del ester **121** (1.53 mmol, 1 eq.), se disuelve en 18.0 mL de MeOH, y se adiciona 9.1 mL de una solución acuosa 1 M de NaOH (9.18 mmol, 6 eq.). Se calienta el sistema a 50 °C y se monitorea la reacción mediante TLC. Una vez consumido el material de partida, se evapora el metanol a presión reducida, se enfría el sistema el sistema en baño de hielo y se adiciona una solución acuosa 3 M de HCl (precipita un sólido blanco). Se adiciona AcOEt y se transfiere el contenido del balón a un embudo de decantación. Se separan las fases, y la fase acuosa se extrae con dos porciones más de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de NaCl, se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. Como crudo de reacción se obtiene un sólido blanco, el cual es purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash. Se realiza una elución en gradiente comenzando con una solución 20% V/V de AcOEt en hexanos, seguida de una solución 30% y terminando con una solución 40%. Se obtienen 331 mg del ácido **110** como un sólido blanco (R = 92%). ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-d_6) δ (ppm): 7.86 (sa, 1H, CO_2H), 7.61 (d, $J_{3\text{-}13}$ = 1.0Hz, 1H, H_3), 7.05 (d, $J_{5\text{-}9}$ = 2.1 Hz, 1H, H_5), 7.02 (d, $J_{8\text{-}9}$ = 8.4 Hz, 1H, H_8), 6.96 (dd, $J_{8\text{-}9}$ = 8.4 Hz, $J_{5\text{-}9}$ = 2.2 Hz, 1H, H_9), 6.09 (ddt, $J_{11\text{-}12\text{-}trans}$ = 17.4 Hz, $J_{11\text{-}12\text{-}cis}$ = 10.6 Hz, $J_{10\text{-}11}$ = 5.4 Hz, 1H, H_{11}), 5.45 (dq, $J_{11\text{-}12}$ = 17.3 Hz, $J_{10\text{-}12}$ = 1.7 Hz, 1H, H_{12}), 5.26 (dq, $J_{11\text{-}12}$ = 10.5 Hz, $J_{10\text{-}12}$ = 1.5 Hz, 1H, H_{12}), 4.66 (dt, $J_{10\text{-}11}$ = 5.4 Hz, $J_{10\text{-}12}$ = 1.6 Hz, 2H, H_{10}), 2.11 (d, $J_{3\text{-}13}$ = 1.5 Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, Acetona-d_6) δ (ppm): 170.0 (C_1), 147.7 (C_6), 147.5 (C_7), 139.4 (C_3), 134.5 (C_{11}), 130.1 (C_4), 126.9 (C_2), 123.0 (C_9), 117.9 (C_{12}), 117.5 (C_5), 113.7 (C_8), 70.3 (C_{10}), 14.3 (C_{13}).

(E)-2-(aliloxi)-5-(2-metil-1-buten-3-in-1-il)fenol (**111**).



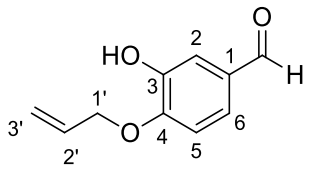
El compuesto **111** se sintetizó a partir de **143**, utilizando el procedimiento general 11 (VII.2.1.11). Se obtuvo como crudo de reacción un aceite amarillo, que fue purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash. Se realizó una elución en gradiente comenzando con hexano solo como solvente de elución, y después se cambió a una solución 2% V/V de AcOEt en hexanos y por último se utilizó una solución 5%. Se obtuvo **111** como un aceite incoloro (que queda sólido al estar en la heladera). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.92 (d, $J_{4\text{-}6}$ = 2.0 Hz, 1H, H_6), 6.83 (d, $J_{3\text{-}4}$ = 8.4 Hz, 1H, H_3), 6.81 (dd, $J_{2''\text{-}CH3}$ = 1.6 Hz, $J_{1''\text{-}4}$ = 0.8 Hz, 1H, $H_{1''}$), 6.76 (ddd, $J_{3\text{-}4}$ = 8.4 Hz, $J_{4\text{-}6}$ = 2.1 Hz, $J_{1''\text{-}4}$ = 0.7 Hz, 1H, H_4), 6.06 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.2 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.8 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.66 (s, 1H, OH_1), 5.41 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.2 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.33 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.3 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.61 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1'}$), 2.95 (s, 1H, $H_{4''}$), 2.07 (d, $J_{1''\text{-}CH3}$ = 1.5 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 145.6 (C_1), 145.0 (C_2), 137.1 ($C_{1''}$), 132.8 ($C_{2'}$), 130.4 (C_5), 121.5 (C_4), 118.7 ($C_{3'}$), 117.5 ($C_{2''}$), 115.3 (C_6), 111.9 (C_3), 87.9 ($C_{3''}$), 75.6 ($C_{4''}$), 70.0 ($C_{1'}$), 19.2 (CH_3). IR (cm^{-1}): 3525, 3294, 2110, 1618, 1585, 1510, 1279, 1022, 1000, 996, 937. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 214 (47, $[M]^{\cdot+}$); 199 (1, $[M\text{-}CH_3]^+$); 173 (100, [M-alil]$^+$); 41 (15, [alil]$^+$). HRMS: Calculado para $[C_{14}H_{10}O_2]^+$: 215.1067; hallado: 215.0863.

2-(trifenilfosforaniliden)-propanoato de etilo (**113**).



En un balón de 50 mL equipado con un agitador magnético se adiciona 569 mg de NaOH (14.23 mmol, 2.05 eq.), se disuelven en 5.7 mL de agua y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se añade gota a gota una solución de 3.076 g de la sal de fosfonio **120** (6.94 mmol, 1 eq.) en 2.9 mL de CH_2Cl_2 bajo buena agitación. Una vez adicionada toda la solución, se deja durante 10 minutos a 0 °C, y luego se deja que el sistema alcance lentamente la temperatura ambiente (en aproximadamente 30 minutos). Luego se transfiere el contenido a un embudo de decantación, y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con dos porciones más de CH_2Cl_2 (porciones pequeñas). Las fases orgánicas combinadas se lavan con tres porciones de solución saturada de NaCl (o las necesarias hasta verificar pH neutro). Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene 2.42 g de **113** como un sólido amarillo (R = 96%).[13,14]

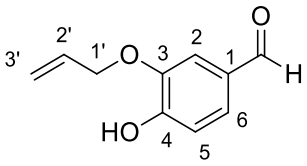
4-aliloxi-3-hidroxibenzaldehído (**114**).



Procedimiento:[15] En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelve 5.00 g de 3,4-dihidroxibenzaldehído **112** (36.20 mmol, 1 eq.) en 130 mL de DMF y se adiciona sucesivamente 4.56 g de $NaHCO_3$ (54.30 mmol, 1.5 eq), 6.3 mL de bromuro de alilo (72.40 mmol, 2 eq) y 1.63 g de NaI (10.86 mmol, 0.3 eq). La reacción se calienta a 40 °C, y se monitorea

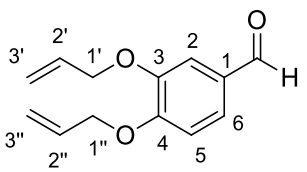
mediante TLC (la reacción dura aproximadamente 24 hs, y se mantiene siempre la temperatura a 40°C). Una vez consumido **112**, se adiciona una solución acuosa 10% de HCl, y se extrae con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida. Se obtiene un aceite amarillo como crudo de reacción, que se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con hexanos, siguiendo con una solución 2 % V/V de AcOEt en Hexanos, después una solución 5%, luego una solución 10%, después una solución 15%, y se termina con una solución 20% (en caso de que quede catecol sin reaccionar, se eluye de la columna con una solución 40%). Se obtienen 4.52 g de **114** (R = 71%) como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos de RMN coincidieron con lo previamente descritos en la literatura.[16,17] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.83 (s, 1H, Ar-C<u>H</u>O), 7.45 (d, $J_{2\text{-}6}$ = 1.8 Hz, 1H, H_2), 7.40 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 8.3 Hz, $J_{2\text{-}6}$ = 1.9 Hz, 1H, H_6), 6.96 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 8.3 Hz, 1H, H_5), 6.07 (dddd, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 16.0 Hz, $J_{2.\text{-}3'\text{cis}}$ = 12.0 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.9 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.1 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.79 (sa, 1H, OH_3), 5.43 (dd, $J_{2'\text{-}3'}$ =17.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.37 (dt, $J_{2'\text{-}3'}$ =10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.2 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.70 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz,2H, $H_{1'}$). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 191.1 (Ar<u>C</u>HO), 150.9 (C_4), 146.5 (C_3), 132.0 (C_1), 131.0 ($C_{2'}$), 124.4 (C_6), 119.4 ($C_{3'}$), 114.6 (C_2), 111.6 (C_5), 70.1 ($C_{1'}$). IR (cm^{-1}): 3197, 1674, 1611, 1581, 1275, 1004, 937, 803. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 178 (27, $[M]^{\cdot+}$); 149 (6, $[M\text{-}CHO]^+$), 137 (14, $[M\text{-}alil]^+$); 41 (100, $[alil]^+$). HRMS: Calculado para $[C_{10}H_{11}O_3]^+$: 179.0703; hallado: 179.0667.

3-aliloxi-4-hidroxibenzaldehído (**115**).



Aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de RMN coincidieron con lo previamente descritos en la literatura.[16] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.81 (s, 1H, Ar-C<u>H</u>O), 7.48 – 7.37 (m, 2H, $H_{2,6}$), 7.05 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 8.6 Hz,1H, H_5), 6.40 (sa, 1H, OH_4), 6.06 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.3 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.9 Hz, $J_{2'\text{-}1'}$ = 5.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.43 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.6 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.29 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.4 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.3 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.68 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.6 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1'}$). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 190.9 (Ar-<u>C</u>HO), 152.0 (C_3), 146.2 (C_4), 132.2 (C_1), 130.0 ($C_{2'}$), 127.6 (C_6), 119.3 ($C_{3'}$), 114.8 (C_5), 110.5 (C_2), 70.1 ($C_{1'}$). IR (cm^{-1}): 3160, 1666, 1588, 1514, 1272, 1007, 948. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 178 (27, $[M]^{\cdot+}$); 149 (6, $[M\text{-}CHO]^+$), 137 (15, $[M\text{-}alil]^+$); 41 (100, $[alil]^+$). HRMS: Calculado para $[C_{10}H_{11}O_3]^+$: 179.0703; hallado: 179.0668.

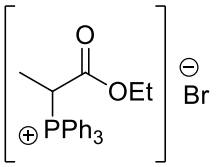
3,4-bis(aliloxi)-benzaldehído (**116**).



Los datos espectroscópicos de RMN coincidieron con lo previamente descritos en la literatura.[18] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.83 (s, 1H, Ar-C<u>H</u>O), 7.46 – 7.41 (m, 2H, $H_{2,6}$), 6.98 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 8.7 Hz, 1H, H_5), 6.16 – 6.01 (m, 2H, $H_{2',2''}$), 5.45 (dt, $J_{2''\text{-}3''}$ = 17.3 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{3',3''}$), 5.33 (dt, $J_{2'\text{-}3'\ o\ 2''\text{-}3''}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'\ o\ 1''\text{-}3''}$ = 1.3 Hz, 2H, $H_{3'\ o\ 3''}$), 5.31 (dt, $J_{2'\text{-}3'\ o\ 2''\text{-}3''}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'\ o\ 1''\text{-}3''}$ = 1.3

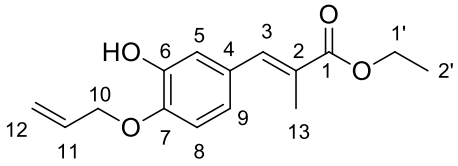
Hz, 2H, $H_{3'\ o\ 3''}$), 4.70 (dt, $J_{2'\text{-}3'\ o\ 2''\text{-}3''}$ = 5.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'\ o\ 1''\text{-}3''}$ = 1.4 Hz, 2H, $H_{1'\ o\ 1''}$), 4.66 (dt, $J_{2'\text{-}3'\ o\ 2''\text{-}3''}$ = 5.4 Hz, $J_{1'\text{-}3'\ o\ 1''\text{-}3''}$ = 1.4 Hz, 2H, $H_{1'\ o\ 1''}$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 190.9 (Ar-CHO), 153.9 (C_4), 148.8 (C_3), 132.8 ($C_{2'}$ o $C_{2''}$), 132.5 ($C_{2'}$ o $C_{2''}$), 130.3 (C_1), 126.6 (C_6), 118.4 ($C_{3'}$ o $C_{3''}$), 118.2 ($C_{3'}$ o $C_{3''}$), 112.6 (C_5), 111.8 (C_2), 69.9 ($C_{1'\ o\ 1''}$), 69.8 ($C_{1'\ o\ 1''}$). IR (cm^{-1}): 1685, 1585, 1510, 1264, 996, 929. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 218 (44, $[M]^{\cdot+}$); 189 (3, $[M\text{-}CHO]^+$), 172 (16, $[M\text{-alil}]^+$); 41 (100, $[alil]^+$). HRMS: Calculado para $[C_{13}H_{15}O_3]^+$: 219.1016; hallado: 179.0960.

Bromuro de trifenil(1-etoxicarboniletil)fosfonio (**120**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de argón, se adiciona 6.73 g de PPh_3 (25.67 mmol, 1 eq.) y 5.0 mL de 2-bromopropanoato de etilo **119** (38.51 mmol, 1.5 eq.). La mezcla se calienta a 50 °C, y se deja bajo agitación durante 10 hs. Transcurrido dicho tiempo, se adicionan 50 mL de hexanos y la "torta de sólido" se rompe con espátula. Se filtra el sólido a vacío, se mueve bien con espátula, y se lava con dos porciones más de 50 mL de hexanos. El sólido se seca a vacío, obteniendo 10.72 g de **120** (sólido blanco, R = 94%). Los datos espectroscópicos de RMN coincidieron con lo previamente reportado.[13,14] ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.04 – 7.93 (m, 6H), 7.84 – 7.74 (m, 3H), 7.70 (td, *J* = 7.6, 3.6 Hz, 6H), 6.78 (dq, *J* = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 4.10 – 3.91 (m, 2H), 1.69 (dd, *J* = 18.5, 7.1 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168.0, 135.0 (d, *J* = 3.1 Hz), 134.4 (d, *J* = 10.1 Hz), 130.3 (d, *J* = 12.8 Hz), 117.8 (d, *J* = 86.3 Hz), 63.0 , 36.8 (d, *J* = 50.3 Hz), 13.7, 13.4 (d, *J* = 63.2 Hz).

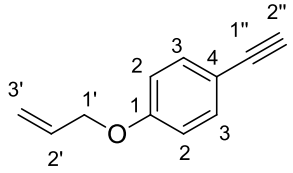
(E)-3-(4-aliloxi-3-hidroxifenil)-2-metilacrilato de etilo (**121**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 280 mg del aldehído **114** (1.57 mmol, 1 eq.), se disuelve en 5.0 mL de CH_2Cl_2 y se agrega por último 799 mg del iluro **113** (2.20 mmol, 1.4 eq.). La reacción se deja agitando a temperatura ambiente, y se monitorea mediante TLC. Una vez consumido el material de partida, se transfiere el contenido del balón a un embudo de decantación conteniendo solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con tres porciones de CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4, se filtran y se concentran a presión reducida obteniendo un sólido blanco como crudo de reacción. El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, eluyendo primero con hexanos solo, y luego con una solución 2% V/V de AcOEt en hexanos. Se obtienen 405 mg de **121**, como un aceite incoloro (R = 98%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.59 (s, 1H, H_3), 7.06 (d, $J_{5\text{-}9}$ = 2.0 Hz, 1H, H_5), 6.91 (dd, $J_{8\text{-}9}$ = 8.4 Hz, $J_{5\text{-}9}$ = 2.1 Hz, 1H, H_9), 6.86 (d, $J_{8\text{-}9}$ = 8.4 Hz, 1H, H_8), 6.06 (ddd, $J_{11\text{-}12\text{-}trans}$ = 16.6 Hz, $J_{11\text{-}12\text{-}cis}$ = 10.9 Hz, $J_{11\text{-}10}$ = 5.4 Hz, 1H, H_{11}), 5.82 (sa, 1H, OH_6), 5.41 (d, $J_{11\text{-}12}$ = 17.3 Hz, 1H, H_{12}), 5.33 (d, $J_{11\text{-}12}$ = 10.5 Hz, 1H, H_{12}), 4.63 (dt, $J_{10\text{-}11}$ = 5.5 Hz, $J_{10\text{-}12}$ = 1.2 Hz, 2H, H_{10}), 4.26 (q, $J_{1'\text{-}2'}$ = 7.1 Hz, 2H, $H_{1'}$), 2.13 (d, $J_{3\text{-}13}$ = 1.0 Hz, 3H, H_{13}), 1.34 (t, $J_{1'\text{-}2'}$ = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.0 (C_1),

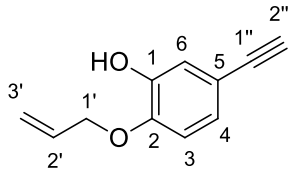
145.8 (C_7), 145.6 (C_6), 138.5 (C_3), 132.6 (C_{11}), 129.7 (C_4), 127.3 (C_2), 122.7 (C_9), 118.7 (C_{12}), 116.1 (C_5), 111.8 (C_8), 69.9 (C_{10}), 60.9 ($C_{1'}$), 14.4 ($C_{2'\ o\ 13}$), 14.2 ($C_{2'\ o\ 13}$).

1-aliloxi-4-etinilbenceno (**122**).



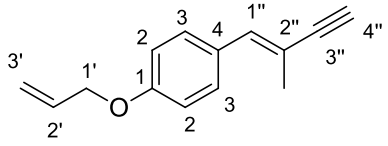
El compuesto **122** se sintetizó a partir de **127**, utilizando el procedimiento general 11 (VII.2.1.11), o a partir de **126** por medio del procedimiento general 12 (VII.2.1.12). Se obtuvo como crudo un aceite de color amarillo oscuro, que fue purificado mediante cromatografía. Se utilizó SiO_2 como fase estacionaria y se eluyó con hexanos. Se obtiene **122** como un aceite incoloro, con un rendimiento de 78% a partir de la reacción de C-F, y 79% a partir dela reacción de S-G. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.42 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 8.8 Hz, 2H, H_3), 6.89 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 8.8 Hz, 2H, H_2), 6.04 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.2 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.41 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.29 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.54 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.1 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1'}$), 2.99 (s, 1H, $H_{2''}$). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.1 (C_1), 133.7 (C_3), 133.0 ($C_{2'}$), 118.0 ($C_{3'}$), 114.8 (C_2), 114.5 (C_4), 83.8 ($C_{1''}$), 75.9 ($C_{2''}$), 68.9 ($C_{1'}$). IR (cm^{-1}): 3290, 2110, 1607, 1506, 1248, 1022, 1000, 933, 836. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 158 (95, $[M]^{\cdot+}$); 157 (48, $[M\text{-}H]^+$); 143 (21, $[M\text{-}CH_3]^+$); 101(12, $[M\text{-}OAlil]^+$); 89 (78); 41 (100, $[alil]^+$).

2-aliloxi-5-etinilfenol (**123**).



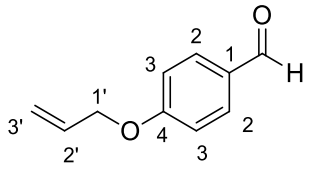
El compuesto **123** se sintetizó a partir de **136** siguiendo el procedimiento general 11 (VII.2.1.11), o a partir de **114** por medio del procedimiento general 12 (VII.2.1.12). En el primer caso, se obtuvo como crudo de reacción un aceite marrón, que fue purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash. Se realizó la siguiente elución en gradiente: Inicialmente se utilizó hexano solo como solvente de elución, y después se cambió a una solución 5% V/V de AcOEt en hexanos. Se obtuvo **123** como un aceite incoloro (que queda sólido al estar en la heladera), con un rendimiento de 94%. En el segundo caso, se obtuvo como crudo de reacción un aceite amarillo, que fue purificado de la misma manera que en el caso anterior. Se obtuvo el compuesto **123** con un rendimiento de 51%. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.07 (d, $J_{4\text{-}6}$ = 1.9 Hz, 1H, H_6), 7.00 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 8.3 Hz, $J_{4\text{-}6}$ = 2.0 Hz, 1H, H_4), 6.78 (d, $J_{3\text{-}4}$ = 8.4 Hz, 1H, H_3), 6.05 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.1 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.65 (s, 1H, OH_1), 5.41 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.34 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.61 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 2H, $H_{1'}$), 2.97 (s, 1H, $H_{2''}$). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 146.5 (C_2), 145.7 (C_1), 132.5 ($C_{2'}$), 124.9 (C_4), 118.9 (C_6), 118.4 ($C_{3'}$), 115.4 (C_5), 112.0 (C_3), 83.7 ($C_{1''}$), 75.8 ($C_{2''}$), 70.0 ($C_{1'}$). IR (cm^{-1}): 3514, 3294, 2110, 1585, 1506, 1279, 1015, 1000, 955, 877, 810. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 174 (65, $[M]^{\cdot+}$); 133 (100, $[M\text{- alil}]^+$); 105 (65); 41 (39, $[alil]^+$). HRMS: Calculado para $[C_{11}H_{11}O_2]^+$: 175.0754; hallado: 175.0717.

(E)-1-(aliloxi)-4-(2-metil-1-buten-3-in-1-il)benceno (**124**).



El compuesto **124** se sintetizó a partir de **139**, por medio del procedimiento general 11 (VII.2.1.11). Se obtuvo como crudo de reacción un aceite amarillo oscuro, que fue purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash, eluyendo con hexanos. Se obtiene **124** como un aceite incoloro, con un rendimiento de 73%. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.15 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 8.7 Hz, 2H, H_3), 6.82 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 8.8 Hz, 2H, H_2), 6.78 (s, 1H, $H_{1''}$), 5.98 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.3 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.34 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.6 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.22 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.47 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{1'}$), 2.86 (s, 1H, $H_{4''}$), 1.99 (d, $J_{1''\text{-Me}}$ = 1.6 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (pm): 158.1 (C_1), 137.2 ($C_{1''}$), 133.3 ($C_{2'}$), 130.5 (C_3), 129.5 (C_4), 117.9 ($C_{3'}$), 117.0 ($C_{2''}$), 114.7 (C_2), 88.0 ($C_{3''}$), 75.5 ($C_{4''}$), 69.0 ($C_{1'}$), 19.1 (CH_3). IR (cm^{-1}): 3290, 2091, 1607, 1510, 1249, 1028, 1000, 933, 832. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 198 (66, $[M]^{\cdot+}$); 183 (9, $[M\text{-}CH_3]^+$); 157 (74, [M-alil]$^+$); 141 (9, [M-OAlil]$^+$); 128 (100); 41 (100, [alil]$^+$). HRMS: Calculado para $[C_{14}H_{15}O]^+$: 199.1117; hallado: 199.1048.

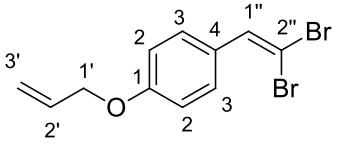
4-aliloxibenzaldehído (**126**).



En un balón de tres bocas equipado con un condensador y un ecualizador, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 5.00 g de 4-hidroxibenzaldehído **125** (40.94 mmol, 1 eq.), 16.95 g de K_2CO_3 (122.83 mmol, 3 eq.) y 100 mL de acetona anhídrida. Se mantiene el sistema a temperatura ambiente bajo agitación, y se adiciona gota a gota a través del ecualizador una solución de 7.43 g de bromuro de alilo (61.41 mmol, 1.5 eq.) en 20 mL de acetona seca. Una vez completada la adición del bromuro de alilo, se deja agitando 30 minutos a temperatura ambiente, luego se lleva la reacción a reflujo y se deja durante toda la noche a dicha temperatura. La reacción se monitorea mediante TLC, y una vez consumido el material de partida, se enfría el sistema a temperatura ambiente, se filtra el sólido mediante papel plegado, se lava dicho sólido con acetona, y se concentra a presión reducida, obteniendo un líquido amarillo. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con hexanos, siguiendo con una solución 2% V/V de AcOEt en Hexanos, después una solución 5%, luego con una solución 10%, y se termina con una solución 20% (en caso de que quede fenol sin reaccionar, el mismo se eluye de la columna con una solución 30%). Se obtiene 6.16 g del compuesto **126** puro como un aceite incoloro (R = 92%). Los datos espectroscópicos de RMN coincidieron con los previamente descritos en la literatura.[19] ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.88 (s, 1H, CHO), 7.83 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 8.7 Hz, 2H, H_2), 7.01 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 8.7 Hz, 2H, H_3), 6.05 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.0 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 5.2 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.43 (dd, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.6 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.33 (dd, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.62 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5

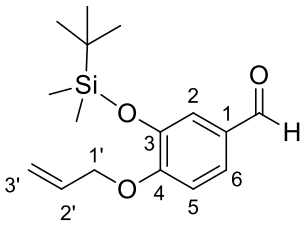
Hz, 2H, $H_{1'}$). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 190.7 (CHO), 163.6 (C_4), 132.3 ($C_{2'}$), 131.9 (C_2), 130.1 (C_1), 118.3 ($C_{3'}$), 115.0 (C_3), 69.0 ($C_{1'}$). IR (cm^{-1}): 1689, 1599, 1581, 1231, 996, 929, 832. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 162 (64, $[M]^{\cdot+}$); 147 (7, $[M\text{-}CH_3]^+$); 133 (21, $[M\text{-}CHO]^+$); 121 (40, $[M\text{-alilo}]^+$); 41 (100, $[alilo]^+$). HRMS: Calculado para $[C_{10}H_{11}O_2]^+$: 163.0754; hallado: 163.0731.

1-aliloxi-4-(2,2-dibromovinil)benceno (**127**).



El compuesto **127** se sintetiza a partir de **126**, siguiendo el procedimiento general 10 (VII.2.1.10). El crudo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria, y empleando una elución en gradiente. Se comienza eluyendo con hexanos, luego con una solución 5% V/V de AcOEt en Hexanos, y por último se termina con una solución 10%. Luego de la purificación se obtiene **127** como un aceite incoloro con un rendimiento de 98%. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.50 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 8.7 Hz, 2H, H_3), 7.39 (s, 1H, $H_{1''}$), 6.89 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 8.8 Hz, 2H, H_2), 6.04 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.2 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.41 (dd, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.29 (dd, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.6 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.54 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1'}$). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 158.9 (C_1), 136.5 ($C_{1''}$), 133.1 ($C_{2'}$), 130.1 (C_3), 128.2 (C_4), 118.1 ($C_{3'}$), 114.8 (C_2), 87.5 ($C_{2''}$), 69.0 ($C_{1'}$). IR (cm^{-1}): 1607, 1510, 1249, 1022, 1000, 929, 825. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 318 (31, $[M]^{\cdot+}$); 303 (1, $[M\text{-}CH_3]^+$); 277 (46, $[M\text{-alil}]^+$); 41 (100, $[alil]^+$).

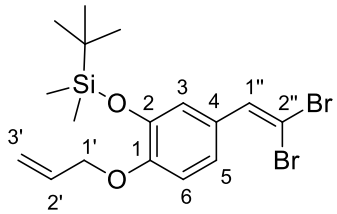
4-aliloxi-3-(tert-butildimetilsililoxi)-benzaldehído (**129**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 618 mg del fenol **114** (3.47 mmol, 1 eq.), 127 mg de DMAP (1.04 mmol, 0.3 eq.), y se disuelve en 18 mL de CH_2Cl_2 seco. Se enfría el sistema a 0 °C, se adiciona 3.4 mL de Et_3N (24.28 mmol, 7 eq.) y luego 1.57 g del TBS-Cl (10.41 mmol, 3 eq.). Se deja la reacción a 0°C durante una hora, y después se deja agitando a temperatura ambiente. La reacción se monitorea mediante TLC, y una vez consumido el material de partida (aproximadamente 2 hs), se adiciona una solución saturada de NH_4Cl, y se extrae con tres porciones de CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$, y se concentra a presión reducida, obteniendo un aceite amarillo. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con hexanos, siguiendo con una solución 1% de AcOEt en Hexanos, después una solución 2%, y se termina con una solución 5%. Se obtiene 1.02 g de **129** puro como un aceite incoloro (R = 98%). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.82 (s, 1H, CHO), 7.45 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 8.3 Hz, $J_{2\text{-}6}$ = 2.0 Hz, 1H, H_6), 7.37 (d, $J_{2\text{-}6}$ = 2.0 Hz, 1H, H_2), 6.95 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 8.3 Hz, 1H, H_5), 6.07 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.3 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 1'.7 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 5.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.43 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.33 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.3 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.61 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1'}$), 1.01 (s, 9H, $C(C\underline{H_3})_3$), 0.18 (s, 6H,

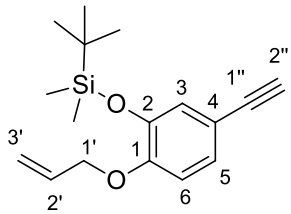
Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 190.8 (CHO), 155.7 (C_4), 145.7 (C_3), 132.4 ($C_{2'}$), 130.4 (C_1), 126.0 (C_6), 120.3 (C_2), 118.5 ($C_{3'}$), 112.5 (C_5), 69.6 ($C_{1'}$), 25.7 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 18.4 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), -4.5 (Si(<u>C</u>H$_3$)$_2$). IR (cm^{-1}): 1693,1596, 1510, 1279, 996, 940. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 291 (0.1, $[M]^{\cdot+}$); 277 (0.1, $[M\text{-}CH_3]^+$); 235 (6, [M-*t*-Bu]$^+$); 57 (19, [*t*-Bu]$^+$); 41 (54, [alil]$^+$). HRMS: Calculado para $[C_{16}H_{25}O_3Si]^+$: 293.1567; hallado: 293.1503.

1-aliloxi-4-(2,2-dibromovinil)-2-(tert-butildimetilsililoxi)-benceno (**130**).



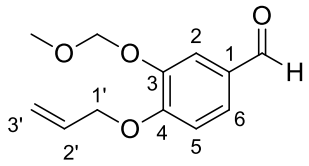
El compuesto **130** se sintetizó a partir de **129** utilizando el procedimiento general 10 (VII.2.1.10). Como crudo de reacción se obtiene un sólido blanco, que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria, y realizando una elución en gradiente. Se comienza con hexano solo, luego se utiliza a una solución 1% V/V de AcOEt en hexanos, se continúa con una solución 2% y se termina con una solución 3%. El producto es un aceite incoloro, y se obtiene **130** con un rendimiento de 90%. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.34 (s, 1H,$H_{1''}$), 7.19 (d, $J_{3\text{-}5}$ = 2.1 Hz, 1H, H_3), 7.05 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 8.4 Hz, $J_{3\text{-}5}$ = 2.0 Hz, 1H, H_5), 6.82 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 8.2 Hz, 1H, H_6), 6.06 (ddtd, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 16.8 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.6 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.4 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.40 (dp, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.28 (dp, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.2 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.52 (dq, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.6 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.2 Hz, 2H, $H_{1'}$), 1.00 (s, 9H, C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 0.17 (s, 6H, Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 150.6 (C_1), 145.1 (C_2), 136.4 ($C_{1''}$), 133.3 ($C_{2'}$), 128.4 (C_4), 122.8 (C_5), 121.0 ($C_{3'}$), 118.0 (C_3), 113.3 (C_6), 87.3 ($C_{2''}$), 69.7 ($C_{1'}$), 25.9 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 18.6 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), -4.4 (Si(<u>C</u>H$_3$)$_2$). IR (cm^{-1}): 2955,2929, 2858, 1577, 1510, 1287, 1000, 933. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 448 (2, $[M]^{\cdot+}$); 393 (10, [M-*t*-Bu]$^+$); 352 (53, [M-*t*-Bu-alil]$^+$); 57 (56, [*t*-Bu]$^+$); 41 (44, [alil]$^+$). HRMS: Calculado para $[C_{16}H_{25}Br_2O_2Si]^+$: 448.9971; hallado: 448.9937.

1-aliloxi-2-(tert-butildimetilsililoxi)-4-etinilbenceno (**131**).



El compuesto **131** se sintetiza a partir de **130** utilizando el procedimiento general 11 (VII.2.1.11). Se obtiene un aceite amarillo como crudo de reacción, que se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria y realizando una elución en gradiente. Se comienza con hexanos solo, y se continúa con una solución 5% V/V de CH_2Cl_2 en Hexanos. Se obtiene **131** puro como un aceite incoloro (R = 34%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.06 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 8.3 Hz, $J_{3\text{-}5}$ = 2.0 Hz, 1H, H_5), 6.99 (d, $J_{3\text{-}5}$ = 2.0 Hz, 1H, H_3), 6.77 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 8.4 Hz, 1H, H_6), 6.06 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.2 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.6 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.40 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5, 1H, $H_{3'}$), 5.28 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.3 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.52 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.4 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 2H, $H_{1'}$), 2.96 (s, 1H, $H_{2''}$), 1.00 (s, 9H, C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 0.17 (s, 6H, Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 151.3 (C_1), 145.1 (C_2), 133.2 ($C_{2'}$), 126.4 (C_5), 124.8 (C_3), 118.1 ($C_{3'}$), 114.7 (C_4), 113.5 (C_6), 83.8 ($C_{1''}$), 75.7 ($C_{2''}$), 69.7 ($C_{1'}$), 25.9 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 18.5 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), -4.4 (Si(<u>C</u>H$_3$)$_2$). GC-MS (m/z (%, fragmento)): 288 (2, $[M]^{\cdot+}$); 273 (1, $[M\text{-}CH_3]^+$); 231 (63, [M-*t*-Bu]$^+$); 57 (33, [*t*-Bu]$^+$).

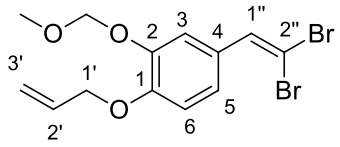
4-aliloxi-3-(metoximetoxil)-benzaldehído (**132**).



Procedimiento utilizando dimetoximetano (DMM): En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 1.500 g del fenol **114** (8.43 mmol, 1 eq.), se disuelve en 54 mL de CH_2Cl_2 seco, se adiciona 7.5 mL de dimetoximetano (84.3 mmol, 10 eq.) y por último se adiciona 17.95 g del pentóxido de fósforo (126.45 mmol, 15 eq.). Se deja agitando a temperatura ambiente, y se monitorea la reacción mediante TLC. Una vez consumido el material de partida, se enfría el sistema a 0 °C, y se destruye lentamente el exceso de pentóxido de fósforo con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ previamente enfriada. Una vez destruido el P_2O_5, se evapora a presión reducida el CH_2Cl_2 y el MeOH generado (sino se forman emulsiones muy difíciles de sacar). Se extrae la fase acuosa con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$, y se concentra a presión reducida obteniendo un aceite amarillo. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria. Se realiza una elución en gradiente, comenzando con hexanos, siguiendo con una solución 5% V/V de AcOEt en Hexanos y después una solución 10%. Se obtienen 1.160 mg del compuesto **132** puro como un aceite incoloro (R = 68%).

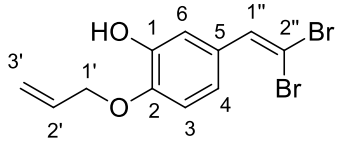
Procedimiento utilizando bromometil metileter (MOMBr): En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 508 mg del fenol **114** (2.85 mmol, 1 eq.), se disuelve en 14 mL de CH_2Cl_2, y se lleva el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 994 µL de DIPEA (5.71 mmol, 2 eq.), y por último se adiciona gota a gota 349 µL del MOMBr (4.28 mmol, 1.5 eq) (como era un volumen pequeño, se lo adiciona disuelto en 0.5 mL de CH_2Cl_2). Se deja agitando 20 minutos a 0°C y después se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente. La reacción se monitorea mediante TLC, y una vez consumido todo el fenol (aproximadamente 2 h), se evapora el DCM, se agrega una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, en las mismas condiciones expuestas en el procedimiento utilizando DMM. Se obtienen 594 mg del compuesto **132** puro (aceite incoloro, R = 94%). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.83 (s, 1H, CHO), 7.64 (d, $J_{2\text{-}6}$ = 1.9 Hz, 1H, H_2), 7.50 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 8.4 Hz, $J_{2\text{-}6}$ = 2.0 Hz, 1H, H_6), 6.99 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 8.3 Hz, 1H, H_5), 6.06 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.2 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.5 Hz, $J_{2'\text{-}3'}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.43 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.32 (dt, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.3 Hz, 1H, H3'), 5.26 (s, 2H, OC$\underline{H_2}$O), 4.69 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1'}$), 3.52 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 190.7 (CHO), 154.4 (C_4), 147.2 (C_3), 132.4 ($C_{2'}$), 130.3 (C_1), 126.7 (C_6), 118.5 ($C_{3'}$), 116.4 (C_5), 112.9 (C_2), 95.6 (O$\underline{C}H_2$O), 69.8 ($C_{1'}$), 56.4 (O$\underline{C}H_3$). IR (cm^{-1}): 1689,1599, 1510, 1264, 1158, 1130, 1082, 998, 925, 814. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 222 (9, $[M]^{\cdot+}$); 177 (3, $[M\text{-}MOM]^+$); 45 (100, $[MOM]^+$); 41 (20, $[alil]^+$). HRMS: Calculado para $[C_{12}H_{15}O_4]^+$: 223.0965; hallado: 223.0926.

1-aliloxi-4-(2,2-dibromovinil)-2-(metoximetoxil)benceno (**133**).



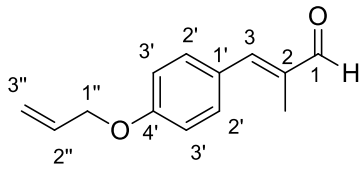
El compuesto **133** se sintetiza a partir de **132** utilizando el procedimiento general 10 (VII.2.1.10). Se obtuvo como crudo de reacción un sólido amarillo que fue purificado mediante dos etapas de cromatografía en columna con sílica flash. Primero se realizó una columna eluyendo con una solución 10% de AcOEt en hexanos para remover el óxido de trifenilfosfina, y se juntó la mezcla **133** + **134**. Dichos compuestos fueron separados en una segunda columna, eluyendo con el siguiente gradiente: primero una solución 10% de DCM en hexanos, luego una solución 15% y por último una solución 20%. Se obtuvo **133** puro como un aceite amarillo (R = 26%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.42 (d, $J_{3\text{-}5}$ = 2.1 Hz, 1H, H_3), 7.38 (t, $J_{1''\text{-}3}$ = $J_{1''\text{-}5}$ = 0.7 Hz, 1H, $H_{1''}$), 7.17 (ddd, $J_{5\text{-}6}$ = 8.5 Hz, $J_{3\text{-}5}$ = 2.1 Hz, $J_{1''\text{-}5}$ = 0.7 Hz, 1H, H_5), 6.87 (d, $J_{5\text{-}6}$ = 8.5 Hz, 1H, H_6), 6.06 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.2 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.41 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.6 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.29 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.22 (s, 2H, O$\underline{C}H_2$O), 4.63 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.4 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 2H $H_{1'}$), 3.52 (s, 3H, O$\underline{C}H_3$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 149.3 (C_1), 146.5 (C_2), 136.2 ($C_{1''}$), 133.0 ($C_{2'}$), 128.4 (C_4), 123.4 (C_5), 118.2 ($C_{3'}$), 117.5 (C_3), 113.3 (C_6), 95.9 (O$\underline{C}H_2$O), 87.8 ($C_{2''}$), 69.7 ($C_{1'}$), 56.4 (O$\underline{C}H_3$).

2-aliloxi-5-(2,2-dibromovinil)fenol (**134**).



El compuesto **134** se sintetiza a partir de **114** utilizando el procedimiento general 10 (VII.2.1.10). Se obtiene como crudo de reacción un sólido blanco que se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando SiO_2 como fase estacionaria y realizando una elución en gradiente. Se comienza con hexanos solo, luego se continúa con una solución 5% V/V de AcOEt en hexanos, y se termina con una solución 10%. Se obtiene el producto **134** como un aceite incoloro de forma cuantitativa. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.34 (t, $J_{1''\text{-}4}$ = $J_{1''\text{-}6}$ = 0.7 Hz, 1H, $H_{1''}$), 7.23 (dd, $J_{4\text{-}6}$ = 2.1 Hz, $J_{1''\text{-}6}$ = 0.6 Hz, 1H, H_6), 6.99 (ddd, $J_{3\text{-}4}$ = 8.5 Hz, $J_{4\text{-}6}$ = 2.0 Hz, $J_{1''\text{-}4}$ = 0.7 Hz, 1H, H_4), 6.80 (d, $J_{3\text{-}4}$ = 8.4 Hz, 1H, H_3), 6.03 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.3 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.77 – 5.71 (m, 1H, OH_1), 5.39 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.32 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.3 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.59 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1'}$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 145.8 (C_2), 145.5 (C_1), 136.3 ($C_{1''}$), 132.5 ($C_{2'}$), 128.8 (C_5), 121.2 (C_4), 118.8 ($C_{3'}$), 114.6 (C_6), 111.7 (C_3), 87.8 ($C_{2''}$), 69.8 ($C_{1'}$). IR (cm^{-1}): 3528, 1599, 1510, 1279, 1019, 1000, 978. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 334 (25, $[M]^{\cdot+}$); 293 (100, $[M\text{-alil}]^+$); 41 (48, $[alil]^+$).

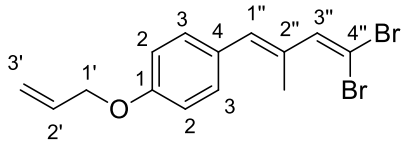
(E)-4'-aliloxi-2-metilcinamaldehído (**137**).



El compuesto **137** se sintetizó a partir de **126** por medio del procedimiento general 13 (VII.2.1.13). Se adicionó el propanal mediante bomba de jeringa en un período de 10 horas, manteniendo siempre la temperatura a 0 °C. Se

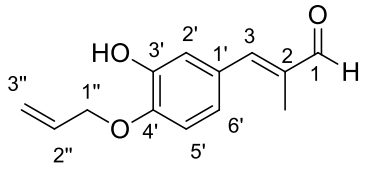
obtuvo como crudo de reacción un aceite amarillo que fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando SiO_2 como fase estacionaria, y empleando una elución en gradiente. Se comenzó eluyendo con hexanos, luego con una solución 2% V/V de AcOEt en hexanos, y por último se terminó con una solución 5%. Luego de la purificación se obtiene **137** como un aceite amarillo con un rendimiento de 51%. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.54 (s, 1H, H_1), 7.52 (d, $J_{2'\text{-}3'}$ = 8.8 Hz, 2H, $H_{2'}$), 7.19 (s, 1H, H_3), 6.99 (d, $J_{2'\text{-}3'}$ = 8.8 Hz, 2H, $H_{3'}$), 6.06 (ddt, $J_{2''\text{-}3''\text{-trans}}$ = 17.3 Hz, $J_{2''\text{-}3''\text{-cis}}$ = 10.5 Hz, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2''}$), 5.44 (dq, $J_{2''\text{-}3''}$ = 17.3 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.6 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.32 (dq, $J_{2''\text{-}3''}$ = 10.5 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{3''}$), 4.60 (dt, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.3 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1''}$), 2.08 (d, $J_{3\text{-Me}}$ = 1.3 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 195.7 (C_1), 159.9 ($C_{4'}$), 150.0 (C_3), 136.4 (C_2), 132.8 ($C_{2''}$), 132.2 ($C_{2'}$), 128.2 ($C_{1'}$), 118.2 ($C_{3''}$), 115.1 ($C_{3'}$), 69.0 ($C_{1''}$), 11.1 ($\underline{C}H_3$). IR (cm^{-1}): 1674, 1599, 1510, 1253, 998, 933, 829. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 202 (88, $[M]^{\cdot+}$); 187 (3, $[M\text{-}CH_3]^+$); 173 (4, $[M\text{-}CHO]^+$); 161 (79, $[M\text{-alil}]^+$); 133 (76, $[PhOalil]^+$); 41 (100, $[alil]^+$). HRMS: Calculado para $[C_{13}H_{15}O_2]^+$: 203.1067; hallado: 203.1015.

(E)-1-(aliloxi)-4-(4,4-dibromo-2-metilbuta-1,3-dienil)benceno (**139**).



El compuesto **139** se sintetizó a partir de **137** siguiendo el procedimiento general 10 (VII.2.1.10). Se obtuvo como crudo de reacción un sólido marrón. El mismo fue purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash, eluyendo con hexanos. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.16 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 8.5 Hz, 2H, H_3), 7.03 (s, 1H, $H_{3''}$), 6.83 (d, $J_{2\text{-}3}$ = 8.8 Hz, 2H, H_2), 6.52 (s, 1H, $H_{1''}$), 5.98 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.2 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.6 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.34 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.22 (dt, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.3 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.48 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{1'}$), 2.05 (d, $J_{1''\text{-Me}}$ = 1.4 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 158.0 (C_1), 141.5 ($C_{1''}$), 133.8 ($C_{3''}$), 133.3 ($C_{2'}$), 132.0 ($C_{4\text{ o }2''}$), 130.6 (C_3), 129.6 ($C_{2''\text{ o }4}$), 117.9 ($C_{3'}$), 114.7 (C_2), 86.9 ($C_{4''}$), 68.9 ($C_{1'}$), 17.3 (CH_3). IR (cm^{-1}): 1607, 1506, 1249, 1022, 1000, 925, 810, 788. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 358 (10, $[M]^{\cdot+}$); 317 (1, $[M\text{-alil}]^+$); 129 (100); 41 (53, $[alil]^+$).

(E)-4'-(aliloxi)-3'-hidroxi-2-metilcinamaldehído (**140**).



El compuesto **140** se sintetiza a partir de **141**, utilizando alguno de los siguientes procedimientos:

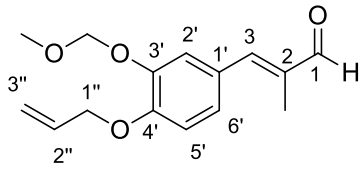
<u>Desprotección con Etilenglicol/HCl:</u> En un balón de dos bocas, equipado con condensador y un agitador magnético, se adiciona 250 mg del aldehído **141** (0.95 mmol, 1 eq.), 1 mL de etilenglicol y 10 mL de THF. Por último se adiciona 1 mL de una solución acuosa 4 M de HCl (2.86 mmol, 3 eq.), y se calienta el sistema a 50 °C. La reacción se monitorea mediante TLC. Una vez consumido el material de partida, se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente, se adiciona una solución acuosa saturada de NaCl y se extrae con dos porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$, se filtra y se

concentra a presión reducida, obteniendo un aceite amarillo como crudo de reacción. El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando una elución en gradiente. Se comienza con una solución 10% V/V de AcOEt en hexanos, se continúa con una solución 15%, y se termina con una solución 20% (el producto **144** se eluye con una solución 40%). Se obtiene 125 mg del compuesto **140** puro como un sólido amarillo (R = 60%), y 37 mg del compuesto **144** puro (R = 14%).

Desprotección con DOWEX-H^+: Se disuelve 203 mg del aldehído **141** en 7 mL de MeOH, y se adiciona consecutivamente 0.8 mL de H_2O y 2.0 g de resina ácida DOWEX 50WX8-100. La reacción se deja agitando suavemente a temperatura ambiente hasta evidenciar consumición del material de partida mediante TLC. Luego se filtra la resina con papel plegado, y se lava con MeOH. Se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna en las mismas condiciones estipuladas para el procedimiento de desprotección con etilenglicol/HCl. Se Obtiene 94 mg del compuesto **140** puro como un sólido amarillo (R = 56%) y 17 mg del compuesto **145** puro como un aceite incoloro (R = 9%).

Datos del compuesto **140**: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.52 (s, 1H, H_1), 7.19 (d, $J_{2'\text{-}6'}$ = 2.1 Hz, 1H, $H_{2'}$), 7.13 (d, $J_{3\text{-}CH3}$ = 1.5 Hz, 1H, H_3), 7.05 (dd, $J_{5'\text{-}6'}$ = 8.4 Hz, $J_{2'\text{-}6'}$ = 2.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 6.91 (d, $J_{5'\text{-}6'}$ = 8.4 Hz, 1H, $H_{5'}$), 6.07 (ddt, $J_{2''\text{-}3''\text{-trans}}$ = 17.2 Hz, $J_{2''\text{-}3''\text{-cis}}$ = 10.7 Hz, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.5 Hz, 1H, $H_{2''}$), 5.80 (sa, 1H, $OH_{3'}$), 5.43 (dq, $J_{2''\text{-}3''}$ = 17.3 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.35 (dq, $J_{2''\text{-}3''}$ = 10.4 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.3 Hz, 1H, $H_{3''}$), 4.67 (dt, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.5 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1''}$), 2.07 (d, $J_{3\text{-}CH3}$ = 1.4 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 195.6 (C_1), 149.9 (C_3), 146.9 ($C_{4'}$), 146.0 ($C_{3'}$), 136.9 (C_2), 132.4 ($C_{2''}$), 129.1 ($C_{1'}$), 123.5 ($C_{6'}$), 119.0 ($C_{3''}$), 116.3 ($C_{2'}$), 112.1 ($C_{5'}$), 70.0 ($C_{1''}$), 11.0 (CH_3). IR (cm^{-1}): 3212, 1659, 1611, 1510, 1283, 1000, 937. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 218 (80, $[M]^{\cdot+}$); 177 (100, $[M\text{-alil}]^+$); 41 (48, $[alil]^+$). HRMS: Calculado para $[C_{13}H_{15}O_3]^+$: 219.1016; hallado: 219.0922.

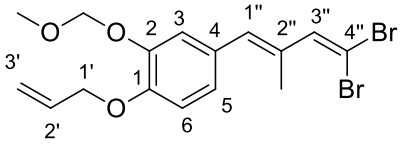
(E)-4'-(aliloxi)-2-metil-3'-(metoximetoxi)cinamaldehído (**141**).



El compuesto **141** se sintetizó a partir de **132** por medio del procedimiento general 13 (VII.2.1.13). La reacción se llevó a cabo en una cámara de frío a +6°C. El agregado del propanal se realizó mediante bomba de jeringa en un período de 34 horas. Se obtuvo como crudo de reacción un aceite amarillo que se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando una elución en gradiente. Se comienza con hexanos solo, luego se continúa con una solución 5% V/V de AcOEt en hexanos, después se utiliza una solución 10%, y se termina con una solución 15%. Se obtiene el producto **141** como un aceite amarillo con un rendimiento de 84%. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.53 (s, 1H, H_1), 7.41 (d, $J_{2'\text{-}6'}$ = 2.1 Hz, 1H, $H_{2'}$), 7.20 (dd, $J_{5'\text{-}6'}$ = 8.5 Hz, $J_{2'\text{-}6'}$ = 2.1 Hz, 1H, $H_{6'}$), 7.16 (s, 1H, H_3), 6.96 (d, $J_{5'\text{-}6'}$ = 8.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 6.08 (ddt, $J_{2''\text{-}3''\text{-trans}}$ = 15.9 Hz, $J_{2''\text{-}3''\text{-cis}}$ = 10.5 Hz, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2''}$), 5.43 (dt, $J_{2''\text{-}3''}$ = 16.7 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.8 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.32 (dt, $J_{2''\text{-}3''}$ = 10.7 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.25 (s, 2H, $OC\underline{H_2}OMe$), 4.67 (d, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.4 Hz, 2H, $H_{1''}$), 3.54 (s, 3H, $OCH_2OC\underline{H_3}$), 2.08 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 195.5 (C_1), 150.4 ($C_{3'}$ o

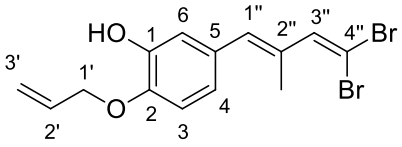
$_{4'}$), 149.8 ($C_{4'\ o\ 3'}$), 146.9 (C_3), 136.8 (C_2), 132.9 ($C_{2''}$), 128.7 ($C_{1'}$), 125.6 ($C_{6'}$), 119.4 ($C_{3''}$), 118.4 ($C_{5'}$), 113.6 ($C_{2'}$), 96.0 ($O\underline{C}H_2OMe$), 69.9 ($C_{1''}$), 56.4 ($OCH_2O\underline{C}H_3$), 11.0 (CH_3). IR (cm^{-1}): 1678, 1599, 1514, 1272, 1194, 1160, 1138, 1082, 1000, 929. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 262 (29, $[M]^{\cdot+}$); 221 (5, $[M\text{-alil}]^+$); 217 (26, $[M\text{-MOM}]^+$); 45 (100, $[MOM]^+$). HRMS: Calculado para $[C_{15}H_{19}O_4]^+$: 263.1278; hallado: 263.1146.

(E)-1-(aliloxi)-4-(4,4-dibromo-2-metilbuta-1,3-dienil)-2-(metoximetoxi)benceno (**142**).



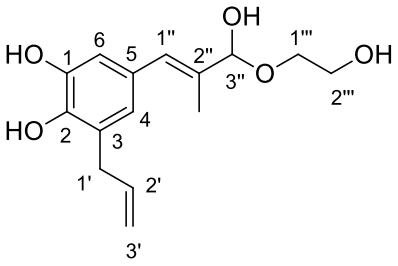
^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.05 (d, $J_{3\text{-}5}$ = 1.9 Hz, 1H, H_3), 7.01 (s, 1H, $H_{3''}$), 6.88 – 6-82 (m, 2H, H_5 + H_6), 6.50 (s, 1H, $H_{1''}$), 6.00 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 15.8 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.2 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.34 (dd, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.22 (dd, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.14 (s, 2H, $OC\underline{H}_2OMe$), 4.55 (dt, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 2H, $H_{1'}$), 3.46 (s, 3H, $OCH_2OC\underline{H}_3$), 2.06 (d, $J_{1''\text{-}CH3}$ = 1.0 Hz, 3H, CH_3).

(E)-2-(aliloxi)-5-(4,4-dibromo-2-metilbuta-1,3-dienil)fenol (**143**).



El compuesto **143** se sintetiza a partir de **141** utilizando el procedimiento general 10 (VII.2.1.10). Se obtiene un sólido marrón como crudo de reacción, que se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando una elución en gradiente. Se comienza con hexanos solo, luego se continúa con una solución 5% V/V de AcOEt en hexanos. Se obtiene de forma cuantitativa el producto **143** como un aceite amarillento (que solidifica en la heladera, quedando como un sólido blanco). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6.99 (s, 1H, $H_{3''}$), 6.83 (d, $J_{4\text{-}6}$ = 1.9 Hz, 1H, H_6), 6.74 (d, $J_{3\text{-}4}$ = 8.1 Hz, 1H, H_3), 6.68 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 8.4 Hz, $J_{4\text{-}6}$ = 2.0 Hz, 1H, H_4), 6.45 (s, 1H, $H_{1''}$), 5.96 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.3 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.9 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.53 (s, 1H, OH_1), 5.31 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.23 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.3 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.52 (dd, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.4 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 2H, $H_{1'}$), 2.03 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 145.7 (C_1), 145.0 (C_2), 141.5 ($C_{3''}$), 133.7 ($C_{1''}$), 132.8 ($C_{2'}$), 132.6 ($C_{2''}$), 130.7 (C_5), 121.6 (C_4), 118.7 ($C_{3'}$), 115.5 (C_6), 112.0 (C_3), 87.2 ($C_{4''}$), 70.1 ($C_{1'}$), 17.4 (CH_3). IR (cm^{-1}): 3525, 1581, 1506, 1275, 1019, 1000, 937, 795. GC-MS (m/z (%, fragmento)): 374 (6, $[M]^{\cdot+}$); 173 (100); 41 (28, $[alil]^+$).

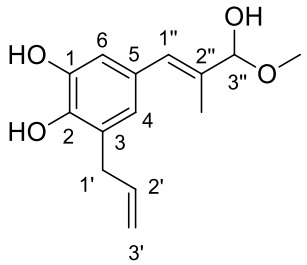
(E)-3-alil-5-(3-hidroxi-3-(2-hidroxietoxi)-2-metil-1-propen-1-il)catecol (**144**).



El compuesto **144** fue obtenido a partir de **141**, mediante el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **140** (procedimiento que utiliza etilenglicol/HCl). Se obtuvo 37 mg del compuesto **144** (R = 14%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.00 (s, 1H, H_4), 6.75 (s, 1H, H_6), 6.33 (s, 1H, $H_{1''}$), 6.05 (ddt, $J_{2'\text{-}}$

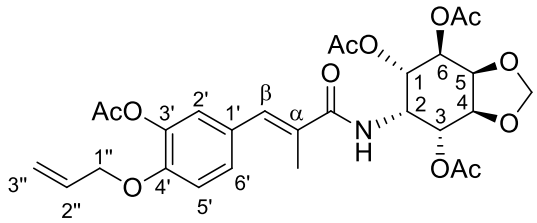
$_{3'\text{-trans}}$ = 17.3 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.7 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.85 (s, 1H, OH), 5.40 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.2 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.30 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.3 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.86 (s, 1H, $H_{3''}$), 4.59 (dq, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.6 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{1'}$), 3.71 – 3.68 (t, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 4.6 Hz, 2H, $H_{1'''}$), 3.22 (td, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 4.5 Hz, J = 0.9 Hz, 2H, $H_{2'''}$), 2.01 (d, $J_{1''\text{-}CH3}$ = 1.2 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 146.4 (C_{1o2}), 144.6 (C_{1o2}), 143.3 (C_3), 137.5 (C_5), 133.2 ($C_{2''}$), 133.0 ($C_{2'}$), 128.4 ($C_{1''}$), 118.5 ($C_{3'}$), 109.5 (C_4), 107.5 (C_6), 84.3 ($C_{3''}$), 70.6 ($C_{1'}$), 64.9 ($C_{2'''}$), 62.4 ($C_{1'''}$), 14.3 (CH_3).

(E)-3-alil-5-(3-hidroxi-2-metil-3-metoxi-1-propen-1-il)catecol (**145**).



El compuesto **145** fue obtenido a partir de **141**, mediante el procedimiento descrito para la síntesis del compuesto **140** (procedimiento que utiliza resina DOWEX). Se obtuvo 17 mg del compuesto **145** (R = 9%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.01 (s, 1H, H_4), 6.75 (s, 1H, H_6), 6.33 (t, $J_{1''\text{-}CH3}$ = 1.6 Hz, 1H, $H_{1''}$), 6.06 (ddt, $J_{2'\text{-}3'\text{-trans}}$ = 17.2 Hz, $J_{2'\text{-}3'\text{-cis}}$ = 10.8 Hz, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.5 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.73 (s, 1H, OH), 5.40 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 17.2 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.31 (dq, $J_{2'\text{-}3'}$ = 10.5 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.4 Hz, 1H, $H_{3'}$), 4.79 (s, 1H, $H_{3''}$), 4.60 (dq, $J_{1'\text{-}2'}$ = 5.3 Hz, $J_{1'\text{-}3'}$ = 1.7 Hz, 2H, $H_{1'}$), 2.98 (s, 3H, OCH_3), 1.99 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 146.3 (C_{1o2}), 144.9 (C_{1o2}), 143.2 ($C_{2''}$), 137.8 (C_3), 133.2 (C_5), 133.1 ($C_{2'}$), 128.3 ($C_{1''}$), 118.5 ($C_{3'}$), 109.5 (C_4), 107.4 (C_6), 84.8 ($C_{3''}$), 70.6 ($C_{1'}$), 51.3 (OCH_3), 14.2 (CH_3).

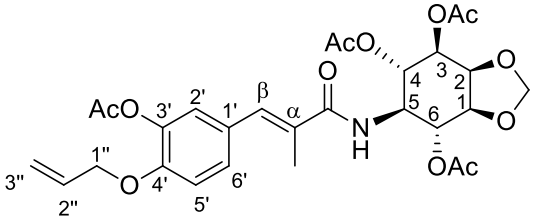
(E)-1,3,6-tri-O-acetil-2-desoxi-4,5-O-metilen-2-(3-acetiloxi-4-aliloxi-α-metilcinamido)-L-neo-inositol (**146a**).



El compuesto **146a** fue sintetizado a partir del aminociclitol **29**·HCl y del ácido carboxílico **110**, siguiendo el procedimiento general 14 (VII.2.1.14). Se utilizaron 32 mg de **29**·HCl (0.141 mmol, 1 eq.), 30 mg del ácido carboxílico **110** (0.169 mmol, 1.2 eq.), 32 µL de DECP 93% (0.170 mmol, 1.4 eq.), 52 µL de Et_3N (0.394 mmol, 2.8 eq) y 1 mL de DMF. La reacción se mantuvo durante dos horas a 0°C, y después estuvo cuatro horas a temperatura ambiente. Transcurrido dicho tiempo, se comenzó la acetilación a 0 °C adicionando 337 µL de Et_3N (2.533 mmol, 18 eq.), 199 µL de Ac_2O (2.111 mmol, 15 eq.) y una punta de espátula de DMAP. La reacción se mantuvo agitando cinco horas a temperatura ambiente, y después se realizó el work-up. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comenzó con una solución 10% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego se utilizó una solución 20%, después una 30%, seguido de una solución 40%, y finalmente se eluyó con una solución 50%. Se obtuvieron 35 mg de **146a** puro, como un aceite incoloro (R = 43%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.19 – 7.14 (m, 2H, $H_β$+$H_{6'}$), 7.05 (d, $J_{2'\text{-}6'}$ = 2.1 Hz, 1H, $H_{2'}$), 6.94 (d, $J_{5'\text{-}6'}$ = 8.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 6.69 (d, $J_{2\text{-}NH}$ = 8.2 Hz, 1H, N<u>H</u>), 5.98 (ddt, $J_{2''\text{-}3''\text{-trans}}$ =

17.3 Hz, $J_{2''-3''-cis}$ = 10.4 Hz, $J_{1''-2''}$ = 5.0 Hz, 1H, $H_{2''}$), 5.62 (t, J_{1-2} = J_{1-6} = 6.6 Hz, 1H, H_1), 5.48 (dd, J_{1-6} = 6.9 Hz, J_{5-6} = 2.4 Hz, 1H, H_6), 5.37 (dq, $J_{2''-3''}$ = 17.5 Hz, $J_{1''-3''}$ = 1.7 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.35 (s, 1H, OCH_2O), 5.27 (dq, $J_{2''-3''}$ = 10.6 Hz, $J_{1''-3''}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3''}$), 4.96 (ddd, J_{2-NH} = 8.3 Hz, J_{1-2} = 6.3 Hz, J_{2-3} = 2.0 Hz, 1H, H_2), 4.92 (t, J_{2-3} = J_{3-4} = 2.1 Hz, 1H, H_3), 4.79 (s, 1H, OCH_2O), 4.57 (dq, $J_{1''-2''}$ = 5.1 Hz, $J_{1''-3''}$ = 1.8 Hz, 2H, $H_{1''}$), 4.37 – 4.26 (m, 2H, H_4+H_5), 2.31 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.16 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.12 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.05 (d, $J_{\beta-(CH3)\alpha}$ = 1.5 Hz, 3H, $(CH_3)_\alpha$), 2.02 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.1 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 170.6 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.4 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.0 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 168.9 (CO_2NH), 149.9 ($C_{4'}$), 139.8 ($C_{2''}$), 133.4 (C_β), 132.6 ($C_{2''}$), 130.5 (C_α), 129.0 ($C_{1'}$), 128.4 ($C_{6'}$), 124.0 ($C_{2'}$), 117.8 ($C_{3''}$), 113.6 ($C_{5'}$), 95.9 (OCH_2O), 74.3 (C_{4o5}), 74.0 (C_{4o5}), 72.4 (C_3), 71.3 (C_6), 69.6 (C_1), 69.4 ($C_{1''}$), 46.0 (C_2), 21.2 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 21.1 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.8 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.7 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 14.2 ([CH_3]-α). FT-IR (ν_{max}/cm): 3388.9 (NH), 2937.6 (C-H), 2881.7 (C-H), 1747.5 (C(O)OR), 1660.7 (C(O)NHR), 1371.4 (C-N), 1232.5 (=C-O-C), 1166.9 (C-O-C-O-C), 1122.6 (C-O-C-O-C), 1089.8 (C-O-C-O-C), 1051.2 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 575 (17, $[M]^{\cdot+}$), 533 (100), 492 (58), 432 (66), 390 (35), 217 (51).

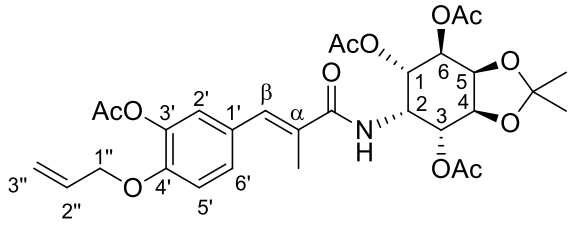
(E)-3,4,6-tri-O-acetil-5-desoxi-1,2-O-metilen-5-(3-acetiloxi-4-aliloxi-α-metilcinamido)-D-myo-inositol (**146b**).



El compuesto **146b** fue sintetizado a partir del aminociclitol **81**·HCl y del ácido carboxílico **110**, siguiendo el procedimiento general 14 (VII.2.1.14). Se utilizaron 44 mg de **81**·HCl (0.193 mmol, 1 eq.), 54 mg del ácido carboxílico **110** (0.232 mmol, 1.2 eq.), 44 µL de DECP 93% (0.271 mmol, 1.4 eq.), 72 µL de Et_3N (0.542 mmol, 2.8 eq) y 1 mL de DMF. La reacción se mantuvo durante dos horas a 0°C, y después se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. A la mañana del día siguiente se comenzó la acetilación a 0 °C adicionando 462 µL de Et_3N (3.481 mmol, 18 eq.), 274 µL de Ac_2O (2.901 mmol, 15 eq.) y una punta de espátula de DMAP. La reacción se mantuvo agitando cinco horas a temperatura ambiente, y después se realizó el work-up. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comenzó con una solución 20% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego se utilizó una solución 30%, después una 40%, y finalmente se eluyó con una solución 50%. Se obtuvieron 53 mg de **146b** puro, como un aceite incoloro (R = 50%). $\alpha_D^{25.5}$ = - 30 (c = 1.35, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.22 – 7.14 (m, 2H, H_6+H_β), 7.07 (d, $J_{2'-6'}$ = 2.1 Hz, 1H, $H_{2'}$), 6.95 (d, $J_{5'-6'}$ = 8.6 Hz, 1H, $H_{5'}$), 6.07 – 5.92 (m, 2H, $H_{2''}$+NH), 5.44 – 5.33 (m, 3H, H_3+H_4+$H_{3''}$), 5.33 – 5.24 (m, 2H, $H_{3''}$+OCH_2O), 5.08 (dd, J_{5-6} = 10.9 Hz, J_{1-6} = 7.3 Hz, 1H, H_6), 5.01 (s, 1H, OCH_2O), 4.59 (dt, $J_{1''-2''}$ = 5.1 Hz, $J_{1''-3''}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{1''}$), 4.48 – 4.33 (m, 3H, H_1+H_2+H_5), 2.33 (m, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.14 (m, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.07 (m, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.02 (m, 6H, $C\underline{H_3}CO_2R$+α-CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.3 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 171.1 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 170.1 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.4 ($\underline{C}$(O)NHR), 169.0 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 150.1 ($C_{4'}$), 139.9 ($C_{3'}$), 133.9 (C_β), 132.6 ($C_{2''}$), 129.8 (C_α), 128.9 ($C_{1'}$), 128.6 ($C_{6'}$), 124.1 ($C_{2'}$), 117.8 ($C_{3''}$), 113.6 ($C_{5'}$), 95.5 (OCH_2O), 75.7 (C_1), 74.6 (C_2), 71.6

(C_6), 69.7 ($C_{3o4o1''}$), 69.6 ($C_{3o4o1''}$), 69.5 ($C_{3o4o1''}$), 51.8 (C_5), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.8 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.8 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 14.1 (α-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3385.1 (NH), 3022.5 (=C-H), 2935.7 (C-H), 2891.3 (C-H), 1747.5 (C(O)OR), 1660.7 (C(O)NHR), 1612.5 (C=C), 1508.3 (N-H amida), 1371.4 (C-N), 1228.7 (=C-O-C), 1120.6 (C-O-C-O-C), 1062.8 (C-O-C-O-C), 1035.8 (C-O-C-O-C), 920.1 (OCH_2O). ID-MS m/z (Int. Rel.): 575 (19, $[M]^{\cdot+}$), 533 (100), 492 (29), 450 (31), 432 (20), 390 (58), 217 (72), 147 (51). HRMS: Calculado para $[C_{28}H_{33}NO_{12}Na]^+$: 598.1895; hallado: 598.1959.

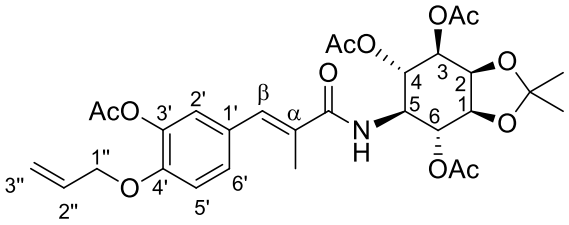
(E)-1,3,6-tri-O-acetil-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-2-(3-acetiloxi-4-aliloxi-α-metilcinamido)-L-neo-inositol (**146c**).



El compuesto **146c** fue sintetizado a partir del aminociclitol **82** y del ácido carboxílico **110**, siguiendo el procedimiento general 14 (VII.2.1.14). Se utilizaron 44 mg de **82** (0.201 mmol, 1 eq.), 56 mg del ácido carboxílico **110** (0.241 mmol, 1.2 eq.), 46 µL de DECP 93% (0.281 mmol, 1.4 eq.), 48 µL de Et_3N (0.362 mmol, 1.8 eq) y 1 mL de DMF. La reacción se mantuvo durante dos horas a 0°C, y después se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. A la mañana del día siguiente se comenzó la acetilación a 0 °C adicionando 801 µL de Et_3N (6.027 mmol, 30 eq.), 255 µL de Ac_2O (3.014 mmol, 15 eq.) y una punta de espátula de DMAP. La reacción se mantuvo agitando seis horas a temperatura ambiente, y después se realizó el work-up. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comenzó con una solución 10% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego se utilizó una solución 20%, después una 30%, seguido de una solución 40%, y finalmente se eluyó con una solución 50%. Se obtuvieron 56 mg de **146c** puro, como un aceite incoloro (R = 46%). $\alpha_D^{21.0}$ = + 18 (c = 1.33, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.22 (s, 1H, β), 7.18 (dd, $J_{5'-6'}$ = 8.5 Hz, $J_{2'-6'}$ = 2.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 7.06 (d, $J_{2'-6'}$ = 2.2 Hz, 1H, $H_{2'}$), 6.96 (d, $J_{5'-6'}$ = 8.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 6.70 (d, $J_{2\text{-NH}}$ = 8.6 Hz, 1H, NH), 6.00 (ddt, $J_{2''-3''\text{-trans}}$ = 17.3 Hz, $J_{2''-3''\text{-cis}}$ = 10.4 Hz, $J_{1''-2''}$ = 5.0 Hz, 1H, $H_{2''}$), 5.64 (t, J_{1-2} = J_{1-6} = 6.6 Hz, 1H, H_1), 5.48 (dd, J_{1-6} = 6.8 Hz, J_{5-6} = 3.0 Hz, 1H, H_6), 5.39 (dq, $J_{2''-3''}$ = 17.3 Hz, $J_{1''-3''}$ = 1.7 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.28 (dq, $J_{2''-3''}$ = 10.6 Hz, $J_{1''-3''}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.13 (ddd, $J_{2\text{-NH}}$ = 8.6 Hz, J_{1-2} = 6.6 Hz, J_{2-3} = 1.7 Hz, 1H, H_2), 4.84 (t, J_{2-3} = J_{3-4} = 2.1 Hz, 1H, H_3), 4.62 – 4.53 (m, 3H, $H_{1''}$+H_5), 4.36 (dd, J_{4-5} = 7.0 Hz, J_{3-4} = 2.5 Hz, 1H, H_4), 2.33 (s, 3H, $C\underline{H}_3CO_2R$), 2.18 (s, 3H, $C\underline{H}_3CO_2R$), 2.14 (s, 3H, $C\underline{H}_3CO_2R$), 2.07 (d, $J_{\beta\text{-CH3}\alpha}$ = 1.5 Hz, 3H, α-CH_3), 2.03 (s, 3H, $C\underline{H}_3CO_2R$), 1.67 (s, 3H, CH_3-isoprop), 1.36 (s, 3H, CH_3-isoprop). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.3 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 170.9 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.5 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.1 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 168.7 ($\underline{C}$(O)NHR), 149.9 ($C_{4'}$), 139.8 ($C_{4'}$), 133.5 (C_β), 132.7 ($C_{2''}$), 130.4 (C_α), 129.1 ($C_{1'}$), 128.5 ($C_{6'}$), 124.0 ($C_{2'}$), 117.8 ($C_{3''}$), 113.6 ($C_{5'}$), 111.3 ($C_{isoprop}$), 74.4 (C_4), 73.7 (C_3), 73.3 (C_5), 71.9 (C_6), 70.0 (C_1), 69.5 ($C_{1''}$), 45.4 (C_2), 26.6 (isoprop-CH_3), 24.4 (isoprop-CH_3), 21.3 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 21.2 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.8 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 14.2 (α-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3394.7 (NH), 3294.8 (NH), 3059.1 (=C-H), 2987.7 (C-H), 2937.6 (C-H), 1747.5 (C(O)OR), 1660.7 (C(O)NHR), 1649.1 (C=C), 1612.5 (C=C), 1510.3 (N-H amida), 1371.4 (C-N), 1226.7 (=C-O-

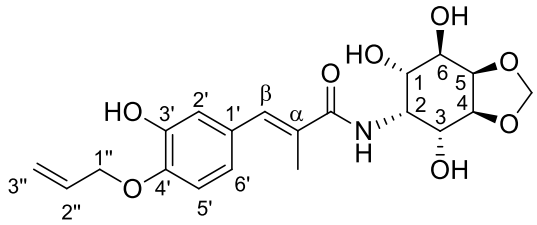
C), 1166.9 (C-O-C-O-C), 1124.5 (C-O-C-O-C), 1066.6 (C-O-C-O-C), 1047.4 (C-O-C-O-C). HRMS: Calculado para $[C_{30}H_{37}NO_{12}Na]^+$: 626.2208; hallado: 626.2207.

(E)-3,4,6-tri-O-acetil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-5-(3-acetiloxi-4-aliloxi-α-metilcinamido)-D-myo-inositol (**146d**).



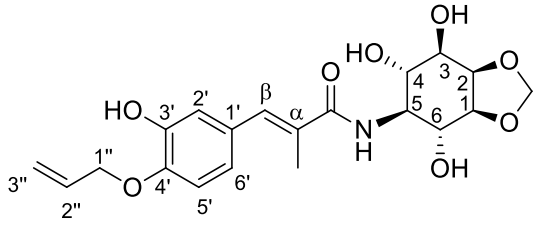
El compuesto **146d** fue sintetizado a partir del aminociclitol **83** y del ácido carboxílico **110**, siguiendo el procedimiento general 14 (VII.2.1.14). Se utilizaron 42 mg de **83** (0.192 mmol, 1 eq.), 54 mg del ácido carboxílico **110** (0.230 mmol, 1.2 eq.), 44 µL de DECP 93% (0.269 mmol, 1.4 eq.), 46 µL de Et_3N (0.345 mmol, 1.8 eq) y 1 mL de DMF. La reacción se mantuvo durante dos horas a 0°C, y después se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. A la mañana del día siguiente se comenzó la acetilación a 0 °C adicionando 459 µL de Et_3N (3.452 mmol, 18 eq.), 272 µL de Ac_2O (2.877 mmol, 15 eq.) y una punta de espátula de DMAP. La reacción se mantuvo agitando seis horas a temperatura ambiente, y después se realizó el work-up. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: se comenzó con una solución 20% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego se utilizó una solución 30%, después una 40%, y finalmente se eluyó con una solución 50%. Se obtuvieron 56 mg de **146d** puro, como un aceite incoloro (R = 48%). $\alpha_D^{25.5}$ = - 19 (c = 0.91, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.21 – 7.14 (m, 2H, H_β+$H_{6'}$), 7.07 (d, $J_{2'\text{-}6'}$ = 2.1 Hz, 1H, $H_{2'}$), 6.95 (d, $J_{5'\text{-}6'}$ = 8.5 Hz, 1H, $H_{5'}$), 6.06 – 5.93 (m, 2H, $H_{2''}$+NH), 5.43 – 5.35 (m, 2H, H_4+$H_{3''}$), 5.34 – 5.25 (m, 2H, H_3+$H_{3''}$), 5.17 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 10.7 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 7.5 Hz, 1H, H_6), 4.62 – 4.55 (m, 2H, H_2+$H_{1''}$), 4.38 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 10.1 Hz, 1H, H_5), 4.31 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.7 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 5.1 Hz, 1H, H_1), 2.33 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.14 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.07 (s, 3H, $C\underline{H_3}CO_2R$), 2.02 (s, 6H, $C\underline{H_3}CO_2R$+α-CH_3), 1.60 (s, 3H, isoprop-CH_3), 1.36 (s, 3H, isoprop-CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 171.3 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 171.1 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 170.2 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.4 ($\underline{C}$(O)NHR), 169.0 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 150.1 ($C_{4'}$), 139.9 ($C_{3'}$), 133.8 (C_β), 132.6 ($C_{2''}$), 129.9 (C_α), 128.9 ($C_{1'}$), 128.6 ($C_{6'}$), 124.1 ($C_{2'}$), 117.8 ($C_{3''}$), 113.6 ($C_{5'}$), 111.0 ($C_{isoprop}$), 76.2 (C_1), 73.5 (C_2), 73.2 (C_6), 69.9 (C_4), 69.5 ($C_{3o1''}$), 69.5 ($C_{3o1''}$), 51.9 (C_5), 27.9 (isoprop-CH_3), 26.0 (isoprop-CH_3), 21.0 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 21.0 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.8 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.8 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 14.1 (α-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3394.7 (NH), 2987.7 (C-H), 2955.0 (C-H), 2937.6 (C-H), 1747.5 (C(O)OR), 1660.7 (C(O)NHR), 1653.0 (C=C), 1614.4 (C=C), 1506.4 (N-H amida), 1373.3 (C-N), 1226.7 (=C-O-C), 1159.2 (C-O-C-O-C), 1122.6 (C-O-C-O-C), 1095.6 (C-O-C-O-C), 1041.6 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 603 (20, $[M]^{\cdot+}$), 588 (9, $[M\text{-}Me]^+$), 561 (100), 520 (29), 462 (28), 346 (28), 300 (30), 217 (88), 192 (38). HRMS: Calculado para $[C_{30}H_{37}NO_{12}Na]^+$: 626.2208; hallado: 626.2185.

(E)-2-desoxi-4,5-O-metilen-2-(4-aliloxi-3-hidroxi-α-metilcinamido)-L-neo-inositol (**147a**).[20]



El compuesto **147a** fue sintetizado a partir de **146a**, siguiendo el procedimiento general 15 (VII.2.1.15). La columna cromatográfica se empacó con CH_2Cl_2, y se realizó la siguiente elución en gradiente: Se comenzó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 98:2:1, luego se utilizó una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 95:5:1, y finalmente se terminó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 90:10:1. Se obtuvo el compuesto **147a** puro, como un sólido blanco (R = 81%). ^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm): 7.80 (sa, 1H, OH), 7.27 (s, 1H, H_β), 7.08 (da, $J_{2\text{-NH}}$ = 7.5 Hz, 1H, NH), 6.99 (d, $J_{5'\text{-}6'}$ = 8.3 Hz, 1H, $H_{5'}$), 6.95 (d, $J_{2'\text{-}6'}$ = 2.2 Hz, 1H, $H_{2'}$), 6.86 (dd, $J_{5'\text{-}6'}$ = 8.4 Hz, $J_{2'\text{-}6'}$ = 2.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 6.08 (ddt, $J_{2''\text{-}3''}$ = 17.4 Hz, $J_{2''\text{-}3''}$ = 10.6 Hz, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2''}$), 5.44 (dq, $J_{2''\text{-}3''}$ = 17.3 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.7 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.25 (dq, $J_{2''\text{-}3''}$ = 10.5 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.20 (s, 1H, OCH_2O), 4.79 (s, 1H, OCH_2O), 4.72 (sa, 1H, OH), 4.64 (dt, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.4 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{1''}$), 4.49 (ddd, $J_{2\text{-NH}}$ = 7.9 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 5.2 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.0 Hz, 1H, H_2), 4.27 – 4.15 (m, 3H, H_3+H_4+H_5), 4.06 (s, 1H, OH), 4.01 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 6.0 Hz, 1H, H_1), 3.95 (s, 1H, H_3), 2.11 (d, $J_{\beta\text{-}\alpha CH3}$ = 1.5 Hz, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm): 170.5 (C(O)NHR), 147.4 ($C_{3'o4'}$), 147.1 ($C_{3'o4'}$), 134.6 ($C_{2''}$), 134.0 (C_β), 131.6 (C_α), 130.6 ($C_{1'}$), 122.3 ($C_{6'}$), 117.8 ($C_{3''}$), 117.2 ($C_{2'}$), 113.7 ($C_{5'}$), 95.8 (OCH_2O), 78.6 (C_{4o5}), 76.7 (C_{4o5}), 72.4 (C_1), 72.0 (C_6), 70.9 (C_3), 70.3 ($C_{1''}$), 50.1 (C_2), 14.6 (α-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3402.4 (OH), 2955.0 (C-H), 2924.1 (C-H), 2856.6 (C-H), 1645.3 (C(O)NHR), 1614.4 (C=C), 1512.2 (N-H amida), 1273.0 (C-N), 1168.8 (C-O-C-O-C), 1130.3 (C-O-C-O-C), 1076.3 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 407 (9, $[M]^{\cdot+}$), 389 (34, $[M\text{-}H_2O]^{\cdot+}$), 388 (100), 348 (43), 232 (17), 216 (18), 192 (30), 147 (18).

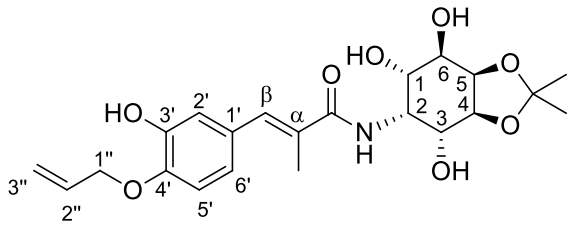
(E)-5-desoxi-1,2-O-metilen-5-(4-aliloxi-3-hidroxi-α-metilcinamido)-D-myo-inositol (**147b**).



El compuesto **147b** fue sintetizado a partir de **146b**, siguiendo el procedimiento general 15 (VII.2.1.15). La columna cromatográfica se empacó con CH_2Cl_2, y se realizó la siguiente elución en gradiente: Se comenzó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 98:2:1, luego se utilizó una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 95:5:1, y finalmente se terminó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 90:10:1. Se obtuvo el compuesto **147b** puro, como un sólido blanco (R = 76%). $\alpha_D^{25.5}$ = - 24 (c = 0.89, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.23 (d, $J_{\beta\text{-}\alpha CH3}$ = 1.7 Hz, 1H, H_β), 6.98 – 6.89 (m, 2H, $H_{2'}$+$H_{5'}$), 6.85 (dd, $J_{5'\text{-}6'}$ = 8.4 Hz, $J_{2'\text{-}6'}$ = 2.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 6.10 (ddt, $J_{2''\text{-}3''\text{-trans}}$ = 17.4 Hz, $J_{2''\text{-}3''\text{-cis}}$ = 10.6 Hz, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2''}$), 5.41 (dq, $J_{2''\text{-}3''}$ = 17.3 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.7 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.26 (dq, $J_{2''\text{-}3''}$ = 10.6 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.20 (s, 1H, OCH_2O), 4.98 (s, 1H, OCH_2O), 4.63 (dt, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.5 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.7 Hz, 2H, $H_{1''}$), 4.16 (dd, $J_{1\text{-}2}$ = 5.1 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.8 Hz, 1H, H_2), 4.09 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.3

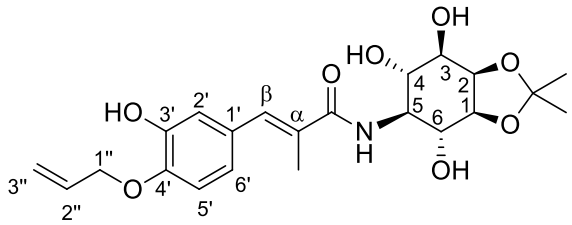
Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 5.1 Hz, 1H, H_1), 3.84 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 9.0 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.8 Hz, 1H, H_3), 3.83 – 3.77 (m, 1H, H_5), 3.74 (t, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 9.2 Hz, 1H, H_4), 3.67 (dd, $J_{5.6}$ = 10.3 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 7.3 Hz, 1H, H_6), 2.12 (d, $J_{\beta\text{-}\alpha CH3}$ = 1.5 Hz, 3H, α-CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 174.1 (C(O)NHR), 147.8 ($C_{3'o4'}$), 147.6 ($C_{3'o4'}$), 134.9 ($C_{\beta o2''}$), 134.8 ($C_{\beta o2''}$), 131.8 (C_α), 131.0 ($C_{1'}$), 122.7 ($C_{6'}$), 118.0 ($C_{3''}$), 117.7 ($C_{2'}$), 114.3 ($C_{5'}$), 95.9 (OCH_2O), 80.5 (C_1), 78.7 (C_2), 72.7 (C_3), 72.4 (C_4+C_6), 70.8 ($C_{1''}$), 57.1 (C_5), 14.8 (α-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3377.4 (OH), 2951.1 (C-H), 2922.2 (C-H), 1645.3 (C(O)NHR), 1606.7 (C=C), 1512.2 (N-H amida), 1275.0 (C-N), 1257.6 (C-O-C), 1130.3 (C-O-C-O-C), 1112.9 (C-O-C-O-C), 1087.9 (C-O-C-O-C), 929.7 (metilendioxi). ID-MS m/z (Int. Rel.): 407 (79, $[M]^{\cdot+}$), 366 (42, $[M\text{-alil}]^{\cdot+}$), 232 (59), 217 (100), 192 (99), 175 (60). HRMS: Calculado para $[C_{20}H_{25}NO_8Na]^+$: 430.1472; hallado: 430.1458.

(E)-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-2-(4-aliloxi-3-hidroxi-α-metilcinamido)-L-neo-inositol (**147c**).



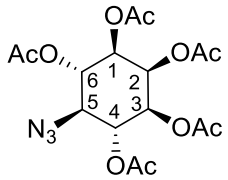
El compuesto **147c** fue sintetizado a partir de **146c**, siguiendo el procedimiento general 15 (VII.2.1.15). La columna cromatográfica se empacó con CH_2Cl_2, y se realizó la siguiente elución en gradiente: Se comenzó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 98:2:1, luego se utilizó una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 95:5:1, y finalmente se terminó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 90:10:1. Se obtuvo el compuesto **147c** puro, como un aceite incoloro (R = 64%). $\alpha_D^{21.0}$ = - 10 (c = 1.10, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.26 (d, $J_{\beta\text{-}\alpha CH3}$ = 1.8 Hz, 1H, H_β), 6.97 – 6.89 (m, 2H, $H_{2'}$+$H_{5'}$), 6.86 (dd, $J_{5'\text{-}6'}$ = 8.4 Hz, $J_{2'\text{-}6'}$ = 2.2 Hz, 1H, $H_{6'}$), 6.10 (ddt, $J_{2''\text{-}3''\text{-trans}}$ = 17.3 Hz, $J_{2''\text{-}3''\text{-cis}}$ = 10.7 Hz, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2''}$), 5.42 (dq, $J_{2''\text{-}3''}$ = 17.3 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.7 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.27 (dq, $J_{2''\text{-}3''}$ = 10.5 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3''}$), 4.63 (dq, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.4 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.9 Hz, 2H, $H_{1''}$), 4.59 (dd, $J_{1\text{-}2}$ = 6.9 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 2.6 Hz, 1H, H_2), 4.51 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 6.8 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 3.1 Hz, 1H, H_5), 4.23 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 6.8 Hz, $J_{3\text{-}4}$ = 3.2 Hz, 1H, H_4), 4.16 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.5 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 3.0 Hz, 1H, H6), 3.96 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 7.1 Hz, 1H, H_1), 3.74 (t, $J_{2\text{-}3}$ = $J_{3\text{-}4}$ = 2.9 Hz, 1H, H_3), 2.13 (d, $J_{\beta\text{-}\alpha CH3}$ = 1.4 Hz, 3H, α-CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 172.4 (C(O)NHR), 147.9 ($C_{3'o4'}$), 147.7 ($C_{3'o4'}$), 135.3 (C_β), 134.9 ($C_{2''}$), 131.2 (C_α), 130.7 ($C_{1'}$), 122.8 ($C_{6'}$), 118.0 ($C_{3''}$), 117.7 ($C_{2'}$), 114.3 ($C_{5'}$), 110.6 ($C_{isoprop}$), 78.4 (C_4), 77.3 (C_5), 73.0 (C_6), 72.3 (C_3), 71.3 (C_1), 70.8 ($C_{1''}$), 49.9 (C_2), 27.1 (CH_3), 24.7 (CH_3), 14.6 (α-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3400.5 (OH), 2987.7 (C-H), 2926.0 (C-H), 2873.9 (C-H), 1645.3 (C(O)NHR), 1606.7 (C=C), 1506.4 (N-H amida), 1384.9 (gem dimetilo), 1261.5 (C-N), 1211.3 (C-O-C), 1165.0 (C-O-C-O-C), 1130.3 (C-O-C-O-C), 1070.5 (C-O-C-O-C), 1053.1 (C-O-C-O-C). HRMS: Calculado para $[C_{22}H_{29}NO_8Na]^+$: 458.1785; hallado: 458.1779.

(E)-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-5-(4-aliloxi-3-hidroxi-α-metilcinamido)-D-myo-inositol (**147d**).



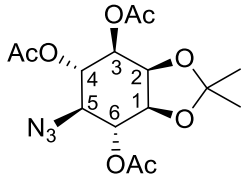
El compuesto **147d** fue sintetizado a partir de **146d**, siguiendo el procedimiento general 15 (VII.2.1.15). La columna cromatográfica se empacó con CH_2Cl_2, y se realizó la siguiente elución en gradiente: Se comenzó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 98:2:1, luego se utilizó una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 95:5:1, y finalmente se terminó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 90:10:1. Se obtuvo el compuesto **147d** puro, como un aceite incoloro (R = 63%). ^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm): 7.81 (s, 1H, NH), 7.30 (s, 1H, H_β), 2.27 (s, 1H, OH), 6.99 (d, $J_{5'\text{-}6'}$ = 8.3 Hz, 1H, $H_{5'}$), 6.94 (d, $J_{2'\text{-}6'}$ = 2.2 Hz, 1H, $H_{2'}$), 6.86 (dd, $J_{5'\text{-}6'}$ = 8.4 Hz, $J_{2'\text{-}6'}$ = 2.3 Hz, 1H, $H_{6'}$), 6.08 (ddt, $J_{2''\text{-}3''\text{-trans}}$ = 17.3 Hz, $J_{2''\text{-}3''\text{-cis}}$ = 10.6 Hz, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2''}$), 5.44 (dq, $J_{2''\text{-}3''}$ = 17.3 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.7 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.25 (dq, $J_{2''\text{-}3''}$ = 10.6 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3''}$), 4.64 (dt, $J_{1''\text{-}2''}$ = 5.4 Hz, $J_{1''\text{-}3''}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{1''}$), 4.53 (m, 2H, 2xOH), 4.42 (dd, $J_{1\text{-}2}$ = 6.0 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 2.4 Hz, 1H, H_2), 4.13 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.1 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 5.9 Hz, 1H, H_1), 3.96 (dt, $J_{5\text{-}6}$ = 10.7 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{6\text{-}OH}$ = 5.4 Hz, 1H, H_6), 3.87 - 3.77 (m, 3H, H_3+H_4+OH), 3.77 – 3.65 (m, 1H, H_5), 2.10 (d, $J_{\beta\text{-}\alpha CH3}$ = 1.5 Hz, 3H, α-CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.31 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm): 171.3 (C(O)NHR), 146.6 ($C_{3'}$), 146.3 ($C_{4'}$), 133.7 ($C_{\beta o2''}$), 133.4 ($C_{\beta o2''}$), 130.4 (C_α), 129.7 ($C_{1'}$), 121.4 ($C_{6'}$), 116.9 ($C_{3''}$), 116.4 ($C_{2'}$), 112.9 ($C_{5'}$), 108.8 ($C_{isoprop}$), 80.2 (C_1), 75.8 (C_2), 72.8 (C_{3o4o6}), 72.8 (C_{3o4o6}), 71.5 (C_{3o4}), 69.4 ($C_{1''}$), 57.7 (C_5), 27.1 (CH_3), 24.9 (CH_3), 13.7 (α-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3388.9 (OH), 2987.7 (C-H), 2935.7 (C-H), 1647.2 (C(O)NHR), 1604.8 (C=C), 1510.3 (N-H amida), 1384.9 (gem dimetilo), 1276.9 (C-N), 1244.1 (C-O-C), 1130.3 (C-O-C-O-C), 1107.1 (C-O-C-O-C), 1043.5 (C-O-C-O-C), 866.0 (Arom-2H contiguos). ID-MS m/z (Int. Rel.): 435 (55, $[M]^{\cdot+}$), 420 (7, $[M\text{-}Me]^+$), 394 (16, $[M\text{-}alil]^{\cdot+}$), 377 (19, $[M\text{-}acetona]^{\cdot+}$), 232 (43), 217 (100), 199 (42), 189 (43), 175 (44).

meso-1,2,3,4,6-penta-O-acetil-5-azido-5-desoxi-myo-inositol (**149**).



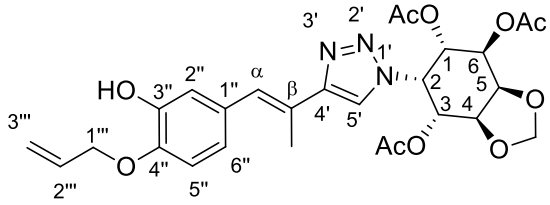
Aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.56 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 2.9 Hz, 1H, H_2), 5.36 (t, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = $J_{1\text{-}6}$ = 10.3 Hz, 2H, H_4+H_6), 5.04 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = $J_{3\text{-}4}$ = 10.4 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 2.9 Hz, 2H, H_1+H_3), 3.60 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 10.3 Hz, 1H, H_5), 2.19 (s, 3H, CH_3CO_2R), 2.10 (s, 6H, 2xCH_3CO_2R), 1.99 (s, 6H, 2xCH_3CO_2R). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.0 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.7 (2x$CH_3\underline{C}O_2R$), 169.5 (2x$CH_3\underline{C}O_2R$), 69.6 (C_4+C_6), 69.1 (C_1+C_3), 68.3 (C_2), 62.9 (C_5), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.7 (2x$\underline{C}H_3CO_2R$), 20.6 (2x$\underline{C}H_3CO_2R$).

3,4,6-tri-O-acetil-5-azido-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-D-myo-inositol (**150**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona 21 mg del triol **86** (0.086 mmol, 1 eq.), 1 mL de CH_2Cl_2 seco, y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 137 µL de E_3N (1.029 mmol, 12 eq.), 49 µL de Ac_2O (0.514 mmol, 6 eq.) y una punta de espátula de DMAP. Se deja agitando durante 5 minutos a 0°C, y después se lleva el sistema a temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, se adiciona solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con una porción de solución acuosa saturada de NH_4Cl, dos porciones de solución acuosa saturada de $CuSO_4$ y con una porción de solución acuosa saturada de NaCl. Luego se seca la fase orgánica con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 34 mg de crudo (sólido blanco). El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash realizando la siguiente elución en gradiente: Primero una solución 10% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego una solución 20%, y finalmente una solución 30%. Se obtienen 29 mg del compuesto **150** como un sólido blanco (R = 91%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.40 (t, $J_{3\text{-}4} = J_{4\text{-}5}$ = 10.0 Hz, 1H, H_4), 5.22 – 5.14 (m, 2H, H_3+H_6), 4.47 (dd, $J_{1\text{-}2}$ = 5.0 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 4.0 Hz, 1H, H_2), 4.17 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.5 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 4.9 Hz, 1H, H_1), 3.49 (t, $J_{4\text{-}5} = J_{5\text{-}6}$ = 10.1 Hz, 1H, H_5), 2.16 (s, 3H, CH_3CO_2R), 2.13 (s, 3H, CH_3CO_2R), 2.11 (s, 3H, CH_3CO_2R), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.3 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.5 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.3 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 111.5 ($C_{isoprop}$), 76.5 (C_1), 73.5 (C_2), 72.7 (C_6), 69.7 (C_4), 69.3 (C_3), 62.4 (C_5), 27.6 (CH_3), 26.0 (CH_3), 21.0 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.7 ($\underline{C}H_3CO_2R$).

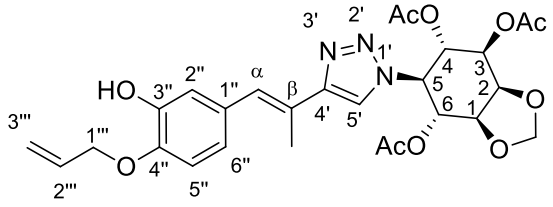
(E)-1,3,6-tri-O-acetil-2-desoxi-4,5-O-metilen-2-[4'-(4''-aliloxi-3''-hidroxi-β-metilestiren-β-il)-1'-H-(1',2',3')-triazol-1'-il]-*L-neo-inositol* (**151a**).



El compuesto **161a** fue sintetizado a partir del azidoinositol **105** y del alquino **111**, siguiendo el procedimiento general 16 (VII.2.1.16). Se utilizaron 15.0 mg de **105** (0.0437 mmol, 1 eq.), 12.2 mg del alquino **111** (0.0568 mmol, 1.3 eq.), 0.5 mL de *t*-BuOH, 2.2 mg de $CuSO_4{\cdot}5H_2O$ (0.0087 mmol, 0.2 eq.), 3.5 mg de ADS (0.0175 mmol, 0.4 eq) y 0.5 mL de H_2O. La reacción se monitoreó mediante TLC, y luego de cinco horas se consumió el material de partida y se realizó el work-up. Se obtuvo 38 mg de un aceite marrón como crudo de reacción, que fue purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash. Se realizó la siguiente elución en gradiente: se comenzó con una solución 2% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego se utilizó una solución 5%, seguido de una 10%, 20%, 30% 40%, y finalmente se eluyó con una solución 50%. Se obtuvo 20 mg de **151a** puro, como un aceite incoloro (R = 83%, conversión = 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.38 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.32 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.6 Hz, 1H, H_α), 7.02 (s, 1H, $H_{2''}$), 6.92 – 6.84 (m, 2H, $H_{5''}$+$H_{6''}$), 6.08 (ddt, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 15.9 Hz, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 10.7 Hz, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 5.4 Hz, 1H, $H_{2'''}$), 5.82 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 10.5 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 4.1 Hz, 1H, H_6),

5.69 (s, 1H, $OH_{3''}$), 5.61 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 10.5 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 4.6 Hz, 1H, H_1), 5.43 (dq, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 17.2 Hz, $J_{1'''\text{-}3'''}$ = 1.2 Hz, 1H, $H_{3'''}$), 5.38 – 5.30 (m, 2H, $H_{3'''}$+OCH_2O), 5.29 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 4.8 Hz, 1H, H_2), 5.24 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 7.6 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 4.9 Hz, 1H, H_3), 5.04 (s, 1H, OCH_2O), 4.96 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 7.6 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 5.0 Hz, 1H, H_4), 4.64 (dt, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 5.7 Hz, $J_{1'''\text{-}3'''}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1'''}$), 4.55 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 4.7 Hz, 1H, H_5), 2.27 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.4 Hz, 3H, β-CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3CO_2R), 2.01 (s, 3H, CH_3CO_2R), 1.98 (s, 3H, CH_3CO_2R). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.5 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.9 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.8 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 150.2 ($C_{4'}$), 145.6 ($C_{3''}$+$C_{4''}$), 132.9 ($C_{2'''}$), 131.0 ($C_{1''}$), 127.3 (C_α), 124.8 (C_β), 122.5 ($C_{5'}$), 121.7 ($C_{5''o6''}$), 118.7 ($C_{3'''}$), 115.5 ($C_{2''}$), 112.0 ($C_{5''o6''}$), 95.4 (OCH_2O), 75.6 (C_4), 74.7 (C_5), 70.0 ($C_{1'''}$), 69.9 (C_3), 68.7 (C_6), 68.0 (C_1), 59.2 (C_2), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.8 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 16.4 (β-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3454.5 (OH), 2985.8 (C-H), 2935.7 (C-H), 2922.2 (C-H), 2891.3 (C-H), 1747.5 (C=O), 1581.6 (Arom), 1506.4 (Arom), 1454.3 (CH_2-alilo), 1371.4 ($\underline{CH_3}CO_2R$), 1275.0 (C-N), 1222.9 (=C-O-C), 1118.7 (C-O-C-O-C), 1074.4 (C-O-C-O-C), 1045.4 (C-O-C-O-C), 999.1 ($HC{=}CH_2$), 941.3 ($HC{=}CH_2$). ID-MS m/z (Int. Rel.): 557 (59, $[M]^{\cdot+}$), 529 (32), 516 (32, [M-alil]$^+$), 488 (100), 460 (33), 296 (19), 202 (35), 161 (80).

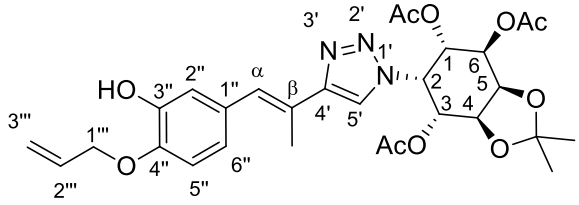
(E)-3,4,6-tri-O-acetil-5-desoxi-1,2-O-metilen-5-[4'-(4''-aliloxi-3''-hidroxi-β-metilestiren-β-il)-1'-H-(1',2',3')-triazol-1'-il]-*D-myo-inositol* (**151b**).



El compuesto **151b** fue sintetizado a partir del azidoinositol **109** y del alquino **111**, siguiendo el procedimiento general 16 (VII.2.1.16). Se utilizaron 29.0 mg de **109** (0.0846 mmol, 1 eq.), 24.0 mg del alquino **111** (0.1100 mmol, 1.3 eq.), 1.5 mL de *t*-BuOH, 4.2 mg de $CuSO_4{\cdot}5H_2O$ (0.0169 mmol, 0.2 eq.), 6.7 mg de ADS (0.0338 mmol, 0.4 eq) y 1.5 mL de H_2O. La reacción se monitoreó mediante TLC, y luego de una hora no se observaba más avance y se realizó el work-up. Se obtuvo 69 mg de un aceite marrón como crudo de reacción, que fue purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash. Se realizó la siguiente elución en gradiente: se comenzó con una solución 2% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego se utilizó una solución 5%, seguido de una 10%, 20%, 30% 40%, 50%, y finalmente se eluyó con una solución 60%. Se obtuvo 35 mg de **151b** puro, como un sólido blanco (R = 100%, conversión = 75%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.63 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.29 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.8 Hz, 1H, H_α), 7.02 (s, 1H, $H_{2''}$), 6.89 – 6.82 (m, 2H, $H_{5''}$+$H_{6''}$), 6.08 (ddt, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 17.2 Hz, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 10.7 Hz, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 5.4 Hz, 1H, $H_{2'''}$), 5.84 (t, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 10.2 Hz, 1H, H_4), 5.68 (s, 1H, $OH_{3''}$), 5.55 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 11.0 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 6.9 Hz, 1H, H_6), 5.47 – 5.35 (m, 3H, H_3+$H_{3'''}$+OCH_2O), 5.33 (dt, $J_{2'''\text{-}3'''}$ =10.4 Hz, $J_{1'''\text{-}3'''}$ = 1.3 Hz, 1H, $H_{3'''}$), 5.07 (s, 1H, OCH_2O), 4.83 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 10.8 Hz, 1H, H_5), 4.63 (dt, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 5.5 Hz, $J_{1'''\text{-}3'''}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1'''}$), 4.47 – 4.36 (m, 2H, H_1+H_2), 2.23 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.3 Hz, 3H, β-CH_3), 2.15 (s, 3H, CH_3CO_2R), 1.94 (s, 3H, CH_3CO_2R), 1.88 (s, 3H, CH_3CO_2R). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.1 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.5 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.3 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 151.3 ($C_{4'}$), 145.5 ($C_{3''}$), 144.6 ($C_{4''}$), 132.9 ($C_{2'''}$), 131.1 ($C_{1''}$), 127.1 (C_α), 125.0 (C_β), 121.7 ($C_{6''}$), 118.6 ($C_{3'''}$), 118.2 ($C_{5'}$), 115.6 ($C_{2''}$), 112.0 ($C_{5''}$), 95.8 (OCH_2O), 76.2 (C_1), 74.5 (C_2), 70.0 ($C_{6o1'''}$), 70.0 ($C_{6o1'''}$), 69.6 (C_3), 68.4 (C_4), 62.0 (C_5), 20.8 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.6 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.4 ($\underline{C}H_3CO_2R$),

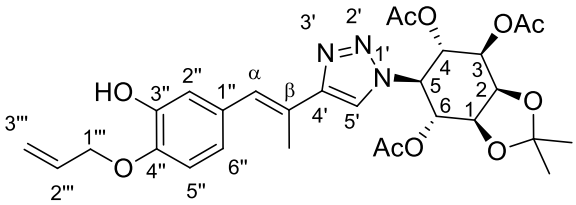
16.4 (β-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 2966.5 (C-H), 2904.8 (C-H), 1747.5 (C=O), 1581.6 (Arom), 1506.4 (Arom), 1454.3 (CH_2-alilo), 1373.3 ($\underline{CH_3}CO_2R$), 1276.9 (C-N), 1220.9 (=C-O-C), 1128.4 (C-O-C-O-C), 1114.9 (C-O-C-O-C), 1066.6 (C-O-C-O-C), 1045.4 (C-O-C-O-C), 995.3 ($HC=CH_2$), 933.6 ($HC=CH_2$). ID-MS m/z (Int. Rel.): 557 (62, $[M]^{\cdot+}$), 529 (48), 516 (100, $[M\text{-alil}]^+$), 488 (52), 446 (26), 228 (98), 202 (80), 161 (80), 109 (88).

(E)-1,3,6-tri-O-acetil-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-2-[4'-(4''-aliloxi-3''-hidroxi-β-metilestiren-β-il)-1'-H-(1',2',3')-triazol-1'-il]-*L-neo-inositol* (**151c**).



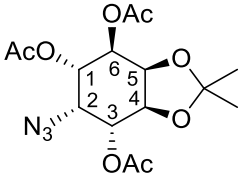
El compuesto **151c** fue sintetizado a partir del azidoinositol **152** y del alquino **111**, siguiendo el procedimiento general 16 (VII.2.1.16). Se utilizaron 27.0 mg de **152** (0.0728 mmol, 1 eq.), 20.0 mg del alquino **111** (0.0946 mmol, 1.3 eq.), 1.0 mL de *t*-BuOH, 3.6 mg de $CuSO_4{\cdot}5H_2O$ (0.0146 mmol, 0.2 eq.), 5.8 mg de ADS (0.0291 mmol, 0.4 eq) y 1.0 mL de H_2O. La reacción se monitoreó mediante TLC, y luego de cinco horas no se observaba más avance y se realizó el work-up. Se obtuvo 59 mg de un aceite marrón como crudo de reacción, que fue purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash. Se realizó la siguiente elución en gradiente: se comenzó con una solución 2% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego se utilizó una solución 5%, seguido de una 10%, 20%, 30% 40%, y finalmente se eluyó con una solución 50%. Se obtuvo 22 mg de **161c** puro, como un aceite amarillento (R = 88%, conversión = 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.37 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.32 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.6 Hz, 1H, H_α), 7.02 (s, 1H, $H_{2''}$), 6.90 – 5.83 (m, 2H, $H_{5''}$+$H_{6''}$), 6.08 (ddt, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 17.3 Hz, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 10.6 Hz, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 5.5 Hz, 1H, $H_{2'''}$), 5.79 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 10.4 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 4.2 Hz, 1H, H_6), 5.68 (s, 1H, $OH_{3''}$), 5.63 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 10.5 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 4.8 Hz, 1H, H_1), 5.43 (dq, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 17.2 Hz, $J_{1'''\text{-}3'''}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'''}$), 5.38 – 5.28 (m, 2H, H_3+$H_{3'''}$), 5.26 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 4.8 Hz, 1H, H_2), 4.85 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 7.4 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 5.2 Hz, 1H, H_4), 4.78 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 5.3 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 4.1 Hz, 1H, H_5), 4.64 (dt, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 5.6 Hz, $J_{1'''\text{-}3'''}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1'''}$), 2.26 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.5 Hz, 3H, α-CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3CO_2R), 2.01 (s, 3H, CH_3CO_2R), 1.97 (s, 3H, CH_3CO_2R), 1.62 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.3 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.9 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.9 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 150.2 ($C_{4'}$), 145.6 ($C_{3''}$), 144.7 ($C_{4''}$), 132.9 ($C_{2'''}$), 131.0 ($C_{1''}$), 127.2 (C_α), 124.9 (C_β), 122.4 ($C_{5'}$), 121.7 ($C_{5''}$), 118.6 ($C_{3'''}$), 115.6 ($C_{2''}$), 112.0 ($C_{6'}$), 110.7 ($C_{isoprop}$), 76.1 (C_4), 73.4 (C_5), 71.6 (C_3), 70.0 ($C_{1'''}$), 68.8 (C_6), 68.1 (C_1), 59.1 (C_2), 28.1 (CH_3), 26.1 (CH_3), 21.0 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.8 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 16.4 (β-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3444.9 (OH), 2987.7 (C-H), 2939.5 (C-H), 1747.5 (C=O), 1581.6 (Arom), 1506.4 (Arom), 1456.2 (CH_2-alilo), 1373.3 ($\underline{CH_3}CO_2R$), 1275.0 (C-N), 1220.9 (=C-O-C), 1159.2 (C-O-C-O-C), 1130.3 (C-O-C-O-C), 1064.7 (C-O-C-O-C), 1045.4 (C-O-C-O-C), 997.2 ($HC=CH_2$), 931.6 ($HC=CH_2$). ID-MS m/z (Int. Rel.): 585 (60, $[M]^{\cdot+}$), 570 (36, $[M\text{-Me}]^+$), 544 (32, $[M\text{-alil}]^+$), 516 (100), 488 (33), 296 (35), 161 (81), 109 (65), 73 (47).

(E)-3,4,6-tri-O-acetil-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-5-[4'-(4''-aliloxi-3''-hidroxi-β-metilestiren-β-il)-1'-H-(1',2',3')-triazol-1'-il]-*D-myo-inositol* (**151d**).



El compuesto **161d** fue sintetizado a partir del azidoinositol **150** y del alquino **111**, siguiendo el procedimiento general de cicloadición para la síntesis de los análogos triazólicos. Se utilizaron 13.7 mg de **150** (0.0369 mmol, 1 eq.), 11.0 mg del alquino **111** (0.0480 mmol, 1.3 eq.), 0.5 mL de *t*-BuOH, 1.8 mg de $CuSO_4{\cdot}5H_2O$ (0.00739 mmol, 0.2 eq.), 2.9 mg de ADS (0.0148 mmol, 0.4 eq) y 0.5 mL de H_2O. La reacción se monitoreó mediante TLC, y luego de dos horas se consumió el material de partida y se realizó el work-up. Se obtuvo 28 mg de un aceite marrón como crudo de reacción, que fue purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash. Se realizó la siguiente elución en gradiente: se comenzó con una solución 2% (V/V) de AcOEt en hexanos, luego se utilizó una solución 5%, seguido de una 10%, 20%, 30% 40%, 50%, y finalmente se eluyó con una solución 60%. Se obtuvo 19 mg de **151d** puro, como un sólido blanco (R = 88%, conversión = 100%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.64 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.29 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.8 Hz, 1H, H_α), 7.02 (s, 1H, $H_{2''}$), 6.86 (s, 2H, $H_{5''}$+$H_{6''}$), 6.08 (ddt, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 17.3 Hz, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 10.7 Hz, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 5.5 Hz, 1H, $H_{2'''}$), 5.84 (t, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 10.2 Hz, 1H, H_4), 5.67 (s, 1H, $OH_{3''}$), 5.60 (dd, $J_{5\text{-}6}$ = 10.3 Hz, $J_{1\text{-}6}$ = 7.1 Hz, 1H, H_6), 5.42 (dq, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 17.2 Hz, $J_{1'''\text{-}3'''}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'''}$), 5.39 – 5.28 (m, 2H, H_3+$H_{3'''}$), 4.80 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 10.4 Hz, 1H, H_5), 4.68 – 4.59 (m, 3H, H_2+$H_{1'''}$), 4.36 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 7.1 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 5.0 Hz, 1H, H_1), 2.23 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.5 Hz, 3H, β-CH_3), 2.15 (s, 3H, CH_3CO_2R), 1.94 (s, 3H, CH_3CO_2R), 1.88 (s, 3H, CH_3CO_2R), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.2 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.5 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 169.3 ($CH_3\underline{C}O_2R$), 151.3 ($C_{4'}$), 145.6 ($C_{3''}$), 144.6 ($C_{4''}$), 132.9 ($C_{2'''}$), 131.2 ($C_{1''}$), 127.0 (C_α), 125.1 (C_β), 121.7 ($C_{6''}$), 118.6 ($C_{3'''}$), 118.2 ($C_{5'}$), 115.6 ($C_{2''}$), 112.0 ($C_{isoprop}$), 111.6 ($C_{5''}$), 76.5 (C_1), 73.4 (C_2), 71.7 (C_6), 70.0 ($C_{1'''}$), 69.6 (C_3), 68.6 (C_4), 62.4 (C_5), 27.7 (CH_3), 25.9 (CH_3), 20.9 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.6 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 20.4 ($\underline{C}H_3CO_2R$), 16.4 (β-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3448.7 (OH), 2987.7 (C-H), 2937.6 (C-H), 2920.2 (C-H), 1755.2 (C=O), 1579.7 (Arom), 1508.3 (Arom), 1456.3 (CH_2-alilo), 1375.3 ($\underline{CH_3}CO_2R$), 1276.9 (C-N), 1220.9 (=C-O-C), 1157.3 (C-O-C-O-C), 1130.3 (C-O-C-O-C), 1045.4 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 585 (55, $[M]^{\cdot+}$), 570 (13, $[M\text{-}Me]^+$), 544 (27, $[M\text{-}alil]^+$), 516 (100), 488 (24), 296 (25), 228 (29), 161 (59), 109 (66).

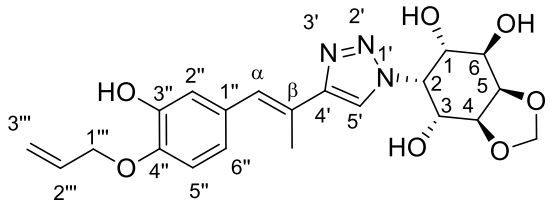
1,3,6-tri-O-acetil-2-azido-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-L-neo-inositol (**152**).



En un balón de dos bocas, previamente flambeado y bajo atmosfera de nitrógeno, se adiciona 70 mg del triol **67** (0.29 mmol, 1 eq), se disuelve en 0.5 mL de piridina, y se enfría el sistema a 0 °C. Luego se adiciona 162 µL de Ac_2O (1.71 mmol, 6 eq) y una punta de espátula de DMAP. Se deja la reacción agitando durante 15 minutos a 0 °C, y luego se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente hasta que se consuma todo el material de partida. Luego se adiciona solución acuosa saturada de NH_4Cl, y se extrae el sistema con tres porciones de AcOEt. Las fases orgánicas

combinadas se lavan con cuatro porciones de solución acuosa saturada de $CuSO_4$ y una porción de solución acuosa saturada de NaCl. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtiene 107 mg de un aceite incoloro como crudo de reacción. El mismo se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash, realizando la siguiente elución en gradiente: primero se utiliza una solución 10% (V/V) de AcOEt en hexanos, y luego una solución 20%. Se obtienen 103 mg del compuesto **152** como un aceite incoloro (R = 97%). $\alpha_D^{21.5}$ = - 8 (c = 0.91, MeOH). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 5.44 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 10.4 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 4.1 Hz, 1H, H_6), 5.36 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 10.4 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 3.0 Hz, 1H, H_1), 5.07 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 8.0 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 3.0 Hz, 1H, H_3), 4.49 (t, $J_{4\text{-}5}$ = $J_{5\text{-}6}$ = 4.5 Hz, 1H, H_5), 4.29 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 8.0 Hz, $J_{4\text{-}5}$ = 4.5 Hz, 1H, H_4), 4.16 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 3.0 Hz, 1H, H_2), 2.14 (s, 3H, OC(O)C$\underline{H}_3$), 2.11 (s, 3H, OC(O)C$\underline{H}_3$), 2.09 (s, 3H, OC(O)C$\underline{H}_3$), 1.53 (s, 3H, C$\underline{H}_3$), 1.31 (s, 3H, C$\underline{H}_3$). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 170.3 (O$\underline{C}$(O)CH_3), 170.0 (O$\underline{C}$(O)CH_3), 169.7 (O$\underline{C}$(O)CH_3), 110.9 ($C_{isopropilideno}$), 75.6 (C_4), 73.0 (C_5), 71.9 (C_3), 69.0 (C_1), 68.0 (C_6), 61.8 (C_2), 28.0 ($\underline{C}H_3$), 26.2 ($\underline{C}H_3$), 20.9 (OC(O)$\underline{C}H_3$), 20.9 (OC(O)$\underline{C}H_3$), 20.7 (OC(O)$\underline{C}H_3$). FT-IR (ν_{max}/cm): 2989.7 (C-H), 2937.6 (C-H), 2920.2 (C-H), 2110.1 (N_3), 1747.5 (C=O), 1433.1 (gem dimetilo), 1373.3 (gem dimetilo), 1224.8 (C-O-C-O-C), 1159.2 (C-O-C-O-C), 1007.1 (C-O-C-O-C), 1068.6 (=C-O-C), 1047.4 (=C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 356 (57, $[M\text{-}Me]^+$), 328 (0.6), 184 (19), 166 (100), 142 (23), 124 (99), 109 (28), 73 (19). HRMS: Calculado para $[C_{15}H_{21}N_3O_8Na]^+$: 394.1221; hallado: 394.1215.

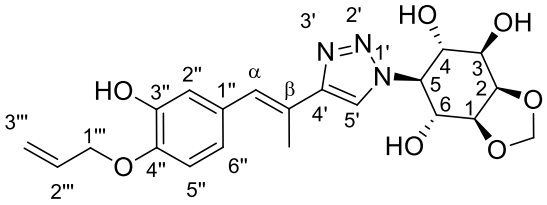
(E)-2-desoxi-4,5-O-metilen-2-[4'-(4''-aliloxi-3''-hidroxi-β-metilestiren-β-il)-1'-H-(1',2',3')-triazol-1'-il]-*L-neo-inositol* (**153a**).



El compuesto **153a** fue sintetizado a partir de **151a**, siguiendo el procedimiento general 15 (VII.2.1.15). La columna cromatográfica se empacó con CH_2Cl_2, y se realizó la siguiente elución en gradiente: Se comenzó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 98:2:1, luego se utilizó una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 95:5:1, y finalmente se terminó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 90:10:1. Se obtuvo el compuesto **153a** puro, como un sólido blanco (R = 81%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.07 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.16 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.9 Hz, 1H, H_α), 6.93 (d, $J_{5''\text{-}6''}$ = 8.3 Hz, 1H, $H_{5''}$), 6.90 (d, $J_{2''\text{-}6''}$ = 2.2 Hz, 1H, $H_{2''}$), 6.83 (dd, $J_{5''\text{-}6''}$ = 8.4 Hz, $J_{2''\text{-}6''}$ = 2.1 Hz, 1H, $H_{6''}$), 6.11 (ddt, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 17.3 Hz, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 10.6 Hz, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2'''}$), 5.42 (dq, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 17.3 Hz, $J_{1'''\text{-}3'''}$ = 1.7 Hz, 1H, $H_{3'''}$), 5.31 – 5.21 (m, 2H, $H_{3'''}$+OCH_2O), 4.99 (t, $J_{1\text{-}2}$ = $J_{2\text{-}3}$ = 4.5 Hz, 1H, H_2), 4.96 (s, 1H, OCH_2O), 4.63 (dt, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 5.6 Hz, $J_{1'''\text{-}3'''}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{1'''}$), 4.56 (t, $J_{3\text{-}4}$ = $J_{4\text{-}5}$ = 5.9 Hz, 1H, H_4), 4.31 (dd, $J_{4\text{-}5}$ = 5.5 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 3.8 Hz, 1H, H_5), 4.27 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 8.9 Hz, $J_{5\text{-}6}$ = 3.9 Hz, 1H, H_6), 4.17 (dd, $J_{1\text{-}6}$ = 8.9 Hz, $J_{1\text{-}2}$ = 4.9 Hz, 1H, H_1), 4.06 (dd, $J_{3\text{-}4}$ = 6.3 Hz, $J_{2\text{-}3}$ = 4.1 Hz, 1H, H_3), 2.26 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.5 Hz, 3H, β-CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 150.6 ($C_{4'}$), 147.6 ($C_{3''}$), 147.0 ($C_{4''}$), 135.0 ($C_{2'''}$), 132.2 ($C_{1''}$), 127.7 (C_α), 126.1 (C_β), 125.7 ($C_{5'}$), 122.2 ($C_{6''}$), 117.9 ($C_{3'''}$), 117.4 ($C_{2''}$), 114.5 ($C_{5''}$), 96.0 (OCH_2O), 79.6 (C_4), 78.8 (C_5), 71.2 (C_6), 71.0 ($C_{1'''}$), 70.4 (C_{1o3}), 70.4 (C_{1o3}), 65.5 (C_2), 16.5 (β-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3483.1 (OH), 2987.7 (C-H), 2920.2 (C-H), 2885.5 (C-H), 1705.1, 1581.6 (Arom),

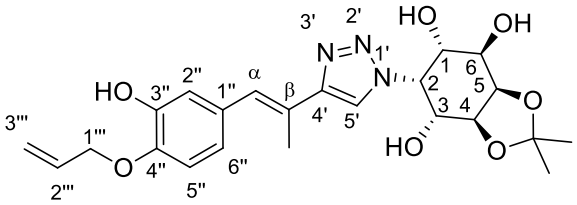
1508.3 (Arom), 1425.4 (CH_2-alilo), 1365.6 (=C-N), 1276.9 (C-N), 1230.6 (C-O), 1130.3 (C-O-C-O-C), 1111.0 (C-O-C-O-C), 1074.4 (C-O-C-O-C), 1064.7 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 431 (66, $[M]^{\cdot+}$), 390 (79, $[M\text{-alil}]^+$), 362 (28), 216 (23), 202 (100), 161 (47).

(E)-5-desoxi-1,2-O-metilen-5-[4'-(4''-aliloxi-3''-hidroxi-β-metilestiren-β-il)-1'-H-(1',2',3')-triazol-1'-il]-*D-myo-inositol* (**153b**).



El compuesto **153b** fue sintetizado a partir de **151b**, siguiendo el procedimiento general 15 (VII.2.1.15). La columna cromatográfica se empacó con CH_2Cl_2, y se realizó la siguiente elución en gradiente: Se comenzó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 98:2:1, luego se utilizó una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 95:5:1, y finalmente se terminó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 90:10:1. Se obtuvo el compuesto **153b** puro, como un sólido blanco (R = 83%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.06 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.18 (s, 1H, H_α), 6.93 (d, $J_{5''\text{-}6''}$ = 8.3 Hz, 1H, $H_{5''}$), 6.90 (d, $J_{2''\text{-}6''}$ = 2.1 Hz, 1H, $H_{2''}$), 6.83 (dd, $J_{5''\text{-}6''}$ = 8.5 Hz, $J_{2''\text{-}6''}$ = 2.3 Hz, 1H, $H_{6''}$), 6.11 (ddt, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 17.3 Hz, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 10.6 Hz, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2'''}$), 5.42 (dq, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 17.3 Hz, $J_{1'''\text{-}3'''}$ = 1.7 Hz, 1H, $H_{3'''}$), 5.30 (s, 1H, OCH_2O), 5.26 (dq, $J_{2'''\text{-}3'''}$ = 10.6 Hz, $J_{1'''\text{-}3'''}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'''}$), 5.04 (s, 1H, OCH_2O), 4.63 (dt, $J_{1'''\text{-}2'''}$ = 5.4 Hz, $J_{1'''\text{-}3'''}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{1'''}$), 4.28 – 4.11 (m, 5H, 5x$H_{ciclitol}$), 3.97 – 3.88 (m, 1H, 1x$H_{ciclitol}$), 2.27 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.5 Hz, 3H, β-CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 151.1 ($C_{4'}$), 147.6 ($C_{3''}$), 147.0 ($C_{4''}$), 135.1 ($C_{2'''}$), 132.2 ($C_{1''}$), 127.7 (C_α), 126.2 (C_β), 123.0 ($C_{5'}$), 122.2 ($C_{6''}$), 117.9 ($C_{3'''}$), 117.5 ($C_{2''}$), 114.5 ($C_{5''}$), 96.2 (OCH_2O), 80.4 (C_{1o2}), 79.0 (C_{1o2}), 72.6 (C_{3o4o6}), 72.3 (C_{3o4o6}), 72.1 (C_{3o4o6}), 71.0 ($C_{1'''}$), 68.3 (C_5), 16.5 (β-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3483.1 (OH), 2987.7 (C-H), 2918.3 (C-H), 2885.5 (C-H), 1712.8, 1581.6 (Arom), 1504.5 (Arom), 1427.3 (CH_2-alilo), 1361.7 (=C-N), 1275.0 (C-N), 1230.6 (C-O), 1126.4 (C-O-C-O-C), 1105.2 (C-O-C-O-C), 1080.1 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 431 (65, $[M]^{\cdot+}$), 390 (100, $[M\text{-alil}]^+$), 362 (26), 271 (18), 228 (30), 202 (53), 161 (38), 109 (40).

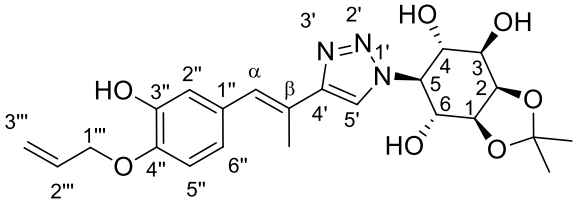
(E)-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-2-[4'-(4''-aliloxi-3''-hidroxi-β-metilestiren-β-il)-1'-H-(1',2',3')-triazol-1'-il]-*L-neo-inositol* (**153c**).



El compuesto **153c** fue sintetizado a partir de **151c**, siguiendo el procedimiento general 15 (VII.2.1.15). La columna cromatográfica se empacó con CH_2Cl_2, y se realizó la siguiente elución en gradiente: Se comenzó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 98:2:1, luego se utilizó una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 95:5:1, y finalmente se terminó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 90:10:1. Se obtuvo el compuesto **153c** puro, como un sólido blanco (R = 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.08 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.16 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.7 Hz, 1H, H_α), 6.93 (d, $J_{5''\text{-}6''}$ = 8.4 Hz, 1H, $H_{5''}$), 6.90 (d, $J_{2''\text{-}6''}$ = 2.1 Hz, 1H, $H_{2''}$), 6.83 (dd, $J_{5''\text{-}6''}$ = 8.4 Hz, $J_{2''\text{-}6''}$ = 2.2 Hz, 1H, $H_{6''}$),

6.11 (ddt, $J_{2'''-3'''}$ = 17.2 Hz, $J_{2'''-3'''}$ = 10.6 Hz, $J_{1'''-2'''}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2'''}$), 5.42 (dq, $J_{2'''-3'''}$ = 17.4 Hz, $J_{1'''-3'''}$ = 1.7 Hz, 1H, $H_{3'''}$), 5.26 (dq, $J_{2'''-3'''}$ = 10.5 Hz, $J_{1'''-3'''}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'''}$), 5.01 (dd, J_{1-2} = 5.2 Hz, J_{2-3} = 3.8 Hz, 1H, H_2), 4.63 (dt, $J_{1'''-2'''}$ = 5.3 Hz, $J_{1'''-3'''}$ = 1.5 Hz, 2H, $H_{1'''}$), 4.60 (dd, J_{4-5} = 5.9 Hz, J_{5-6} = 3.7 Hz, 1H, H_5), 4.51 (t, J_{3-4} = J_{4-5} = 5.9 Hz, 1H, H_4), 4.24 (dd, J_{1-6} = 9.0 Hz, J_{5-6} = 3.8 Hz, 1H, H_6), 4.17 (dd, J_{1-6} = 9.0 Hz, J_{1-2} = 5.2 Hz, 1H, H_1), 4.07 (dd, J_{3-4} = 5.9 Hz, J_{2-3} = 3.8 Hz, 1H), 2.26 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.1 Hz, 3H, β-CH_3), 1.57 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 150.6 ($C_{4'}$), 147.6 ($C_{3''}$), 147.0 ($C_{4''}$), 135.1 ($C_{2'''}$), 132.2 ($C_{1''}$), 127.7 (C_α), 126.1 (C_β), 125.5 ($C_{5'}$), 122.1 ($C_{6''}$), 117.9 ($C_{3'''}$), 117.4 ($C_{2''}$), 114.5 ($C_{5''}$), 110.6 ($C_{isoprop}$), 80.1 (C_4), 77.6 (C_5), 72.0 (C_3), 71.4 (C_6), 71.0 ($C_{1'''}$), 70.5 (C_1), 65.1 (C_2), 28.1 (CH_3), 25.6 (CH_3), 16.5 (β-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3444.9 (OH), 2987.7 (C-H), 2935.7 (C-H), 2924.1 (C-H), 1581.6 (Arom), 1506.4 (Arom), 1446.6 (CH_2-alilo), 1379.1 (=C-N), 1276.9 (C-N), 1242.2 (C-O), 1220.9 (C-O), 1165.0 (C-O-C-O-C), 1130.3 (C-O-C-O-C), 1060.9 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 459 (52, $[M]^{\cdot+}$), 444 (22, $[M\text{-}Me]^+$), 418 (100, $[M\text{-}alil]^+$), 390 (6), 230 (50), 216 (43), 172 (73), 109 (47), 73 (54).

(E)-5-desoxi-1,2-O-isopropiliden-5-[4'-(4''-aliloxi-3''-hidroxi-β-metilestiren-β-il)-1'-H-(1',2',3')-triazol-1'-il]-*D-myo-inositol* (**153d**).



El compuesto **153d** fue sintetizado a partir de **151d**, siguiendo el procedimiento general 15 (VII.2.1.15). La columna cromatográfica se empacó con CH_2Cl_2, y se realizó la siguiente elución en gradiente: Se comenzó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 98:2:1, luego se utilizó una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 95:5:1, y finalmente se terminó con una solución CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH_{cc} 90:10:1. Se obtuvo el compuesto **153d** puro, como un sólido blanco (R = 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm): 8.03 (s, 1H, $H_{5'}$), 7.24 (s, 1H, H_α), 6.97 (d, $J_{5''-6''}$ = 8.3 Hz, 1H, $H_{5''}$), 6.95 (d, $J_{2''-6''}$ = 2.2 Hz, 1H, $H_{2''}$), 6.84 (dd, $J_{5''-6''}$ = 8.3 Hz, $J_{2''-6''}$ = 2.2 Hz, 1H, $H_{6''}$), 6.09 (ddt, $J_{2'''-3'''}$ = 17.4 Hz, $J_{2'''-3'''}$ = 10.6 Hz, $J_{1'''-2'''}$ = 5.3 Hz, 1H, $H_{2'''}$), 5.44 (dq, $J_{2'''-3'''}$ = 17.3 Hz, $J_{1'''-3'''}$ = 1.7 Hz, 1H, $H_{3'''}$), 5.25 (dq, $J_{2'''-3'''}$ = 10.6 Hz, $J_{1'''-3'''}$ = 1.5 Hz, 1H, $H_{3'''}$), 4.63 (dt, $J_{1'''-2'''}$ = 5.4 Hz, $J_{1'''-3'''}$ = 1.6 Hz, 2H, $H_{1'''}$), 4.52 (dd, J_{1-2} = 5.2 Hz, J_{2-3} = 3.9 Hz, 1H, H_2), 4.37 – 4.28 (m, 2H, H_4+H_6), 4.23 (dd, J_{4-5} = 10.6 Hz, J_{5-6} = 9.5 Hz, 1H, H_5), 4.17 (dd, J_{1-6} = 7.2 Hz, J_{1-2} = 5.1 Hz, 1H, H_1), 3.95 (dd, J_{3-4} = 9.1 Hz, J_{2-3} = 4.2 Hz, 1H, H_3), 2.26 (d, $J_{\alpha\text{-}\beta CH3}$ = 1.5 Hz, 3H, β-CH_3), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ (ppm): 150.1 ($C_{4'}$), 147.4 ($C_{3''}$), 146.2 ($C_{4''}$), 134.8 ($C_{2'''}$), 132.2 ($C_{1''}$), 126.8 (C_β), 126.1 (C_α), 122.0 ($C_{5'}$), 121.7 ($C_{6''}$), 117.6 ($C_{3'''}$), 117.0 ($C_{2''}$), 113.9 ($C_{5''}$), 110.0 ($C_{isoprop}$), 81.0 (C_1), 77.2 (C_2), 74.1 (C_{4o6}), 72.4 (C_3), 72.0 (C_{4o6}), 70.4 ($C_{1'''}$), 68.2 (C_5), 28.5 (CH_3), 26.2 (CH_3), 16.3 (β-CH_3). FT-IR (ν_{max}/cm): 3354.2 (OH), 2989.7 (C-H), 2937.6 (C-H), 2918.3 (C-H), 1579.7 (Arom), 1508.3 (Arom), 1456.3 (CH_2-alilo), 1375.3 (=C-N), 1276.9 (C-N), 1222.9 (C-O), 1132.2 (C-O-C-O-C), 1095.6 (C-O-C-O-C), 1074.4 (C-O-C-O-C), 1053.1 (C-O-C-O-C). ID-MS m/z (Int. Rel.): 459 (61, $[M]^{\cdot+}$), 444 (5, $[M\text{-}Me]^+$), 418 (100, $[M\text{-}alil]^+$), 390 (23), 228 (29), 202 (41), 161 (35), 109 (30), 73 (41).

VII.3- Procedimientos de los ensayos biológicos.

VII.3.1- Ensayo antifúngico: bioautografía.

En una placa de sílica se siembran las soluciones de los compuestos a analizar de concentración 10 mg/mL (solvente: solución 1% de DMSO en agua), incluyendo una siembra del solvente sólo como control negativo, y anfotericina B y ketoconazol como control positivo. Se preparan suspensiones de concentración 10^6 células o esporas/mL utilizando cultivos frescos de hongos filamentosos o levaduras. Las placas de sílica que contienen los compuestos sembrados se colocan dentro de una placa de Petri, y se cubren con una fina capa de agar Sabourdaud inoculado con la suspensión fúngica en relación 50:1. Las placas son incubadas durante el tiempo necesario en las mejores condiciones para cada hongo en particular. En el caso de los hongos filamentosos, luego del tiempo óptimo de crecimiento se observa directamente un halo de inhibición alrededor de los compuestos que presentan actividad antifúngica. Por otro lado, en el caso de las levaduras, es necesario primero teñir con MTT. Las zonas sin colorear muestran inhibición, ya que el color se debe a la actividad mitocondrial en células vivas.

VII.3.2- Viabilidad celular mediante ensayo de MTT.

Los linfocitos esplénicos de ratón ($1x10^5$) se cultivan en una placa de 96 pocillos (por triplicado) en presencia de un vehículo (medio de cultivo con 0.1% de DMSO), solución 10% de DMSO (control positivo), o los diferentes compuestos (**19**-**28**, 200 nM) a 37 °C durante 72 horas. Luego se adiciona MTT a las células, y se incuba durante 2 horas a 37 °C. Transcurrido dicho tiempo, se solubilizan los cristales de formazán (MTT reducido) utilizando DMSO puro, y se analizan las muestras con un lector de placas de ELISA (SpectraMAX 190) a una longitud de onda de 570 nm (el formazán es insoluble en el medio celular, por eso es necesario agregar DMSO a cada pocillo, y se desarrolla de esta manera el color fucsia característico). El porcentaje de células viables se calcula como la relación entre (abs. muestra – abs. blanco)x100/(abs. vehículo).

VII.3.2.1- Ratones.

Los ratones machos C57BI/6, de 18 semanas fueron suministrados por el bioterio de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de San Pablo. Los animales fueron alimentados mediante una dieta estándar de pellet y agua *ad libitum*. Todos los procedimientos fueron realizados de acuerdo a las guías de la Sociedad Brasilera de Ciencia en Animales de Laboratorio (SBCAL) para el correcto cuidado y uso de loa animales de experimentación, y los ensayos fueron aprobados por el comité de ética local. Los animales fueron anestesiados previo a cada procedimiento experimental, mediante el uso de Ketamina/Xylacina (80:8 mg/kg) para prevenir el estrés.

VII.3.2.2- Aislamiento de linfocitos esplénicos murinos.

Las células esplénicas se aislan bajo condiciones estériles, siguiendo un procedimiento previamente descrito en la literatura.[21,22] En resumen, los tejidos se cortan con cuidado sobre un filtro de células (BD, Franklin Lakes, NJ, USA). Las células obtenidas se lavan en el medio RPMI 1640 (Mediatech, Cellgro, Herndon, VA), y el pellet de células se lisa en 2 mL de buffer de lisis ACK (pH=7.2) y lava (400xg) en medio incompleto RPMI conteniendo 10% FBS (Sigma). El número y viabilidad de células se determina por el método de exclusión de azul trypan (trypan blue exclusion method).

VII.3.3- Estudio de proliferación celular.

Se prepara una suspensión conteniendo $1x10^6$ celulas/mL, y se le adiciona 100 µL de dicha suspensión a cada pocillo de una placa de cultivo, que es conservada a 37 °C, en una atmósfera conteniendo 5% de CO_2. Los compuestos en estudio se adicionan llegando a concentraciones de entre 0.002-200nM, y se incuban las placas durante 1 hora. Luego se adiciona concavalina A (0.5 µg/mL), y se incuba a 37 °C durante 48h. Después se adiciona 25 µL de resazurina 0.01%, y 24 horas más tarde se determina la densidad óptica de cada pocillo midiendo a una longitud de onda de 570 y 600 nm. La proliferación se determina mediante la diferencia de los valores de densidad óptica de cada pocillo a ambas longitudes de onda. Los ensayos se realizan por triplicado.

VII.4- Referencias bibliográficas.

(1) Hudlicky, T.; Luna, H.; Barbieri, G.; Kwart, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4735.
(2) Vila, M. A.; Brovetto, M.; Gamenara, D.; Bracco, P.; Zinola, G.; Seoane, G.; Rodríguez, S.; Carrera, I. *J. Mol. Cat. B-Enzym.* **2013**, *96*, 14.
(3) Perrin, D. D.; Armarego., W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; WILEY-VCH Verlag, 1988.
(4) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176.
(5) Stott, K.; Keeler, J.; Van, Q. N.; Shaka, A. J. *J. Magn. Reson.* **1997**, *125*, 302.
(6) Gallant, P.; D'Haenens, L.; Vandewalle, M. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 155.
(7) Hudlicky, T.; Rulin, F.; Tsunoda, T.; Luna, H.; Andersen, C.; Price, J. D. *Israel J. Chem.* **1991**, *31*, 229.
(8) Bellomo, A.; Gonzalez, D.; Stefani, H. A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1136.
(9) Johns, B. A.; Pan, Y. T.; Elbein, A. D.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4856.
(10) Hudlicky, T.; Mandel, M.; Rouden, J.; Lee, R. S.; Bachmann, B.; Dudding, T.; Yost, K. J.; Merola, J. S. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1994**, 1553.
(11) Ananthan, B.; Chang, W.-C.; Lin, J.-S.; Li, P.-H.; Yan, T.-H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2898.
(12) Hudlicky, T.; Luna, H.; Olivo, H. F.; Andersen, C.; Nugent, T.; Price, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2907
(13) Denmark, S. E.; Regens, C. S.; Kobayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2774.
(14) Koukal, P.; Kotora, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7408.
(15) Plourde, G. L.; Spaetzel, R. R. *Molecules* **2002**, 697.
(16) Reitz, A.; Avery, M. A.; Verlander, M. S.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4859.
(17) Brotin, T.; Devic, T.; Lesage, A.; Emsley, L.; Collet, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1561.
(18) Jing Li, J.; Zhang, D.; Zhu, X.; He, Z.; Liu, S.; Li, M.; Pang, J.; Lin, Y. *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 1887.
(19) Gu, W.; Silverman, R. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 415.
(20) Jaynes, B. H.; Elliott, N. C.; Jefson, M. R.; Koss, D. A.; Schicho, D. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1224.
(21) Ansar Ahmed, S.; Dauphinee, M. J.; Talal, N. *J. Immunol.* **1985**, *134*, 204.
(22) Ahmed, S. A.; Talal, N.; Christadoss, P. *Cell. Immunol.* **1987**, *104*, 91.

Capítulo VIII.

ESPECTROS DE RMN SELECCIONADOS.

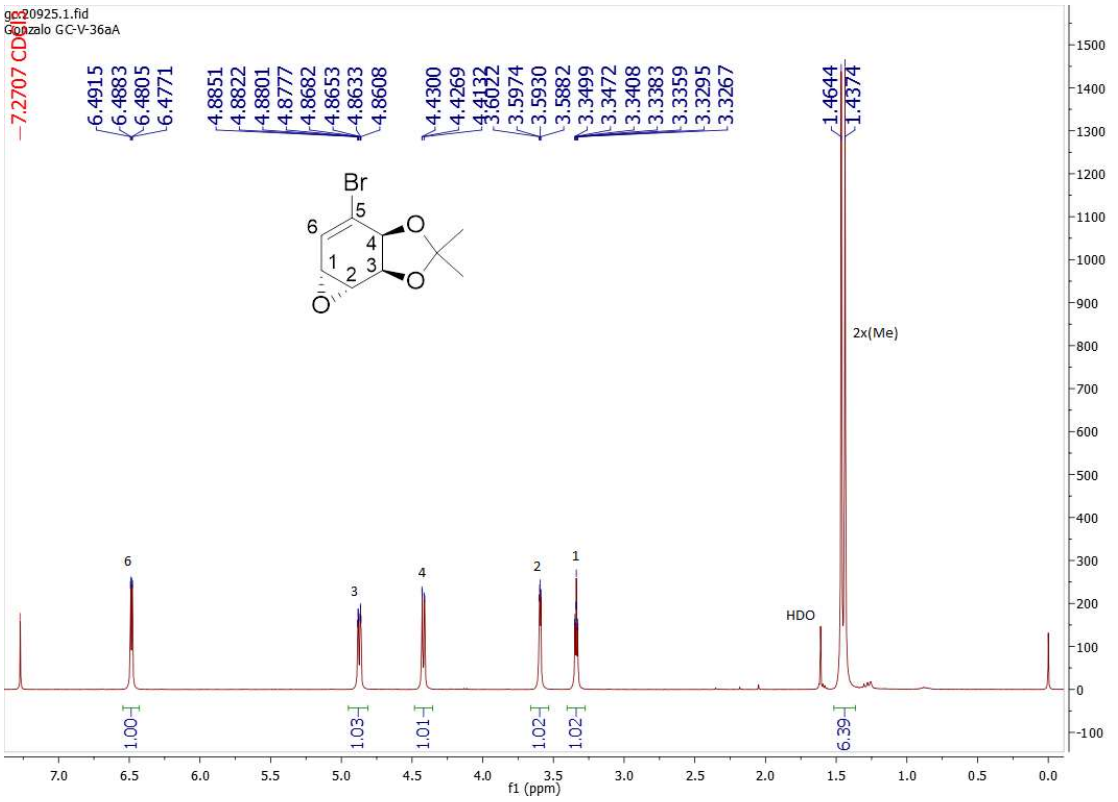


Figura VIII.1: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **3***.

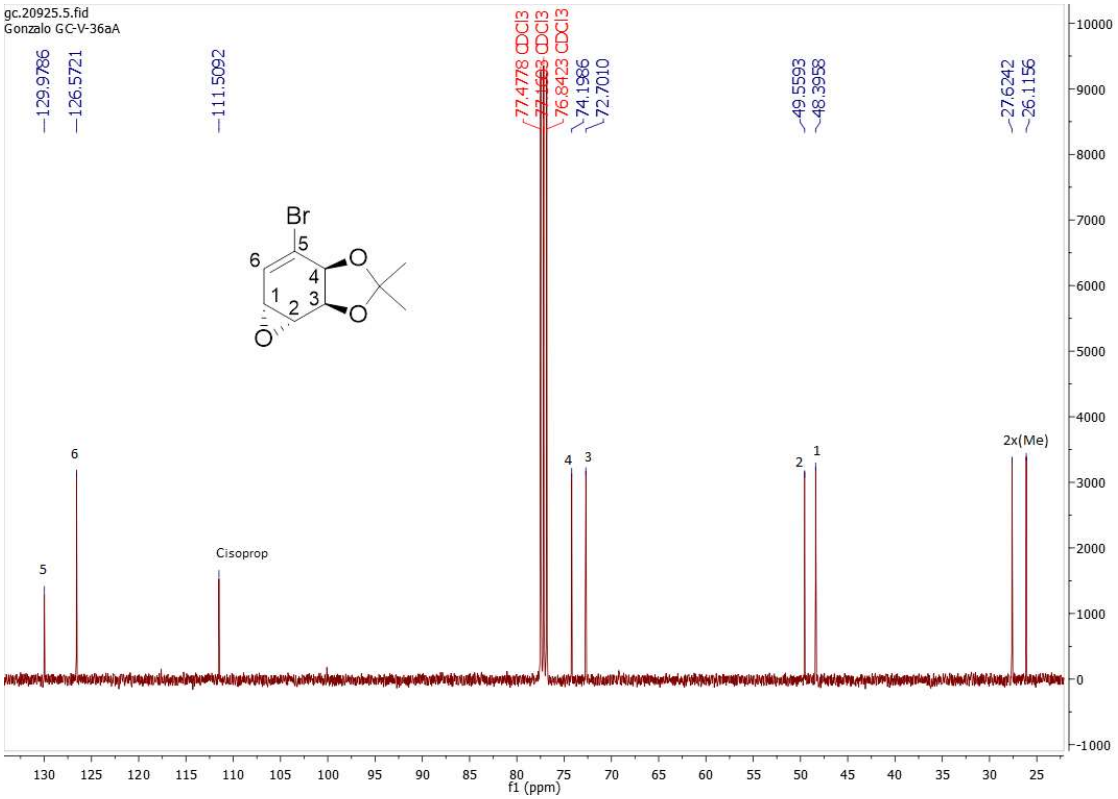


Figura VIII.2: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **3***.

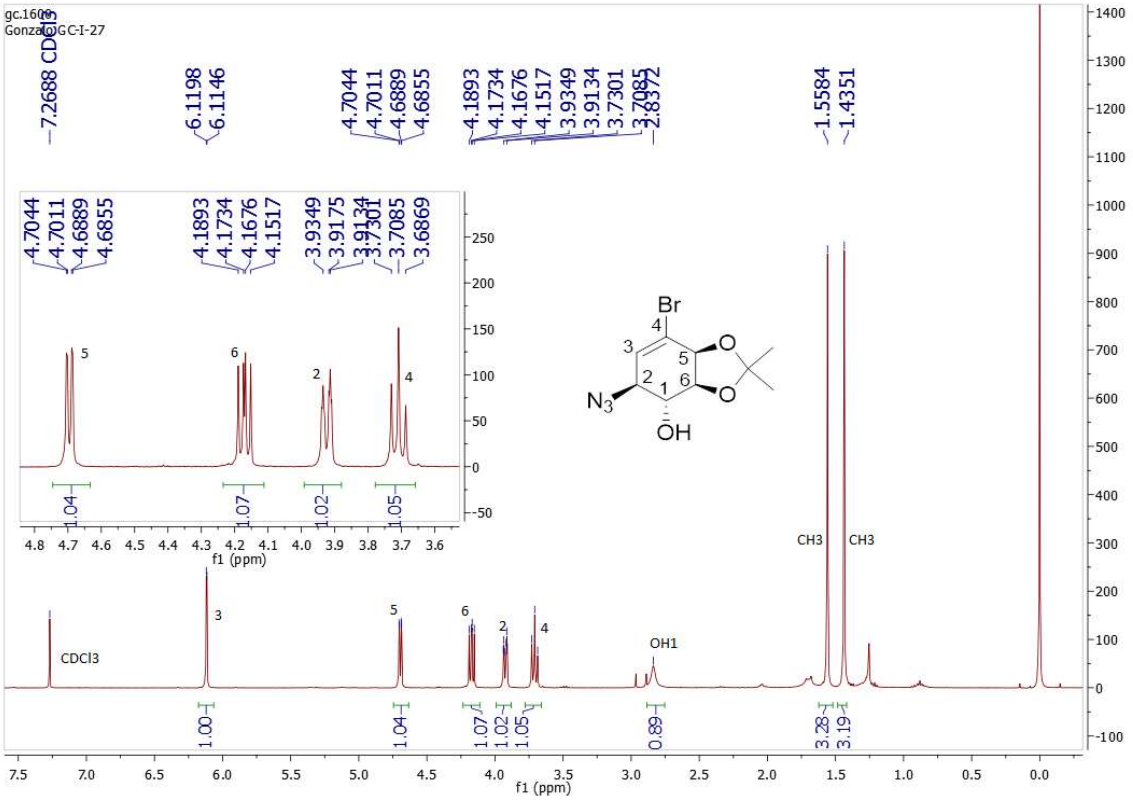


Figura VIII.3: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **4**.*

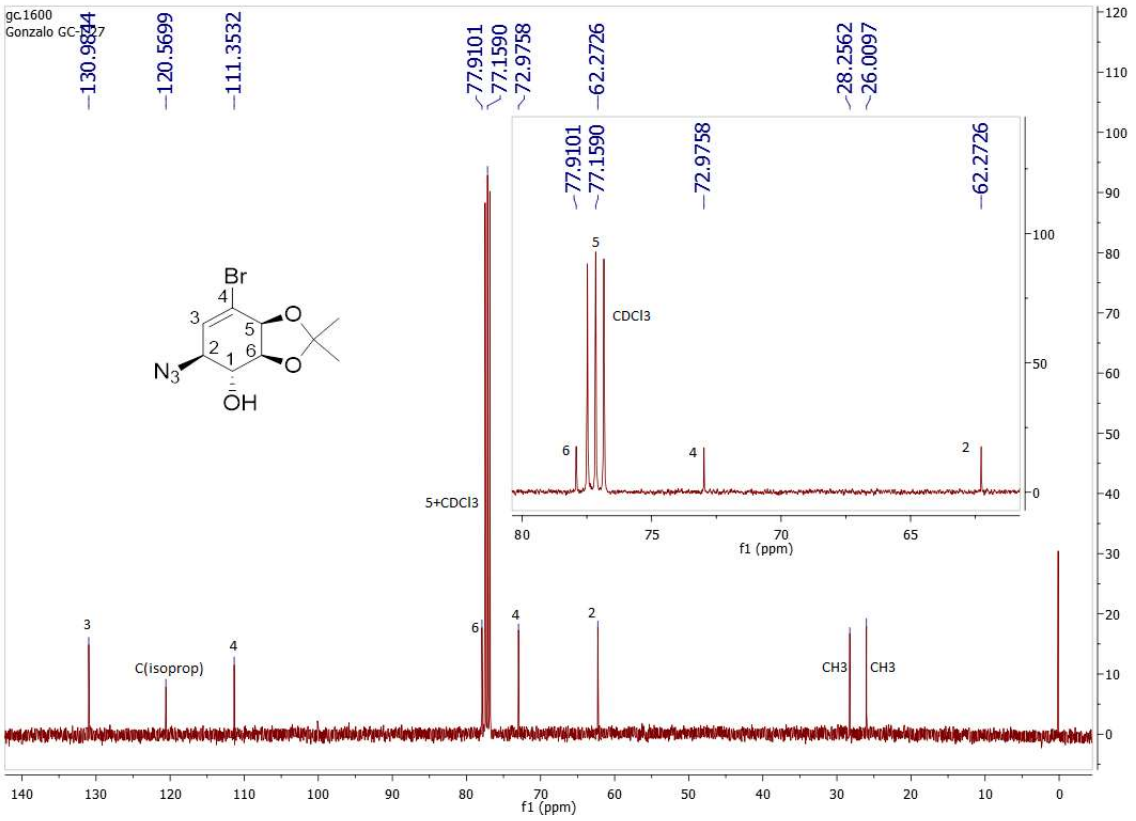


Figura VIII.4: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **4**.*

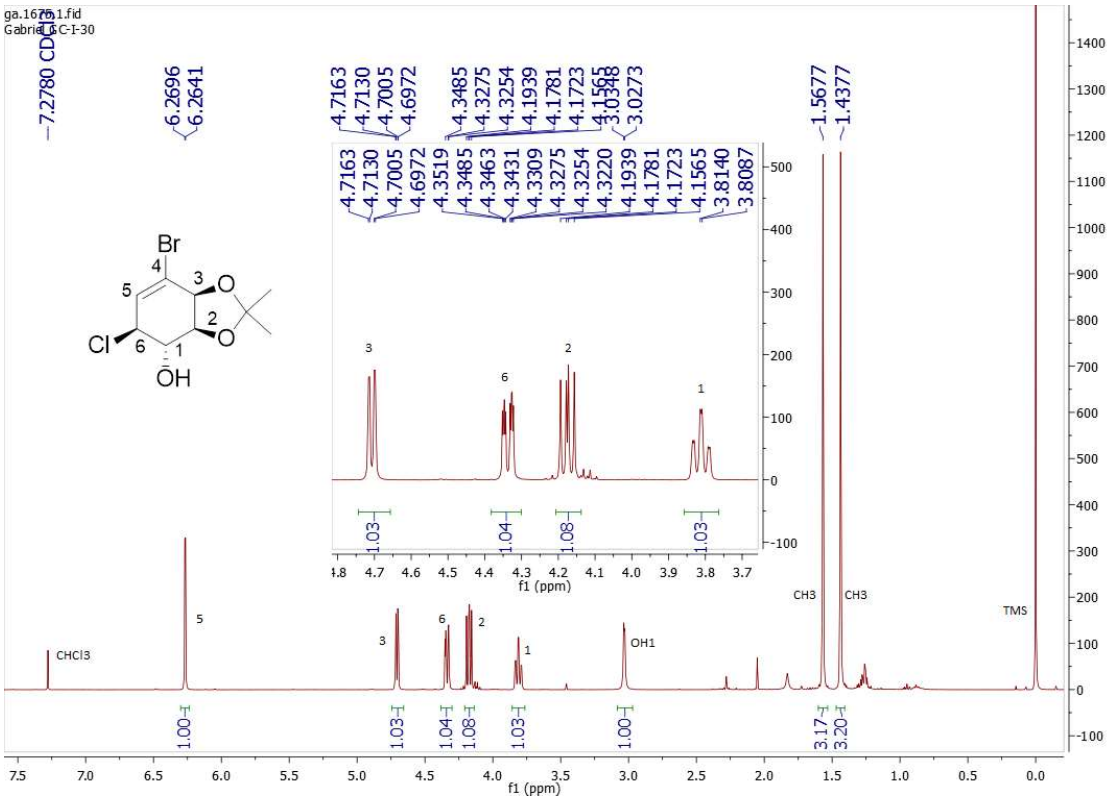


Figura VIII.5: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **5**.*

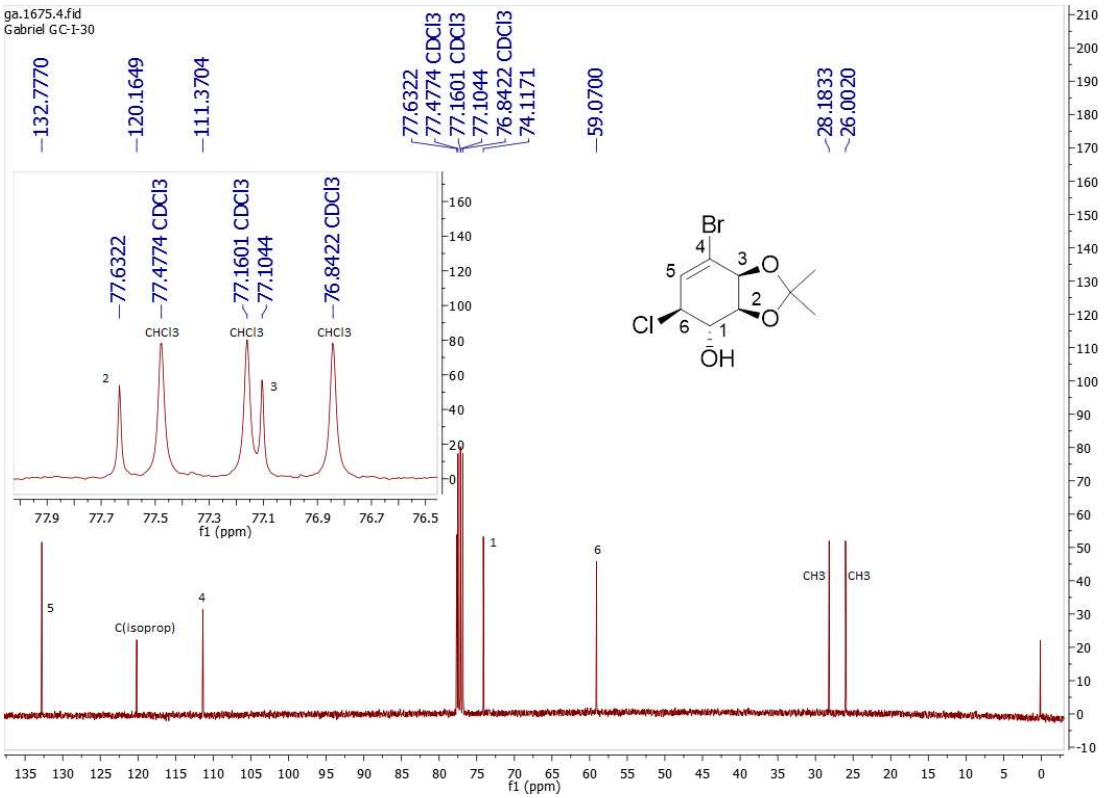


Figura VIII.6: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **5**.*

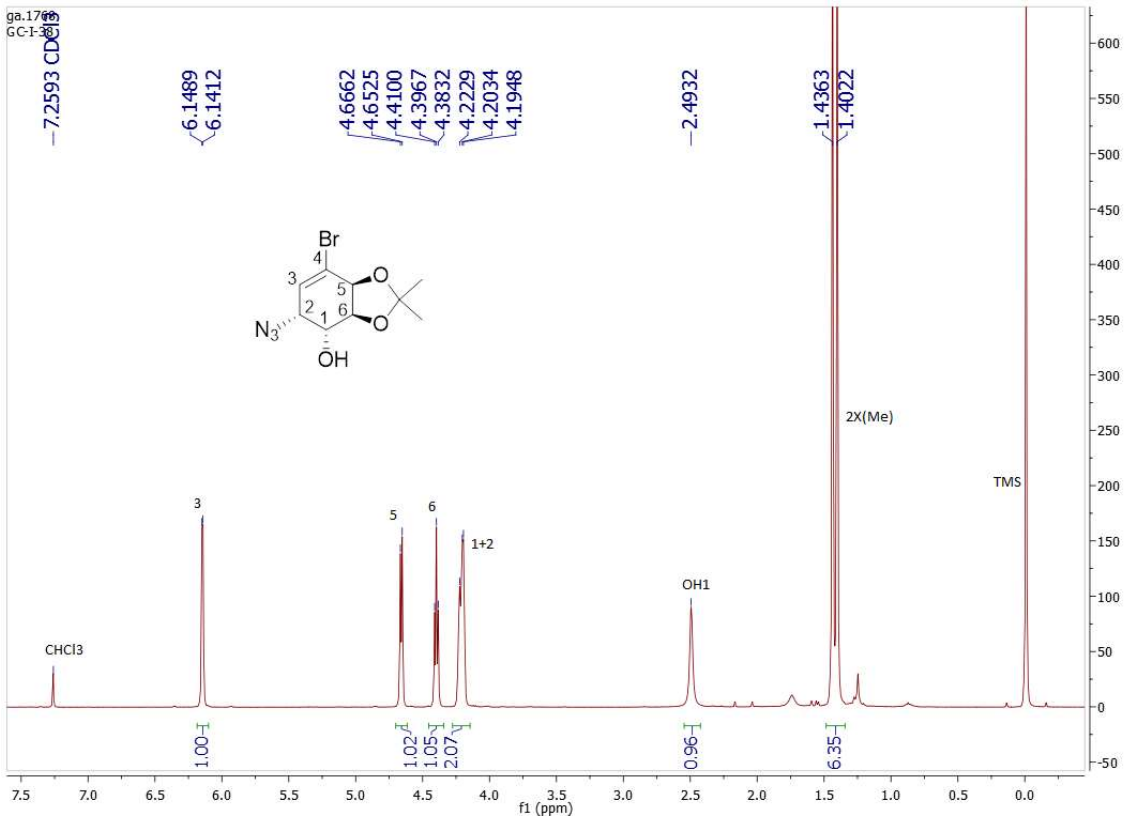


Figura VIII.7: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **6***.

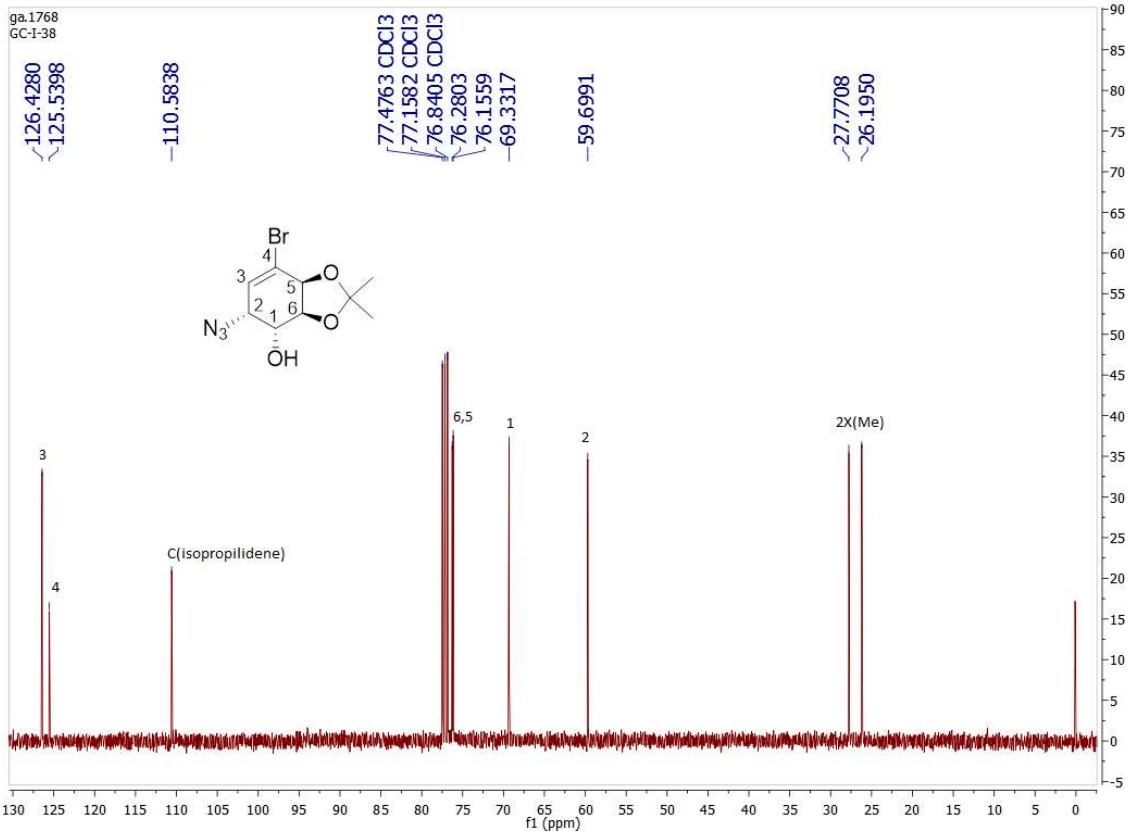


Figura VIII.8: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **6***.

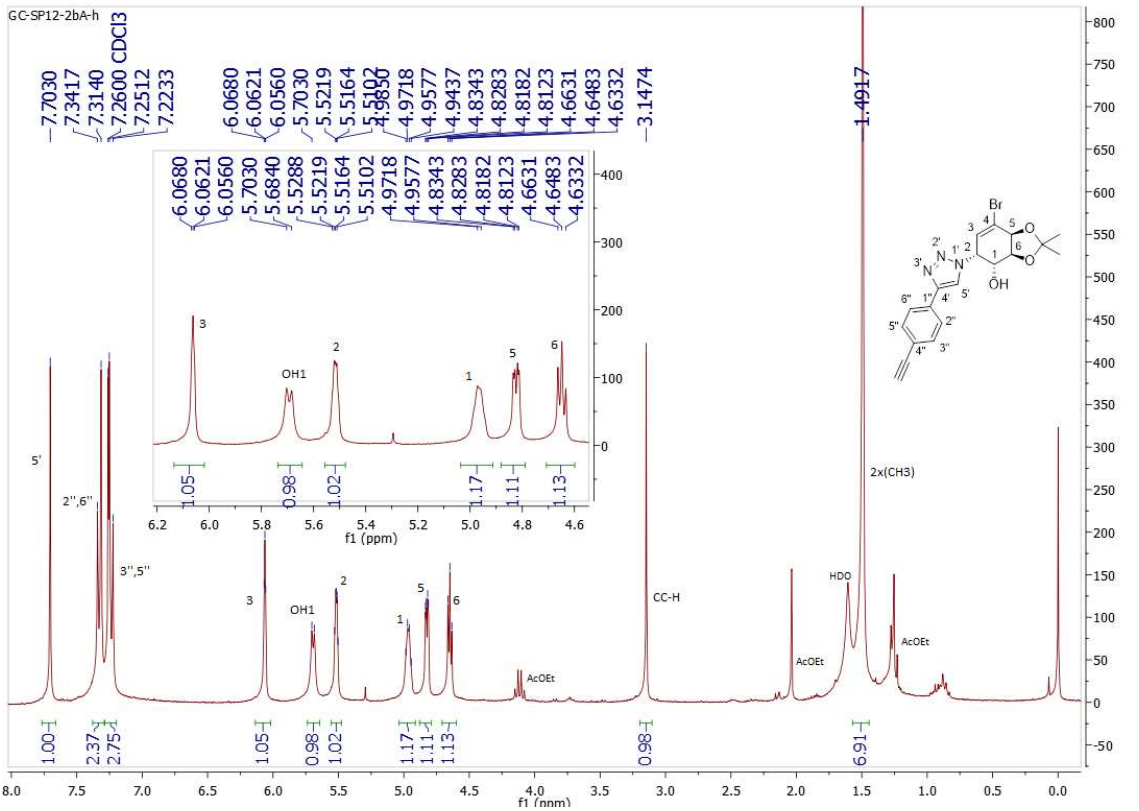


Figura VIII.9: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **9**.*

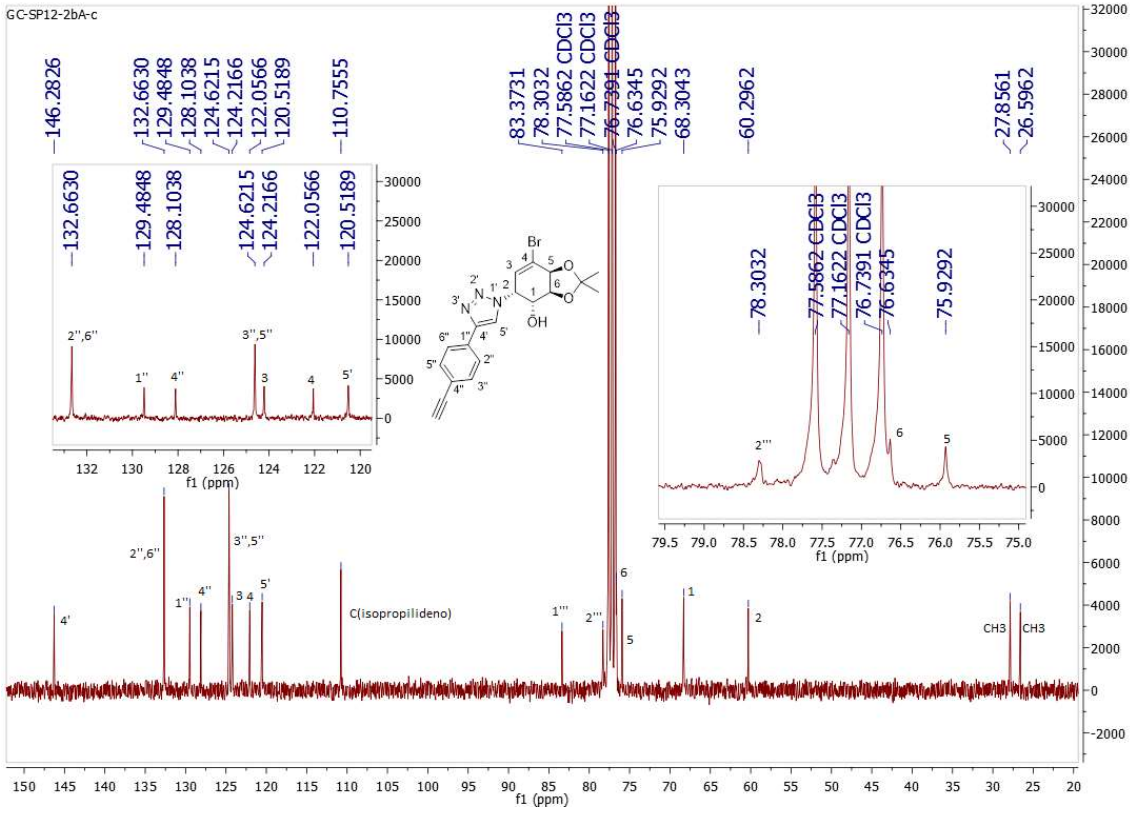


Figura VIII.10: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **9**.*

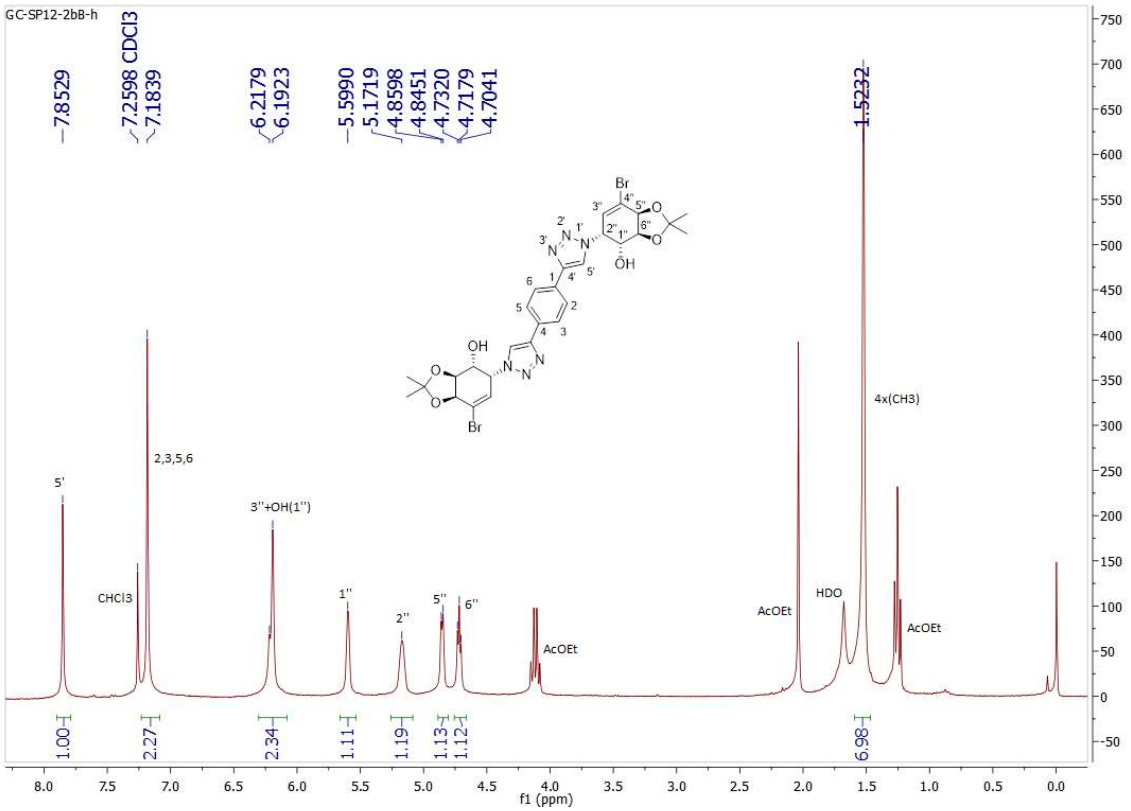


Figura VIII.11: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **10**.*

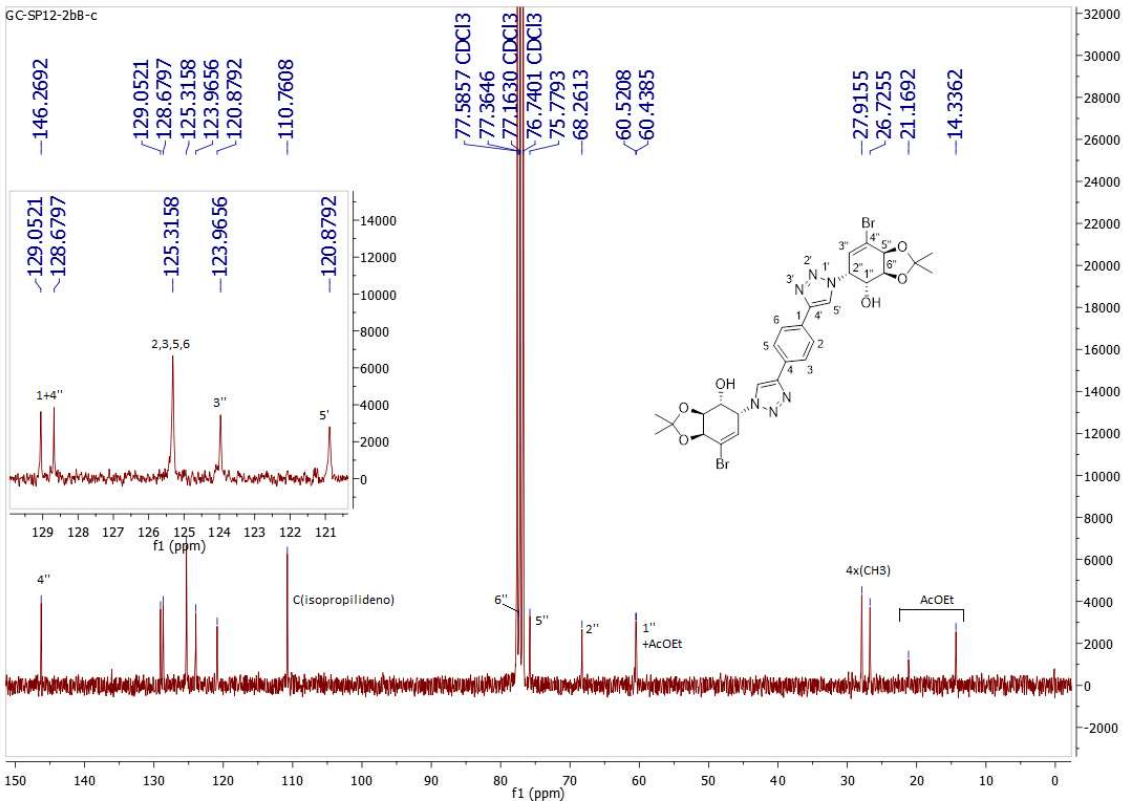


Figura VIII.12: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **10**.*

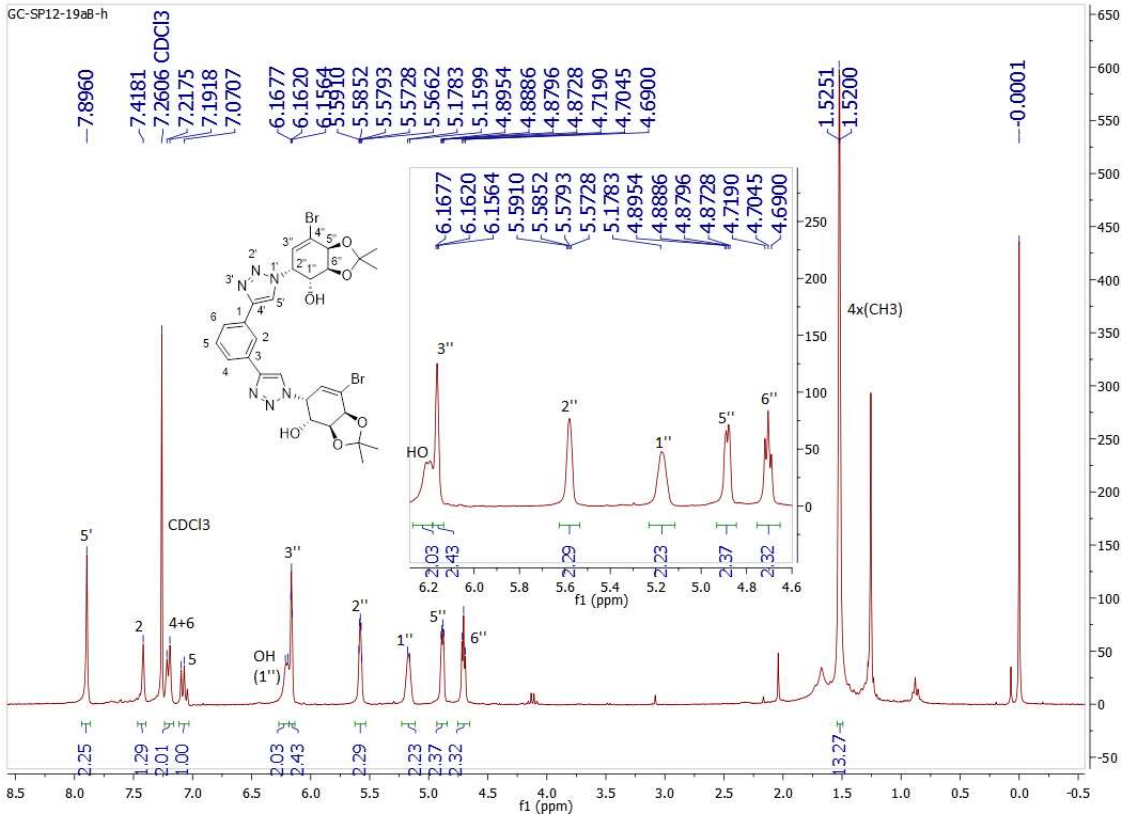


Figura VIII.13: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **11**.*

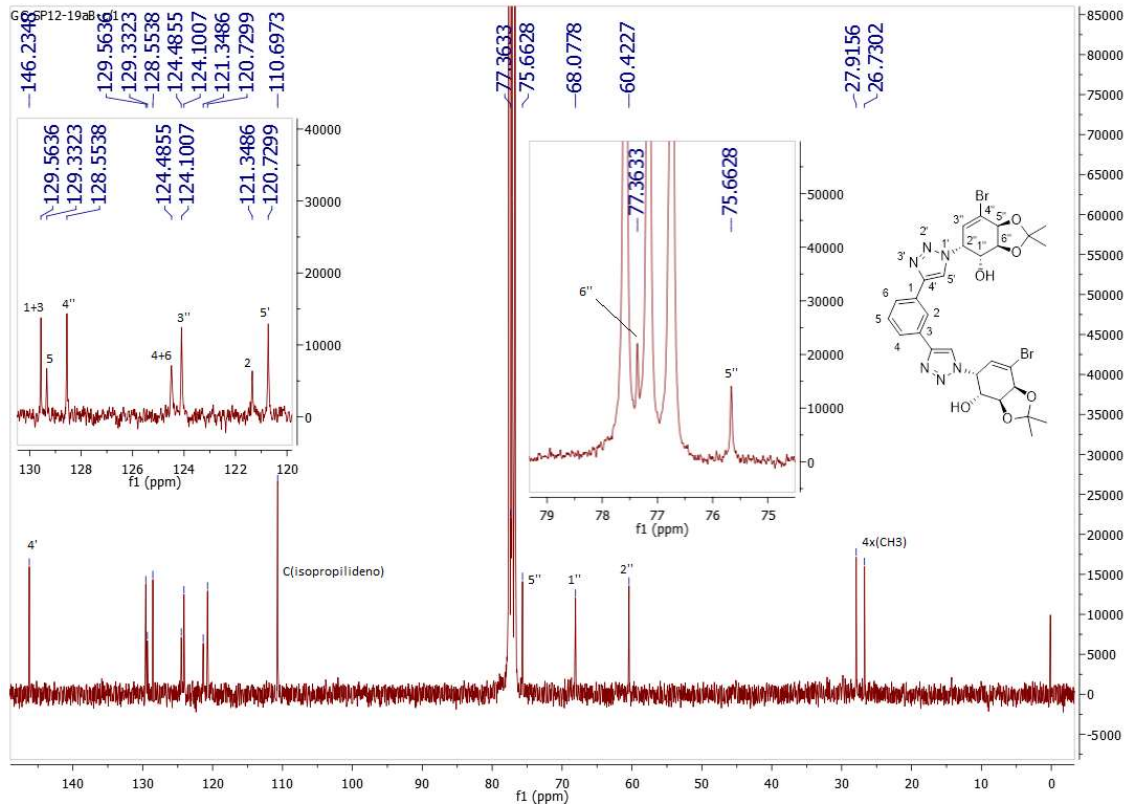


Figura VIII.14: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **11**.*

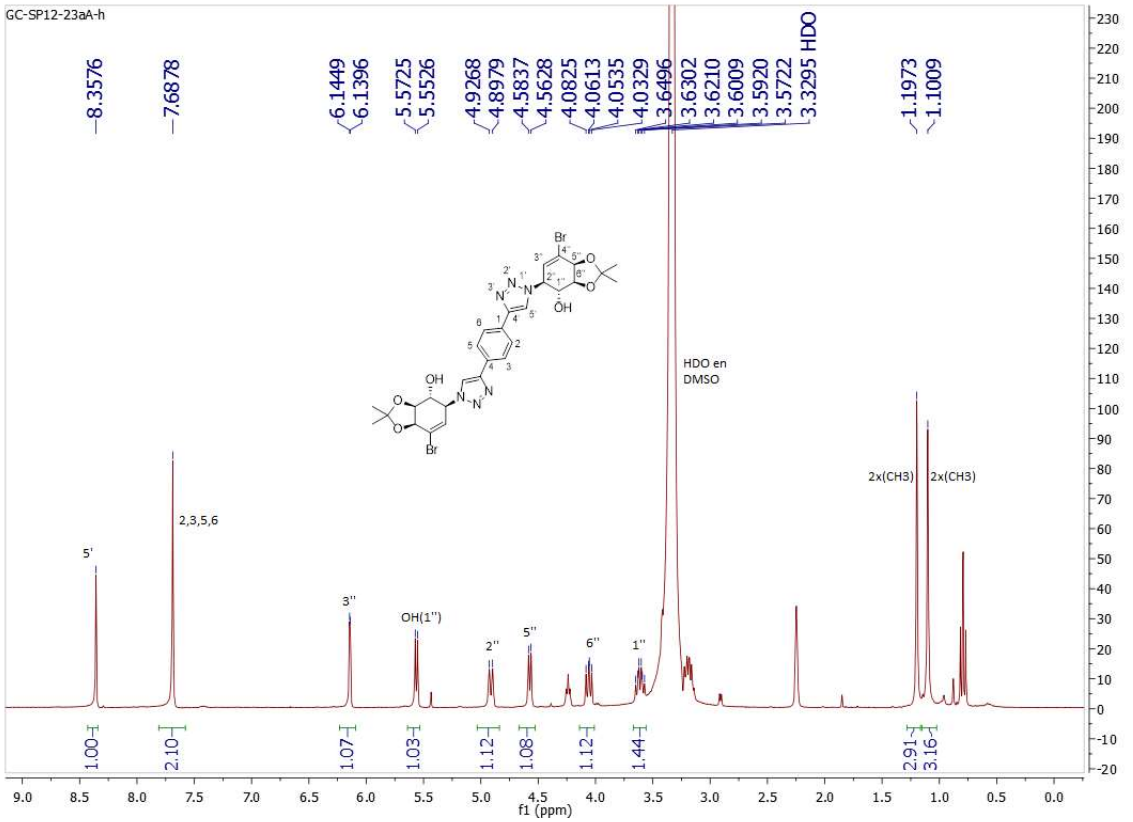


Figura VIII.15: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **12**.*

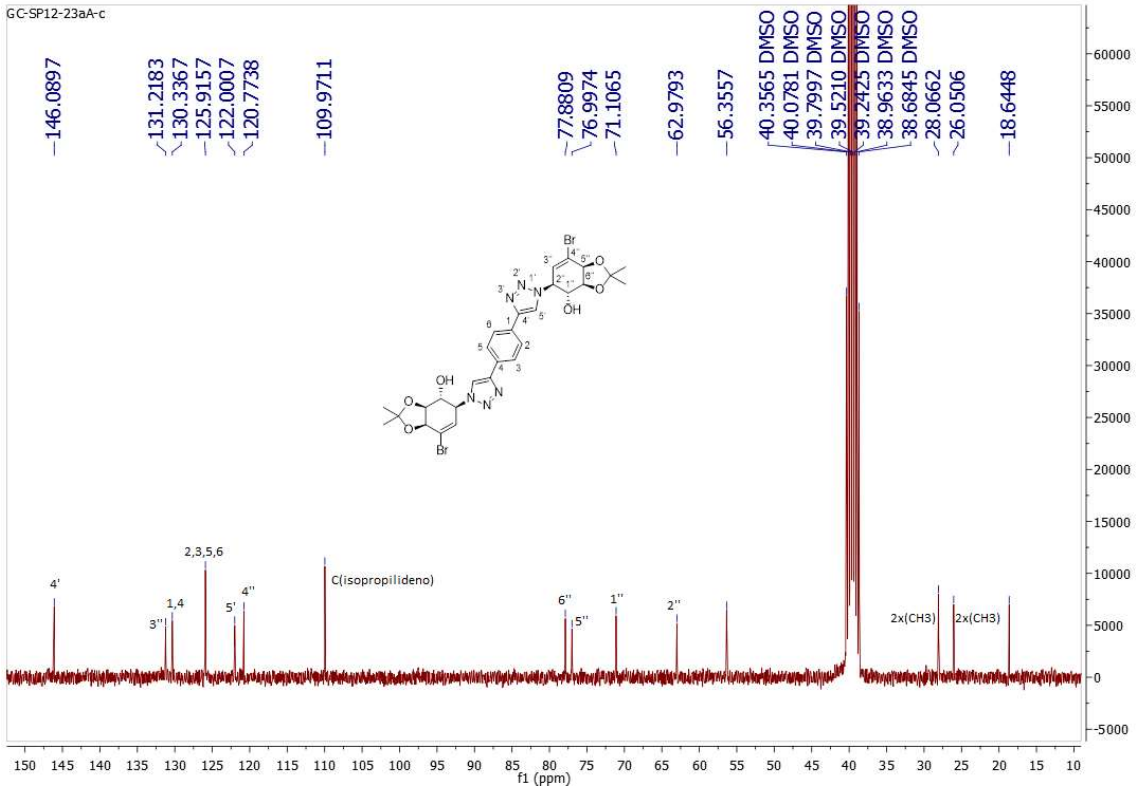


Figura VIII.16: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **12**.*

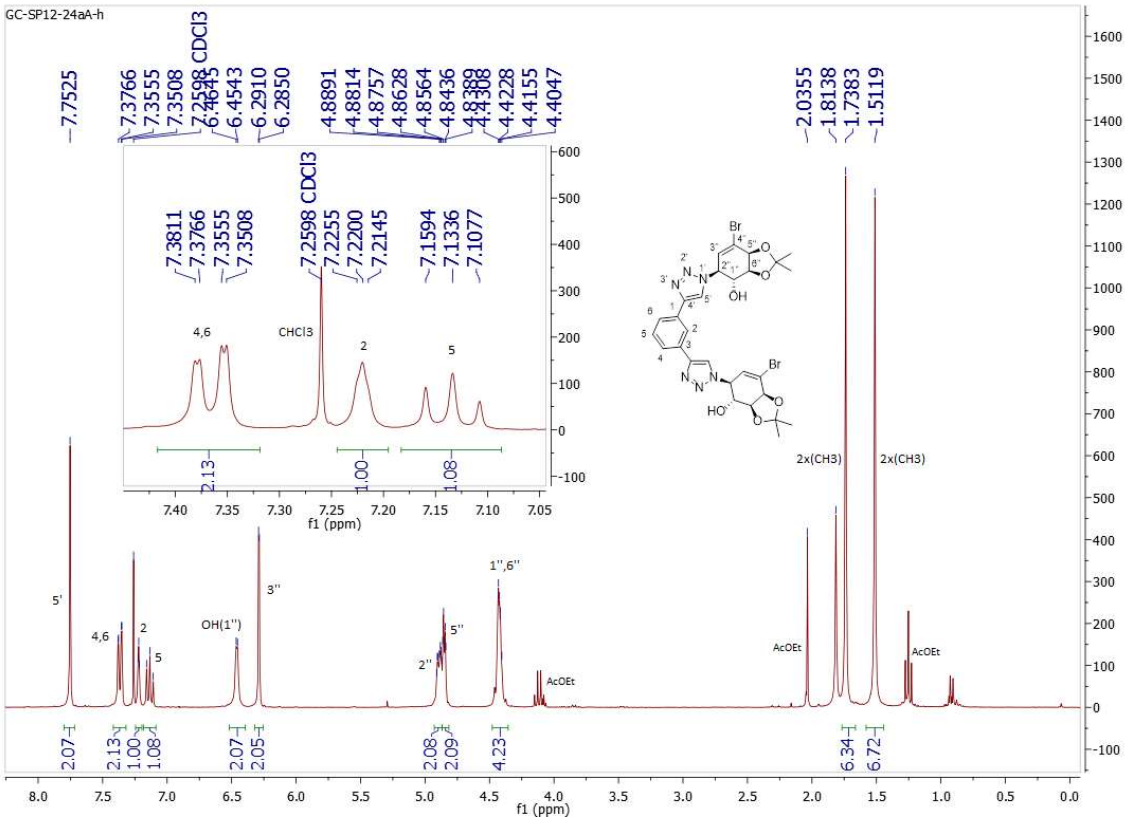


Figura VIII.17: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **13***.

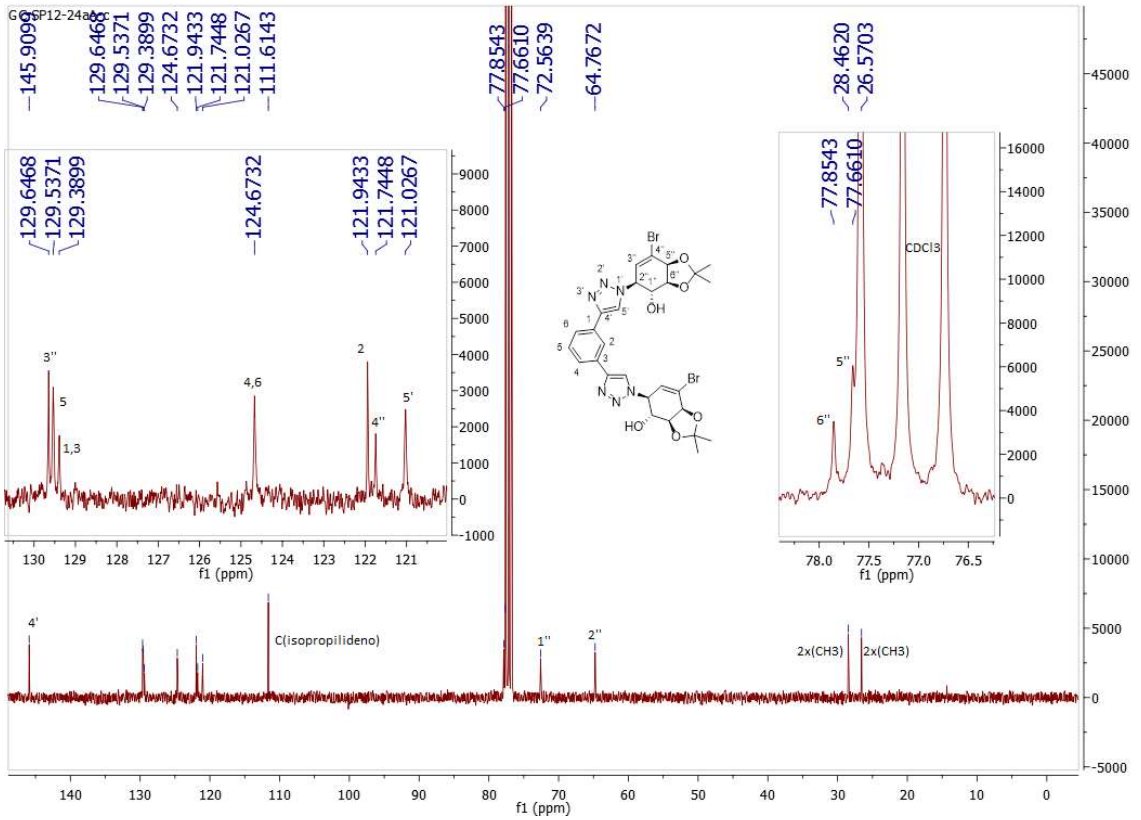


Figura VIII.18: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **13***.

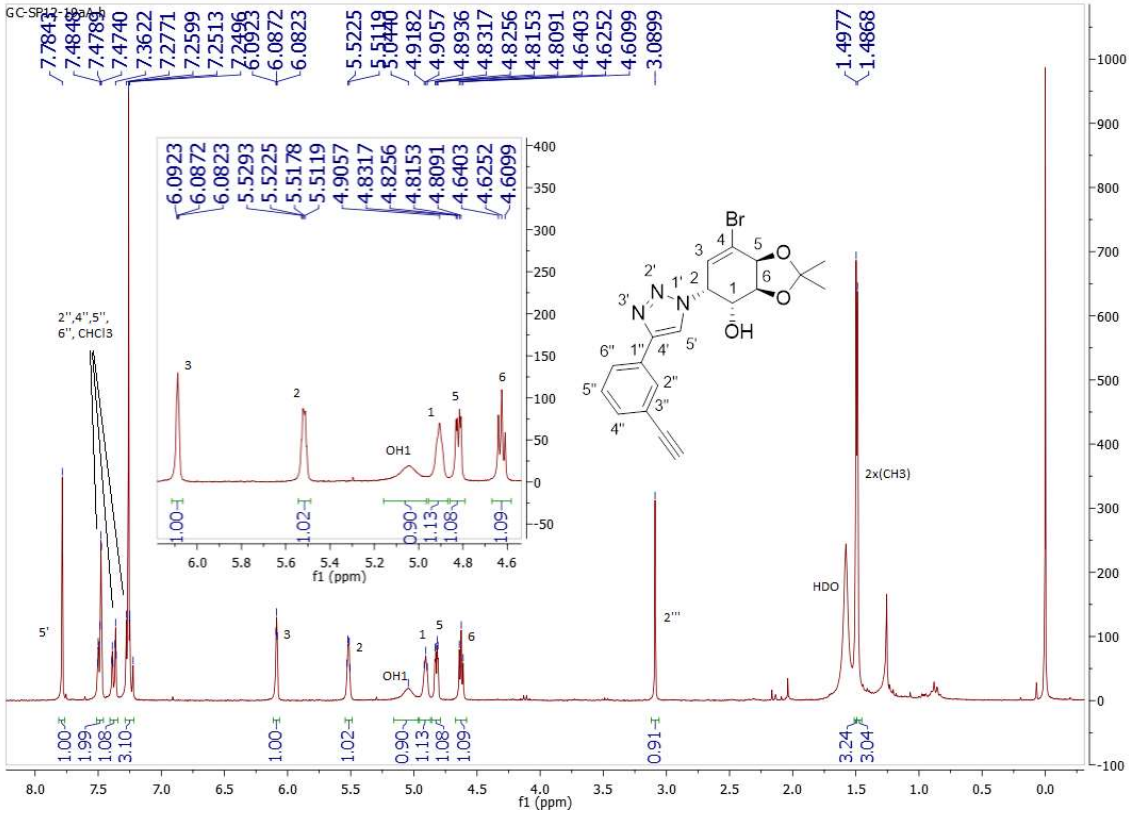


Figura VIII.19: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **14**.*

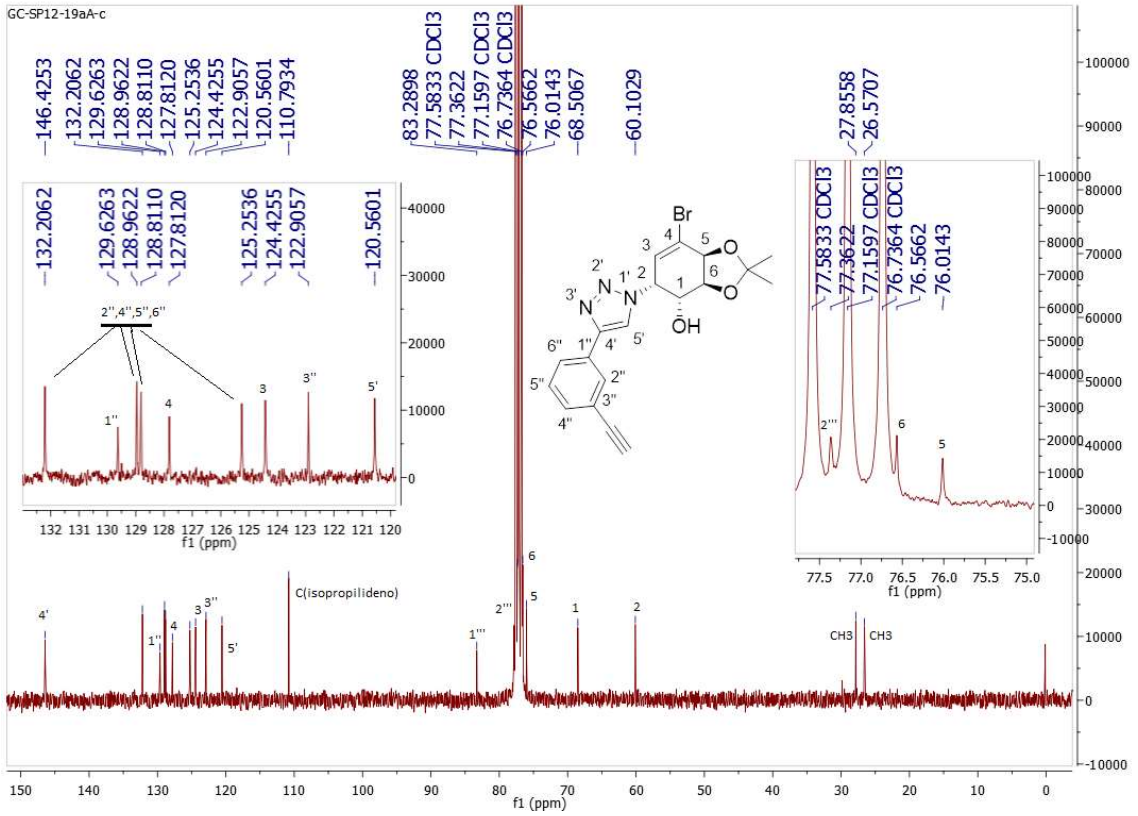


Figura VIII.20: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **14**.*

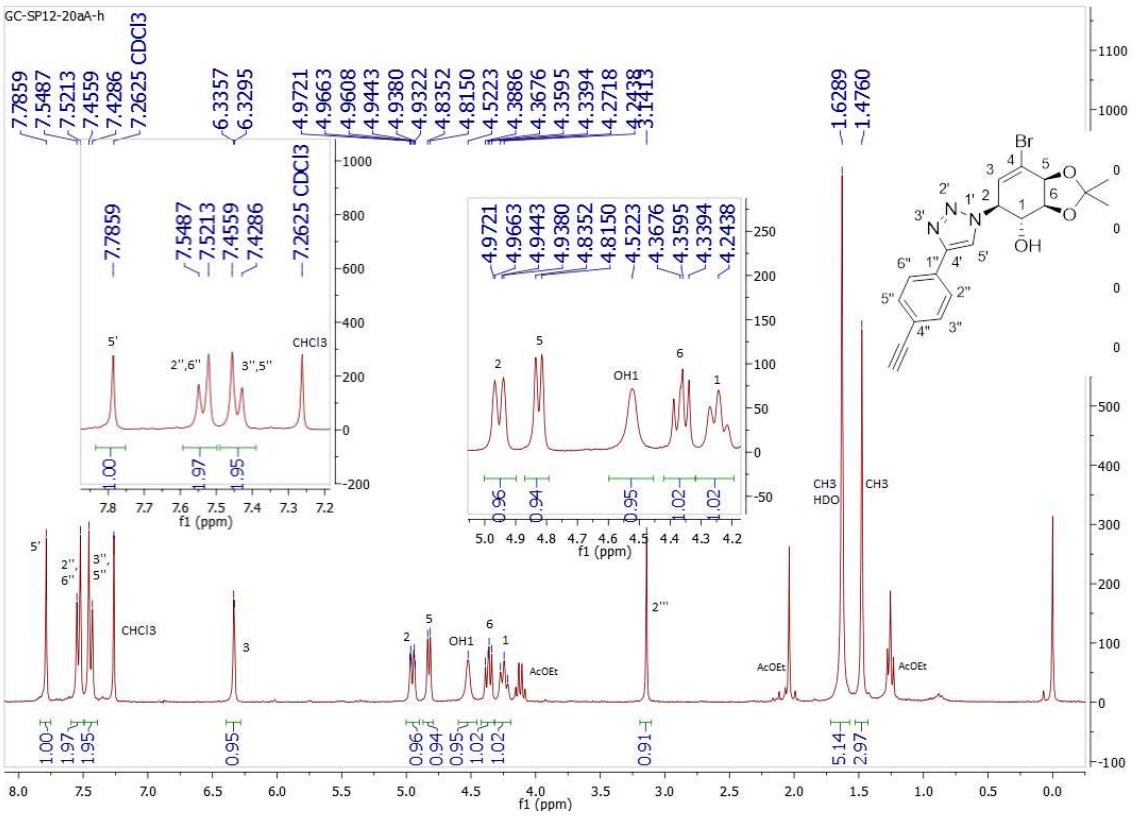


Figura VIII.21: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **15**.*

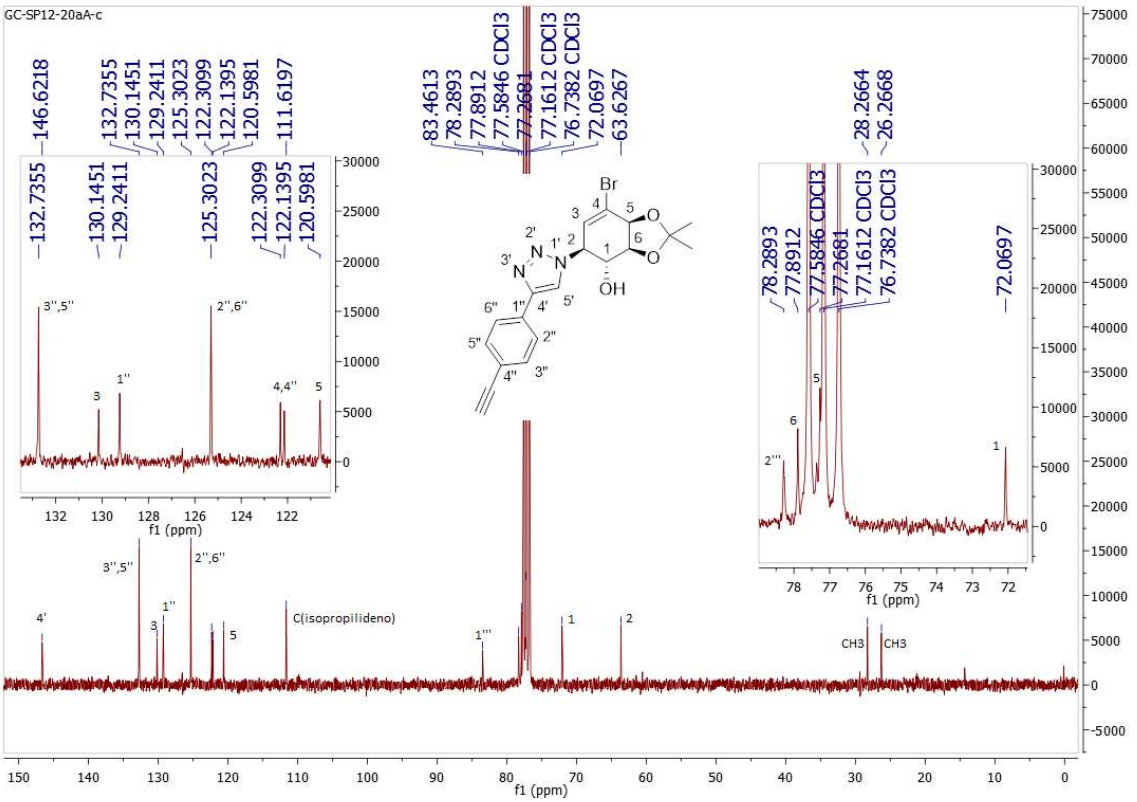


Figura VIII.22: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **15**.*

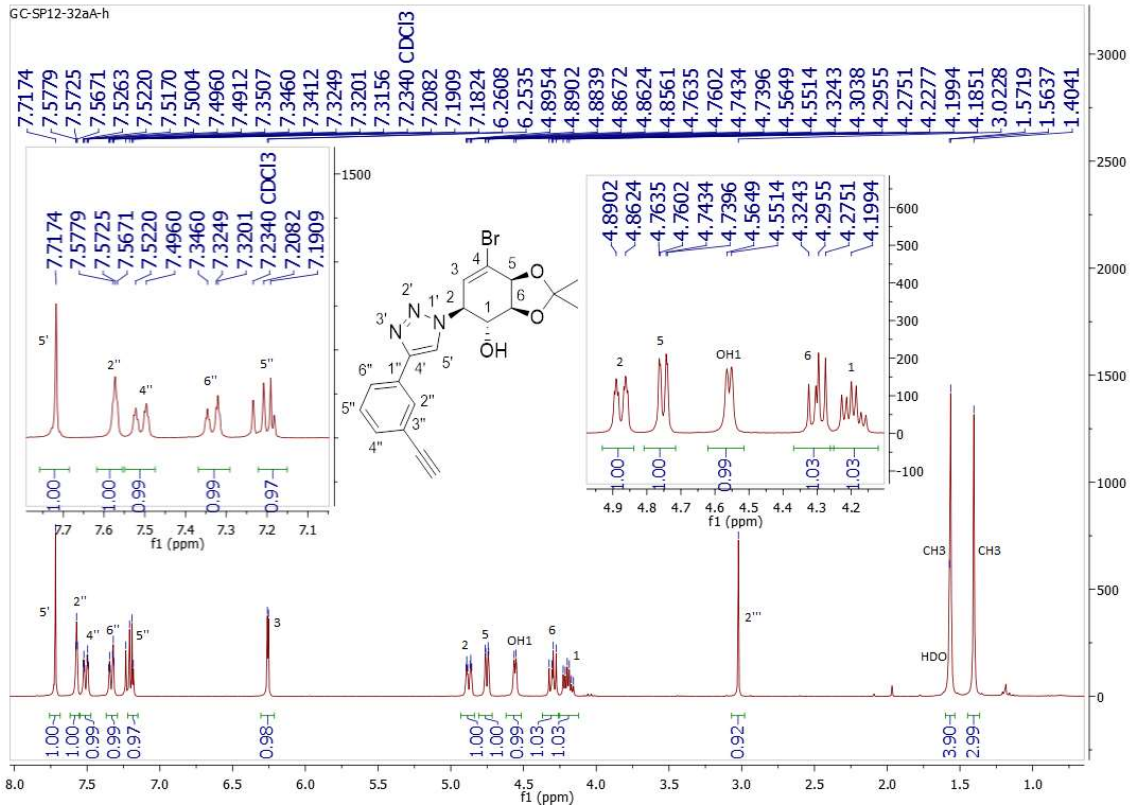


Figura VIII.23: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **16**.*

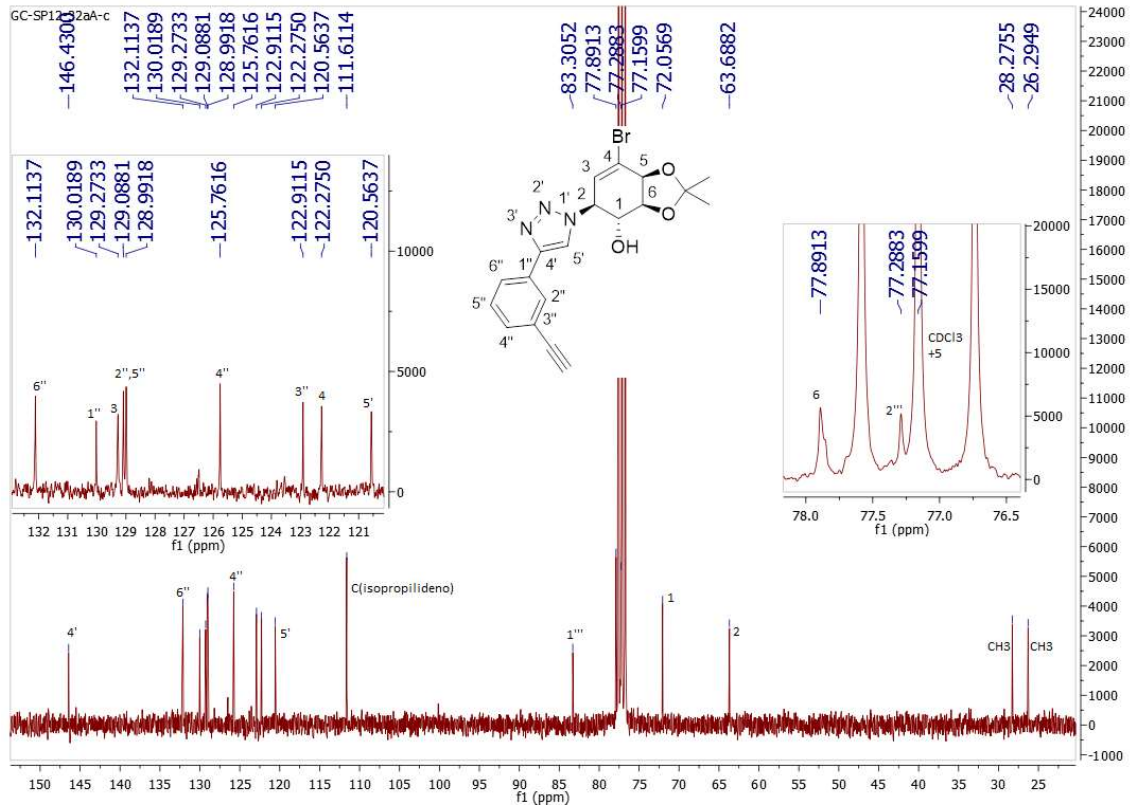


Figura VIII.24: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **16**.*

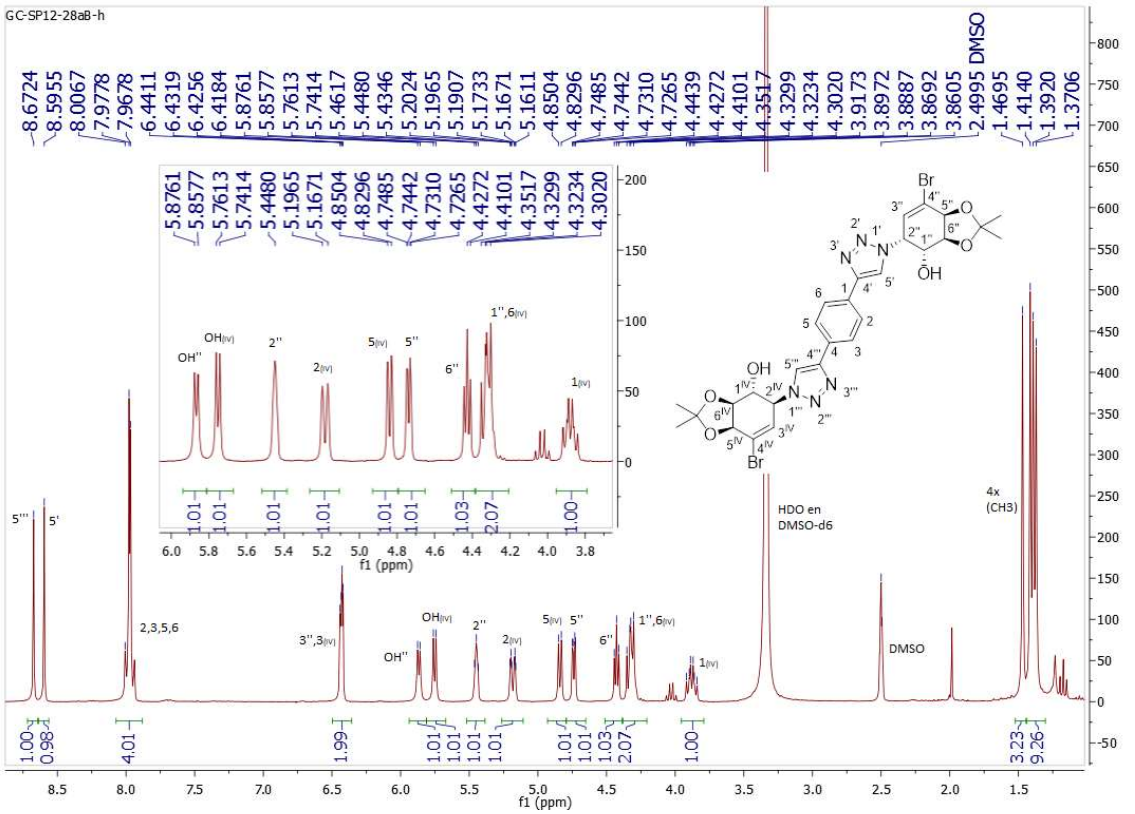


Figura VIII.25: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **17**.*

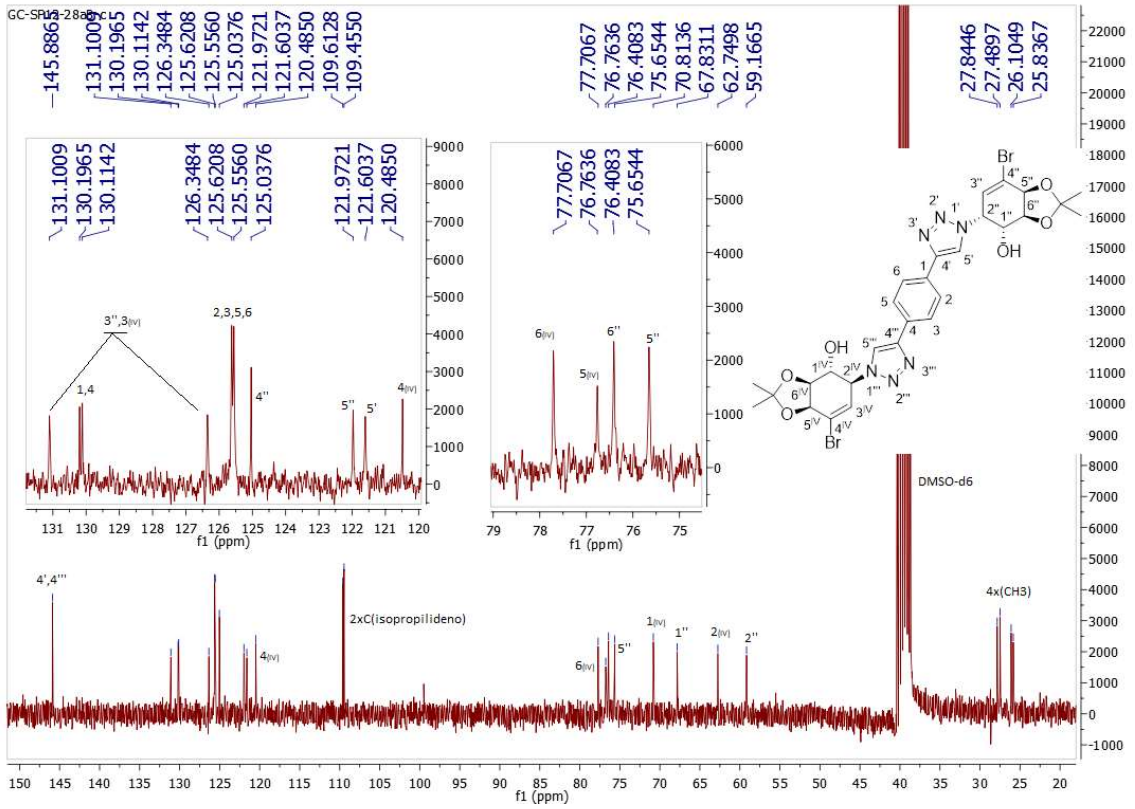


Figura VIII.26: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **17**.*

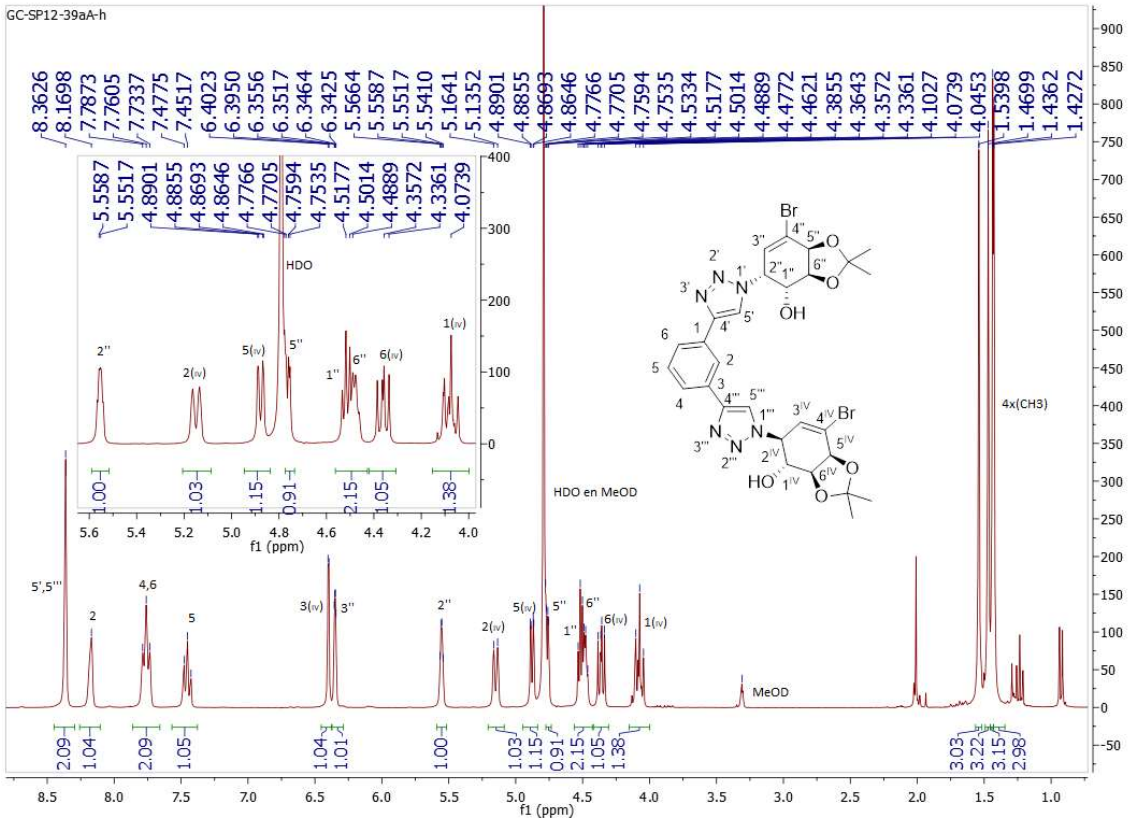


Figura VIII.27: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **18**.*

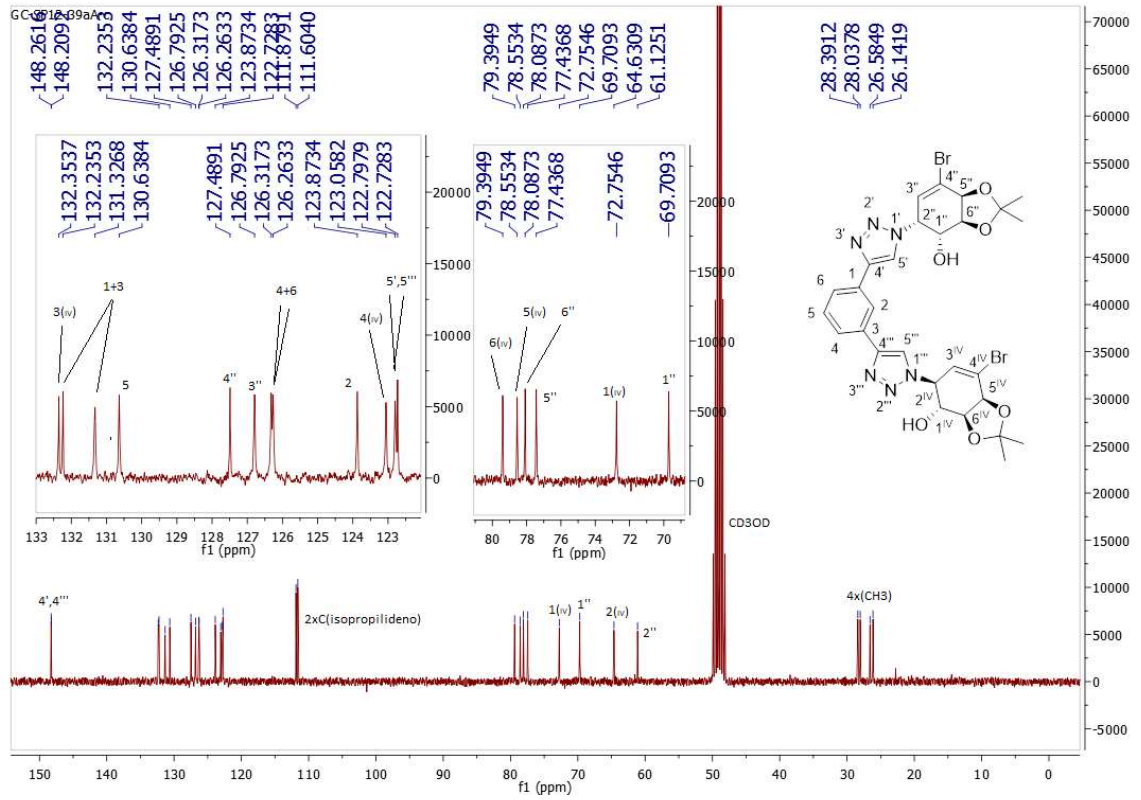


Figura VIII.28: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **18**.*

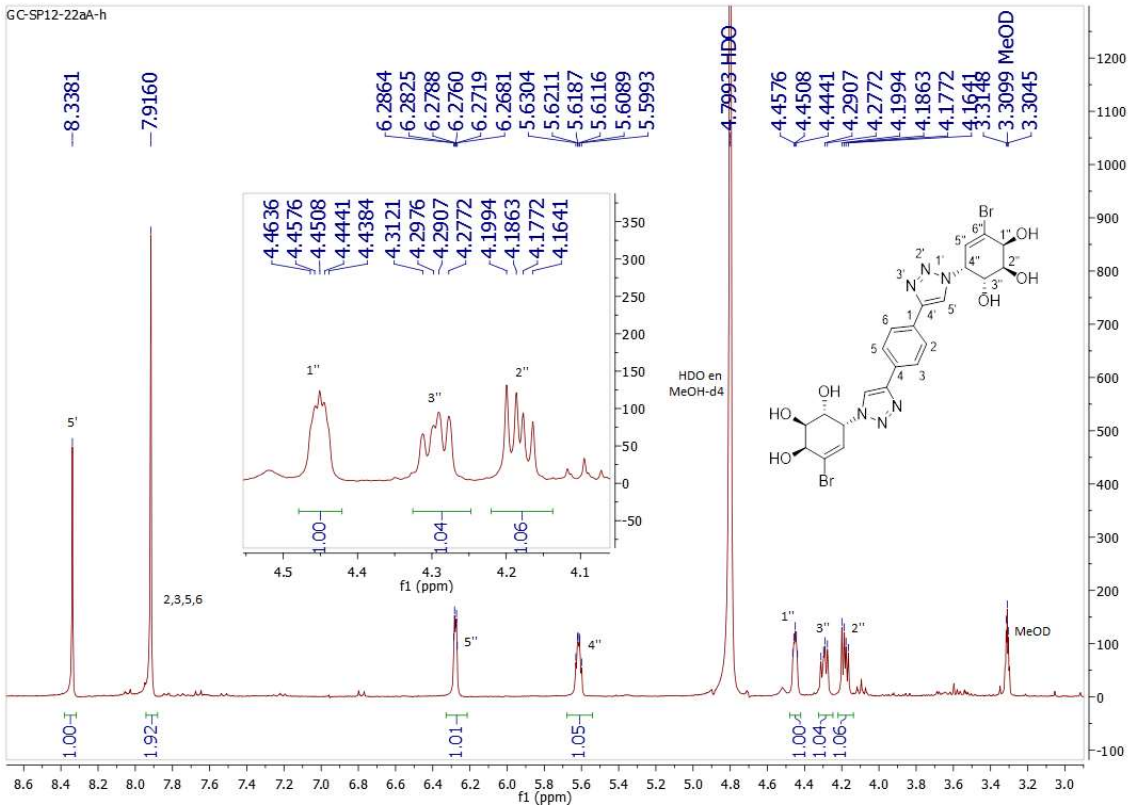


Figura VIII.29: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **19**.*

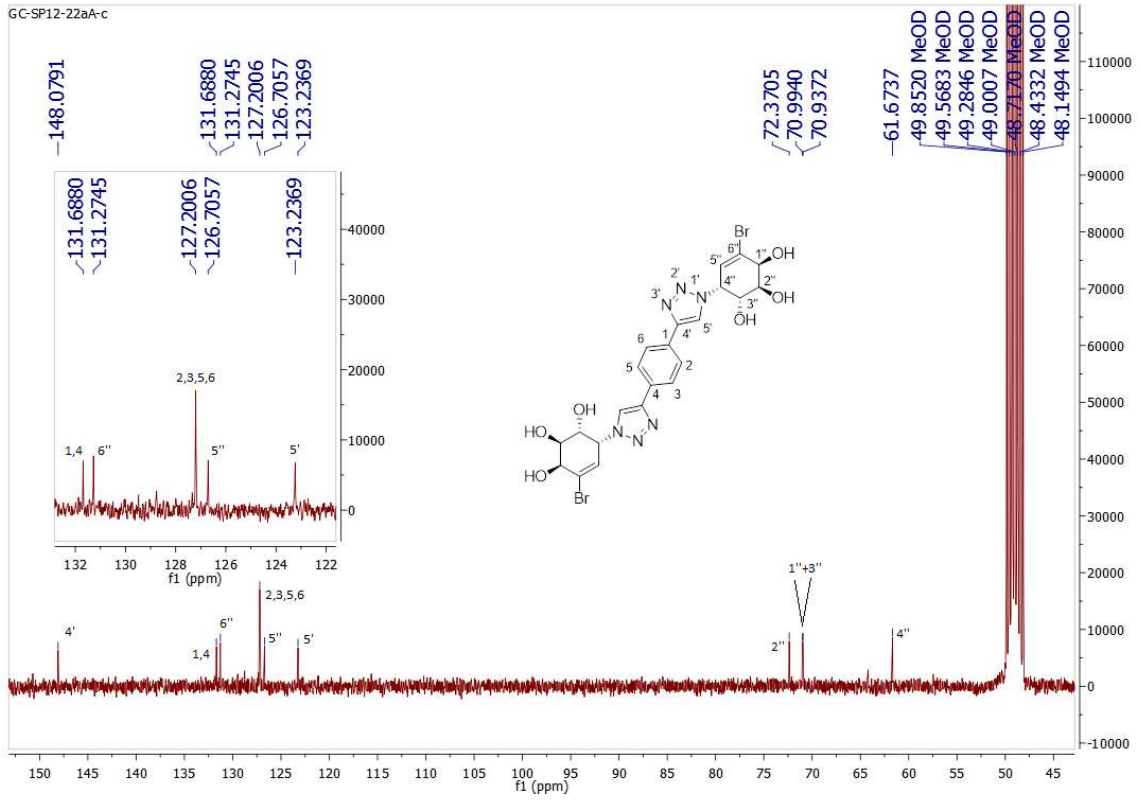


Figura VIII.30: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **19**.*

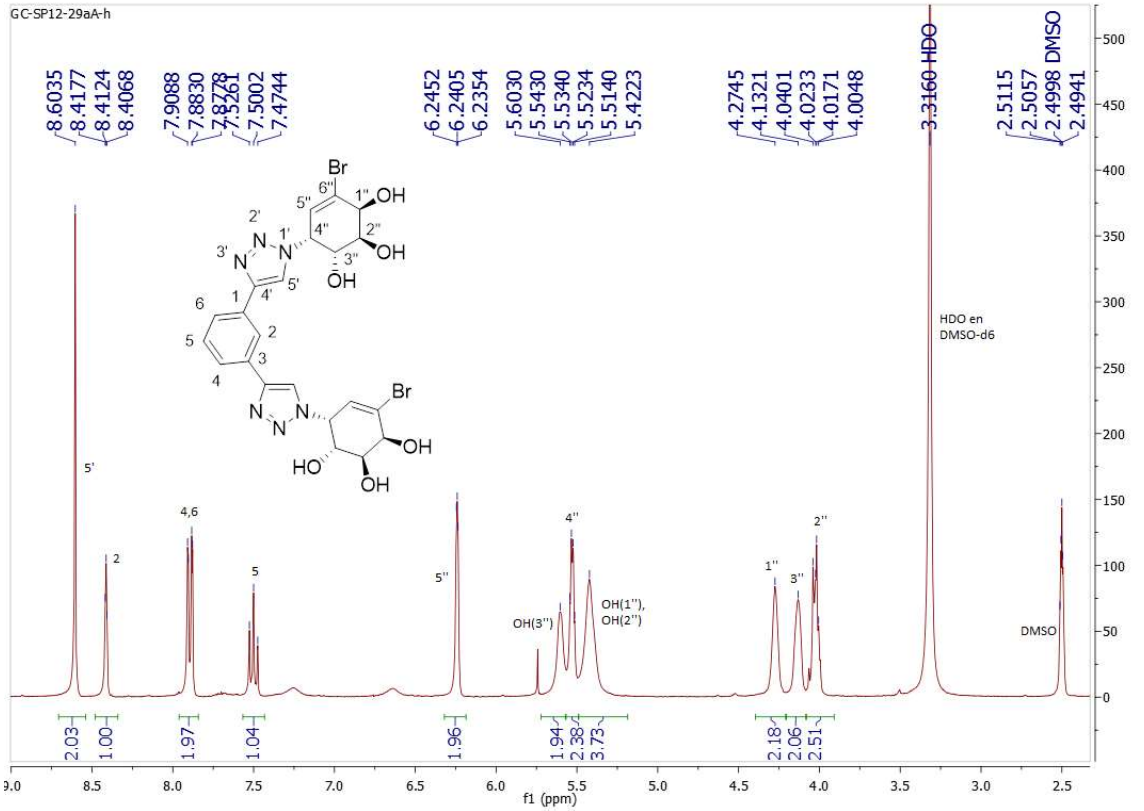


Figura VIII.31: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **20**.*

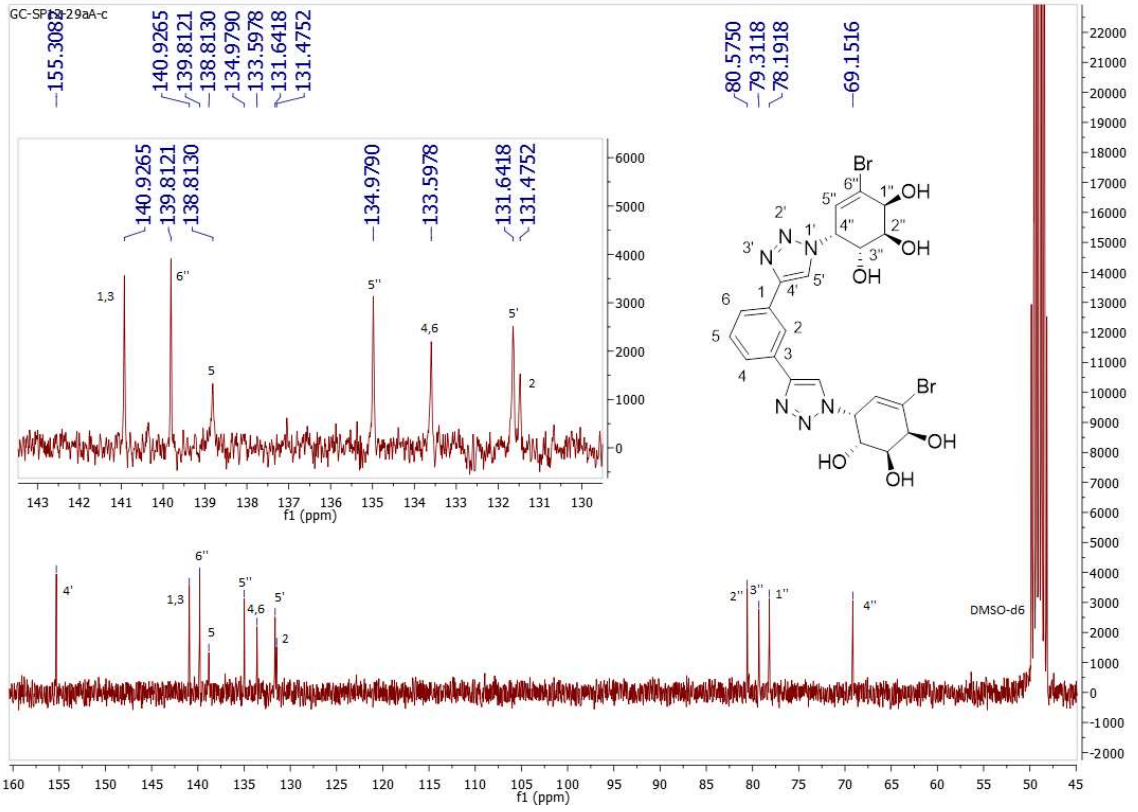


Figura VIII.32: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **20**.*

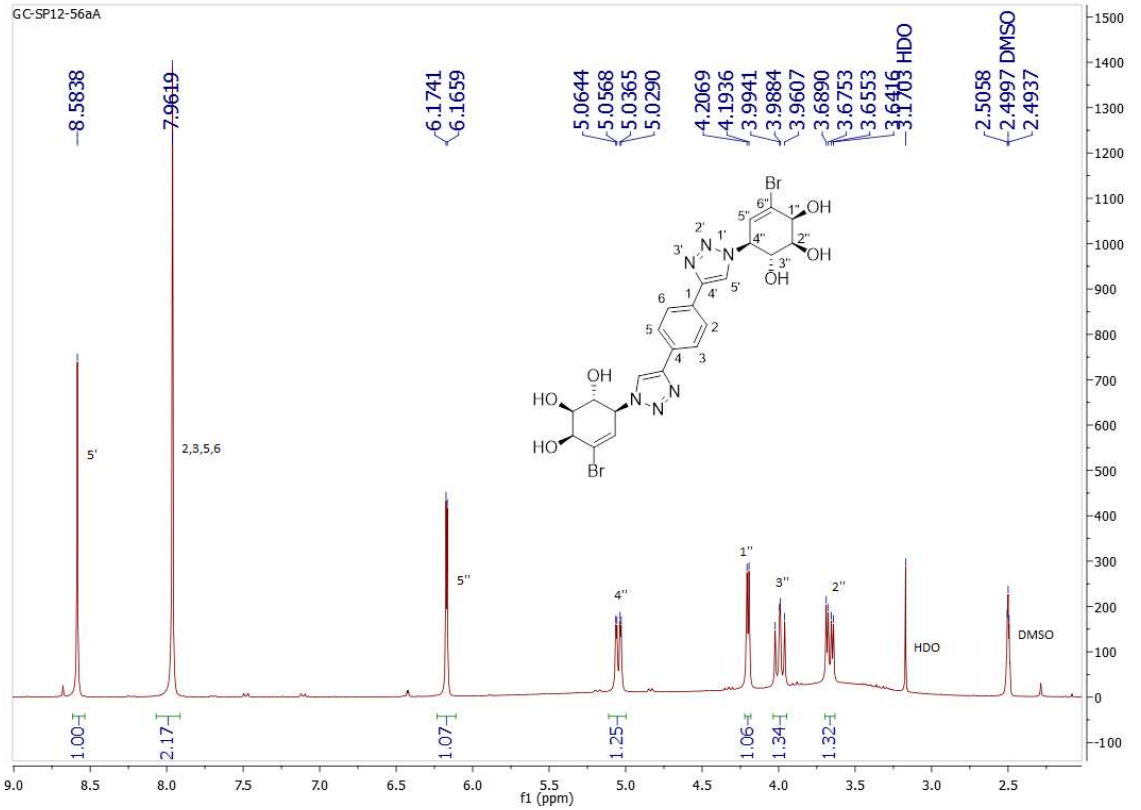


Figura VIII.33: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **21***.

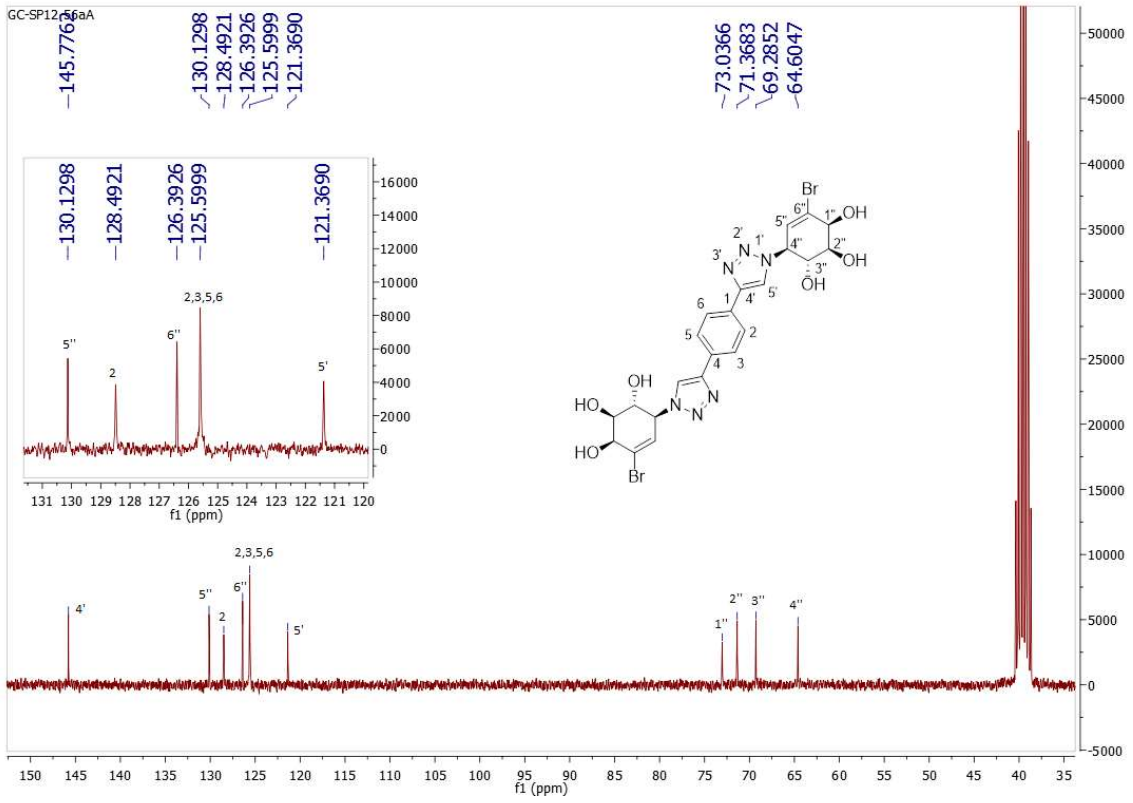


Figura VIII.34: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **21***.

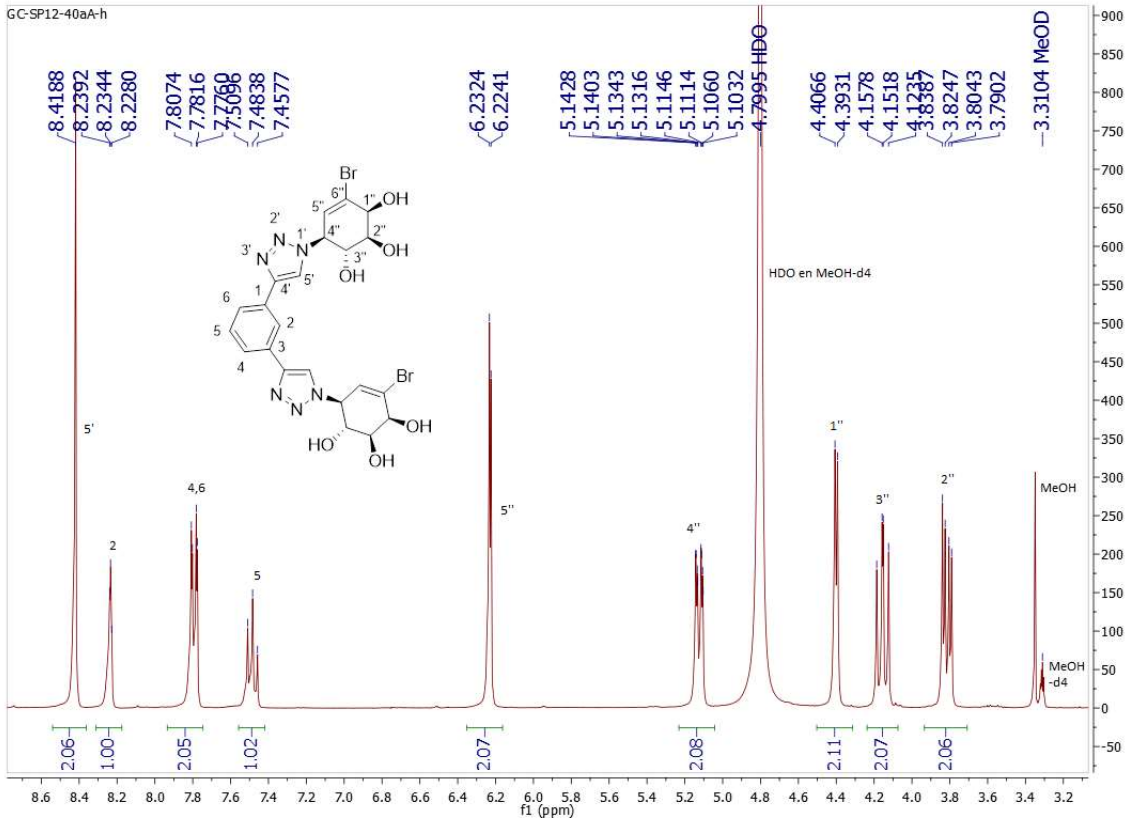


Figura VIII.35: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **22**.*

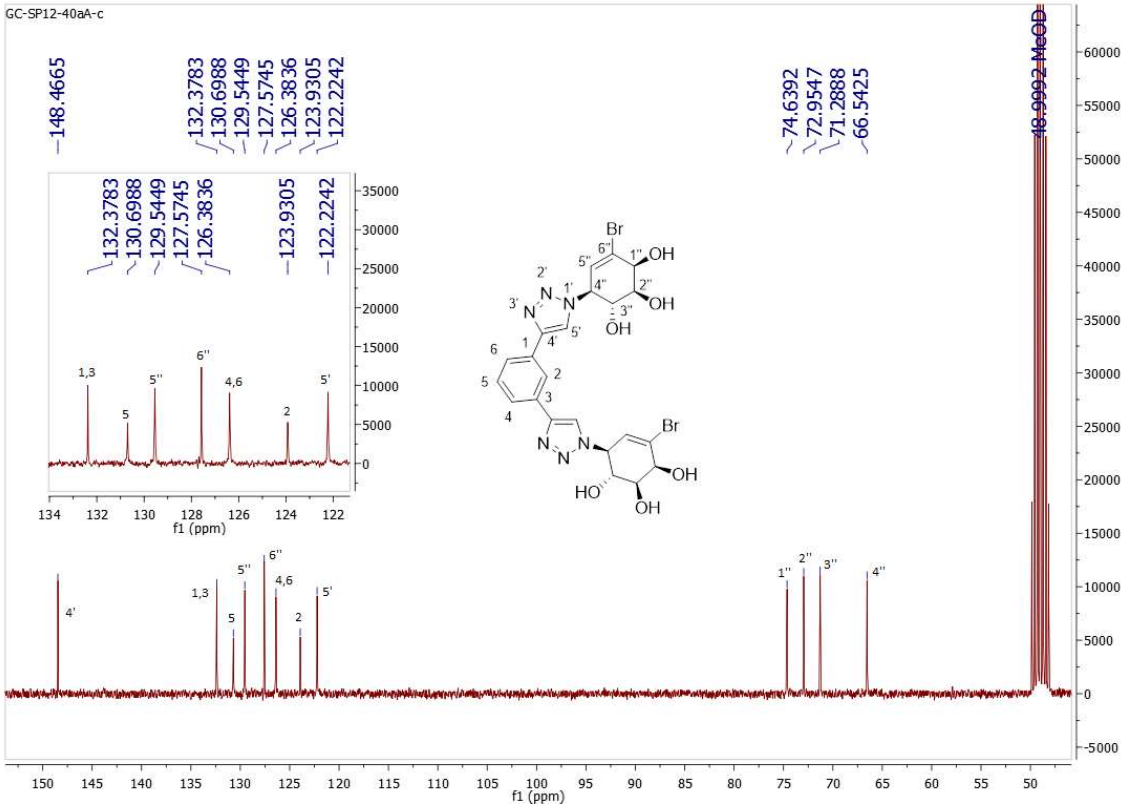


Figura VIII.36: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **22**.*

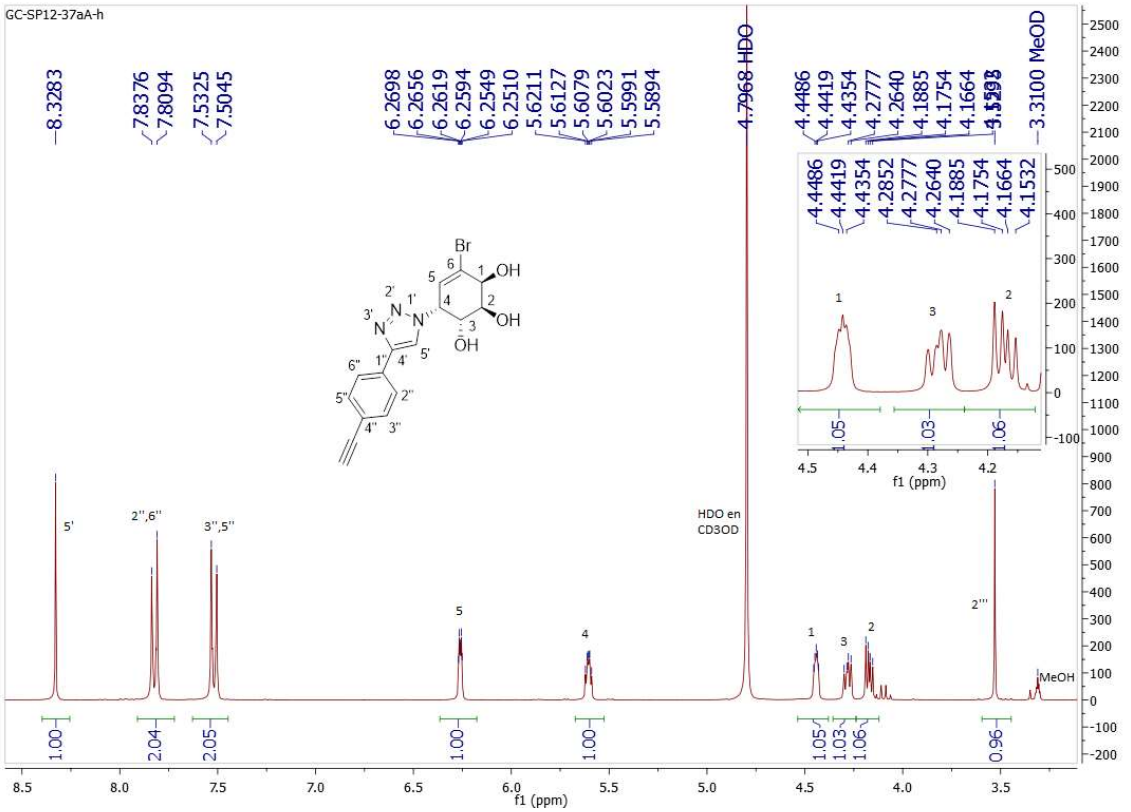


Figura VIII.37: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **23***.

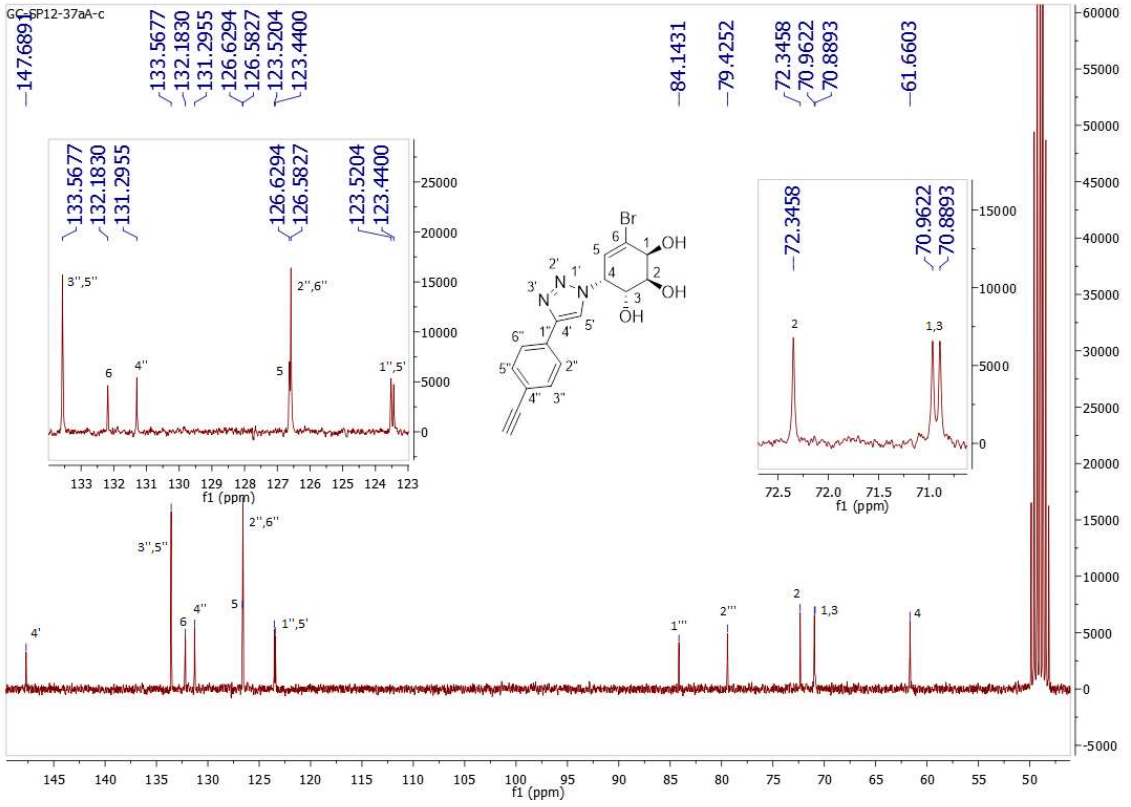


Figura VIII.38: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **23***.

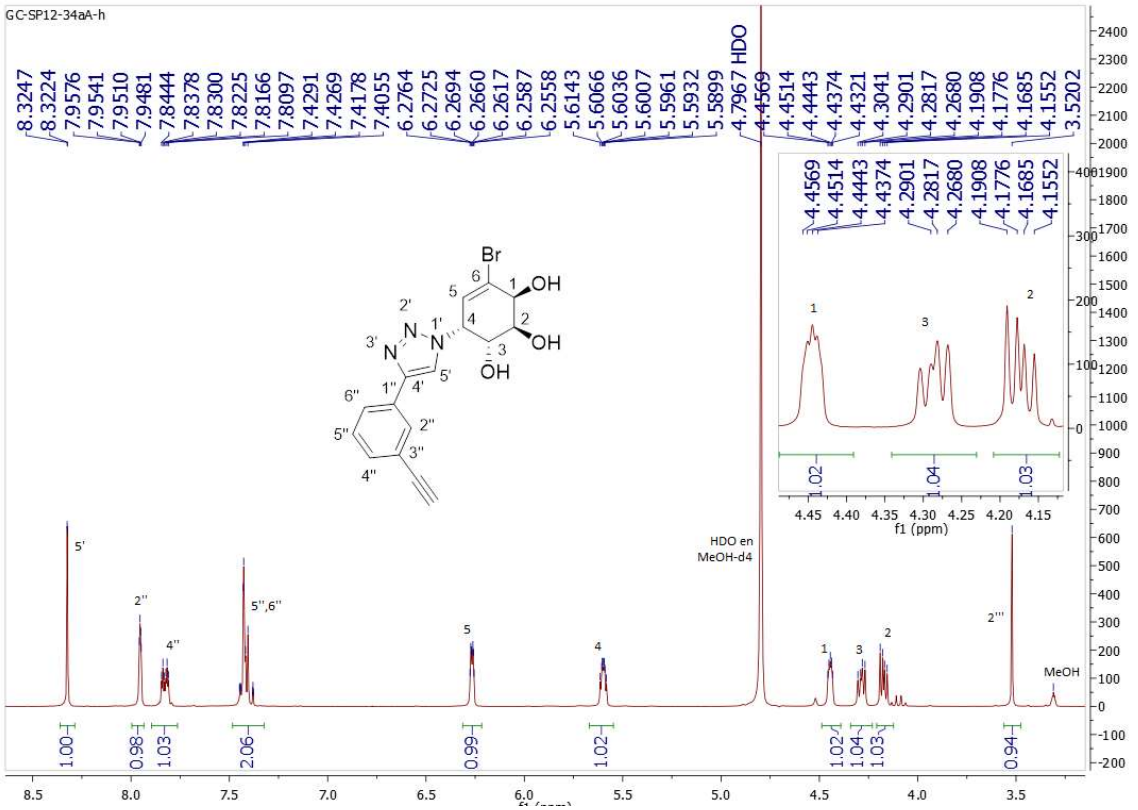


Figura VIII.39: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **24**.*

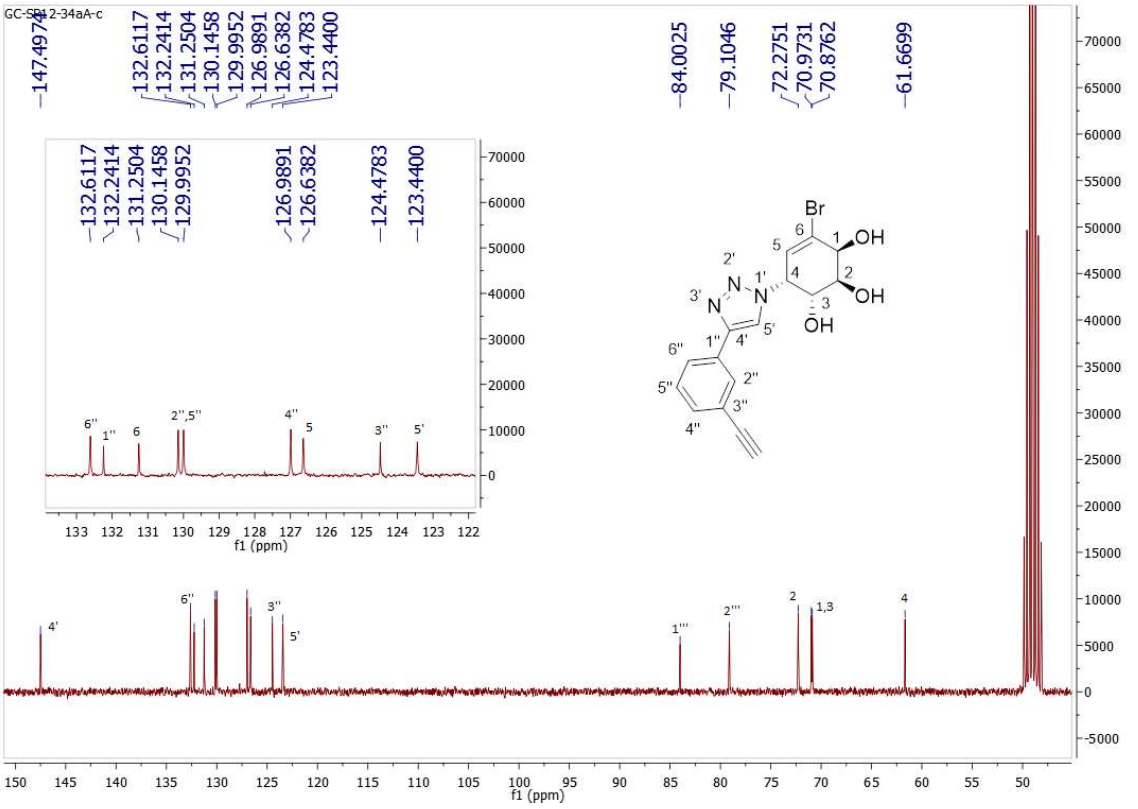


Figura VIII.40: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **24**.*

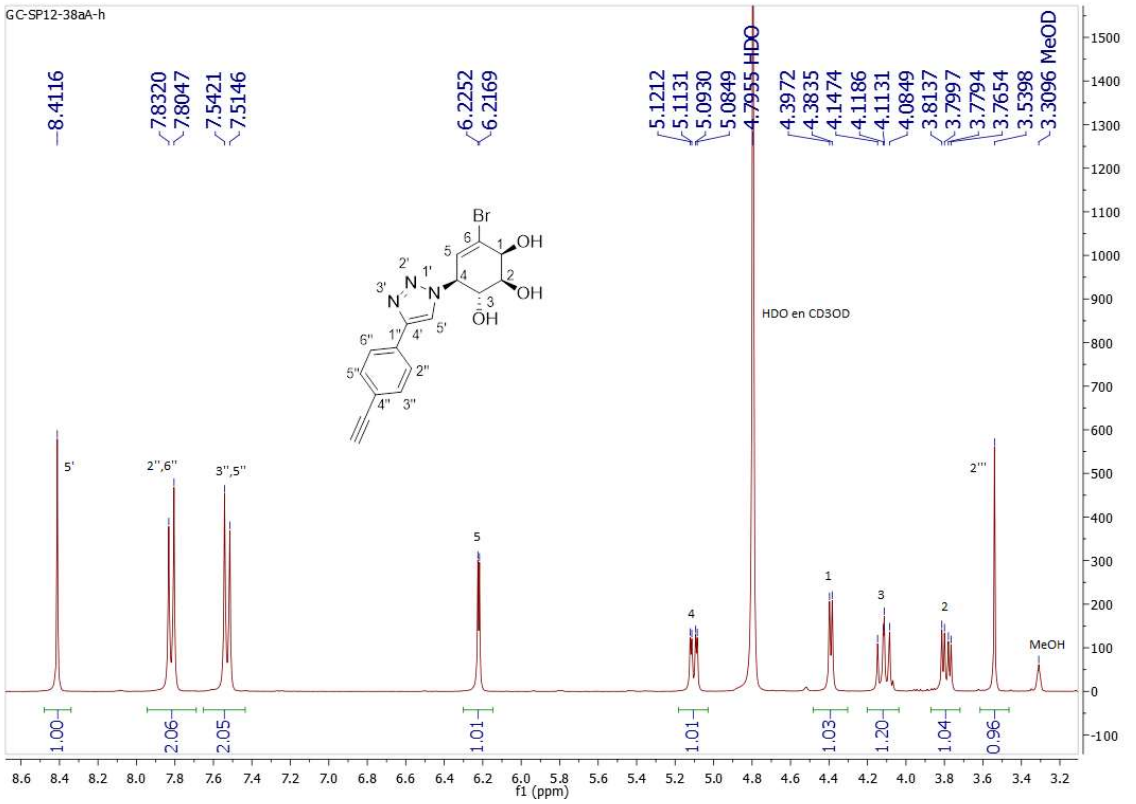


Figura VIII.41: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **25**.*

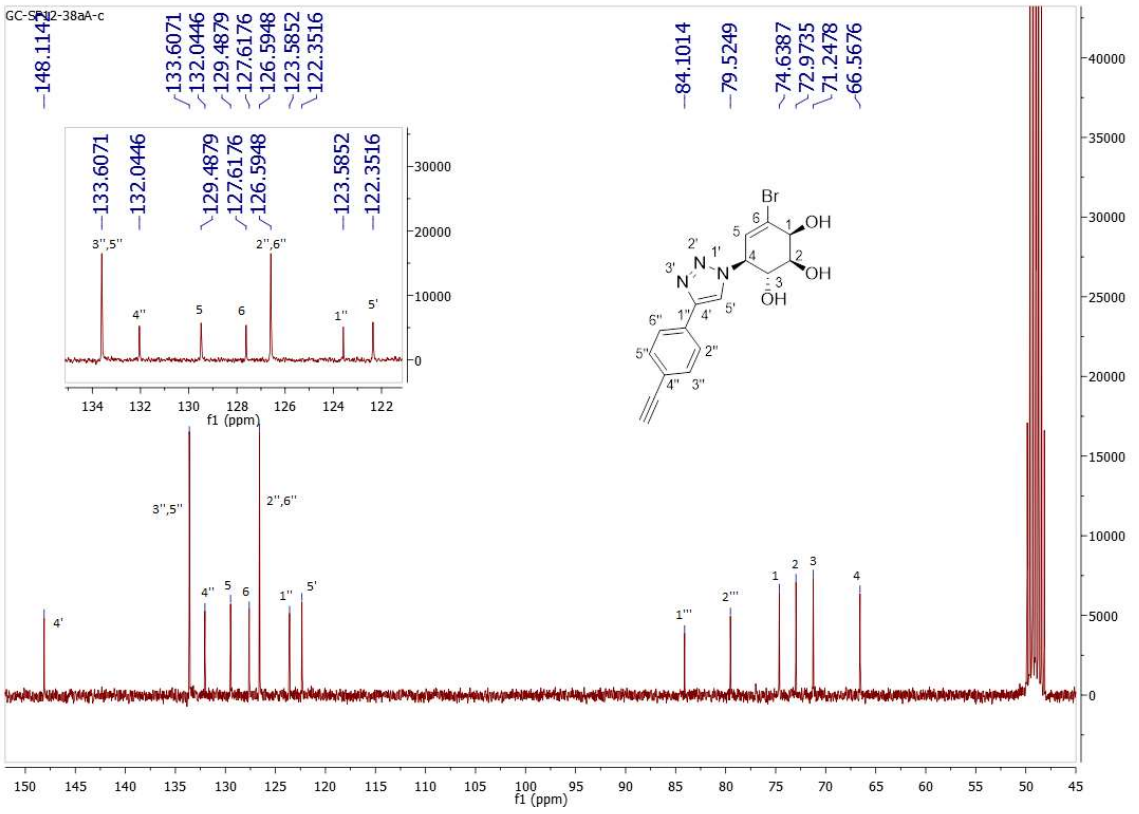


Figura VIII.42: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **25**.*

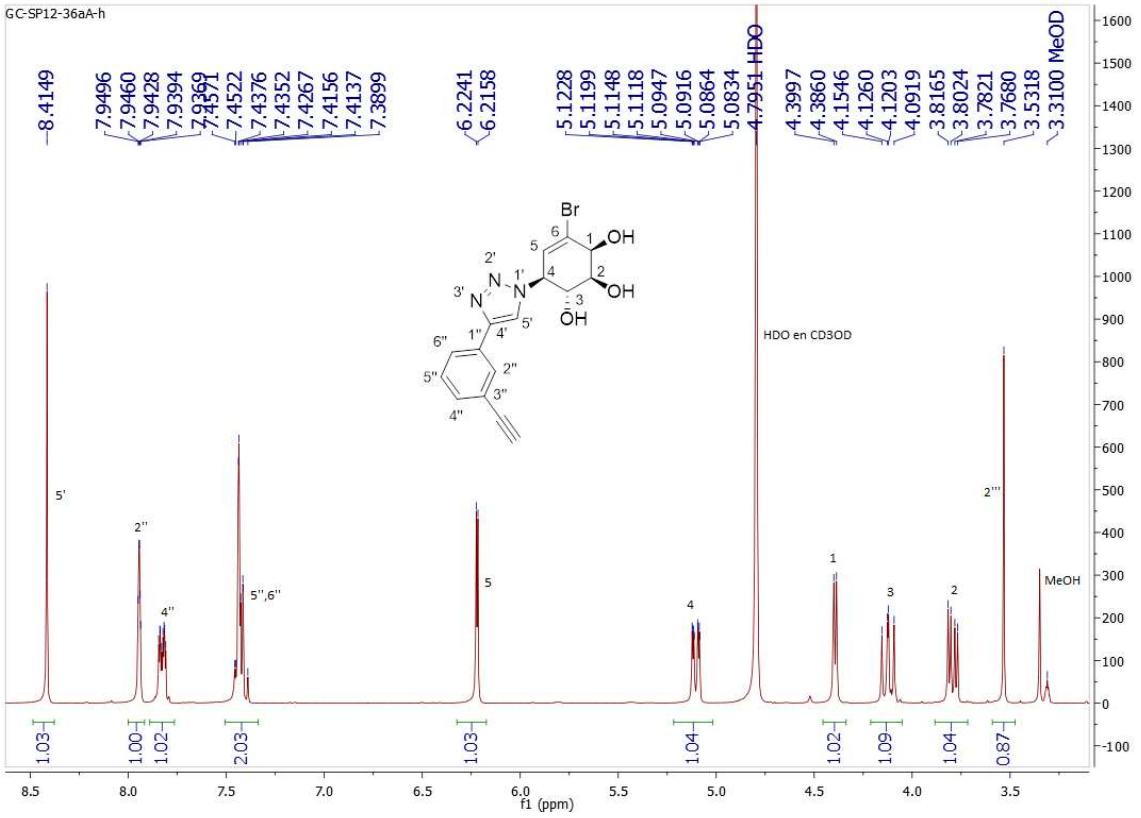


Figura VIII.43: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **26**.*

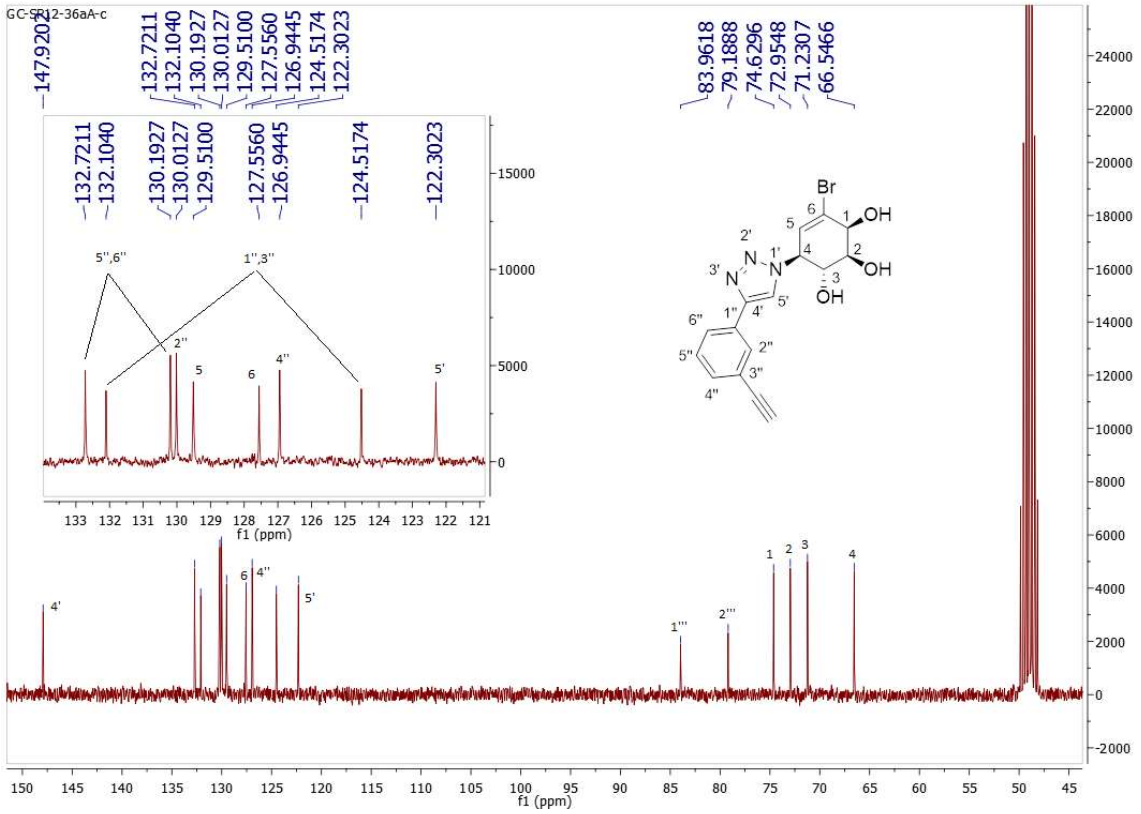


Figura VIII.44: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **26**.*

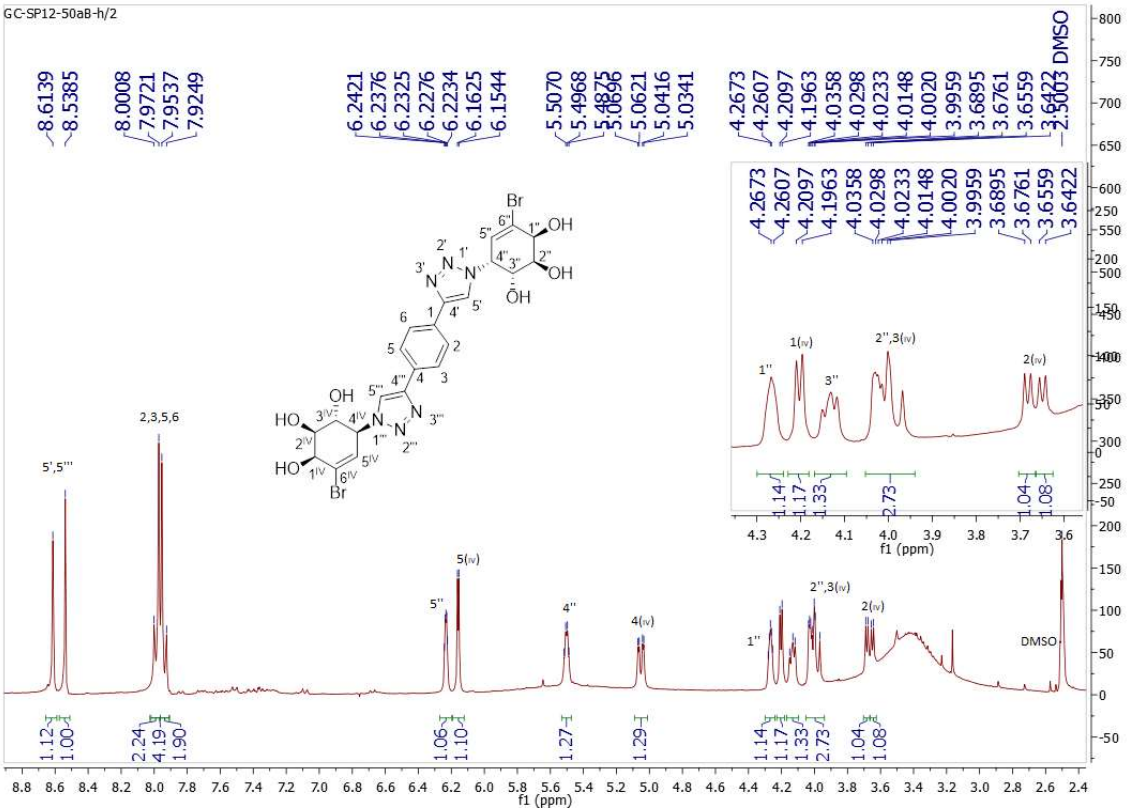


Figura VIII.45: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **27**.*

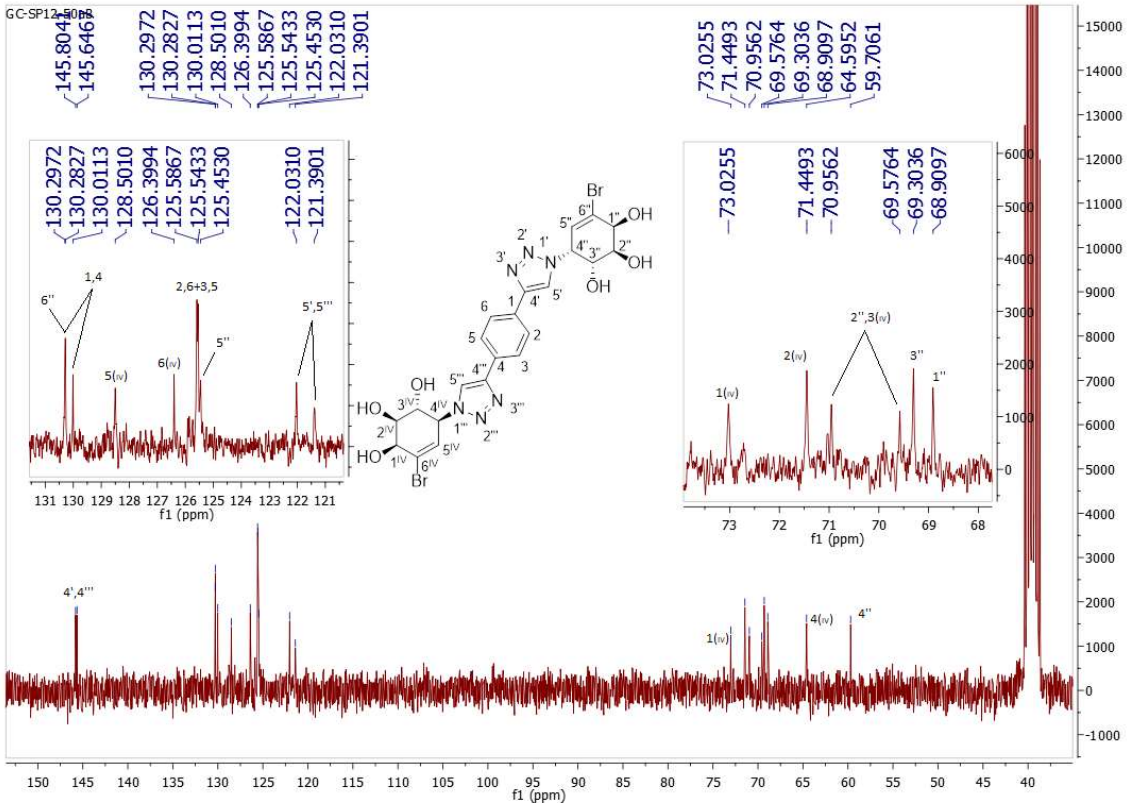


Figura VIII.46: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **27**.*

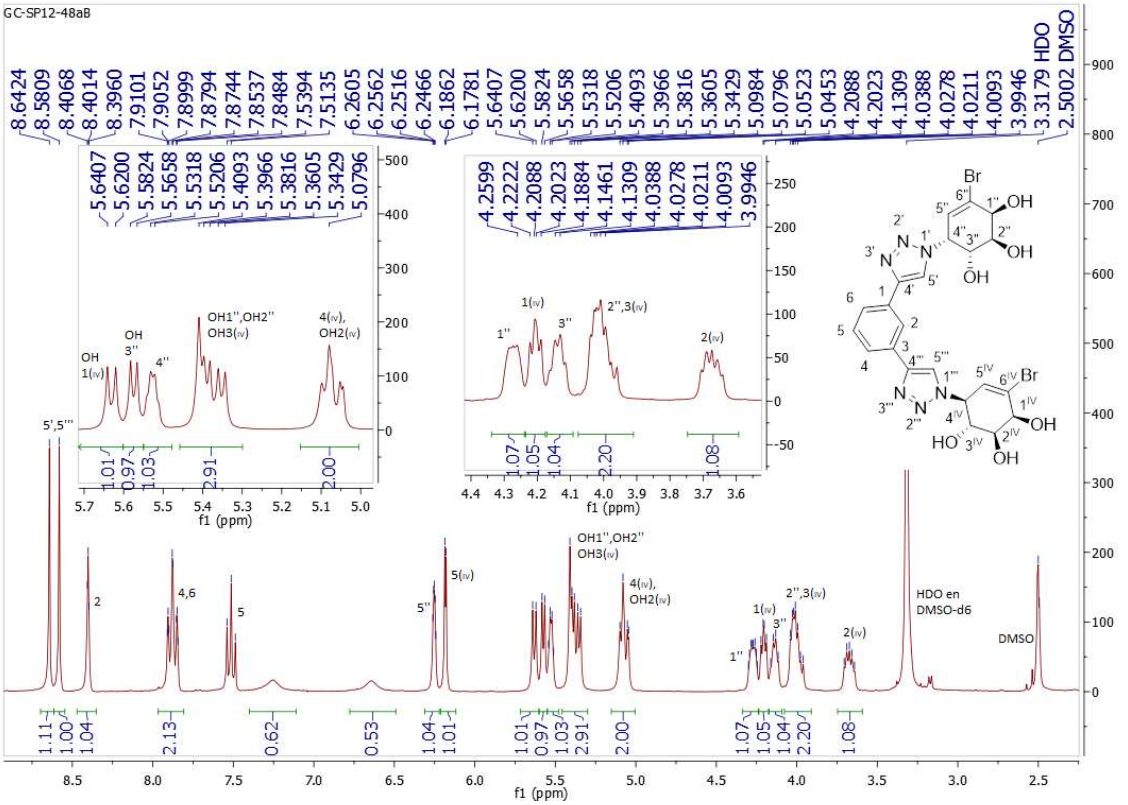


Figura VIII.47: *Espectro de ^{1}H-RMN del compuesto **28**.*

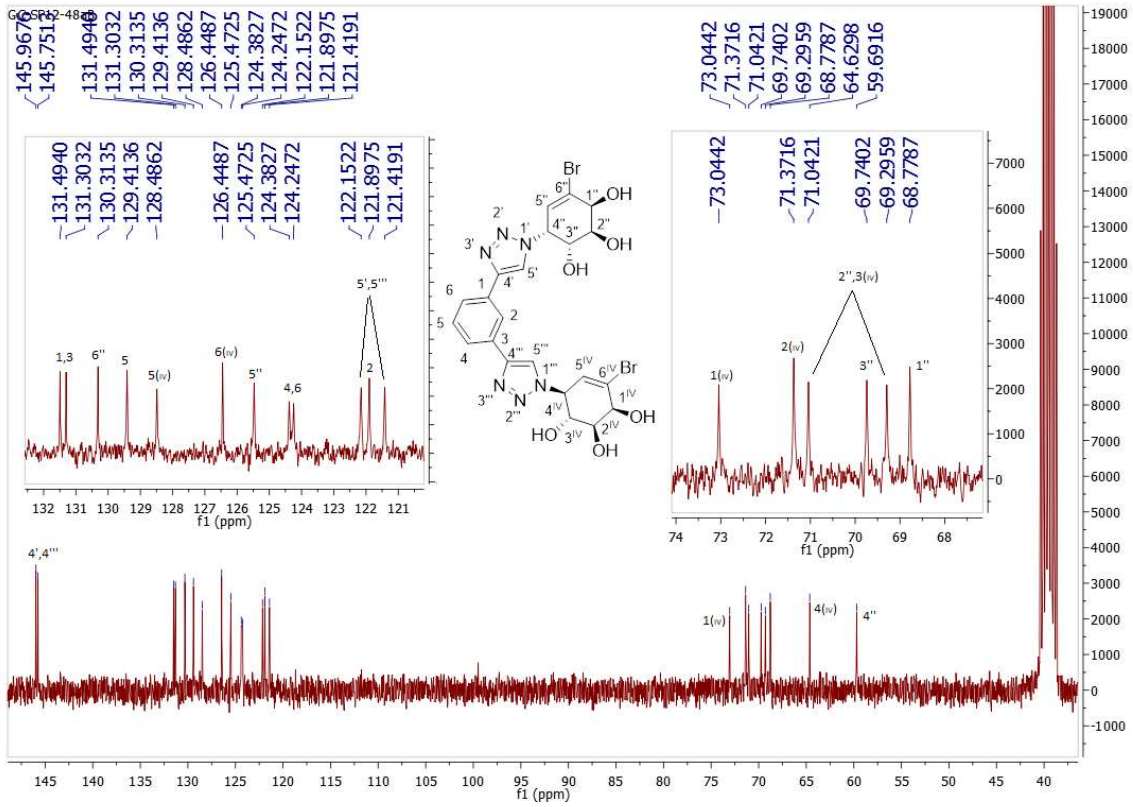


Figura VIII.48: *Espectro de ^{13}C-RMN del compuesto **28**.*

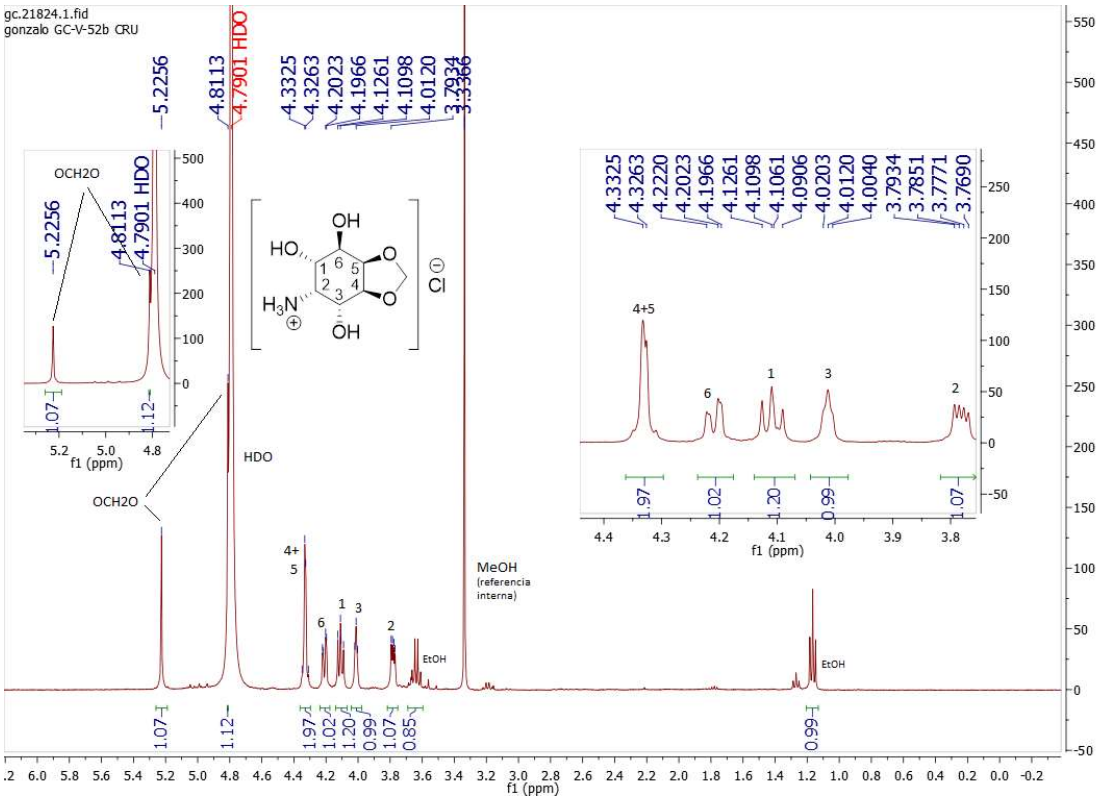


Figura VIII.49. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **29**·HCl.*

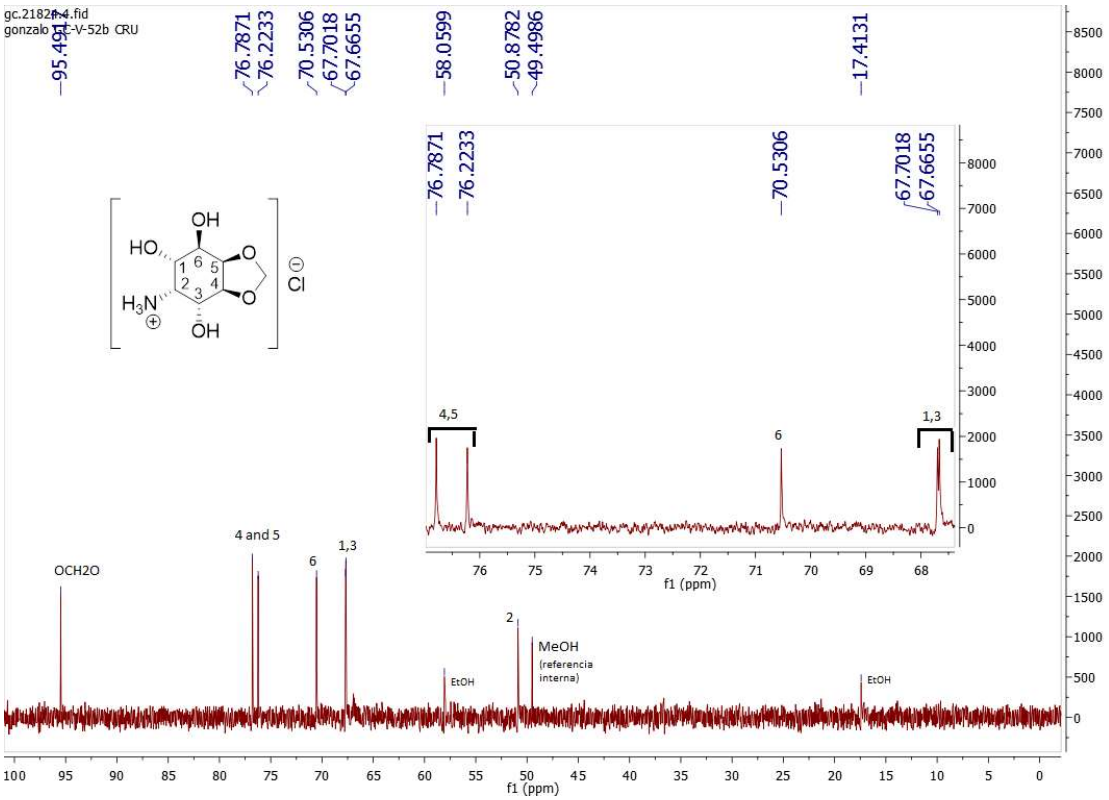


Figura VIII.50. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **29**·HCl.*

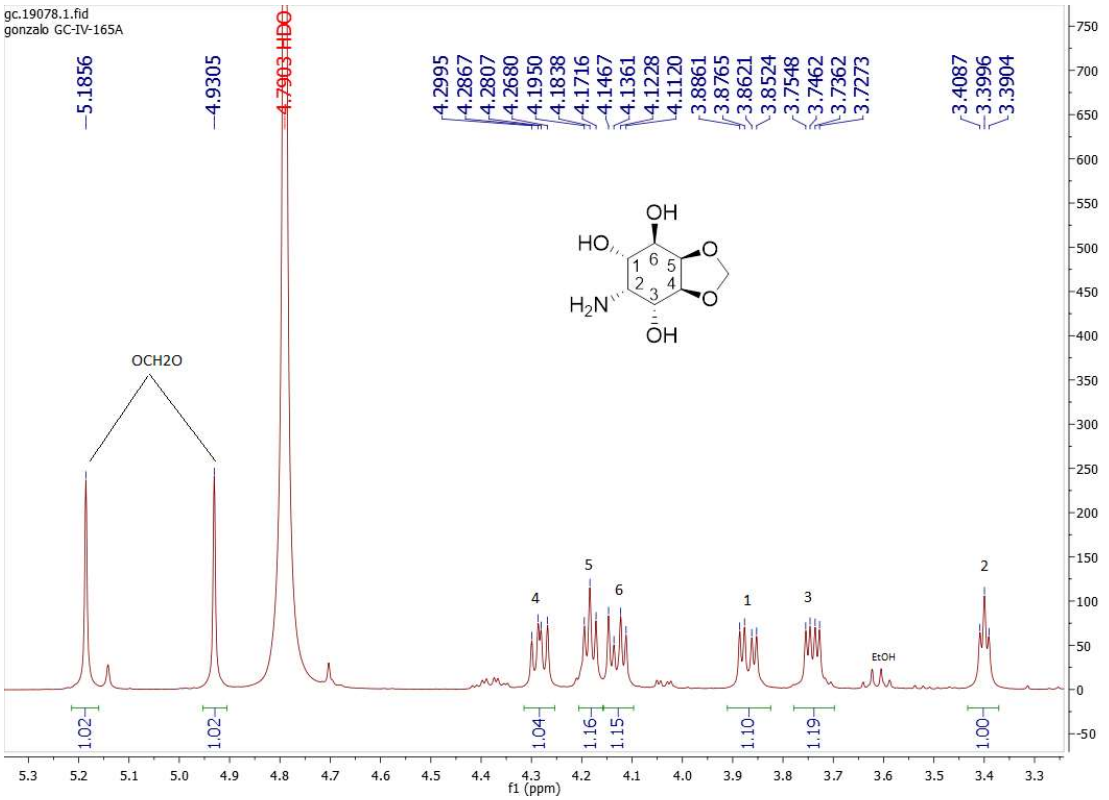


Figura VIII.51. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **29** (base libre).*

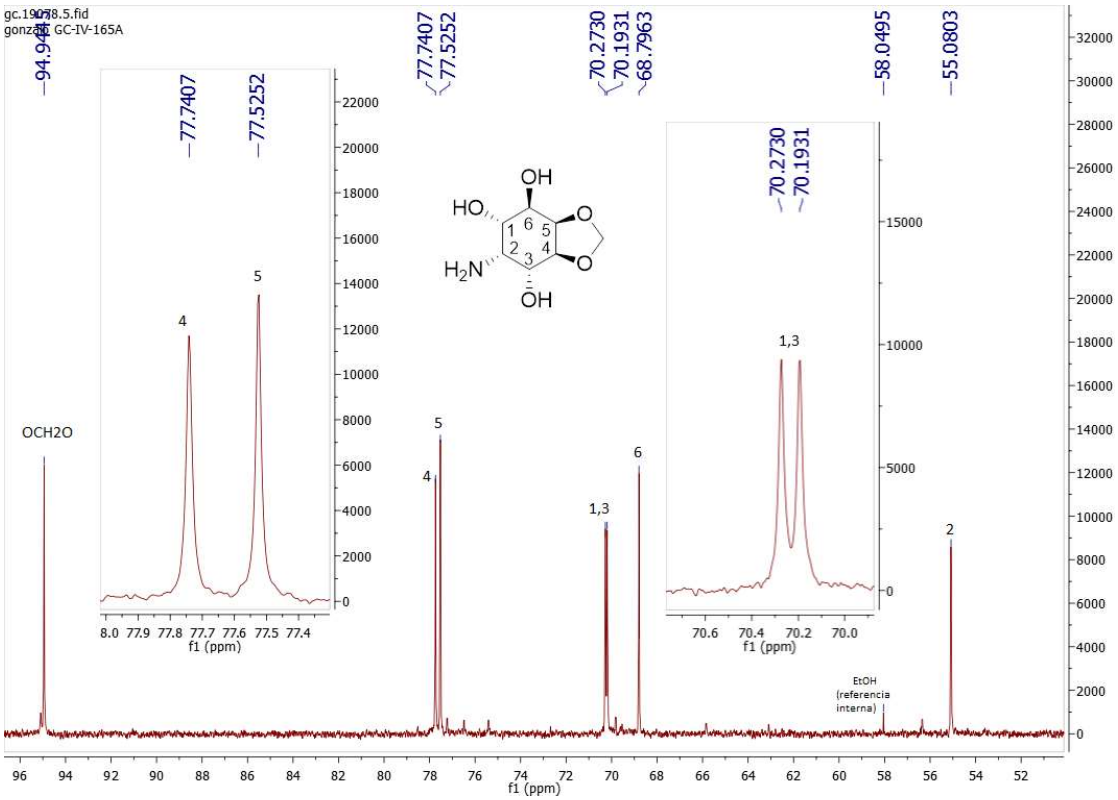


Figura VIII.52. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **29** (base libre).*

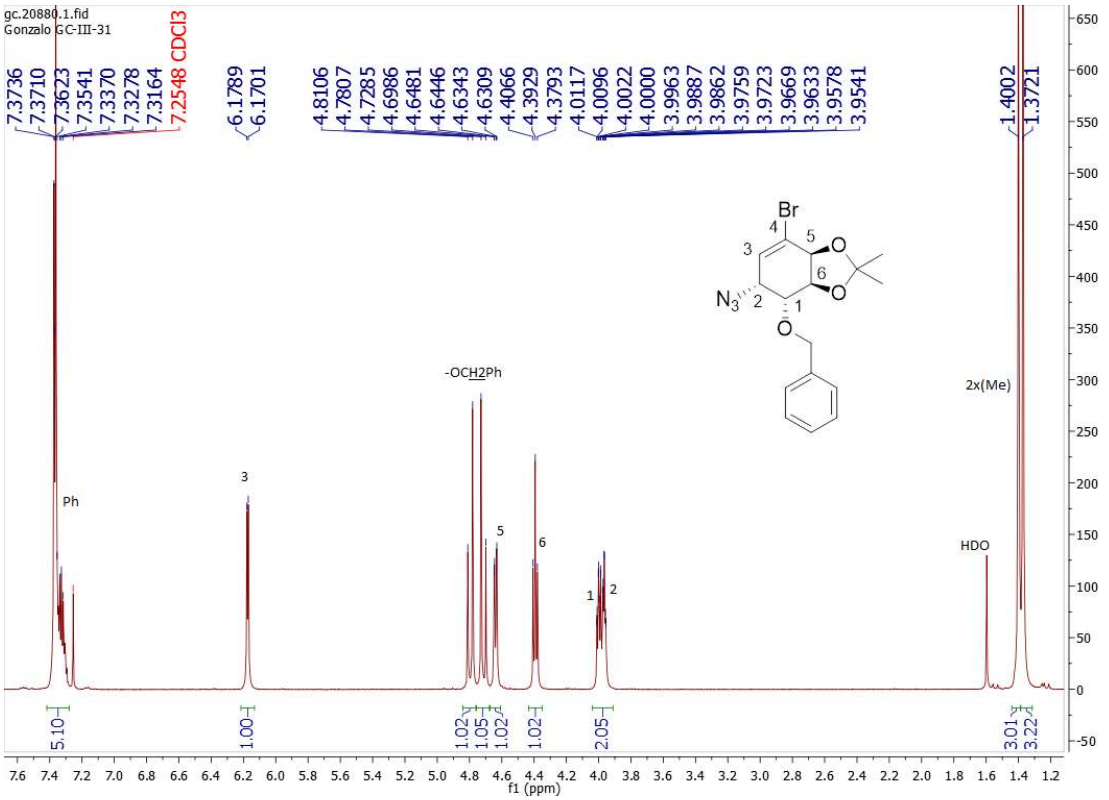


Figura VIII.53. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **33**.*

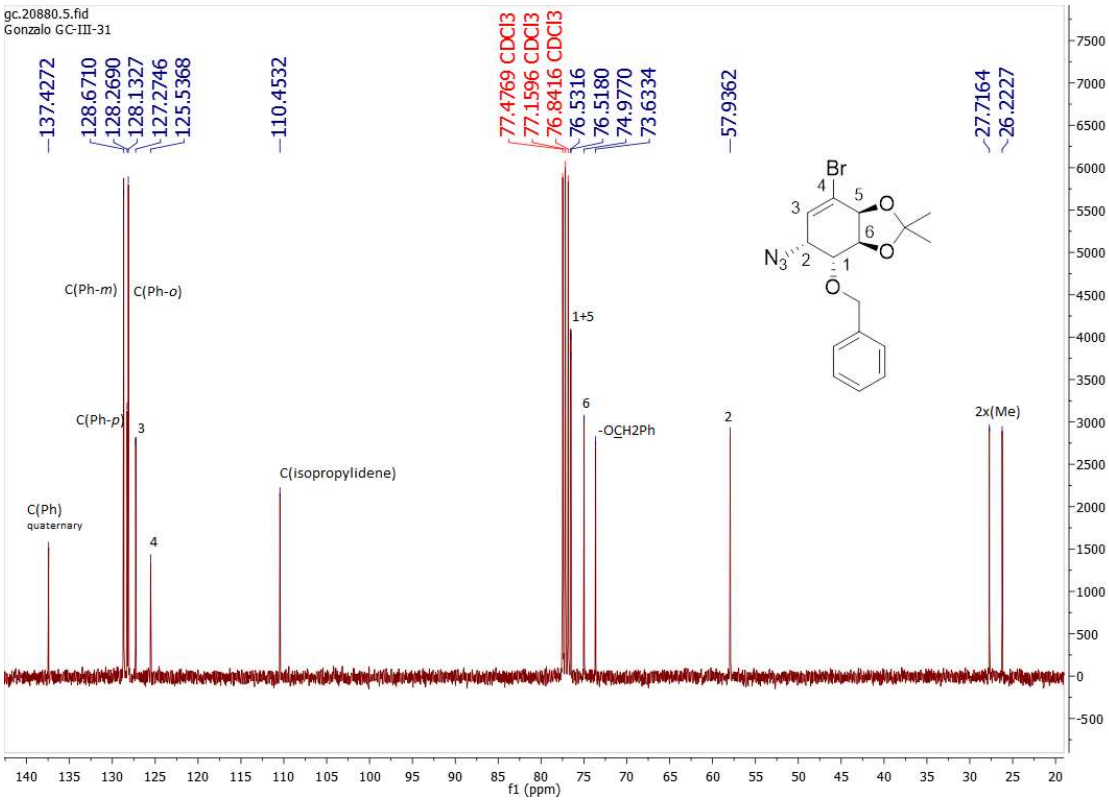


Figura VIII.54. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **33**.*

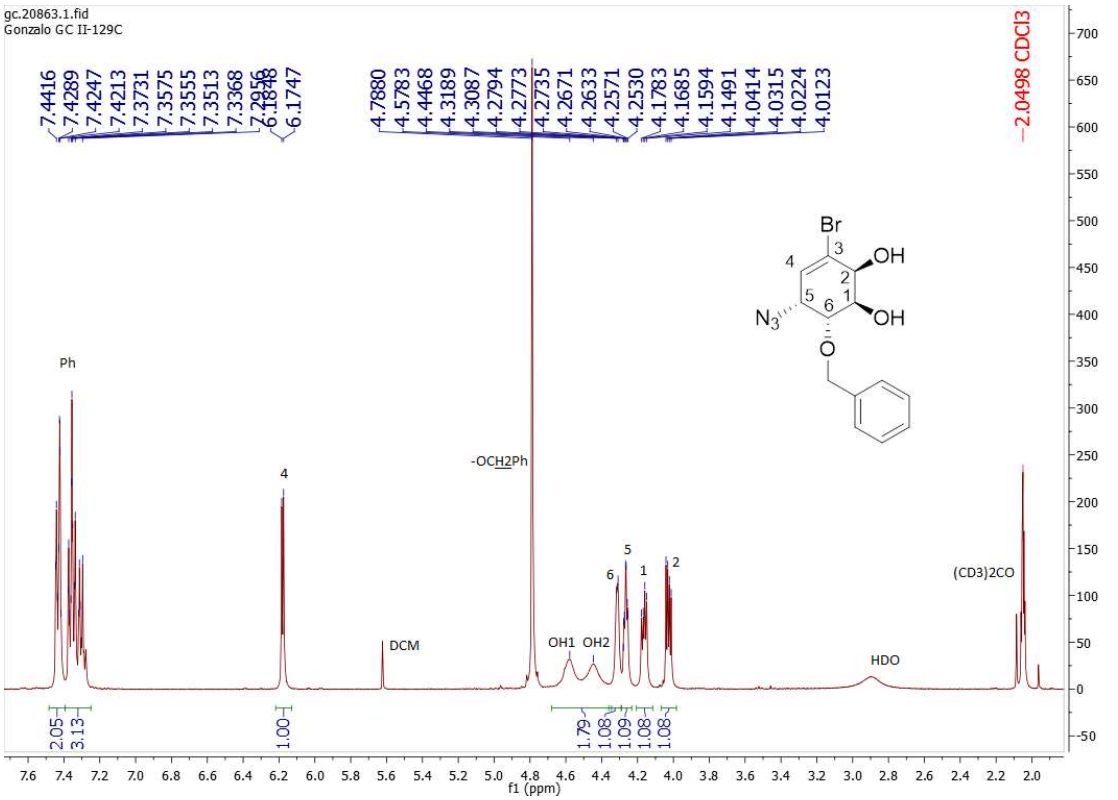


Figura VIII.55. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **34**.*

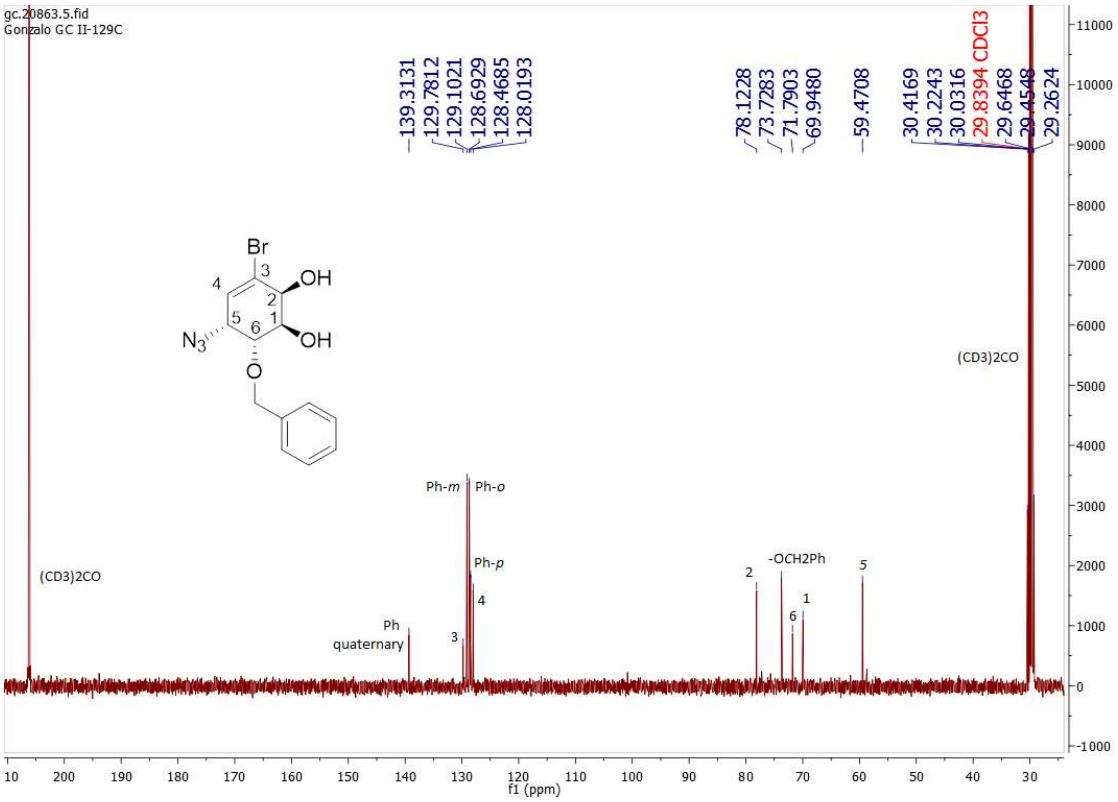


Figura VIII.56. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **34**.*

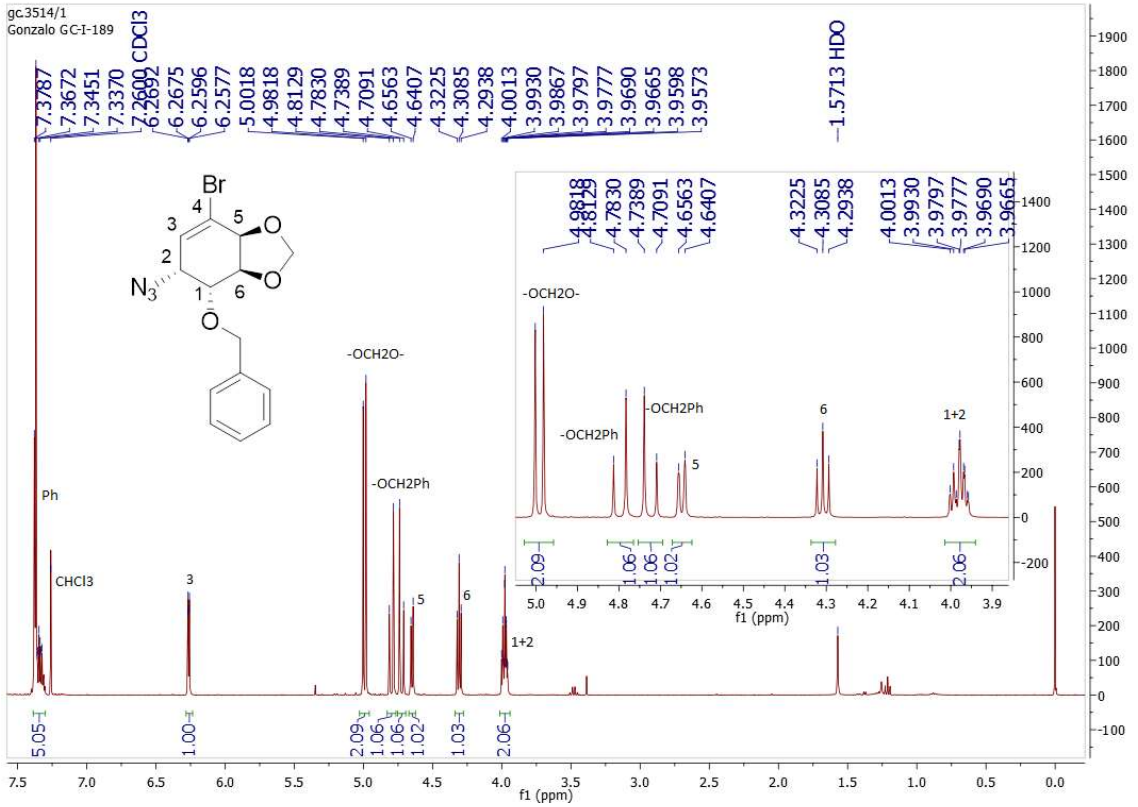


Figura VIII.57. *Espectro de ^{3}H RMN de compuesto **35**.*

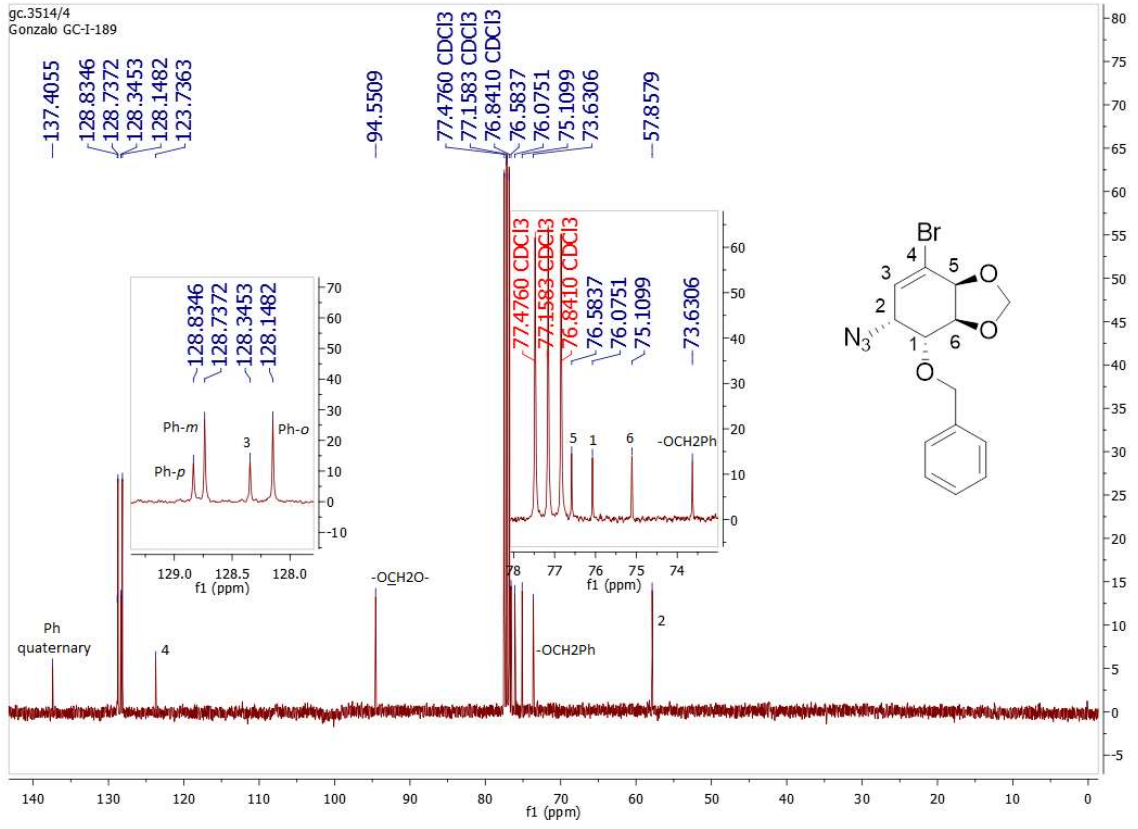


Figura VIII.58. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **35**.*

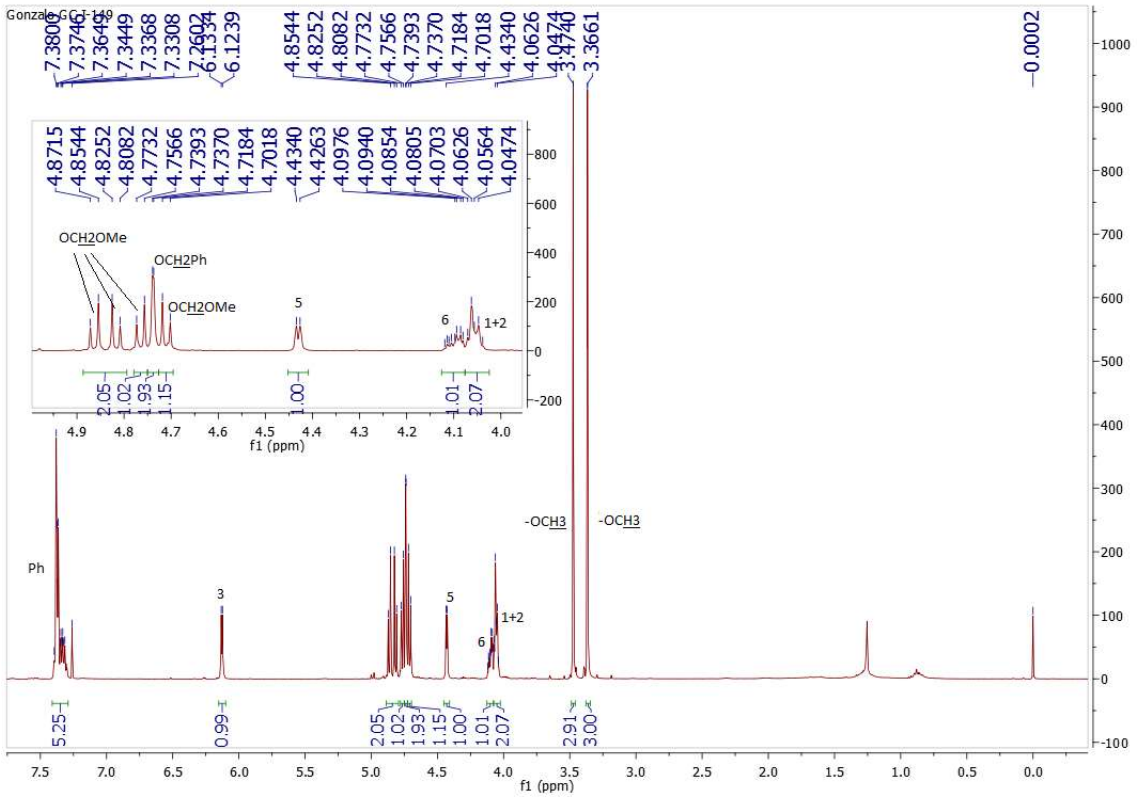


Figura VIII.59. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **36**.*

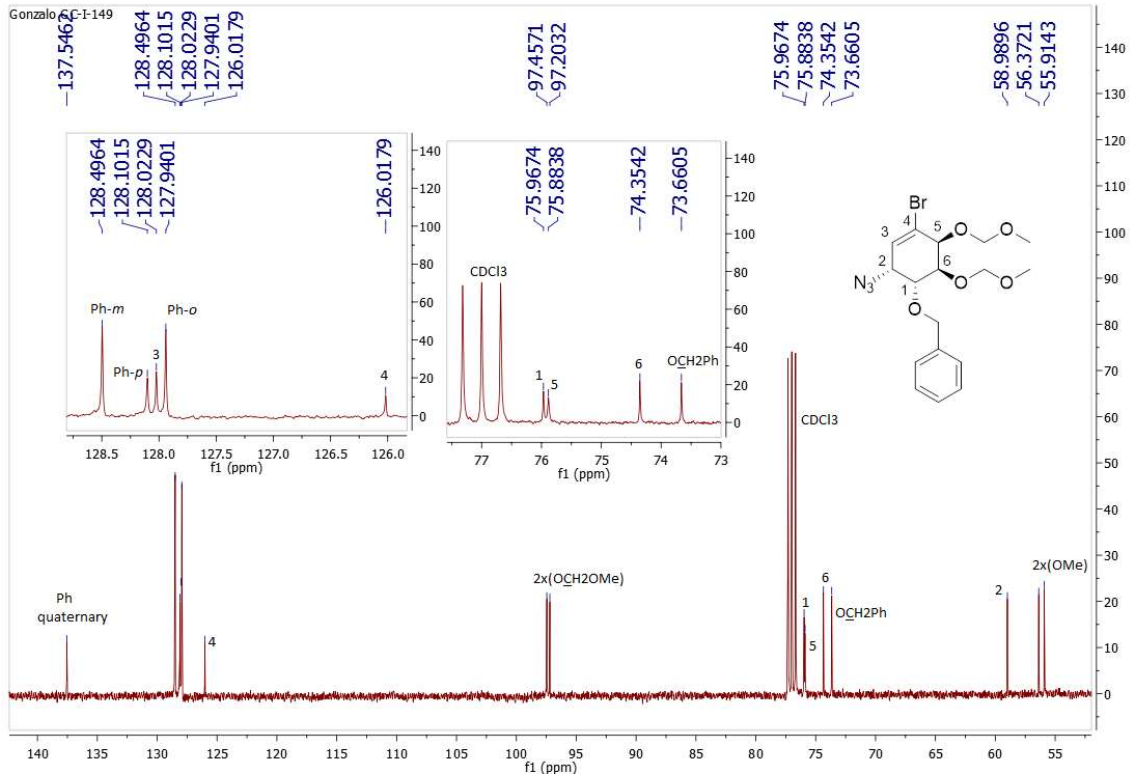


Figura VIII.60. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **36**.*

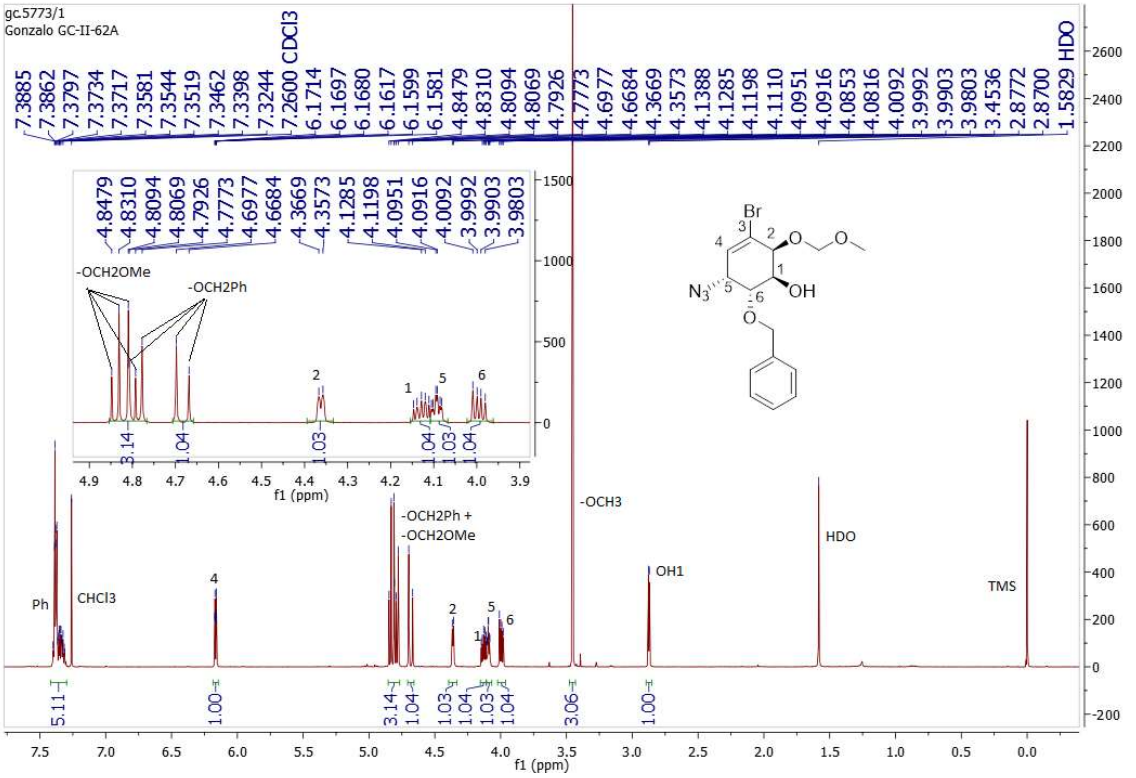


Figura VIII.61. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **37**.*

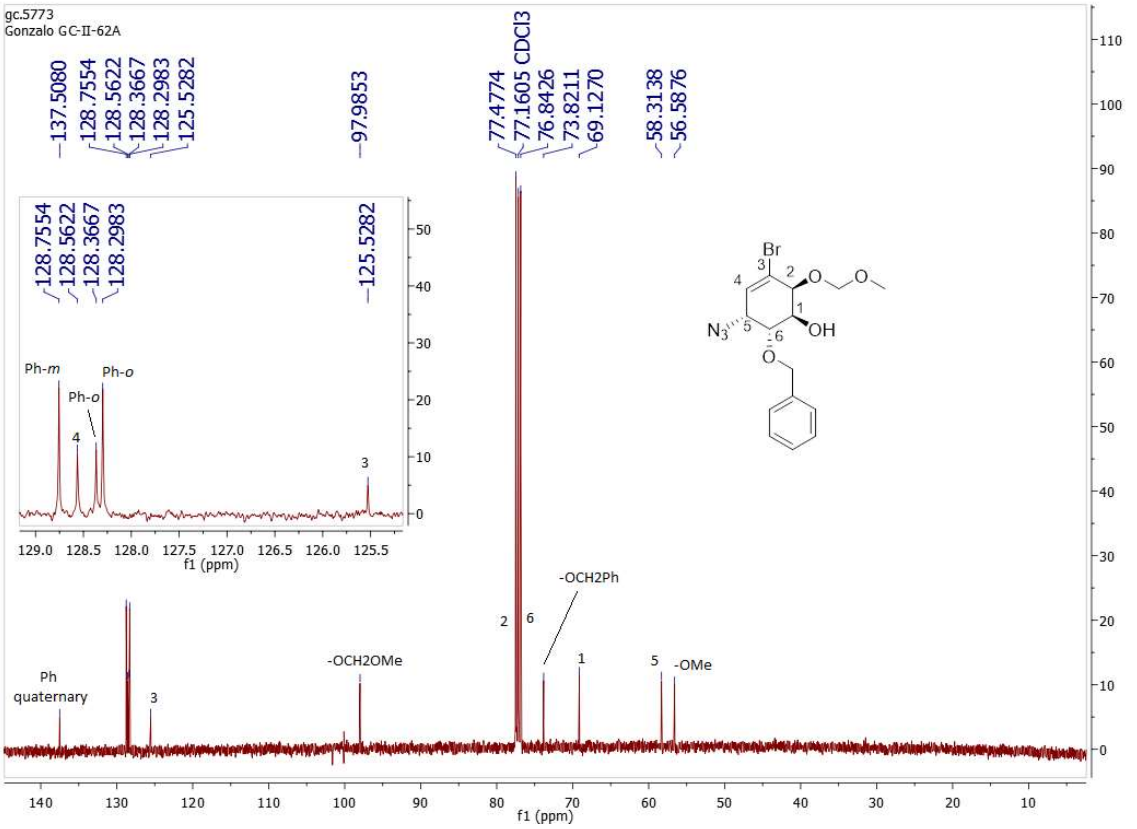


Figura VIII.62. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **37**.*

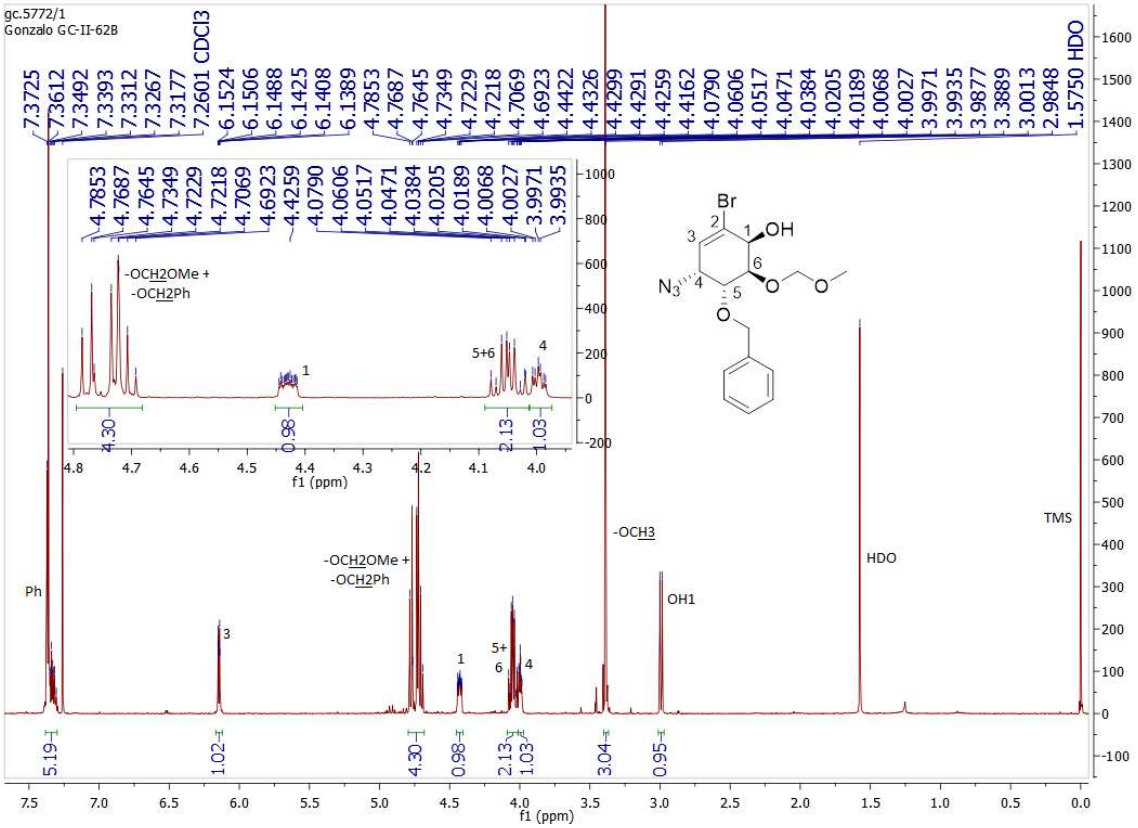


Figura VIII.63. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **38**.*

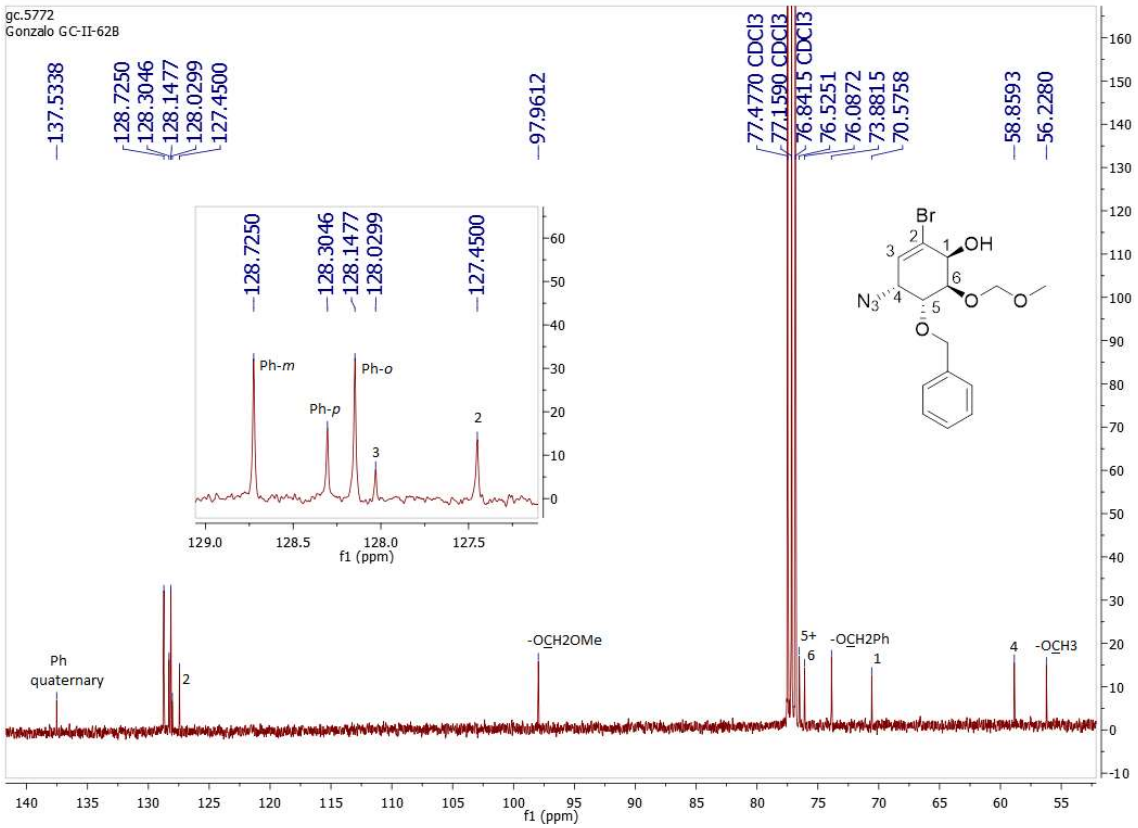


Figura VIII.64. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **38**.*

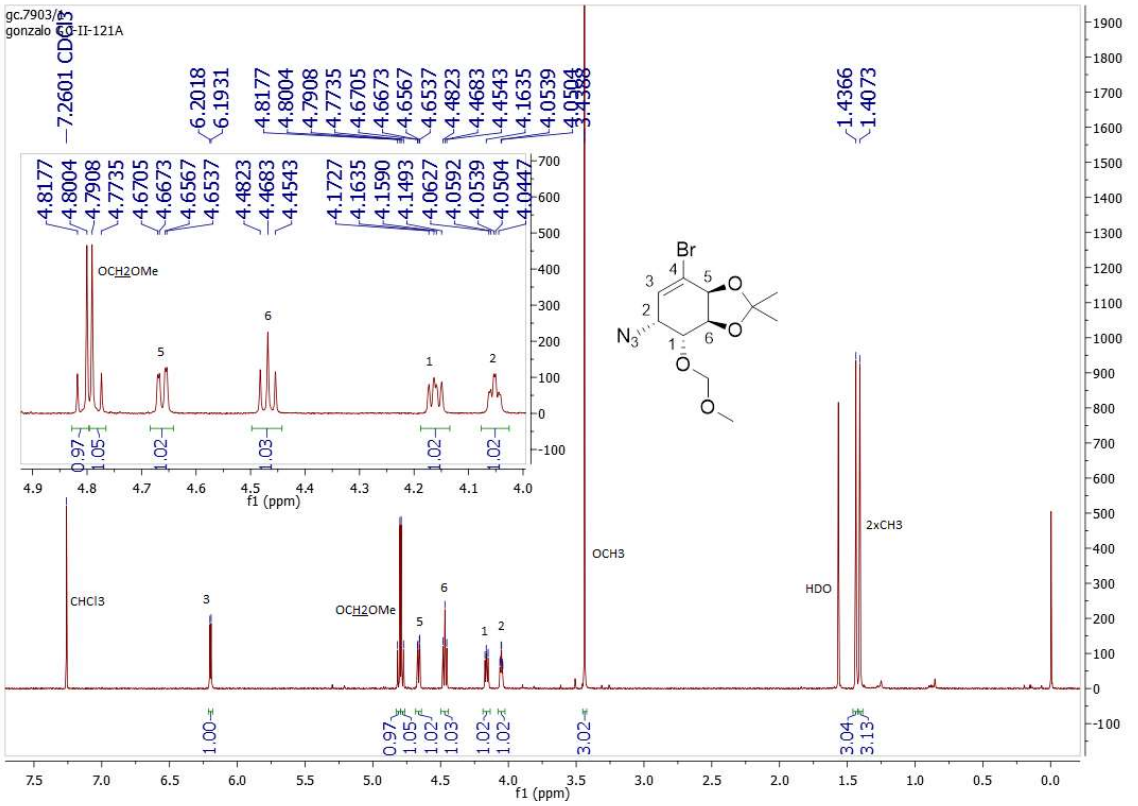


Figura VIII.65. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **42**.*

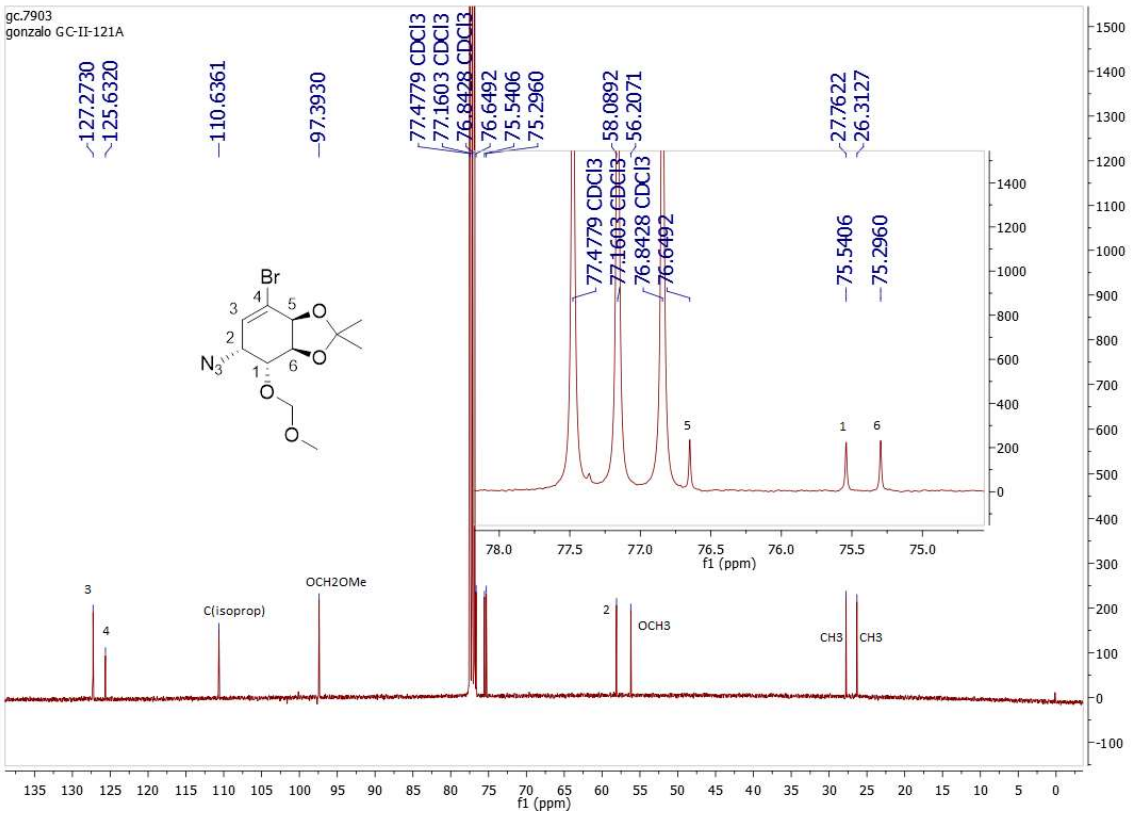


Figura VIII.66. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **42**.*

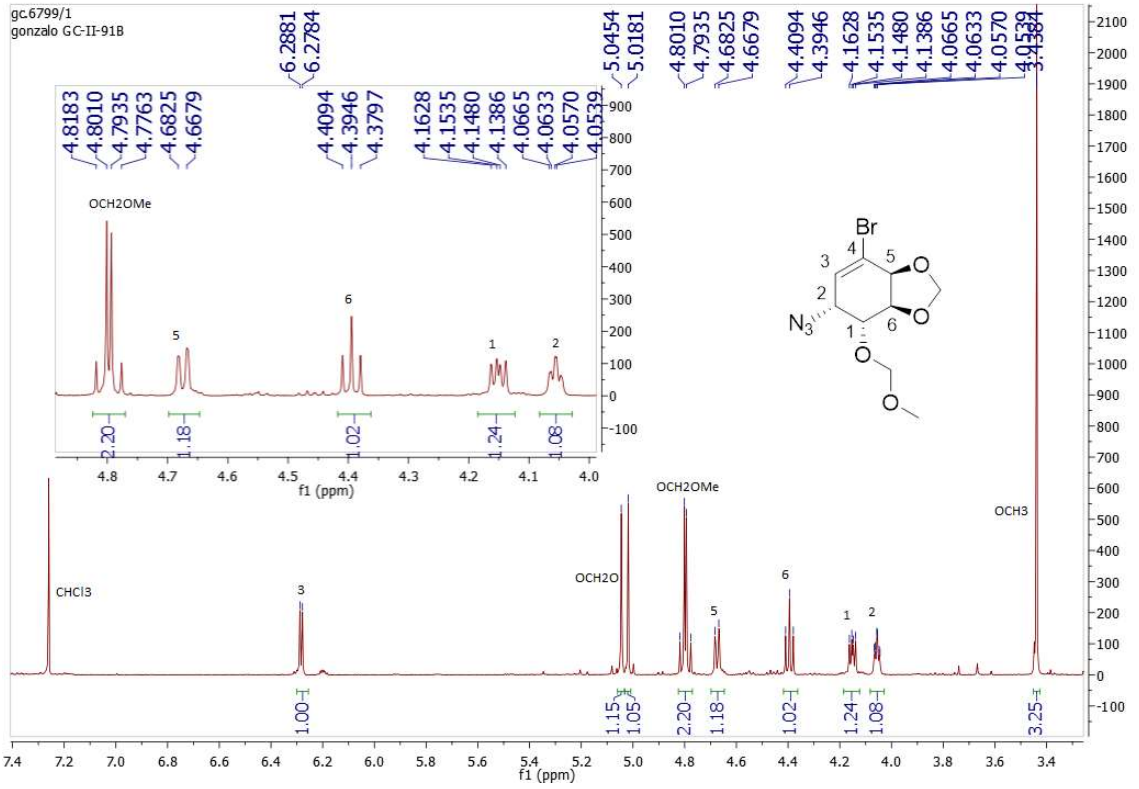


Figura VIII.67. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **43**.*

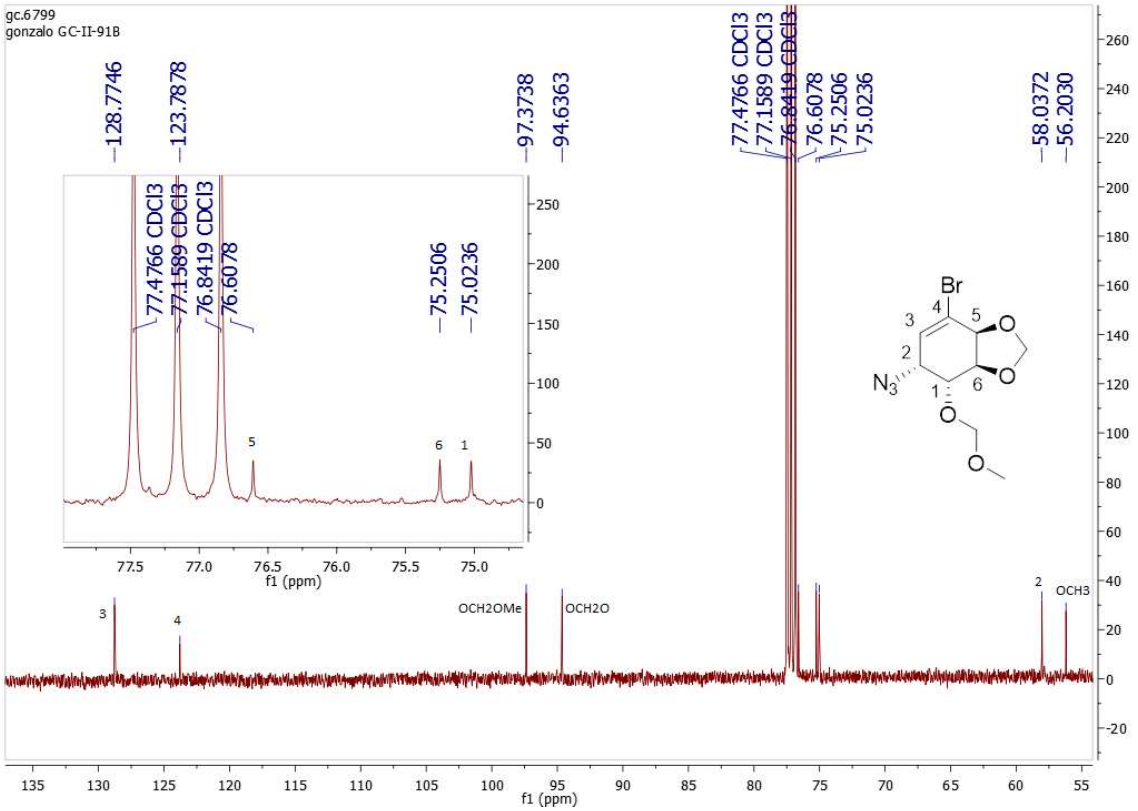


Figura VIII.68. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **43**.*

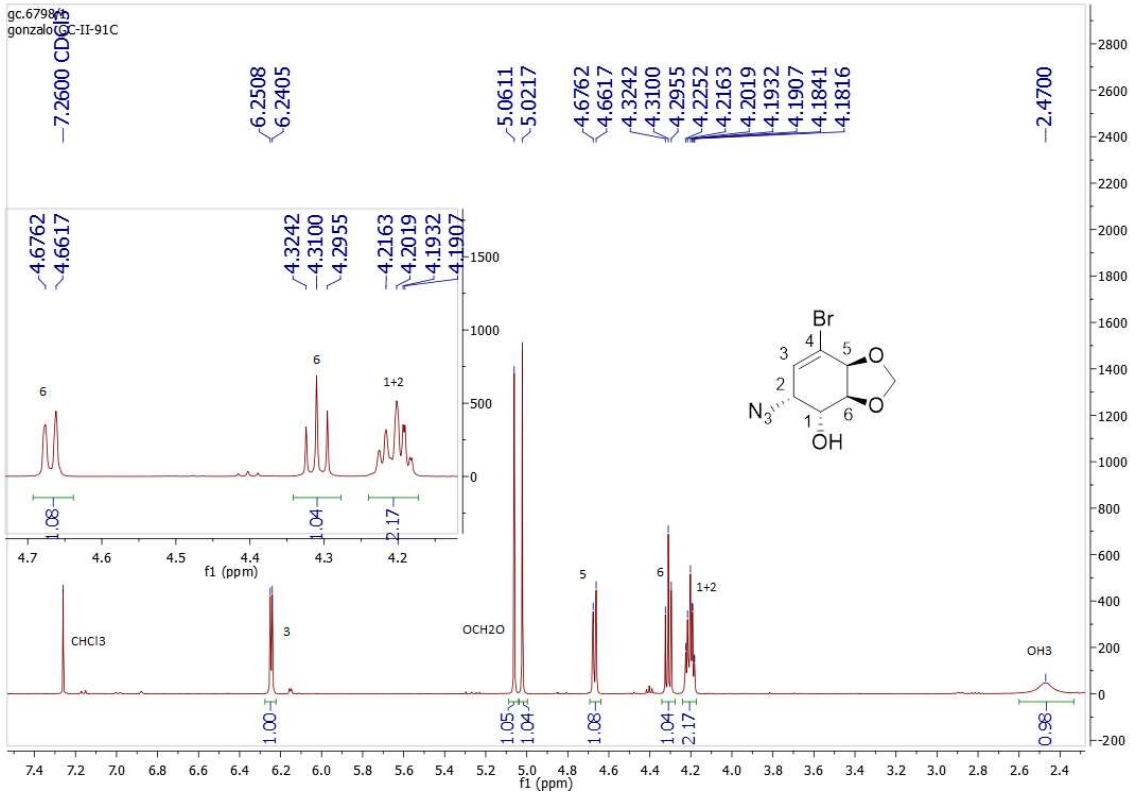


Figura VIII.69. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **44**.*

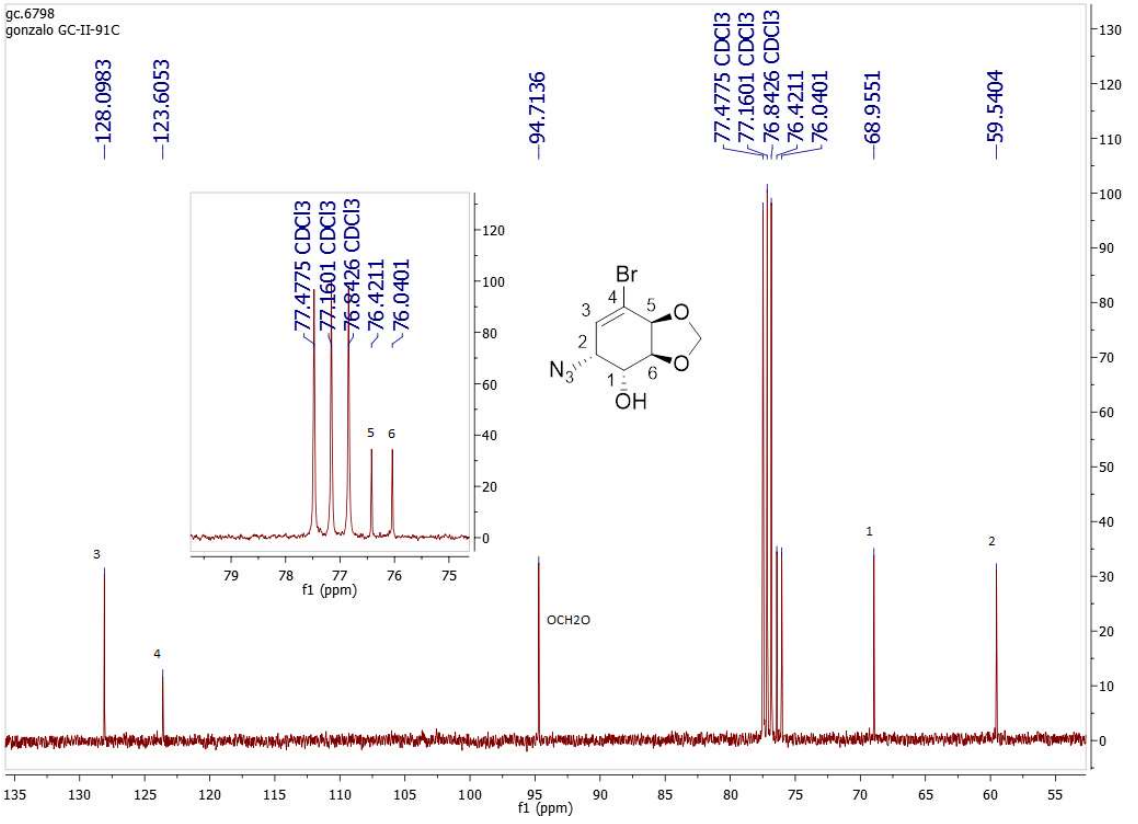


Figura VIII.70. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **44**.*

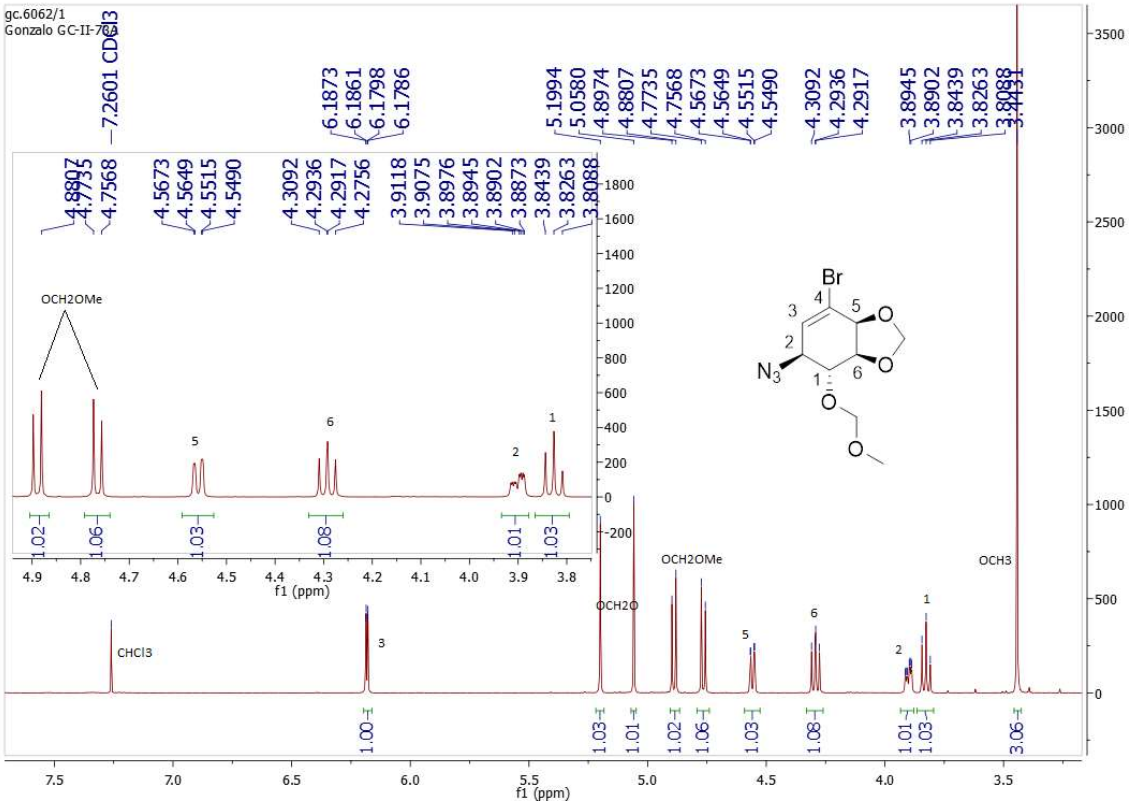


Figura VIII.71. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **46**.*

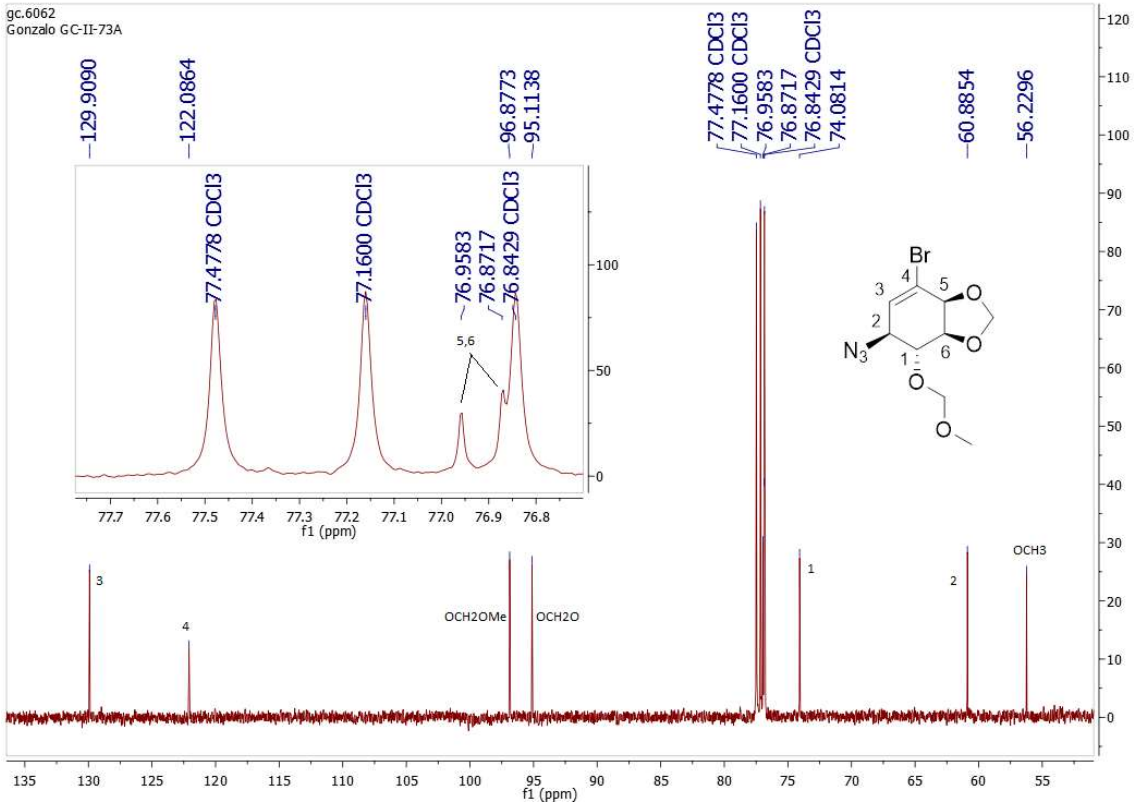


Figura VIII.72. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **46**.*

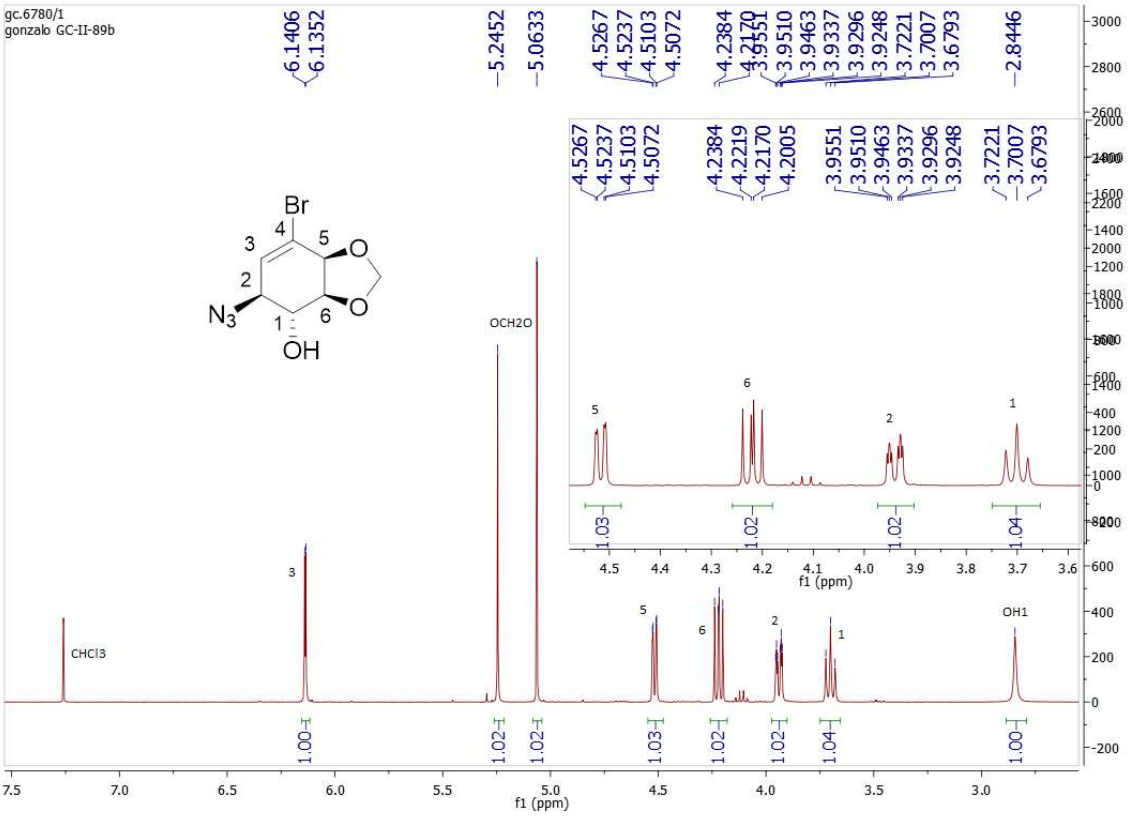


Figura VIII.73. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **47**.*

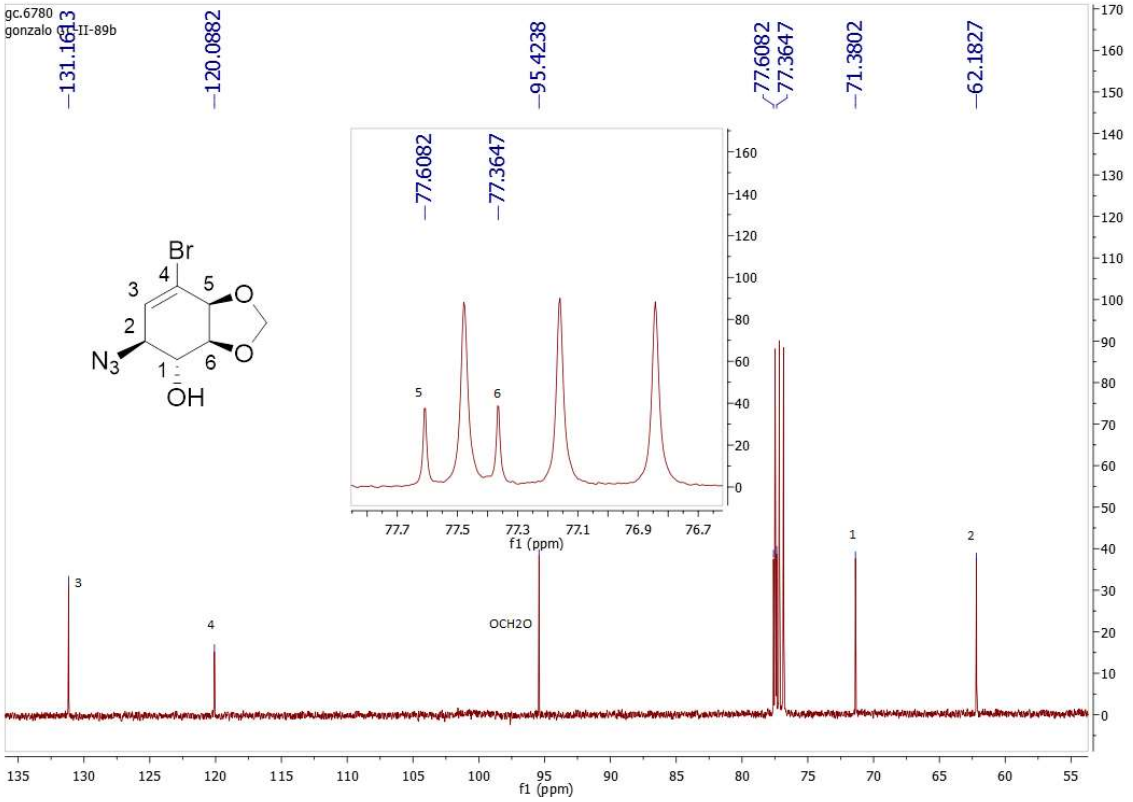


Figura VIII.74. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **47**.*

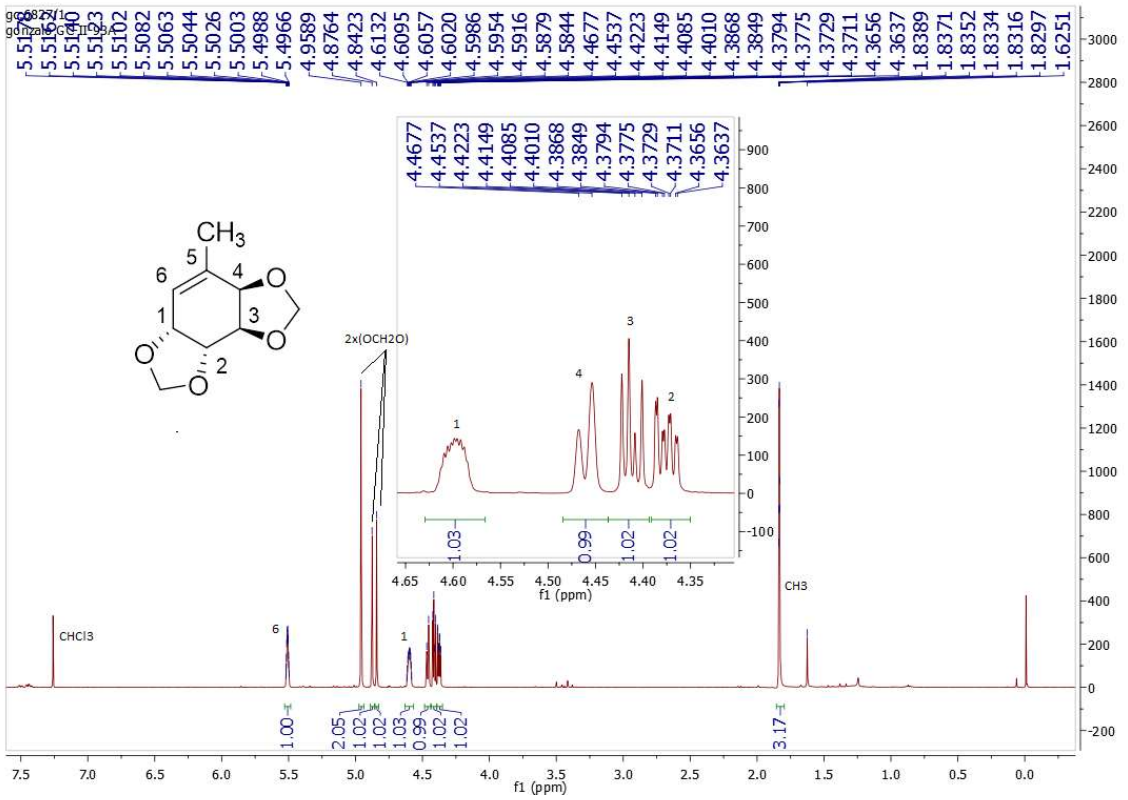


Figura VIII.75. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **49**.*

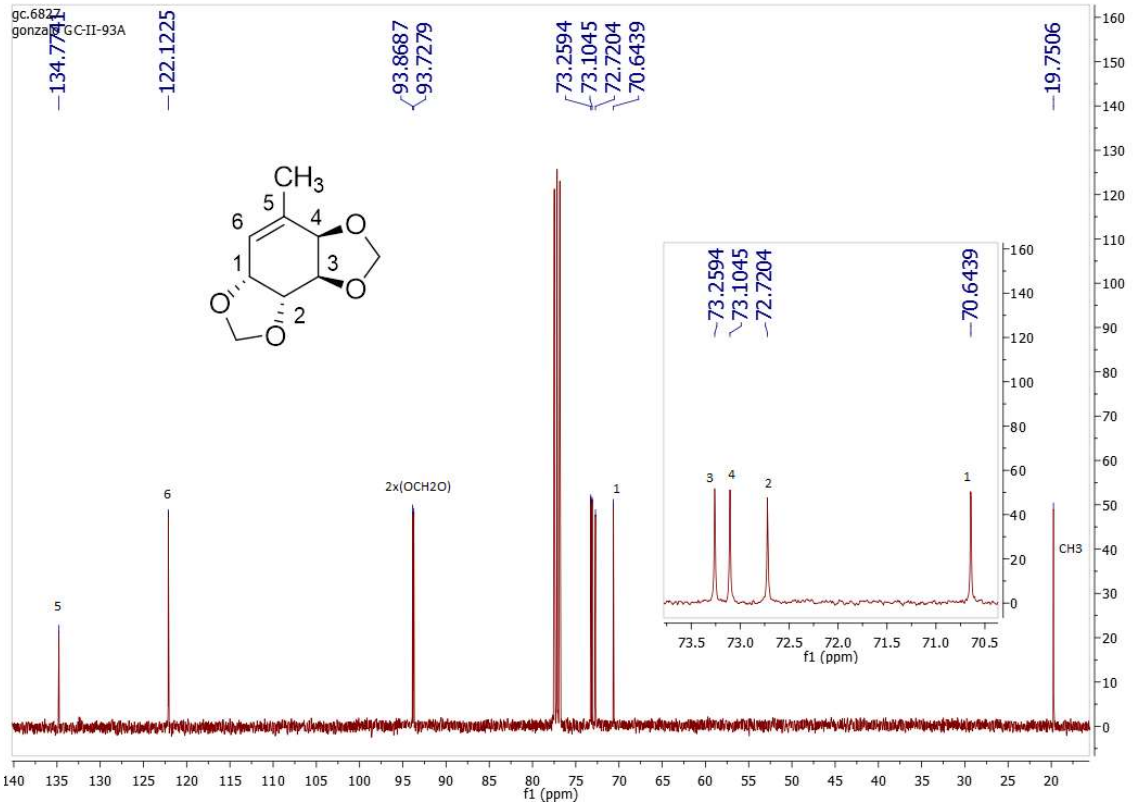


Figura VIII.76. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **49**.*

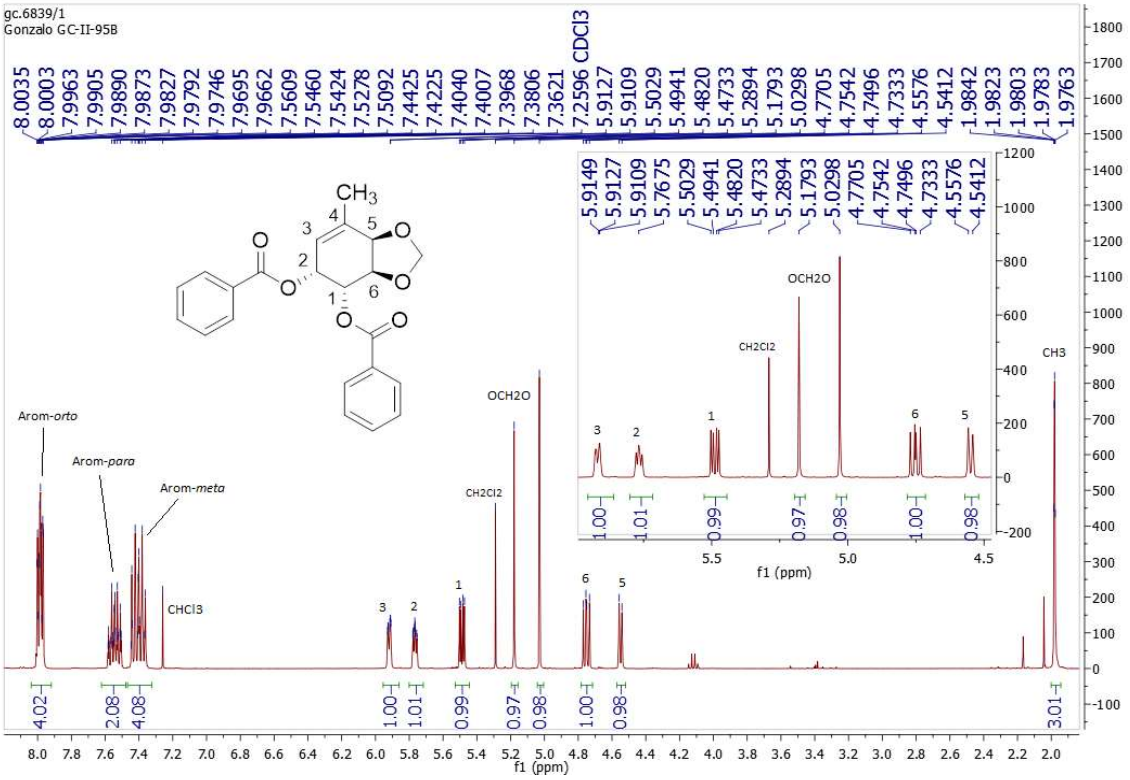


Figura VIII.77. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **51**.*

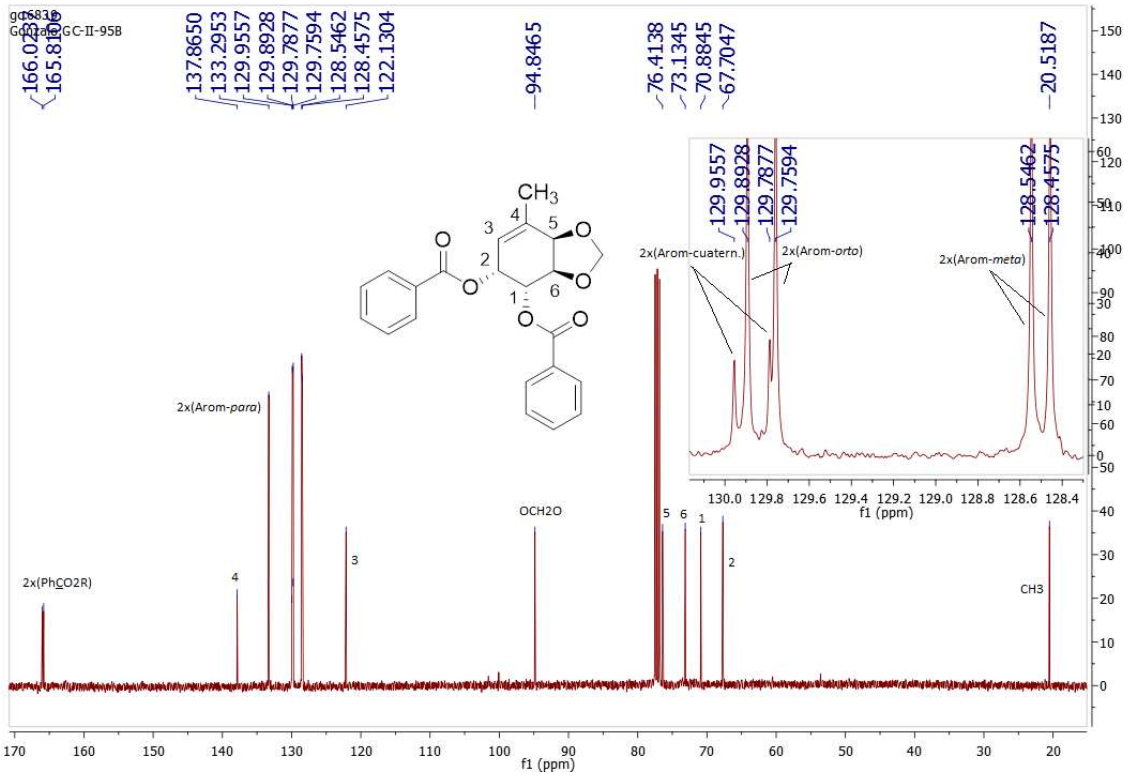


Figura VIII.78. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **51**.*

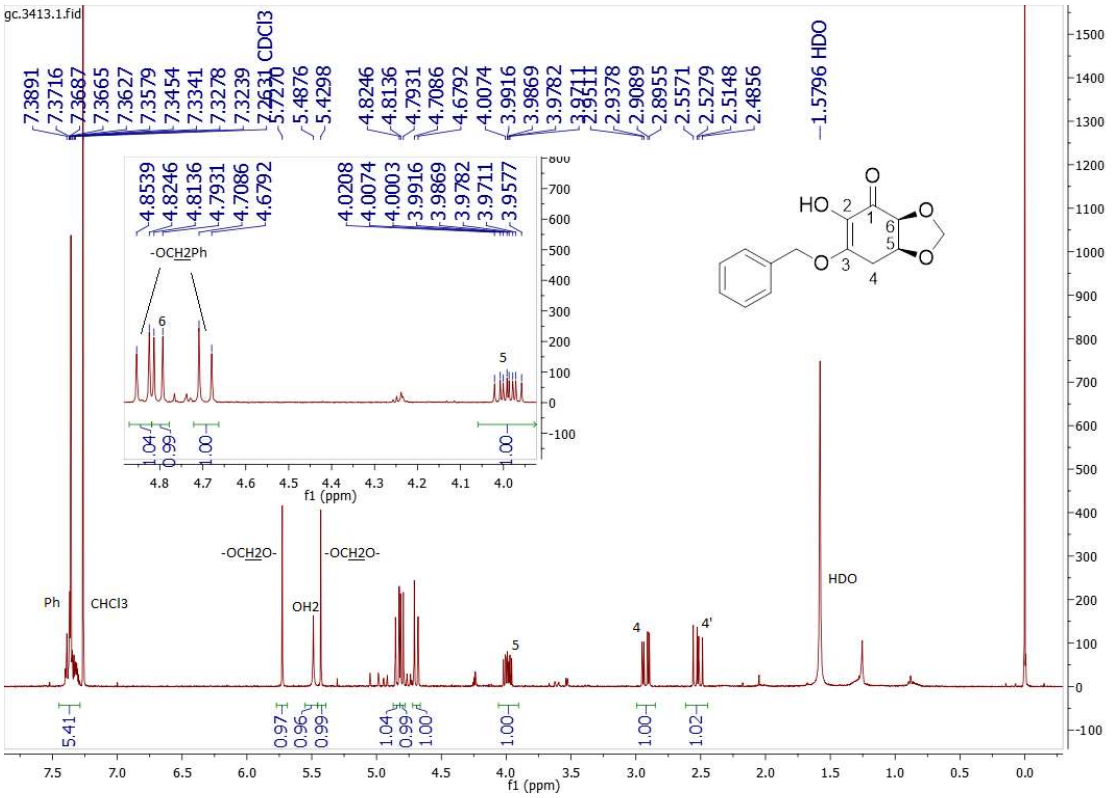


Figura VIII.79. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **53**.*

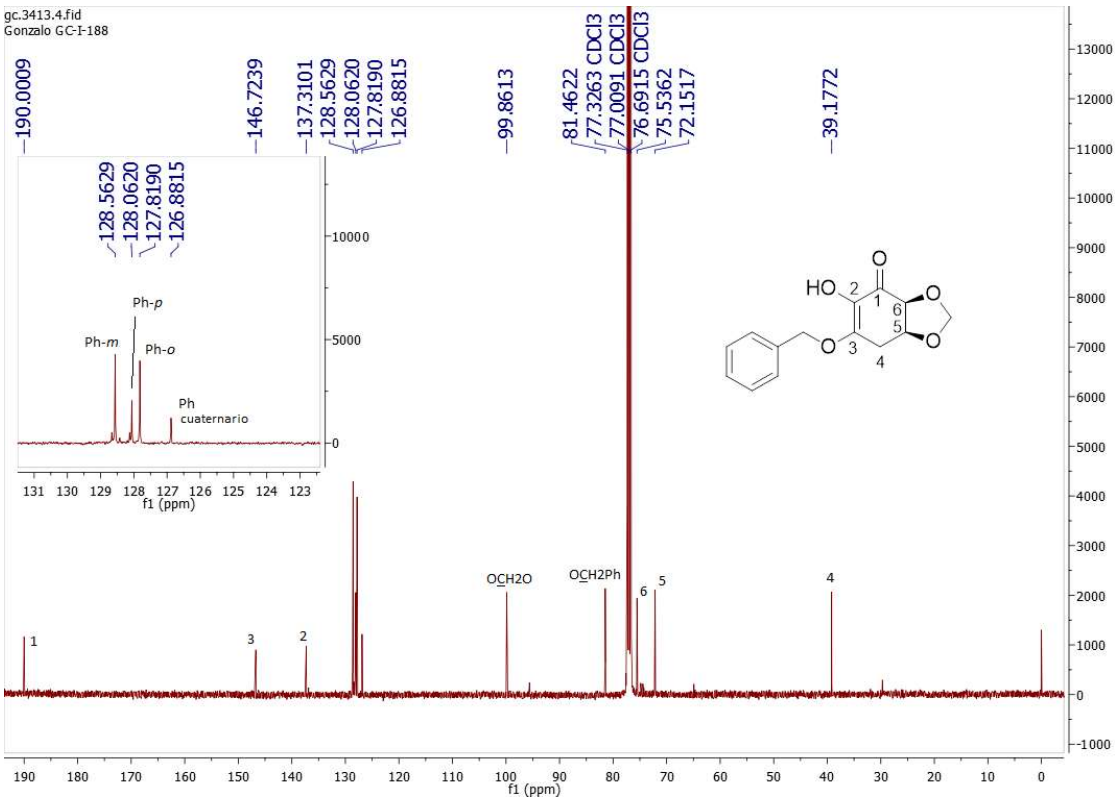


Figura VIII.80. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **53**.*

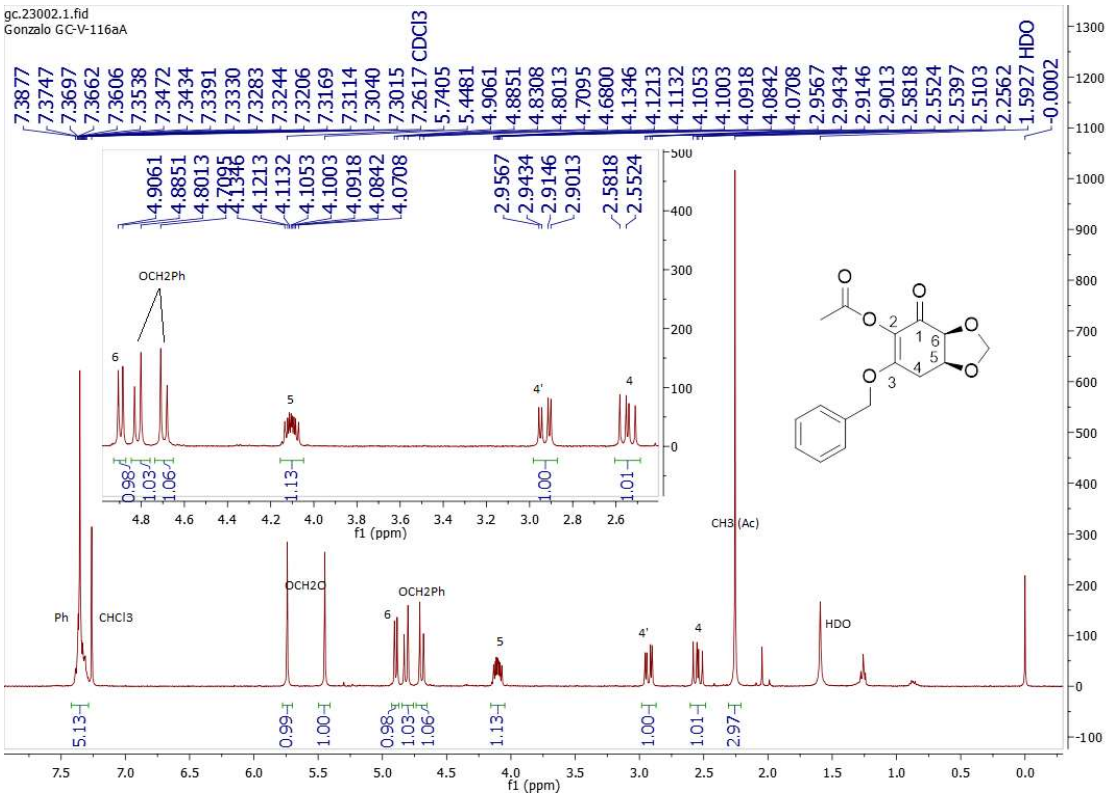


Figura VIII.81. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **54**.*

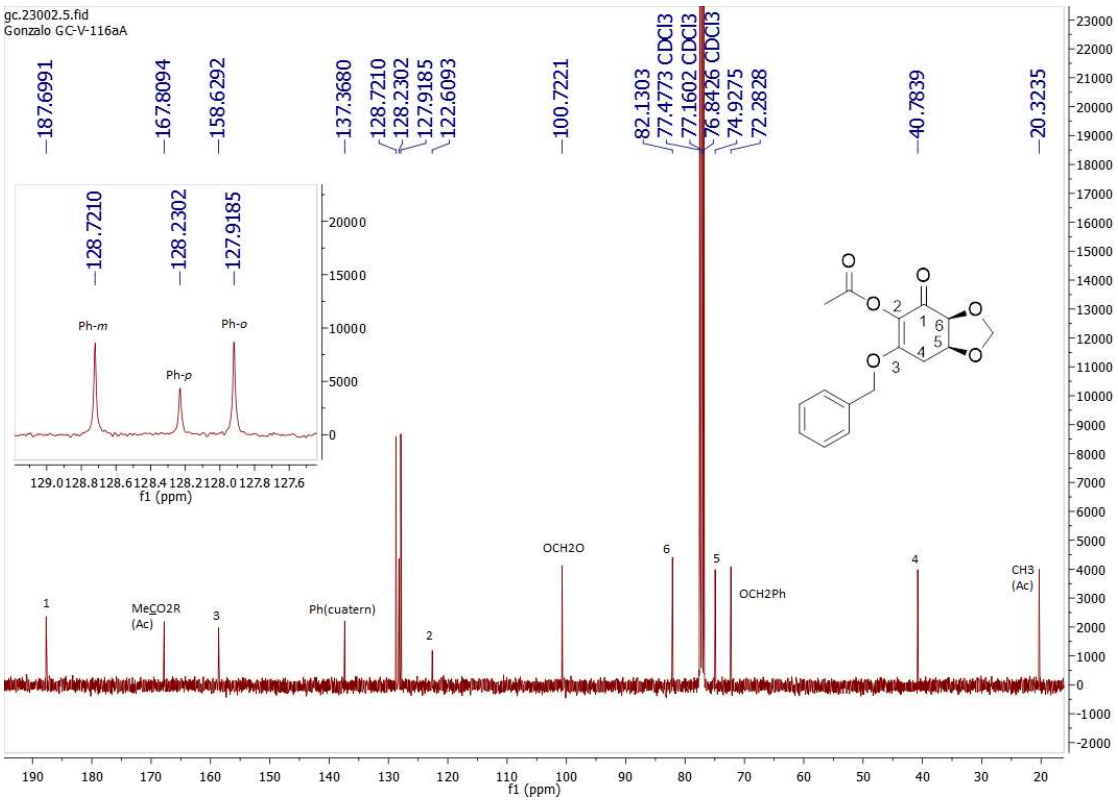


Figura VIII.82. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **54**.*

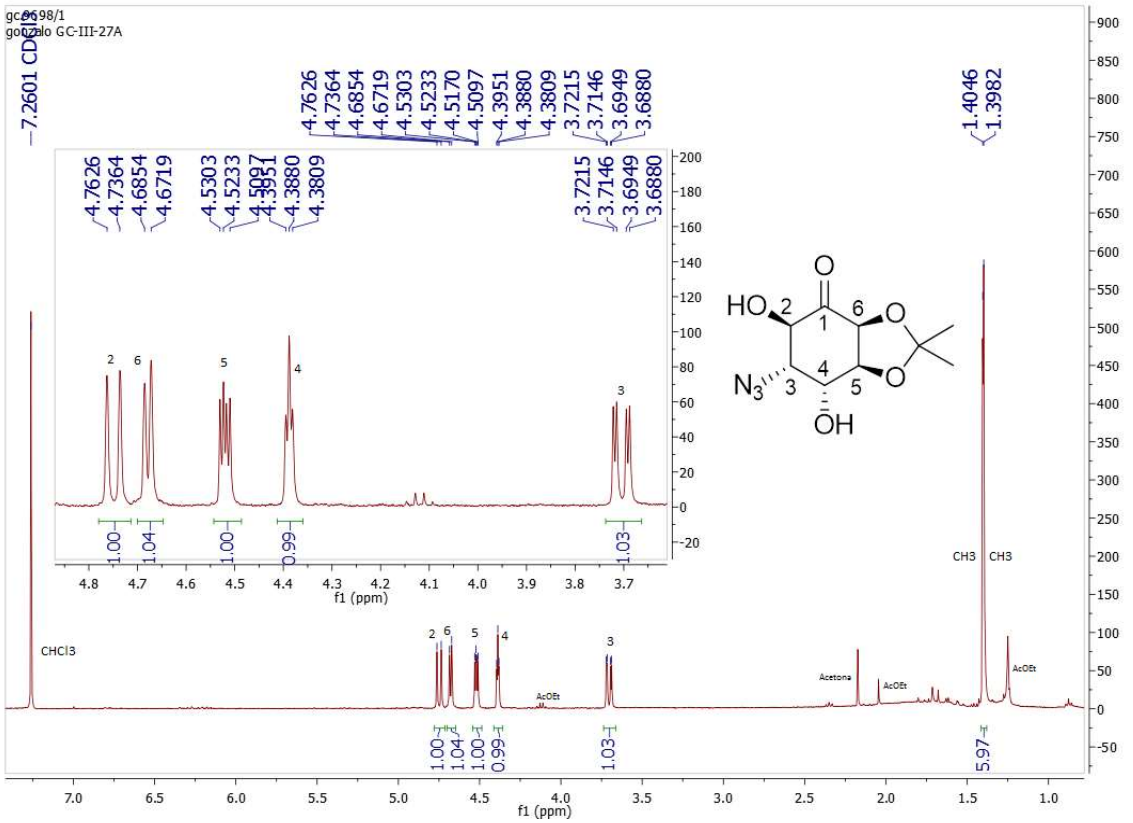


Figura VIII.83. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **56**.*

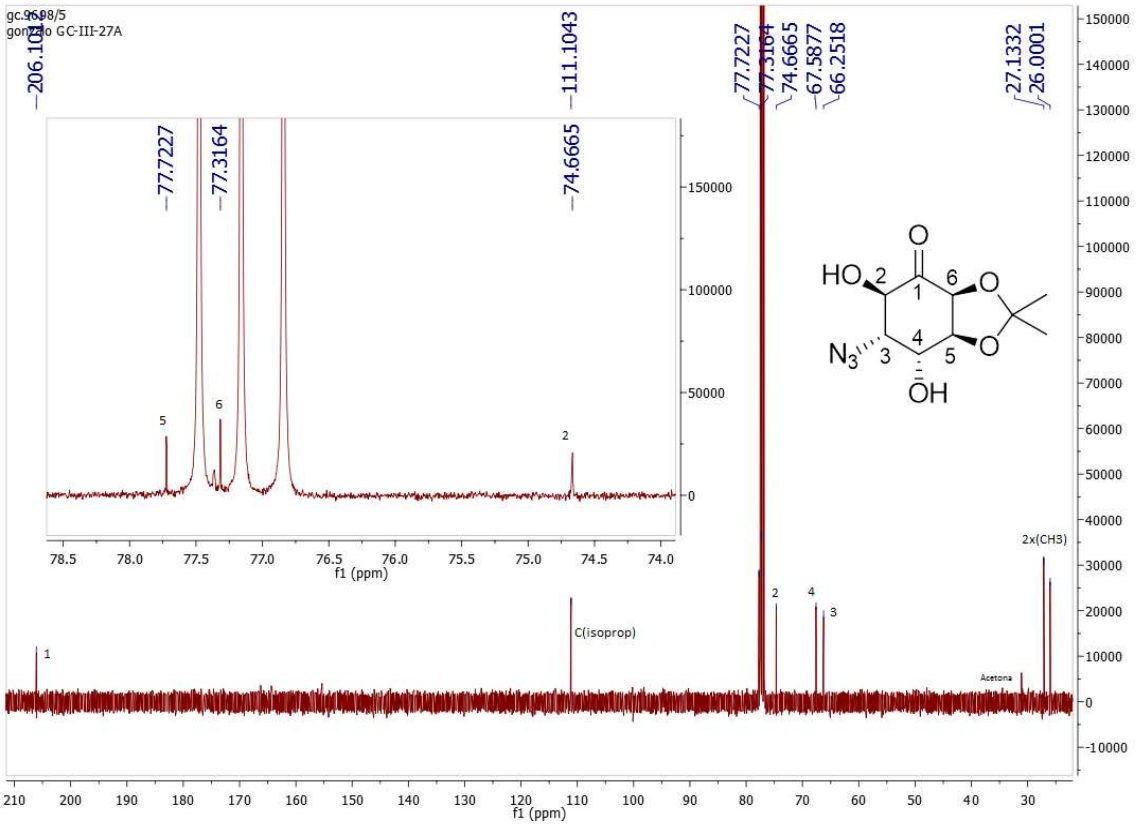


Figura VIII.84. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **56**.*

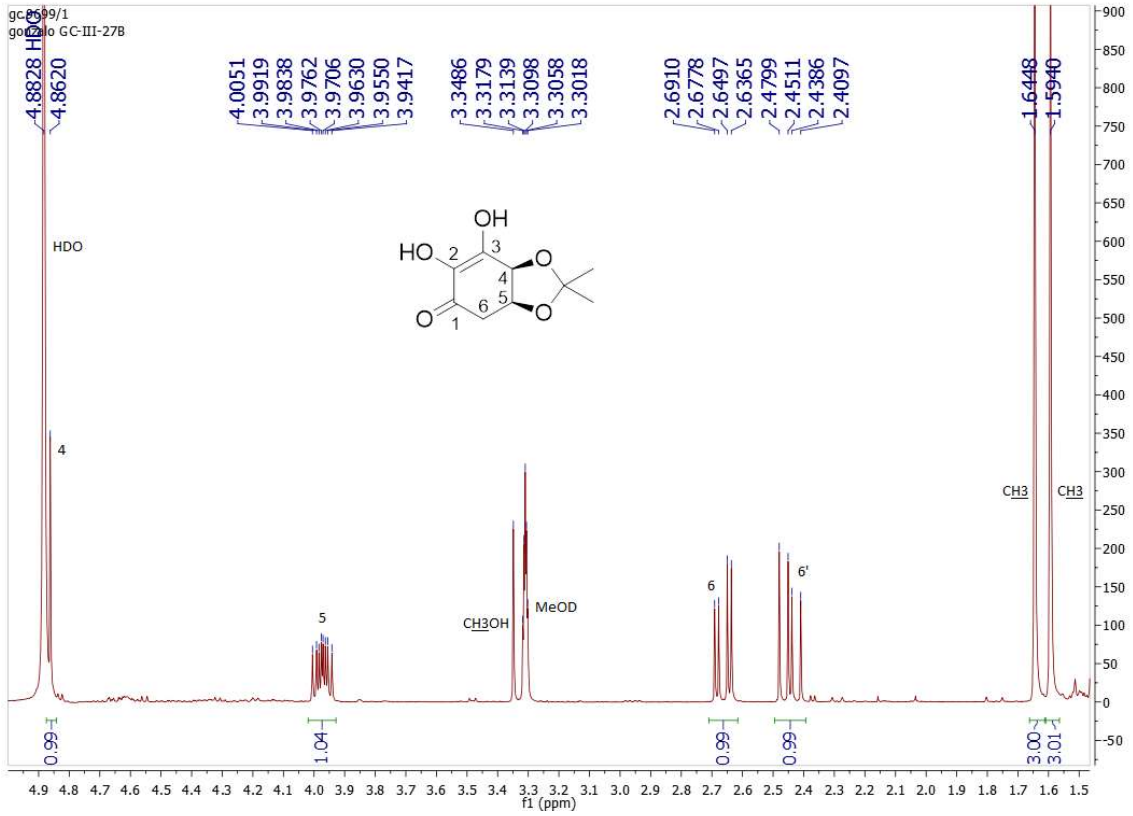


Figura VIII.85. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **57**.*

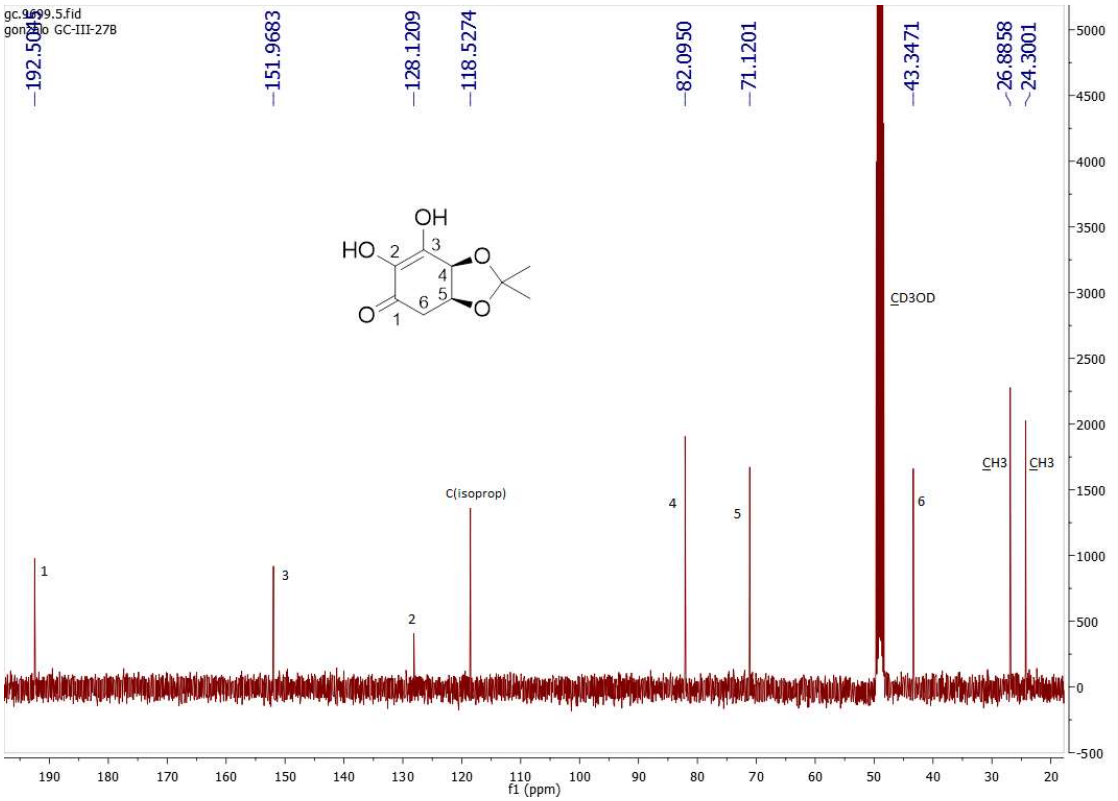


Figura VIII.86. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **57**.*

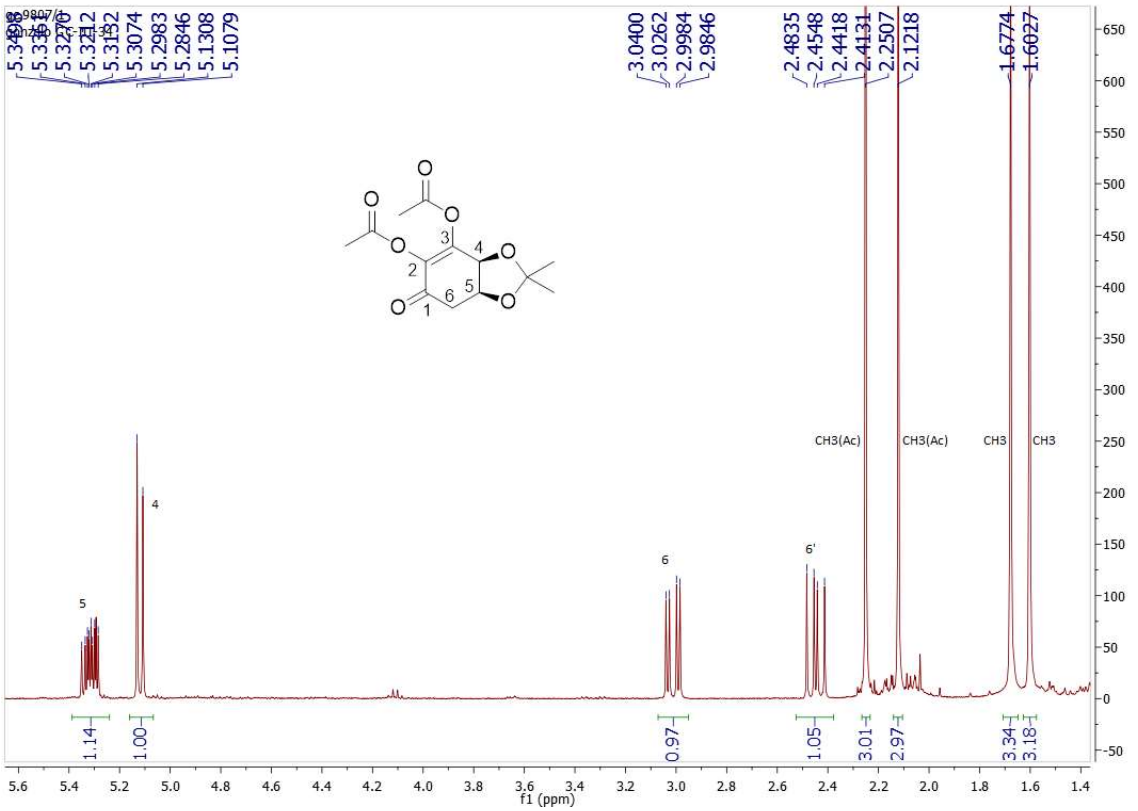


Figura VIII.87. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **58**.*

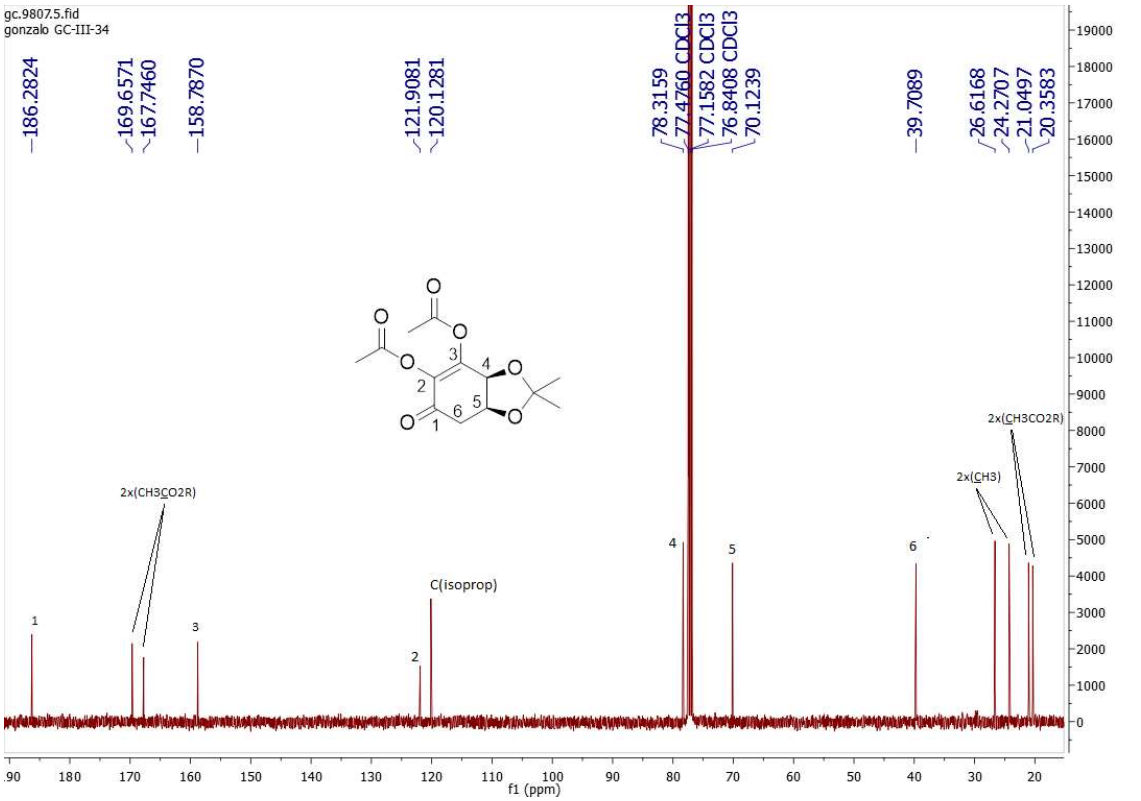


Figura VIII.88. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **58**.*

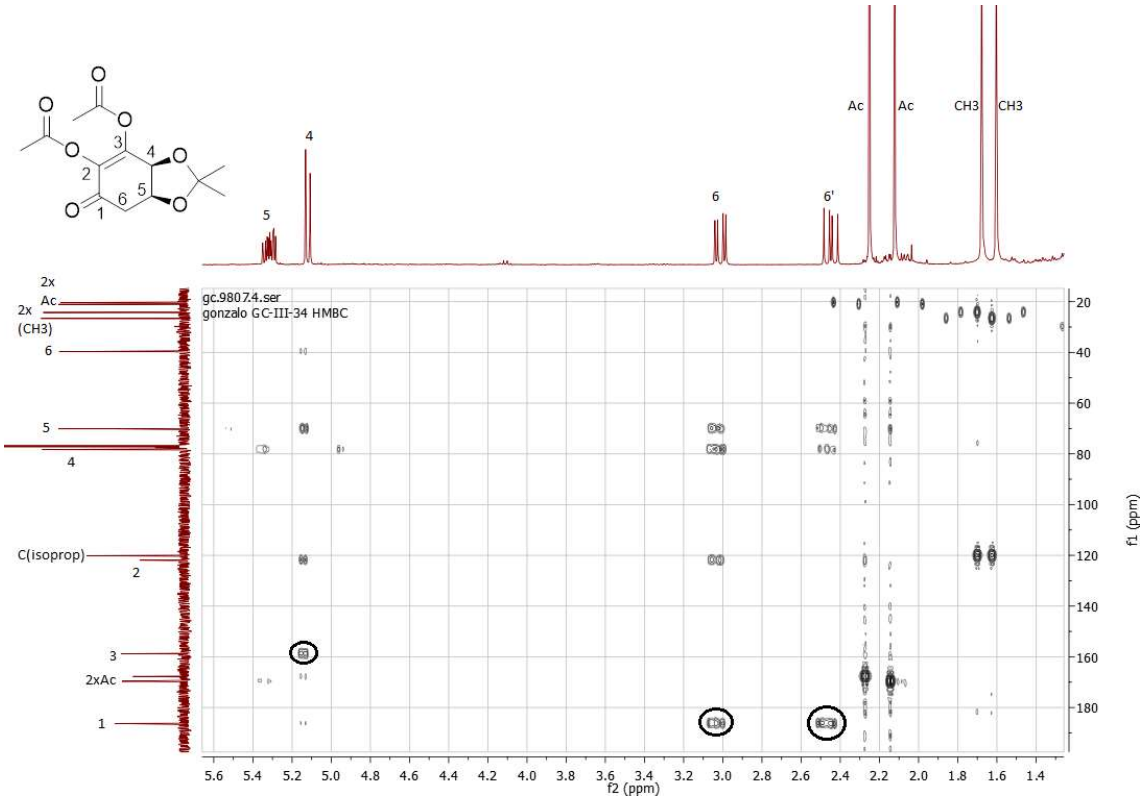


Figura VIII.89. *Experimento de HMBC realizado sobre el **58**.*

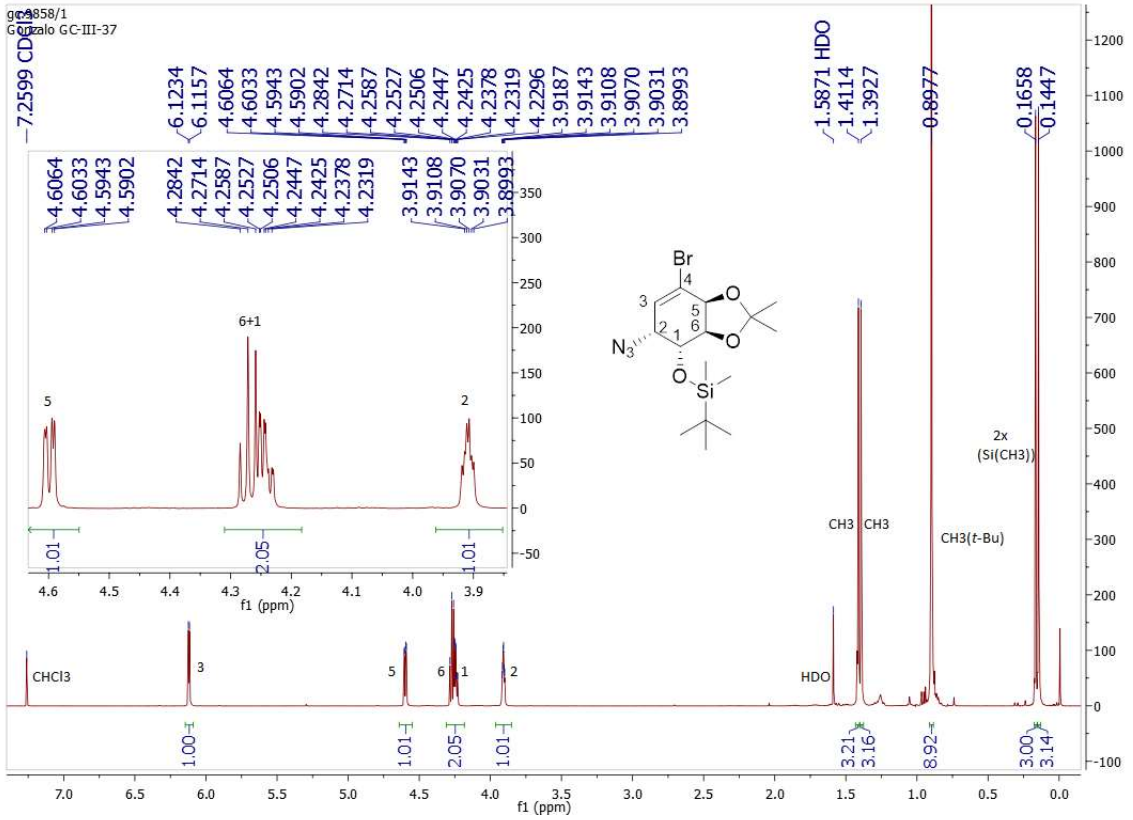


Figura VIII.90. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **59**.*

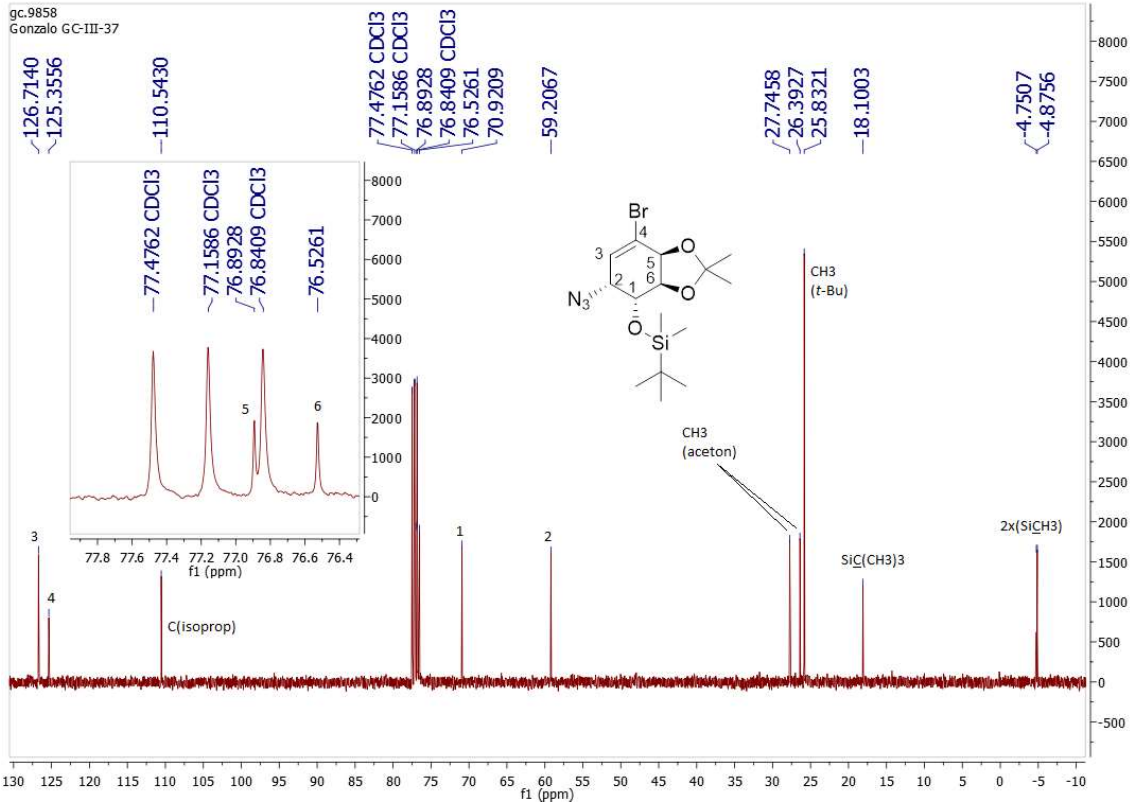


Figura VIII.91. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **59**.*

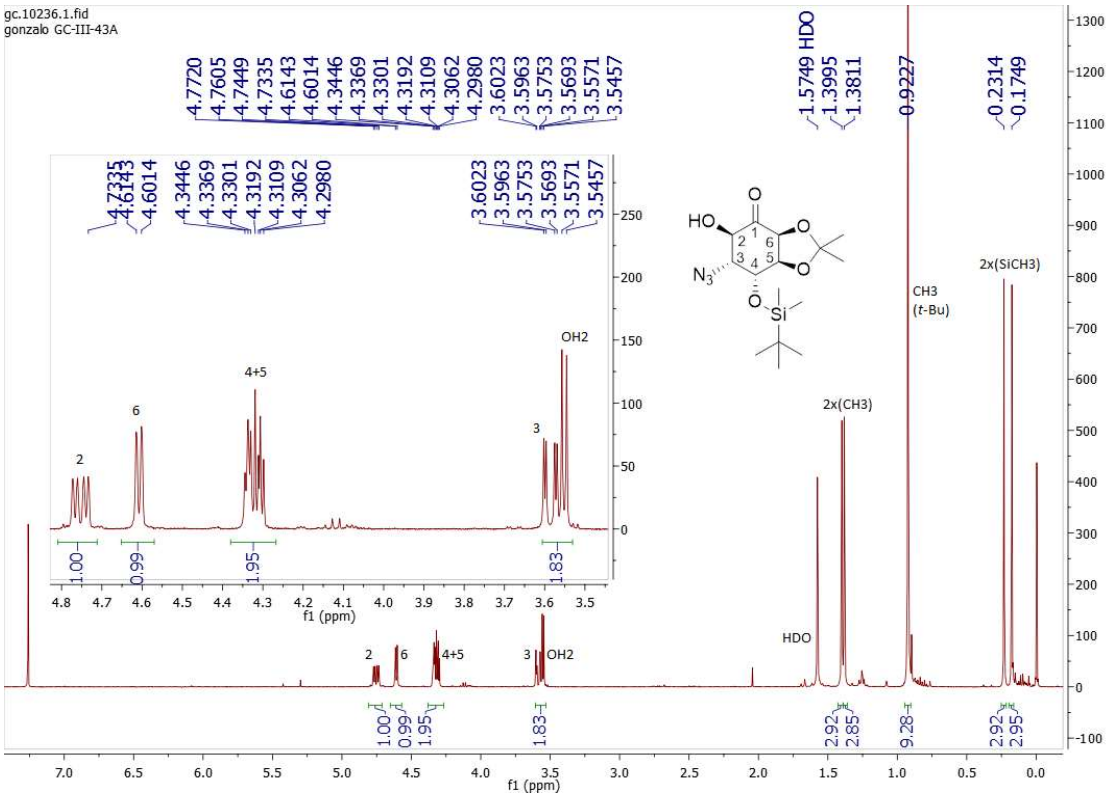


Figura VIII.92. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **60**.*

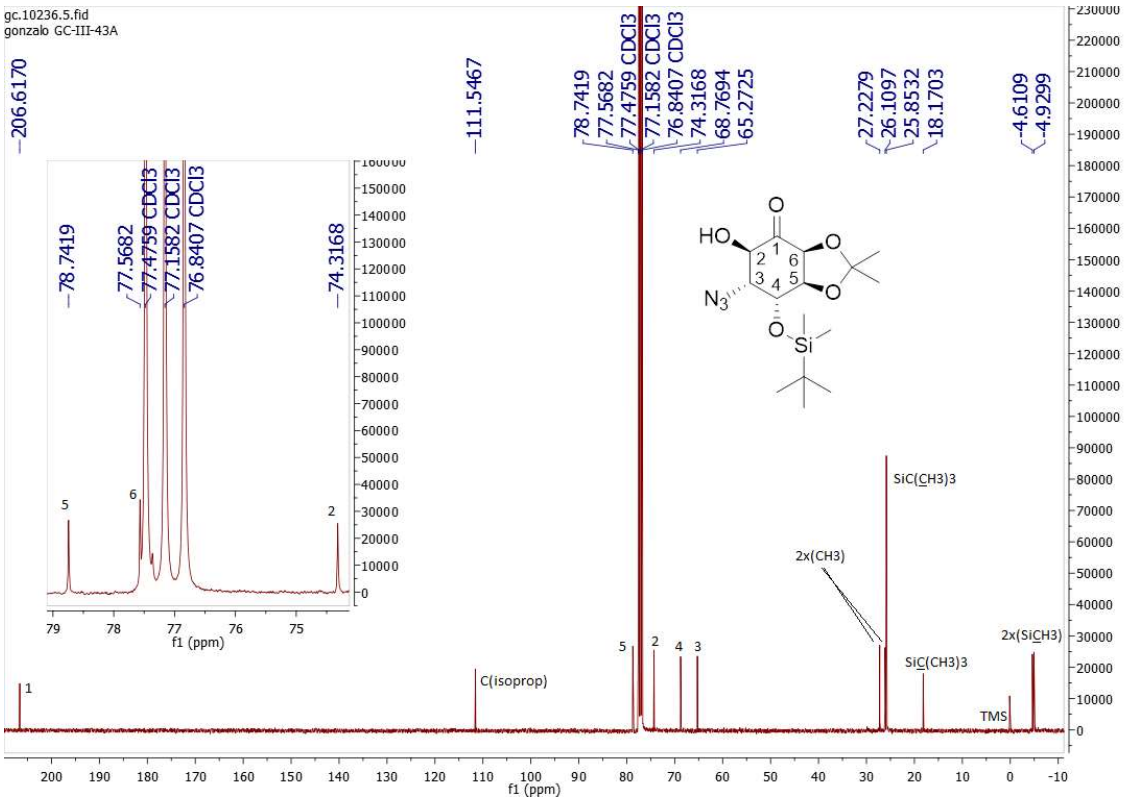


Figura VIII.93. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **60**.*

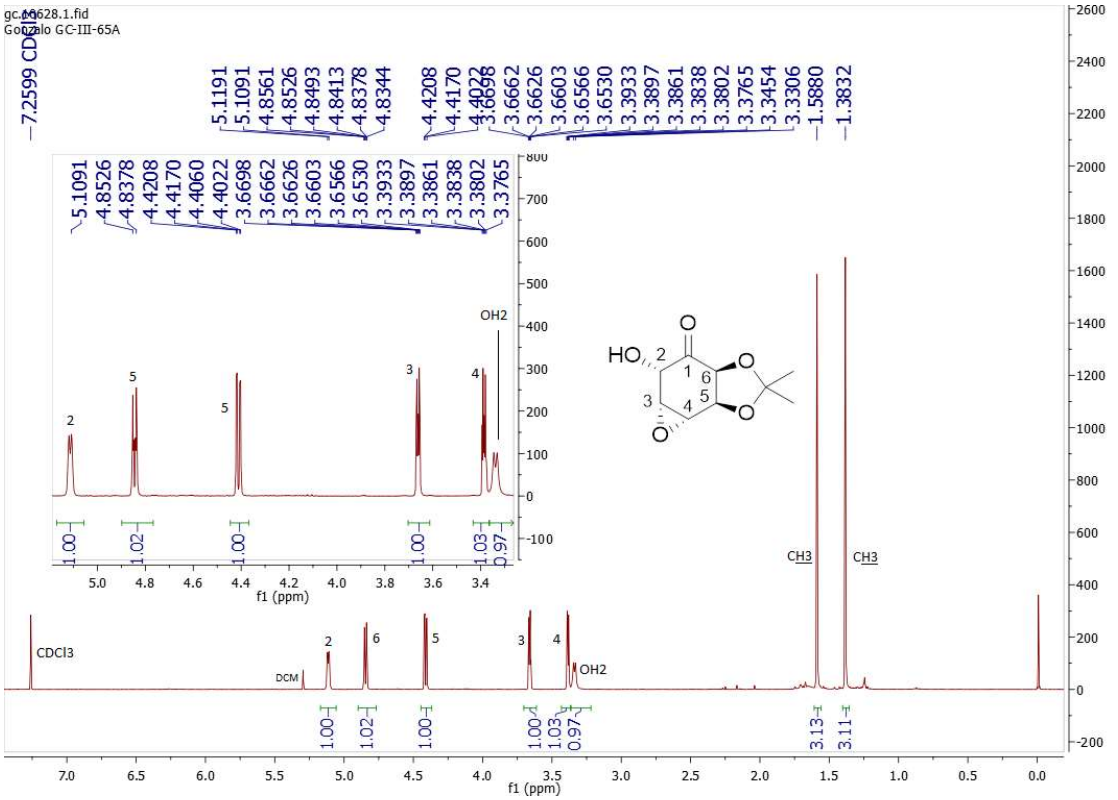


Figura VIII.94. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **62**.*

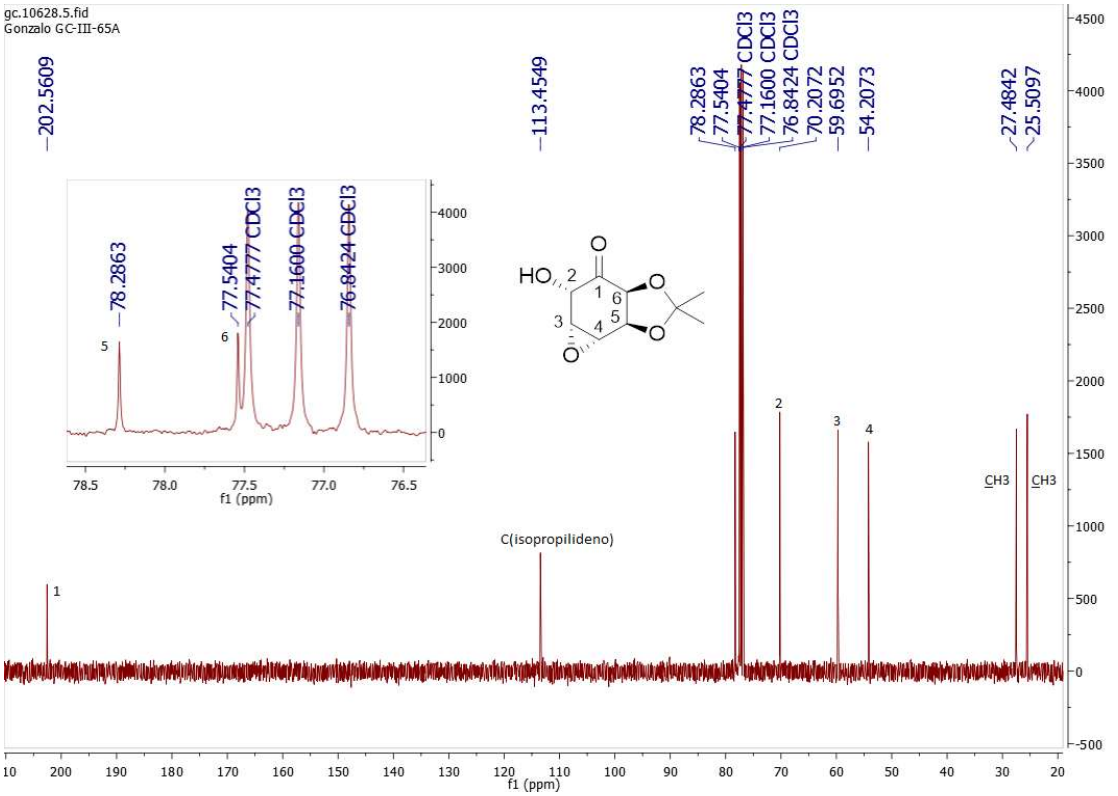


Figura VIII.95. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **62**.*

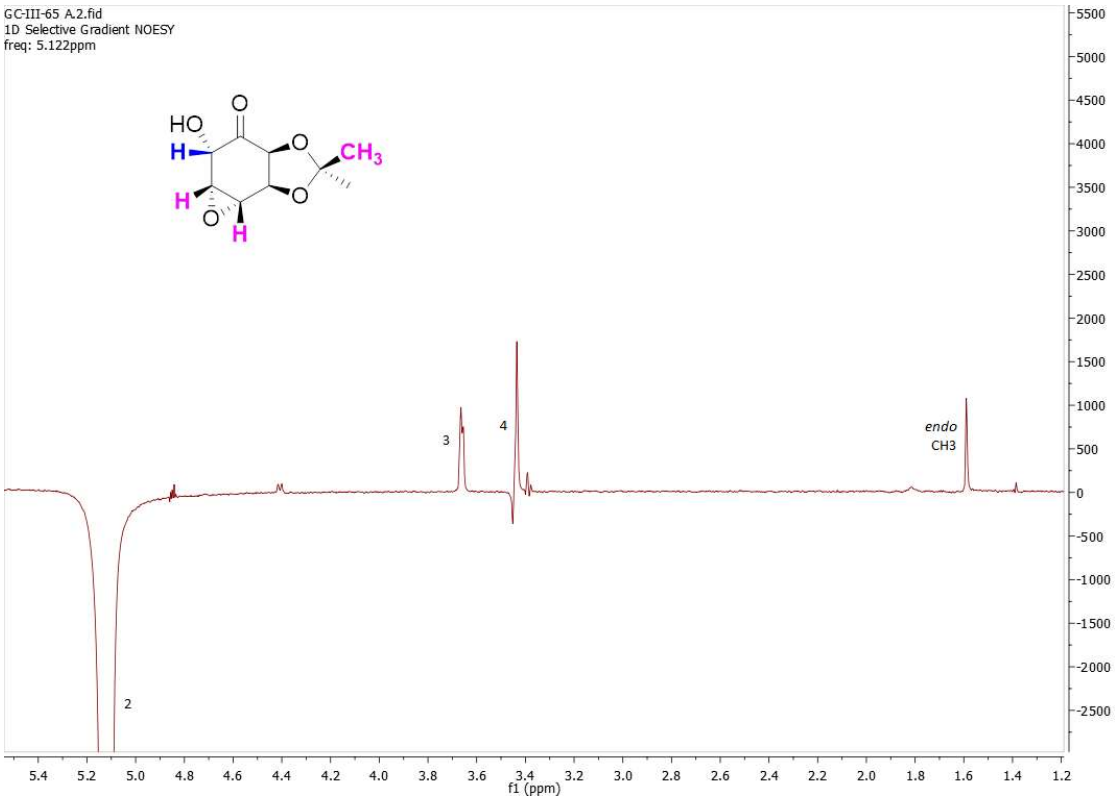


Figura VIII.96: *1D-NOESY de compuesto **62**: se irradia H_2 (azul).*

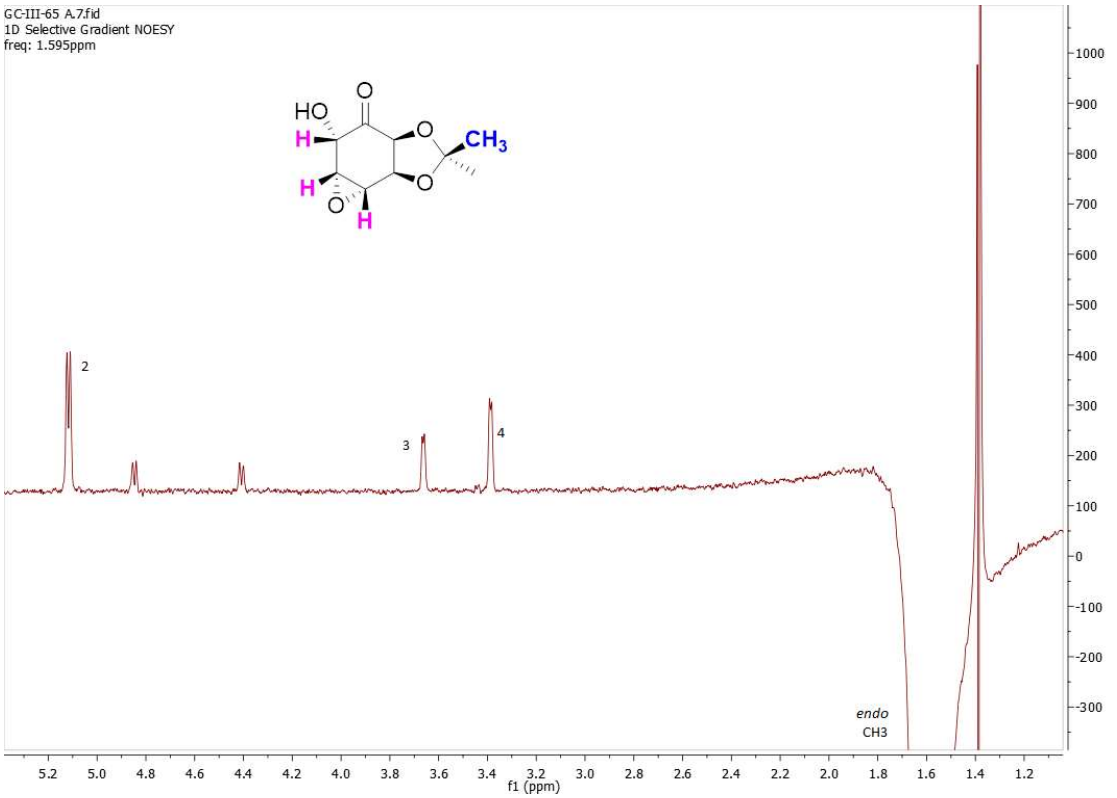


Figura VIII.97: *1D-NOESY de compuesto **62**: se irradia CH_3 endo (azul).*

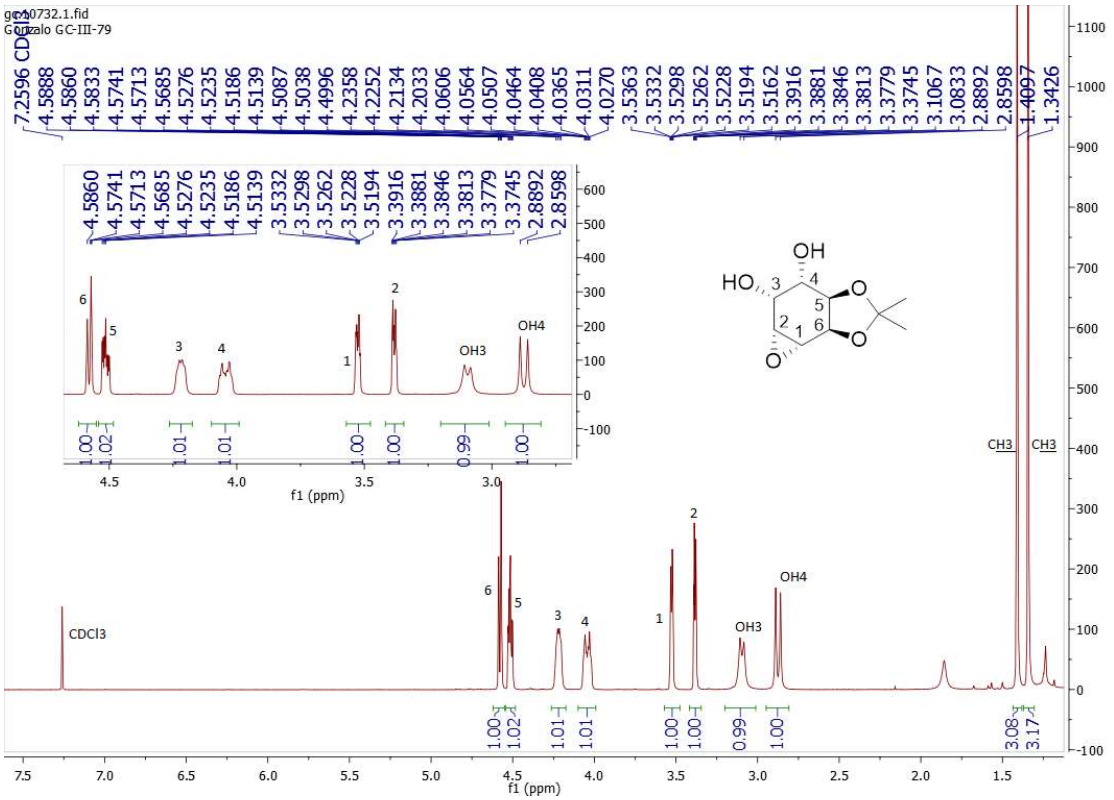


Figura VIII.98. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **63**.*

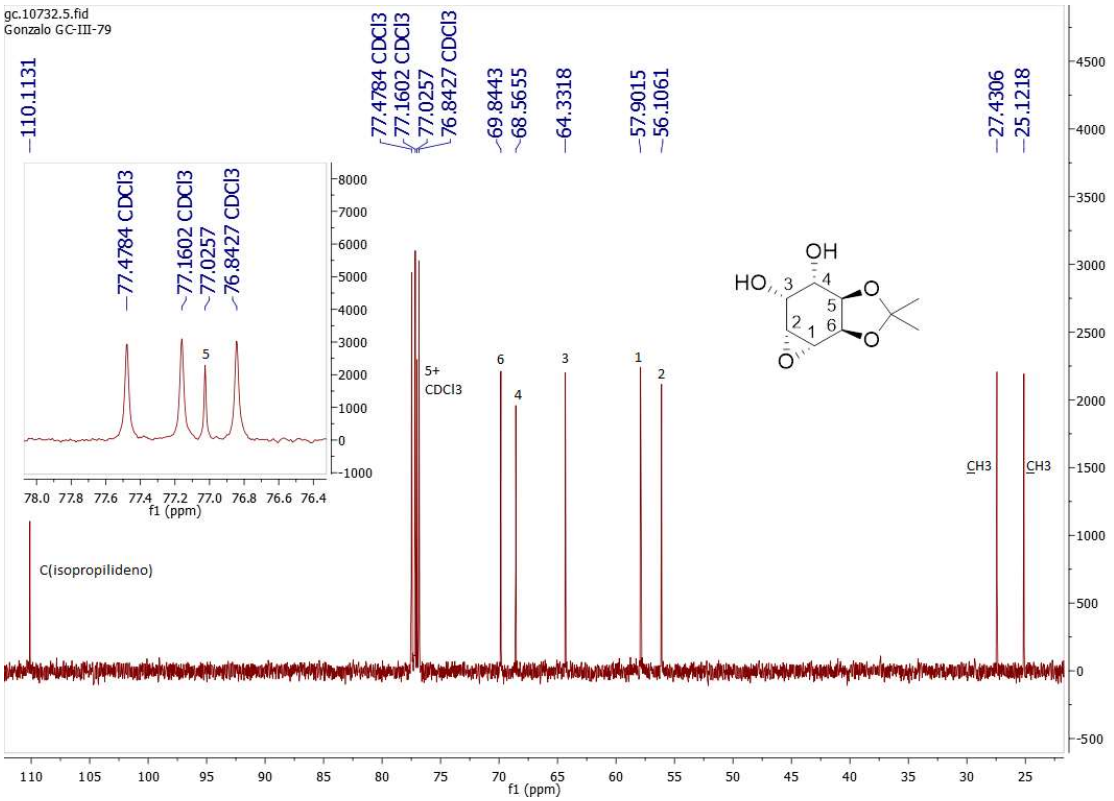


Figura VIII.99. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **63**.*

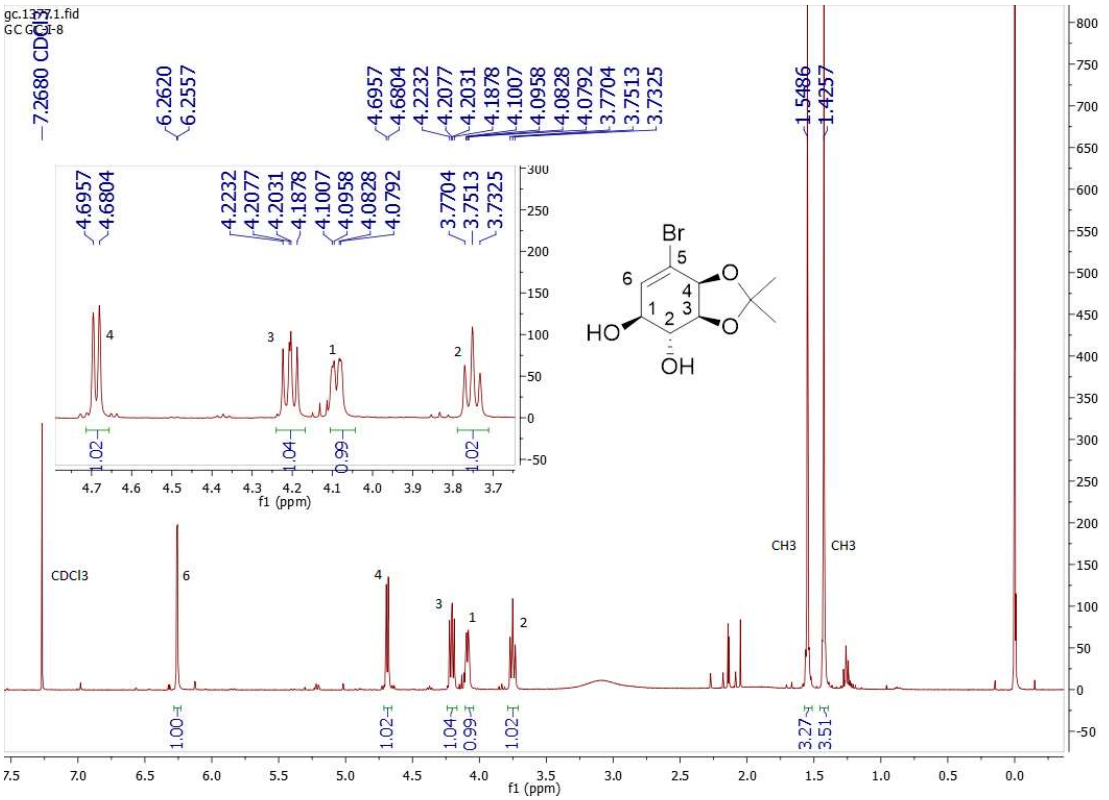


Figura VIII.100. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **64**.*

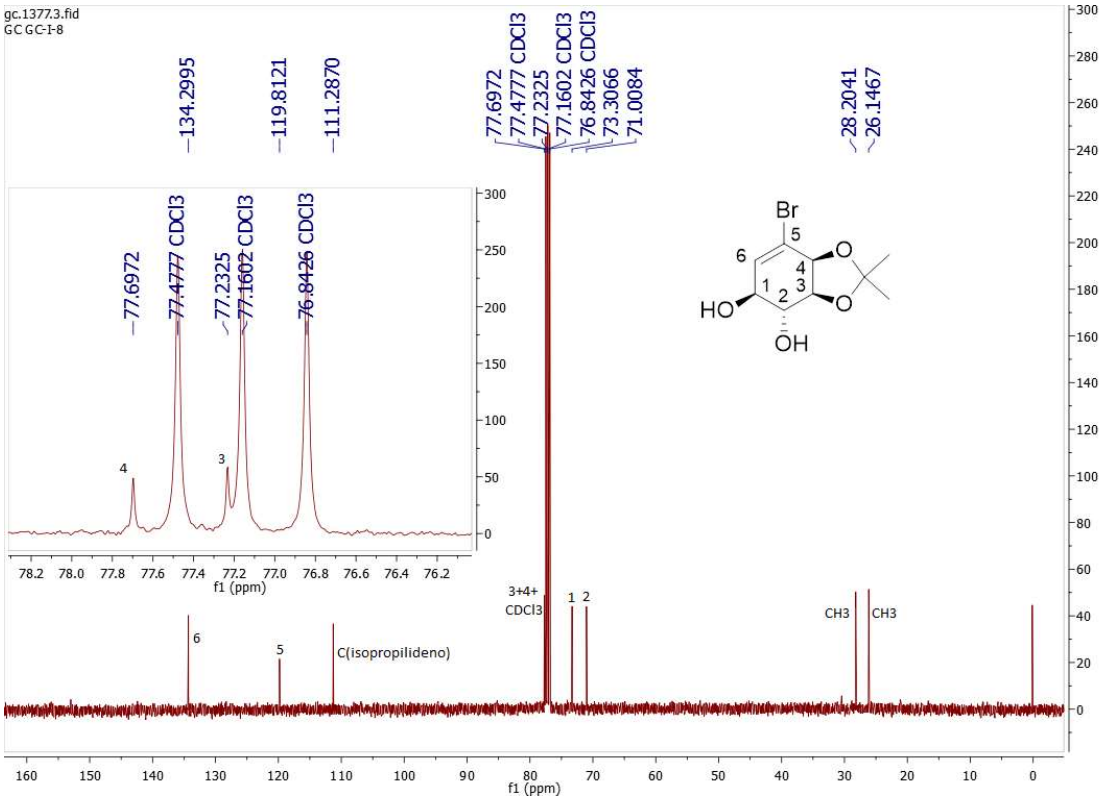


Figura VIII.101. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **64**.*

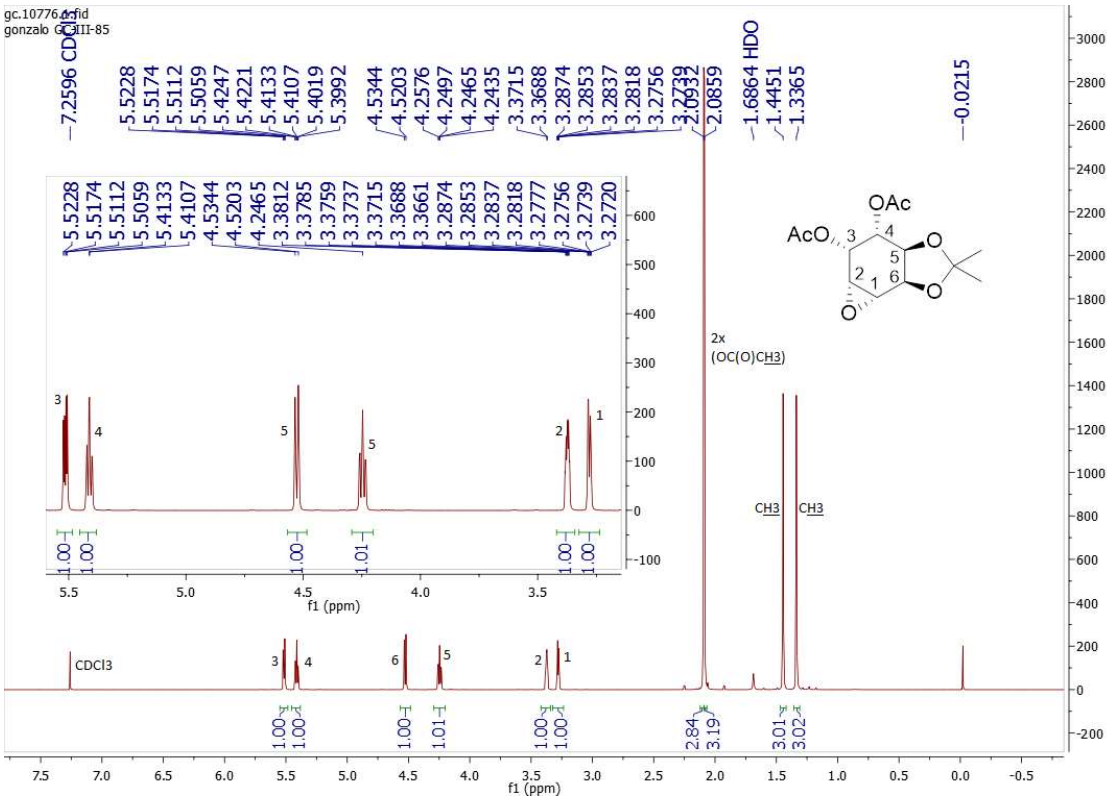


Figura VIII.102. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **65**.*

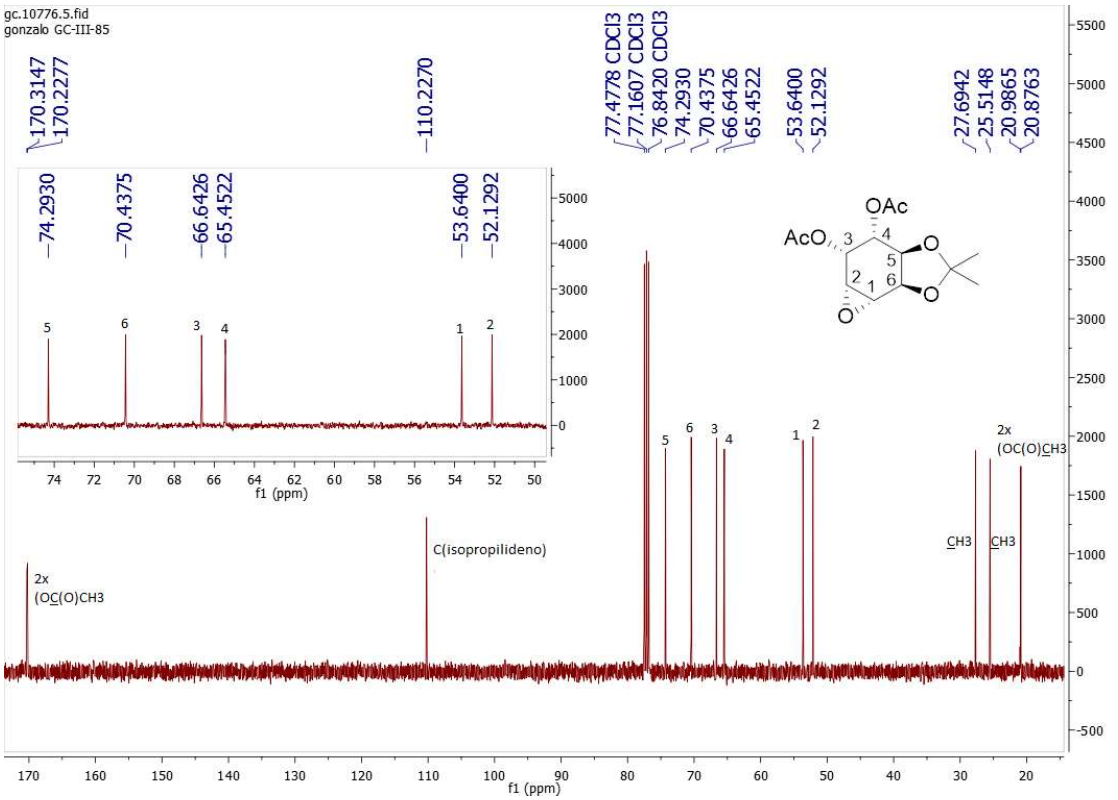


Figura VIII.103. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **65**.*

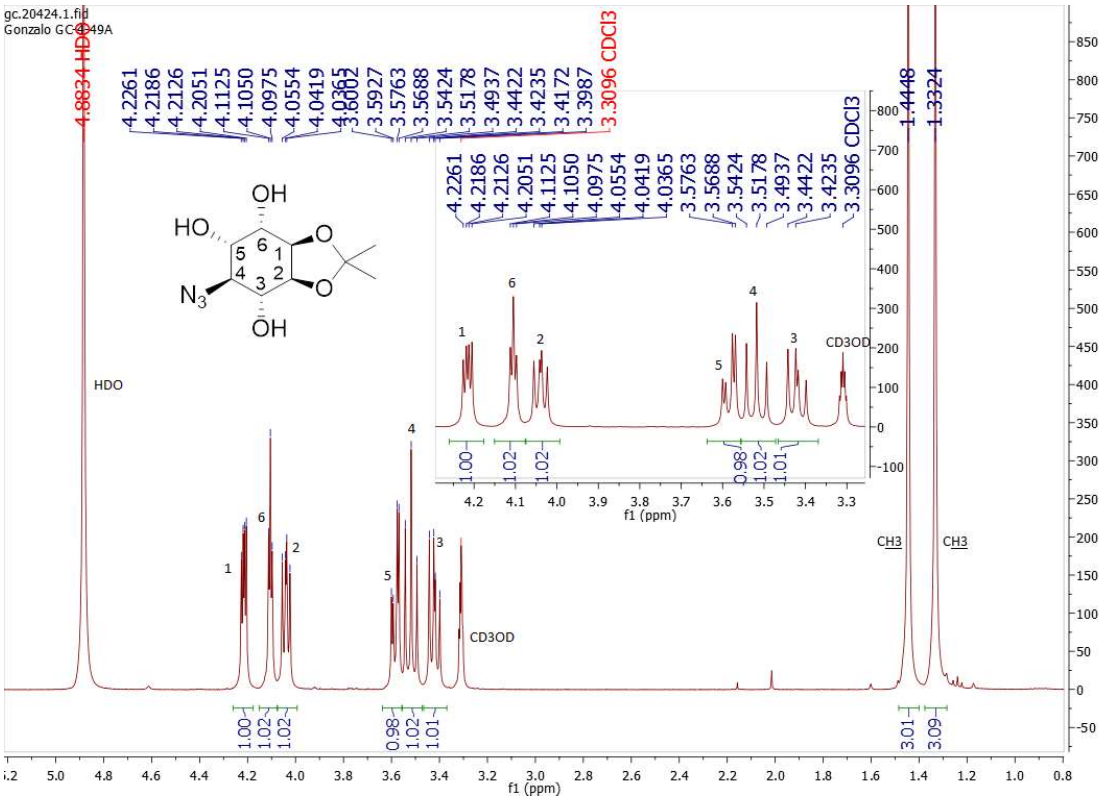


Figura VIII.104. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **66**.*

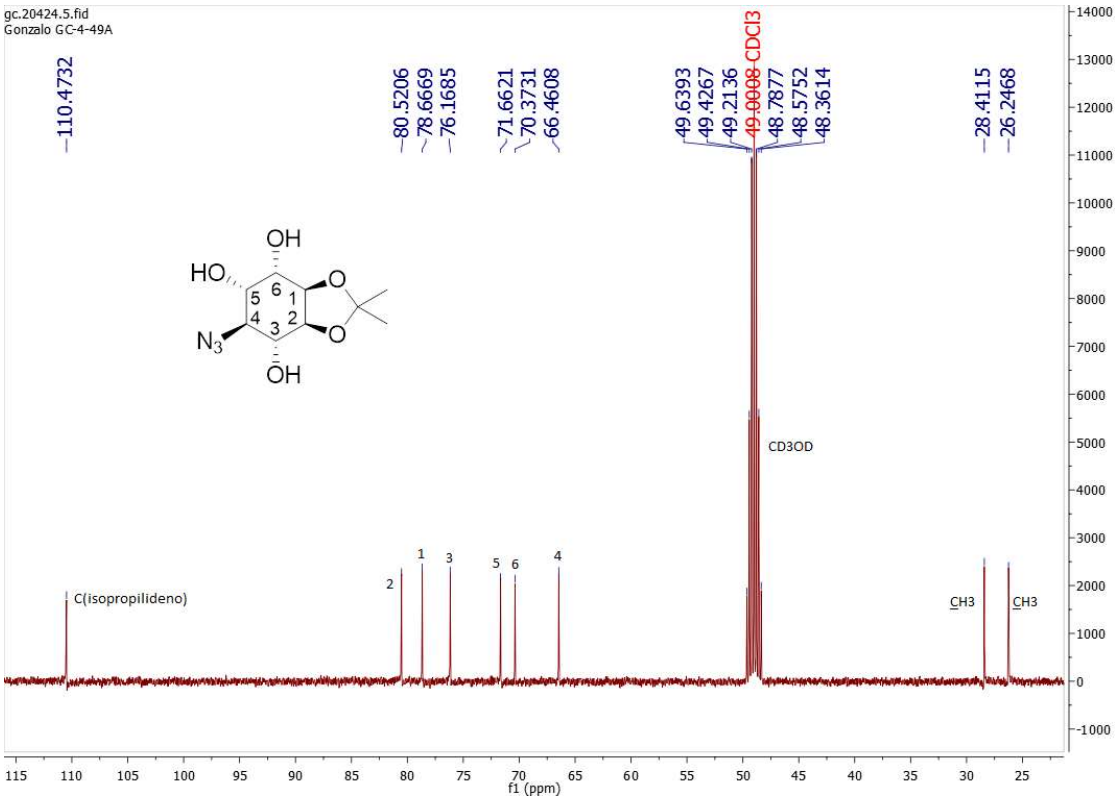


Figura VIII.105. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **66**.*

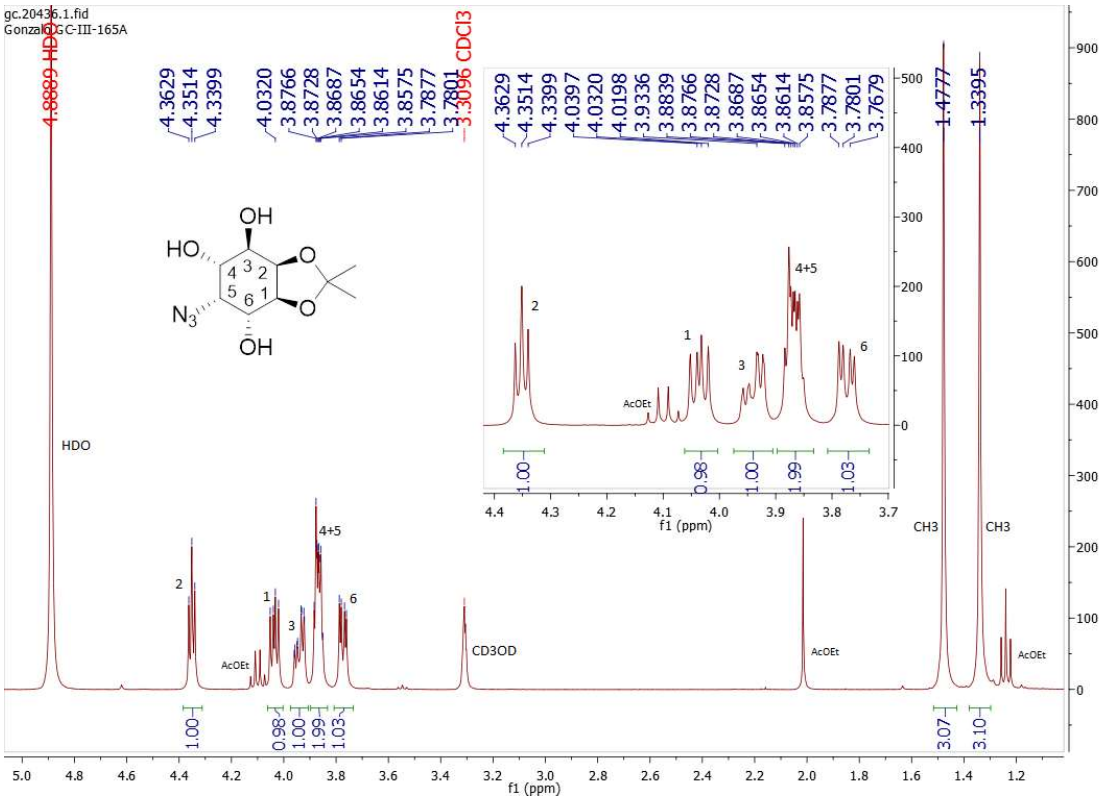


Figura VIII.106. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **67**.*

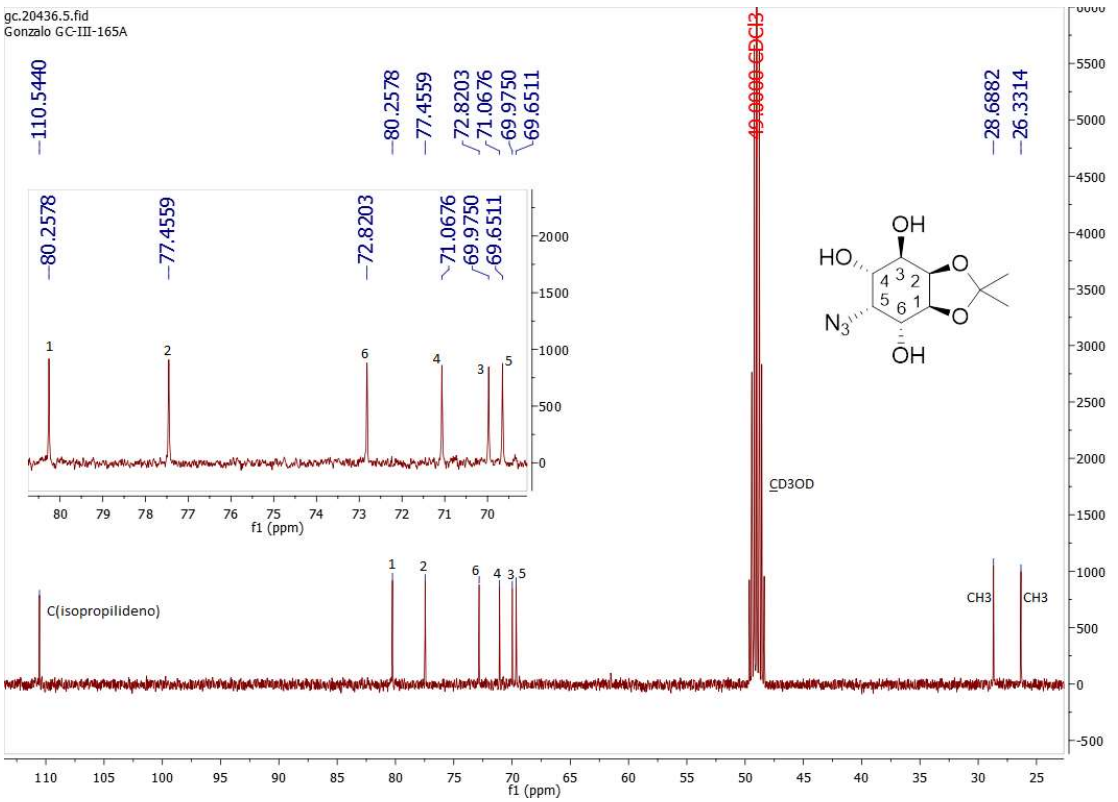


Figura VIII.107. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **67**.*

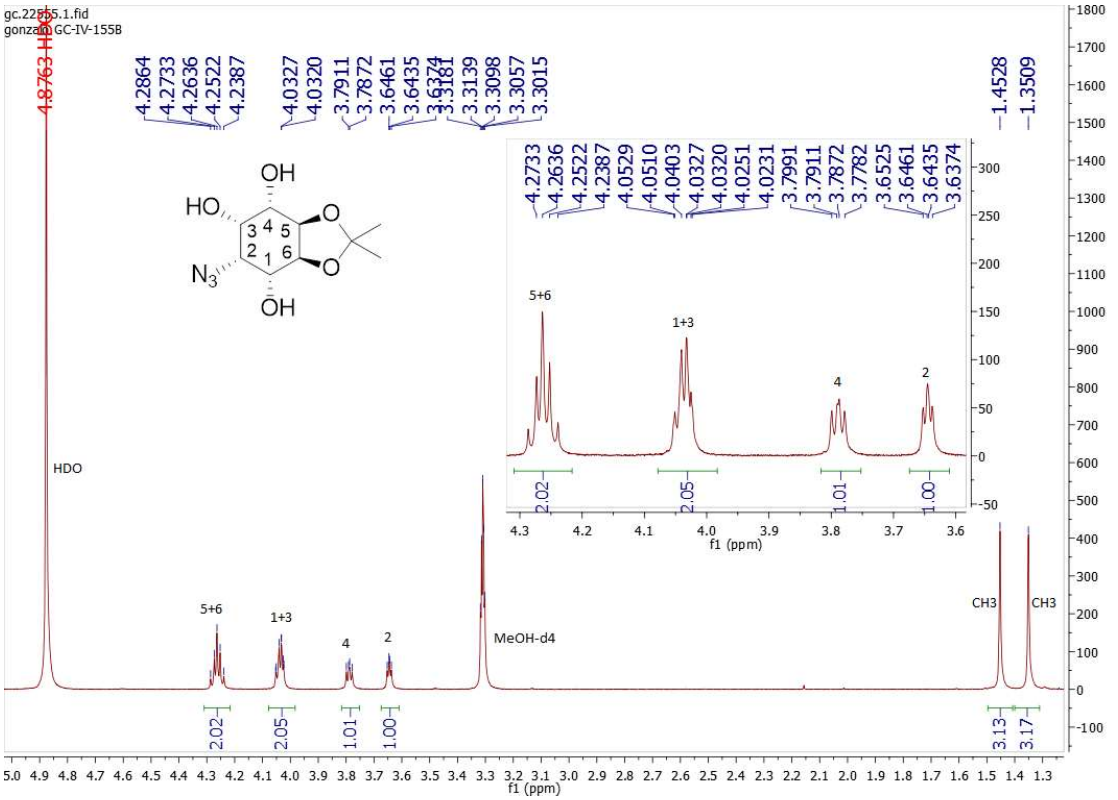


Figura VIII.108. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **68**.*

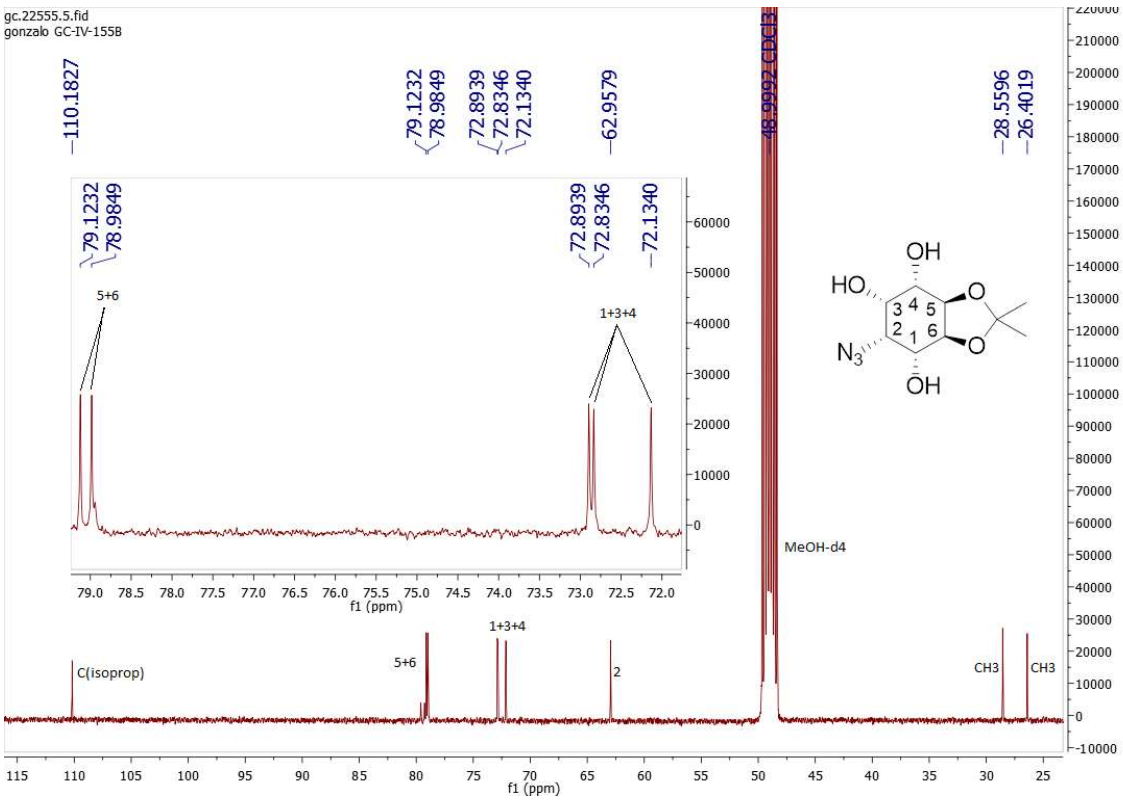


Figura VIII.109. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **68**.*

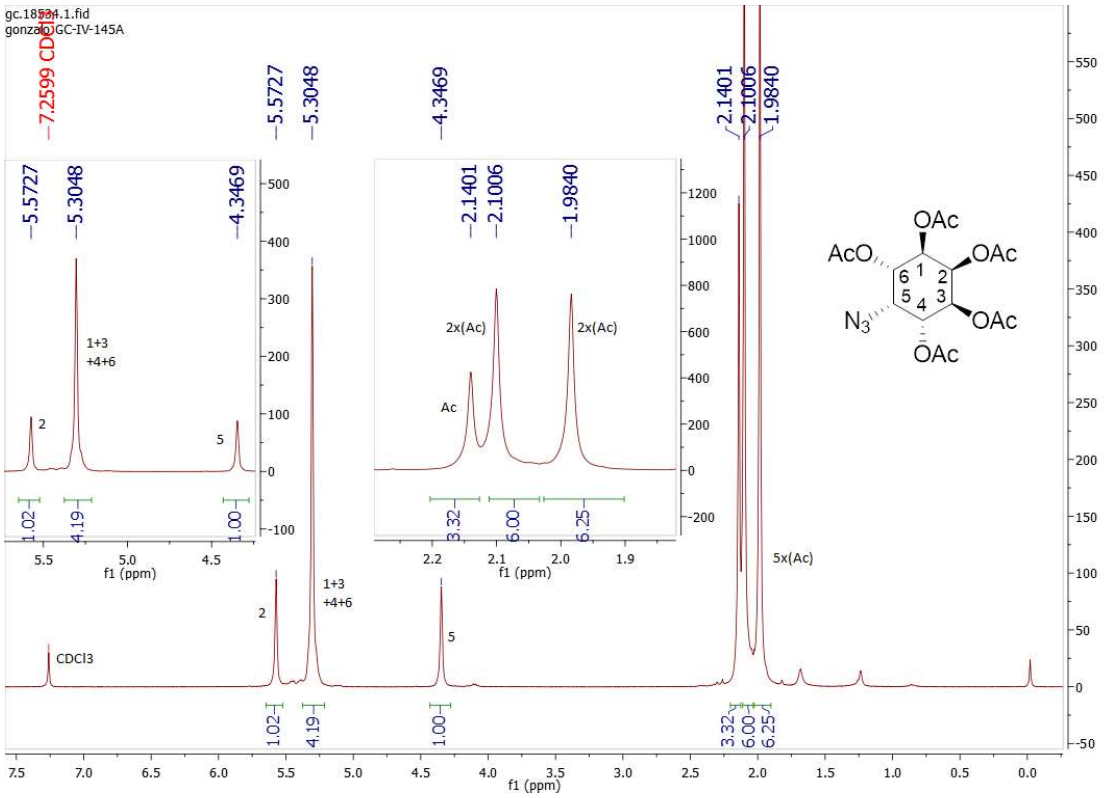


Figura VIII.110. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **69**.*

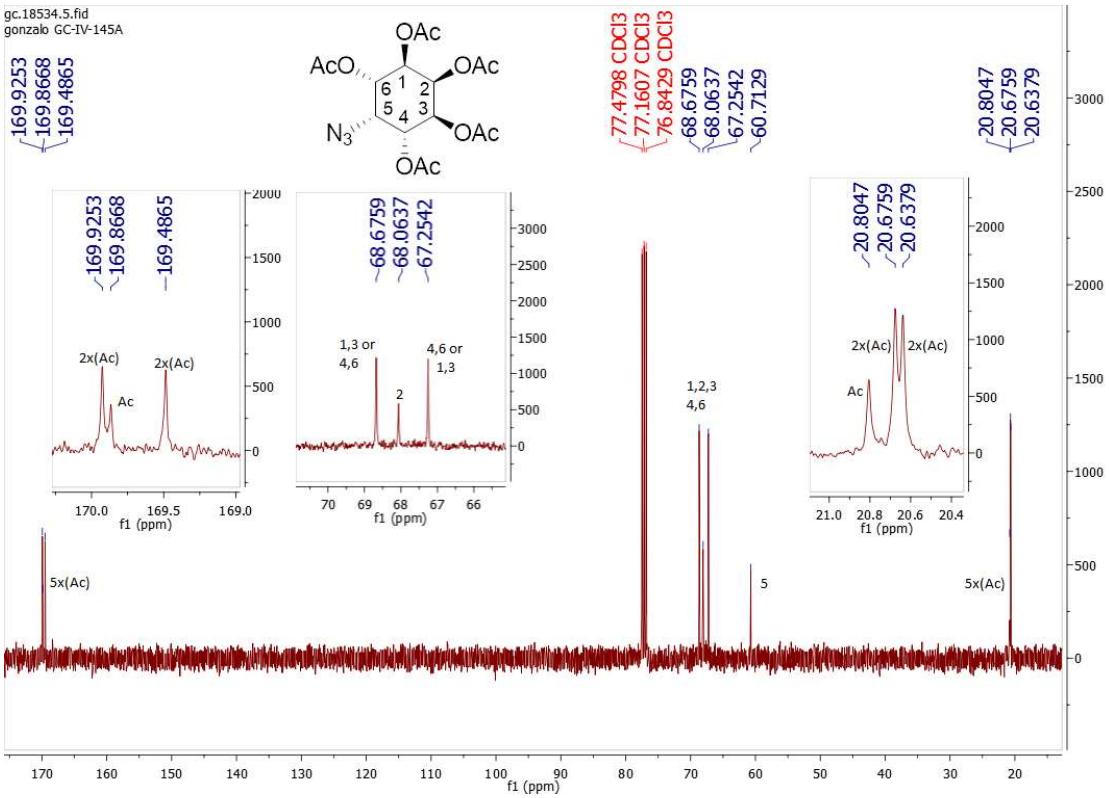


Figura VIII.111. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **69**.*

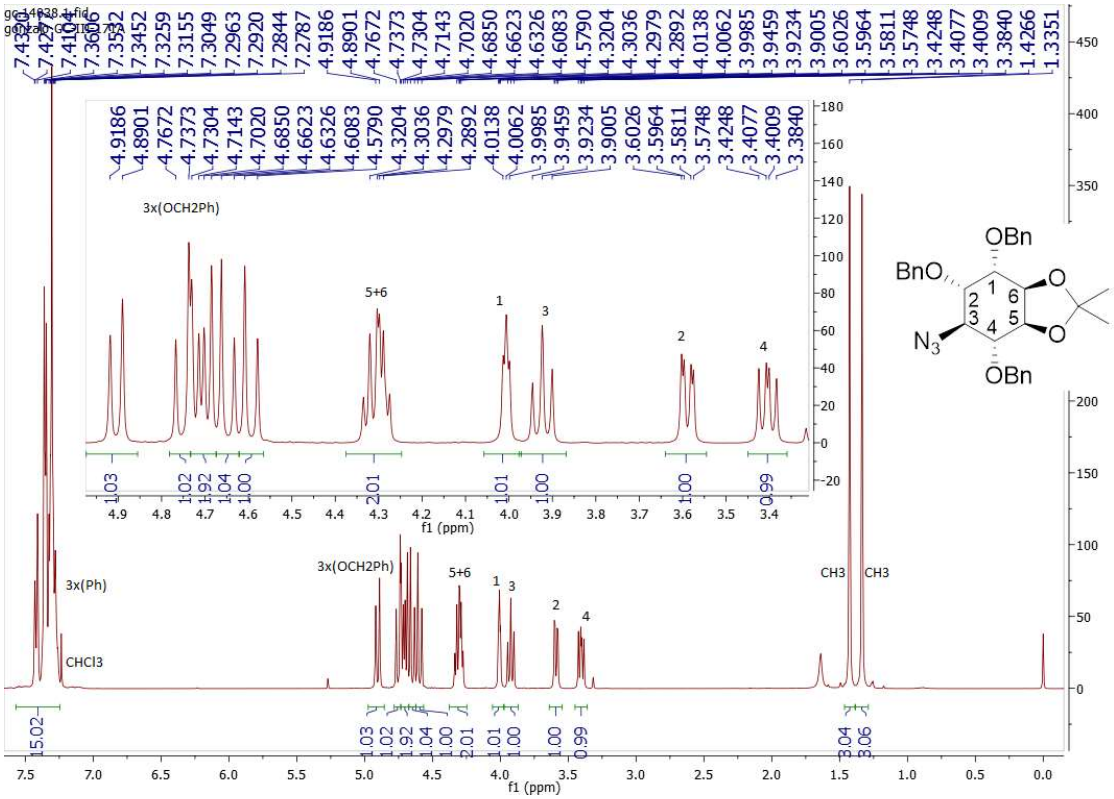


Figura VIII.112. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **70**.*

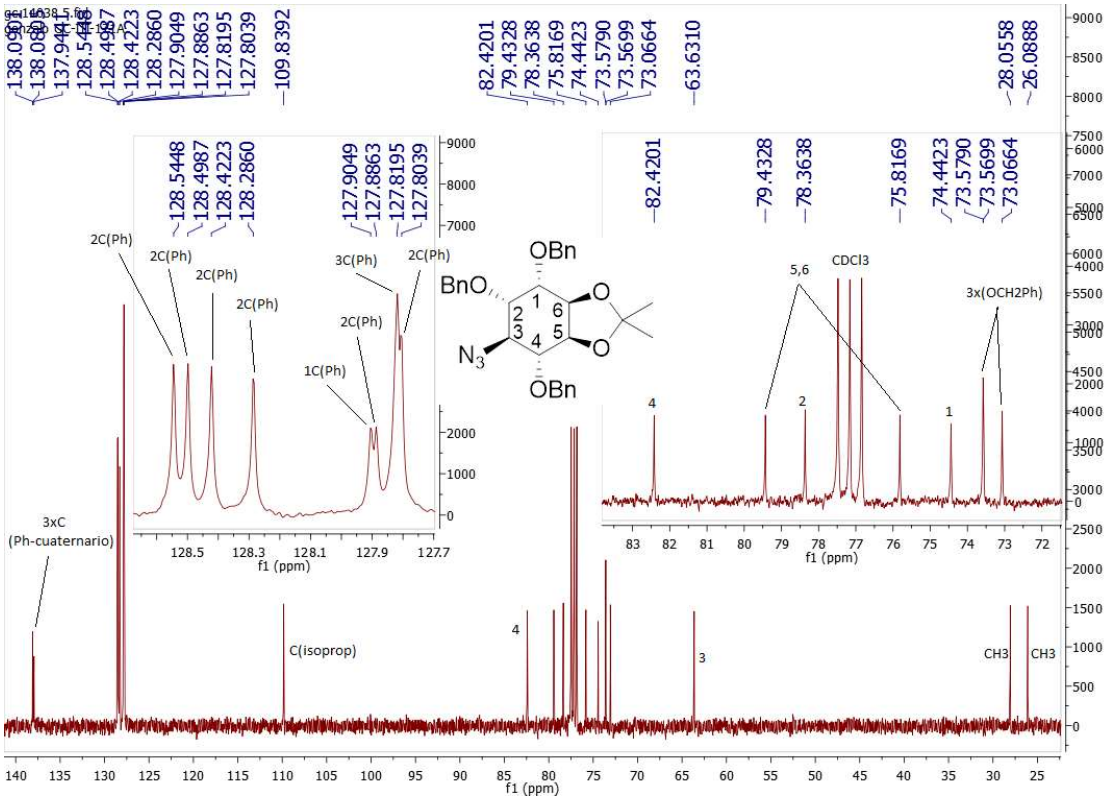


Figura VIII.113. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **70**.*

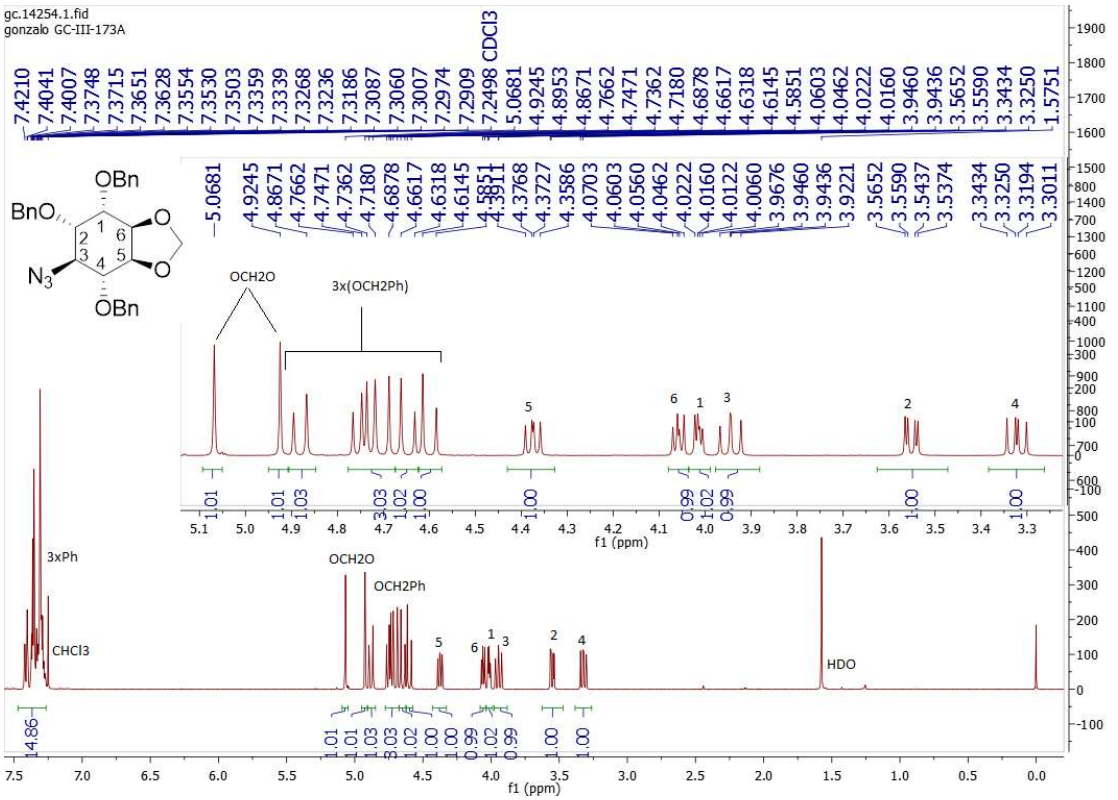


Figura VIII.114. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **71**.*

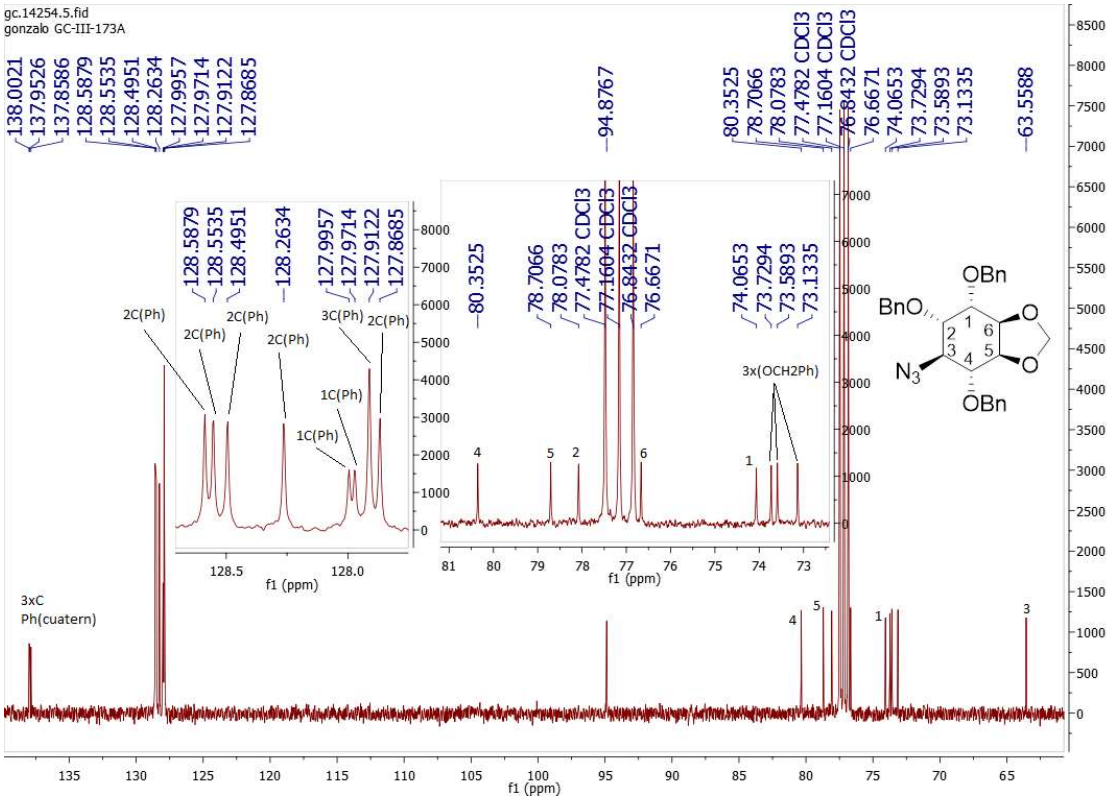


Figura VIII.115. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **71**.*

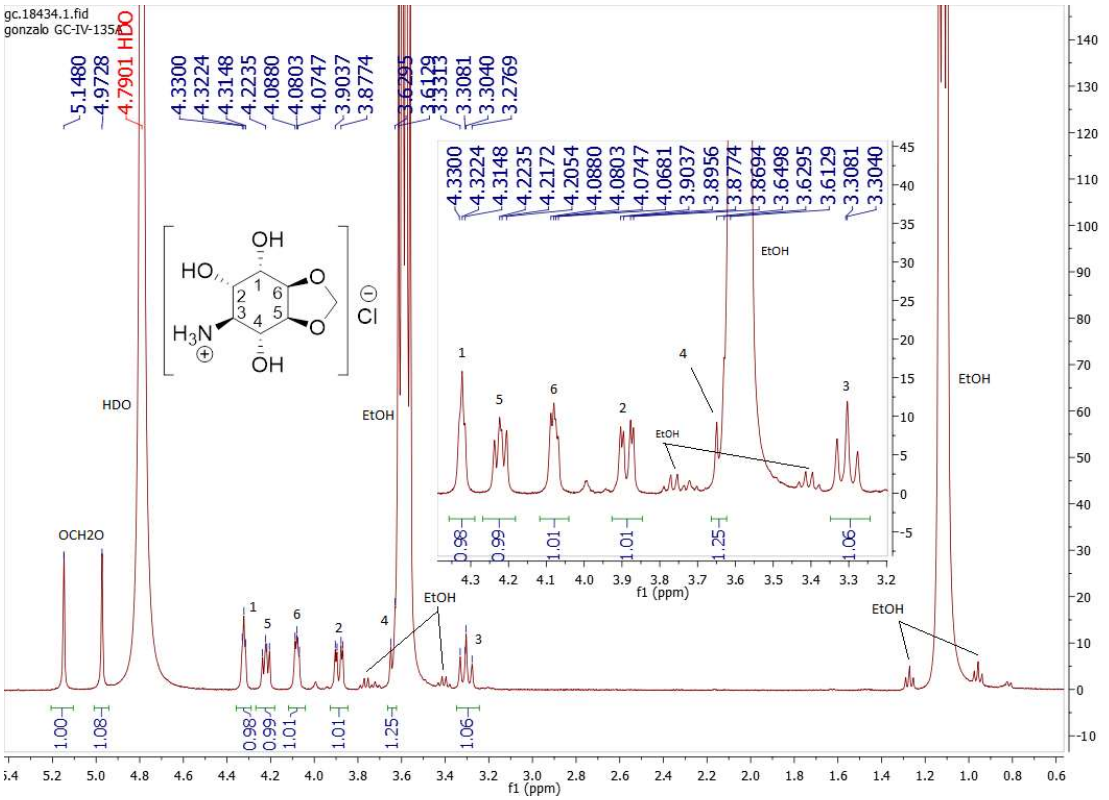


Figura VIII.116. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **72**·HCl.*

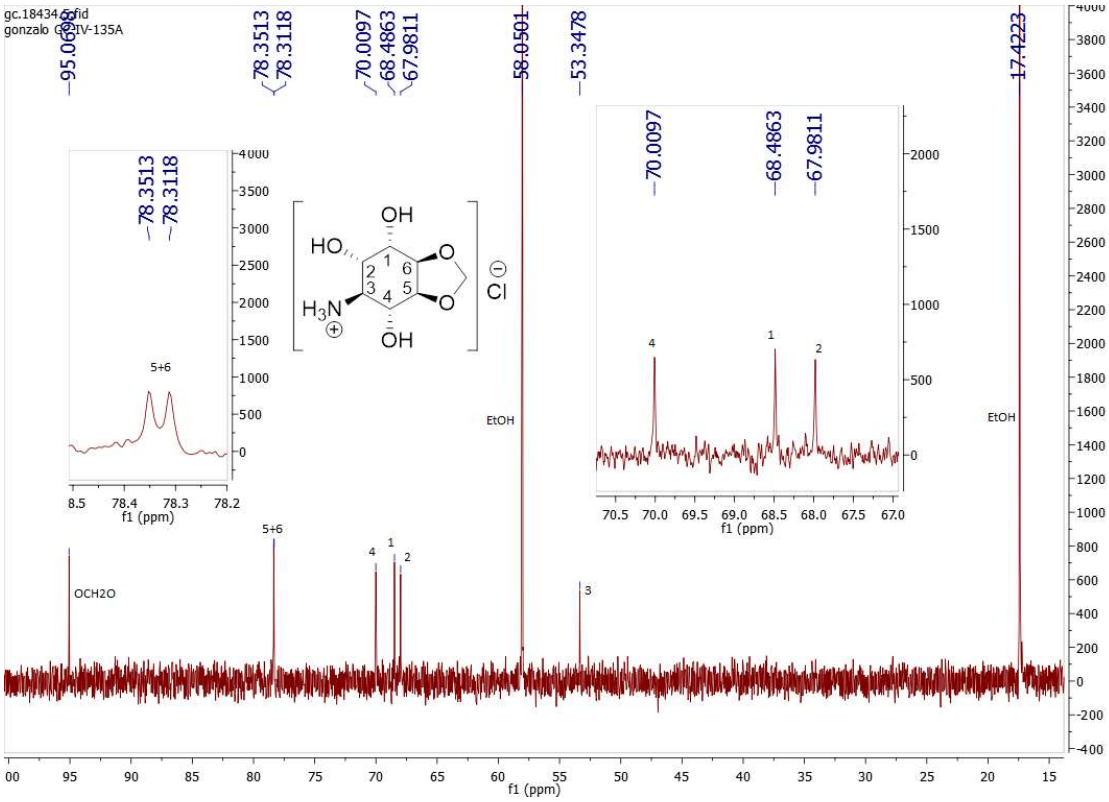


Figura VIII.117. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **72**·HCl.*

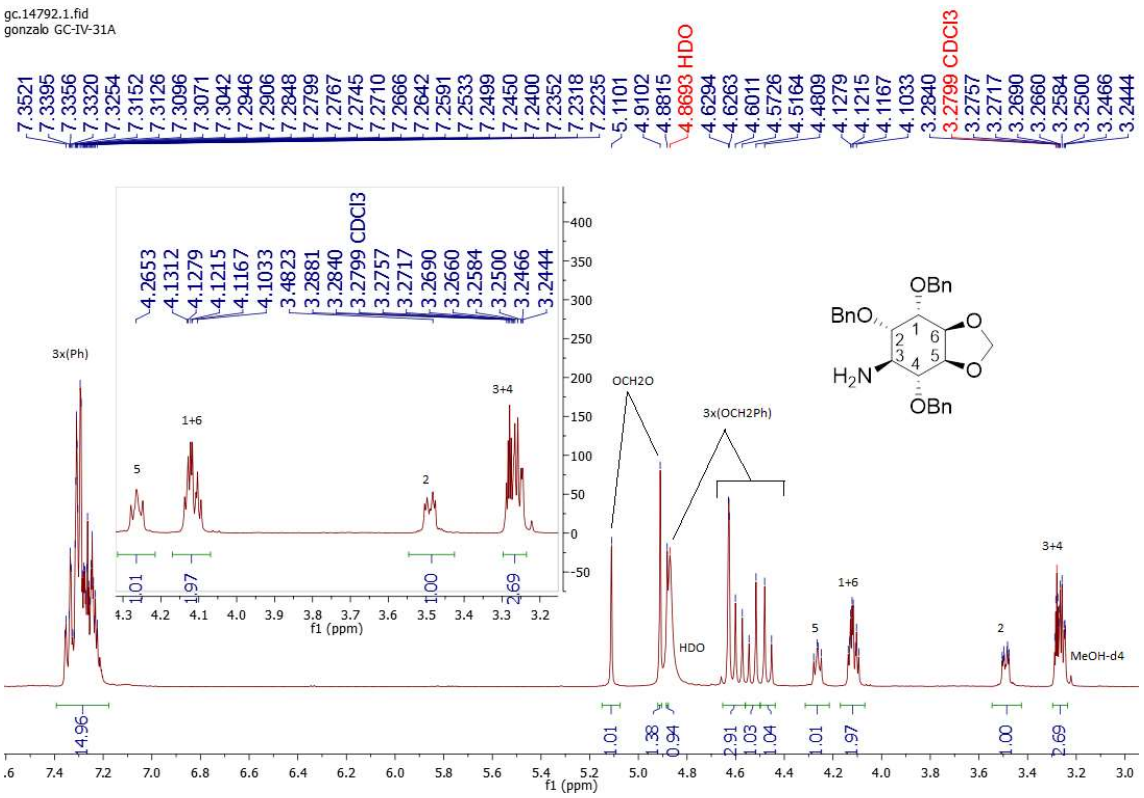


Figura VIII.118. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **73**.*

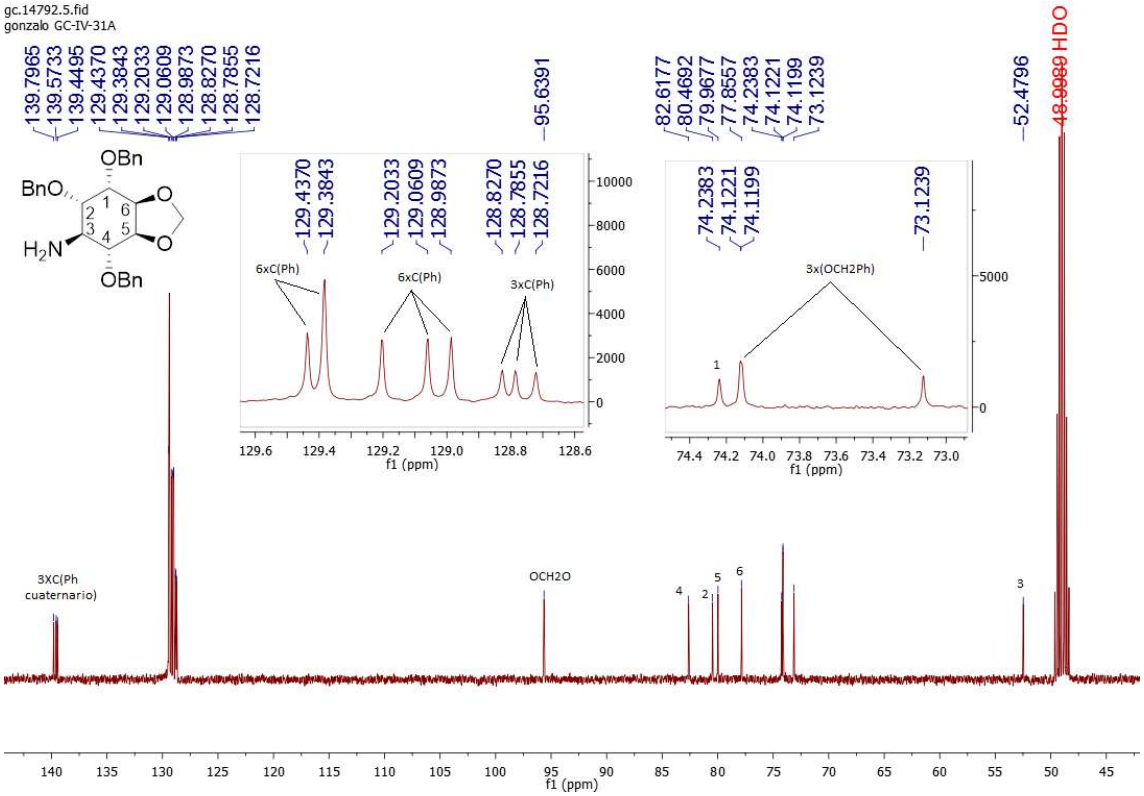


Figura VIII.119. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **73**.*

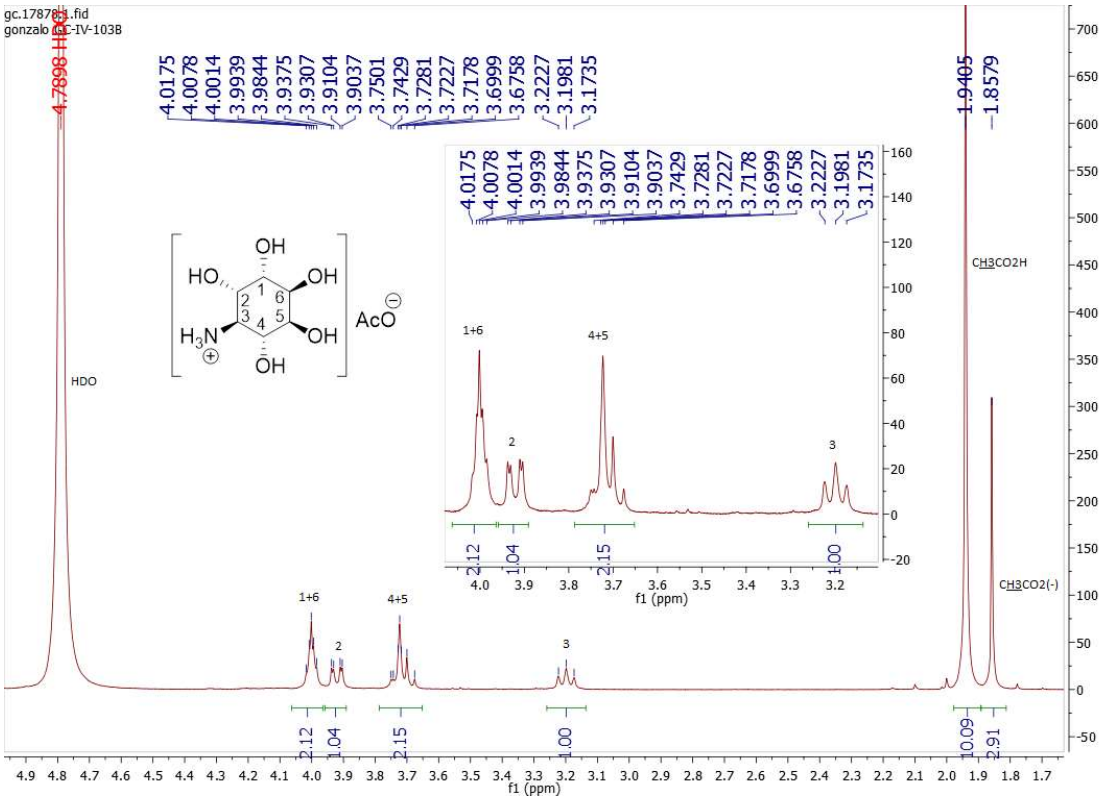


Figura VIII.120. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **74**·AcOH.*

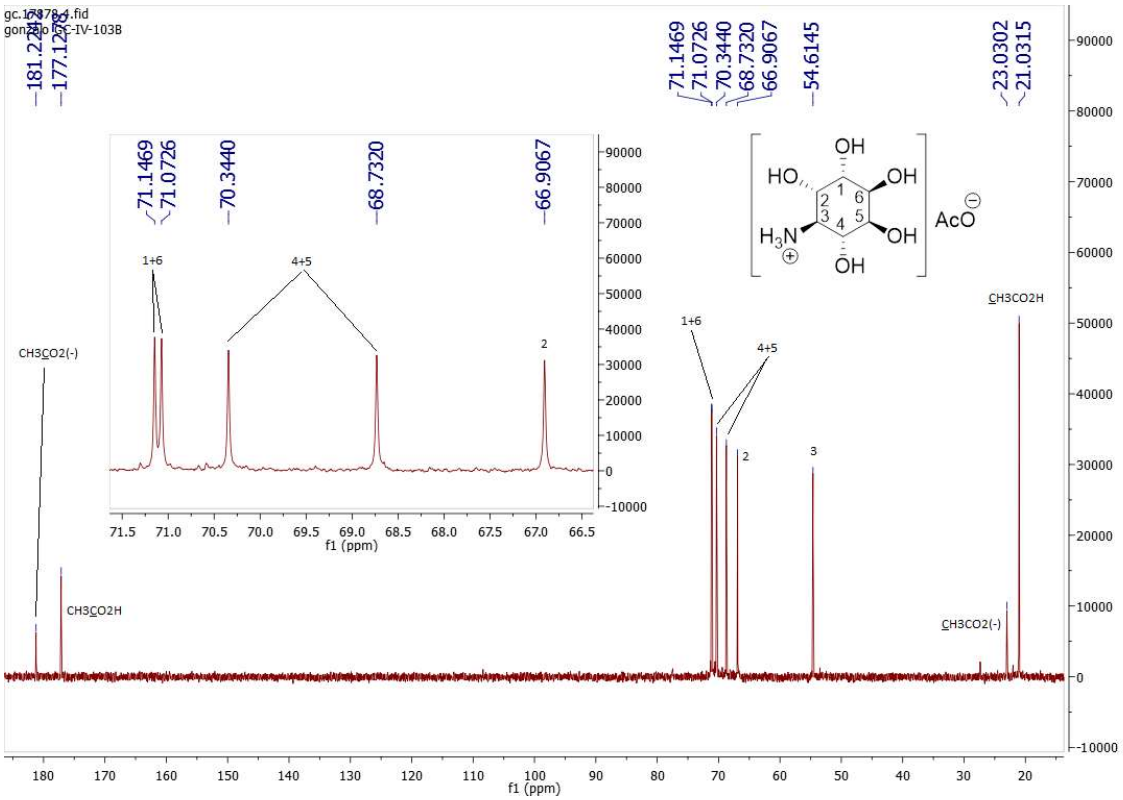


Figura VIII.121. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **74**·AcOH.*

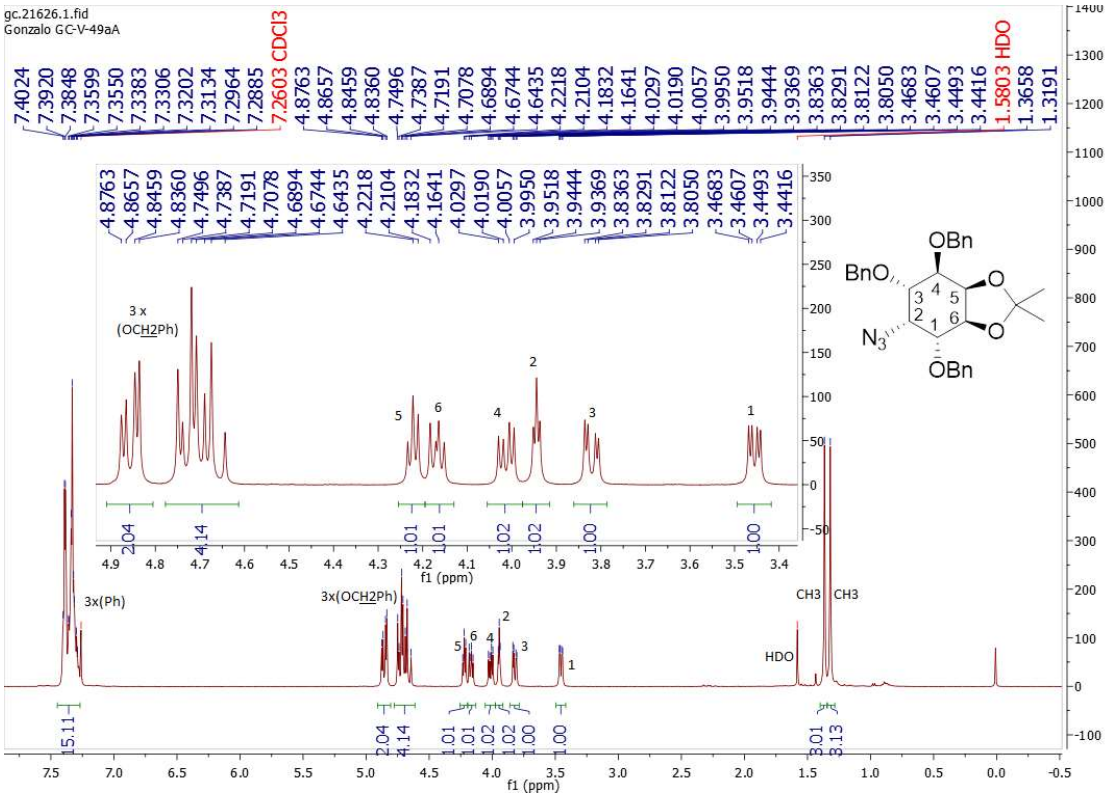


Figura VIII.122. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **75**.*

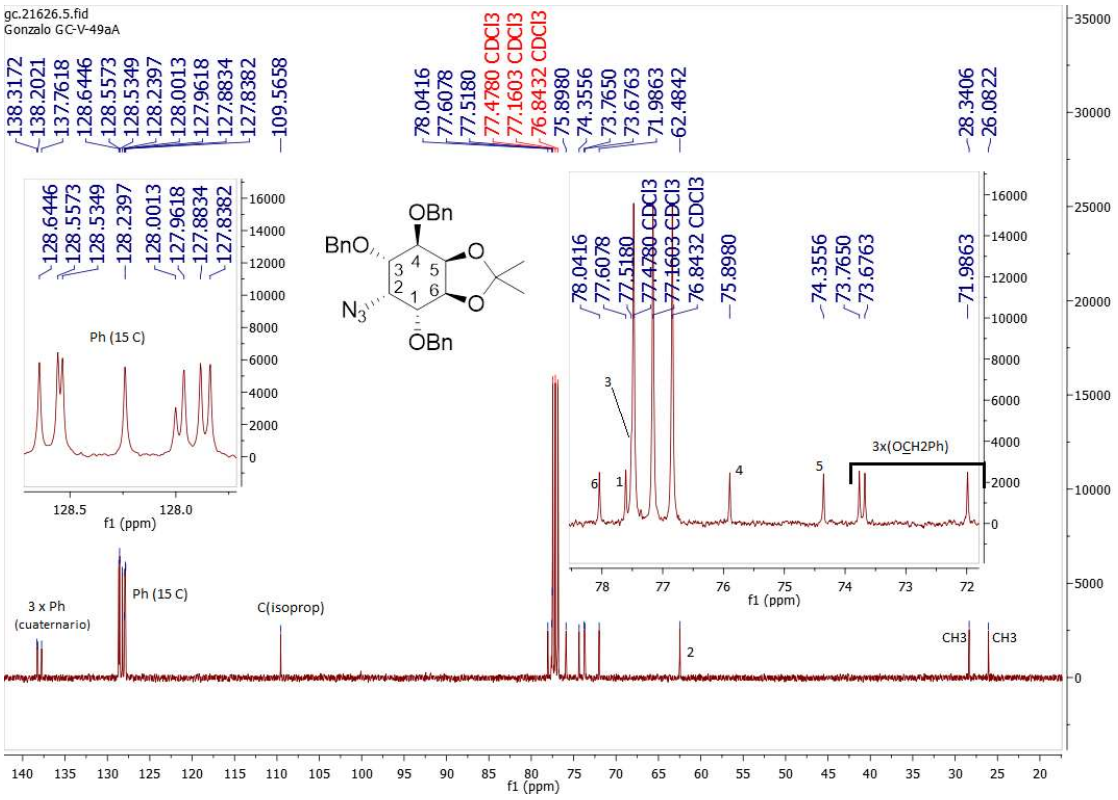


Figura VIII.123. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **75**.*

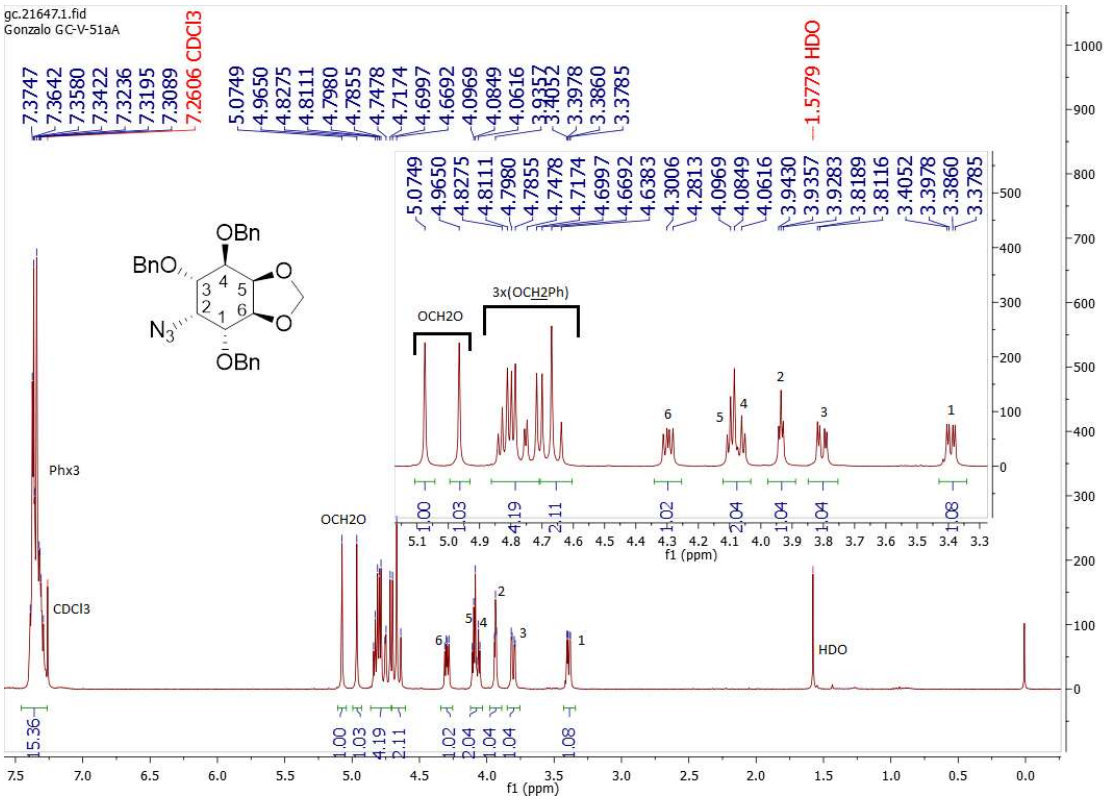


Figura VIII.124. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **76**.*

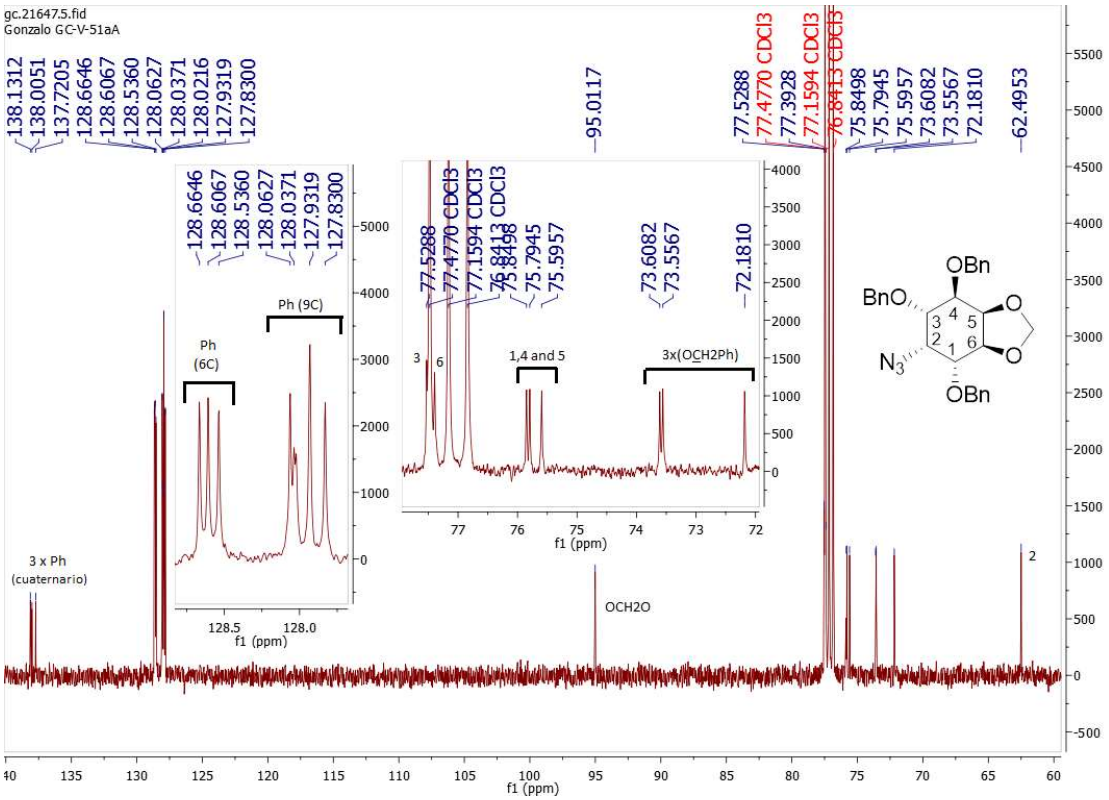


Figura VIII.125. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **76**.*

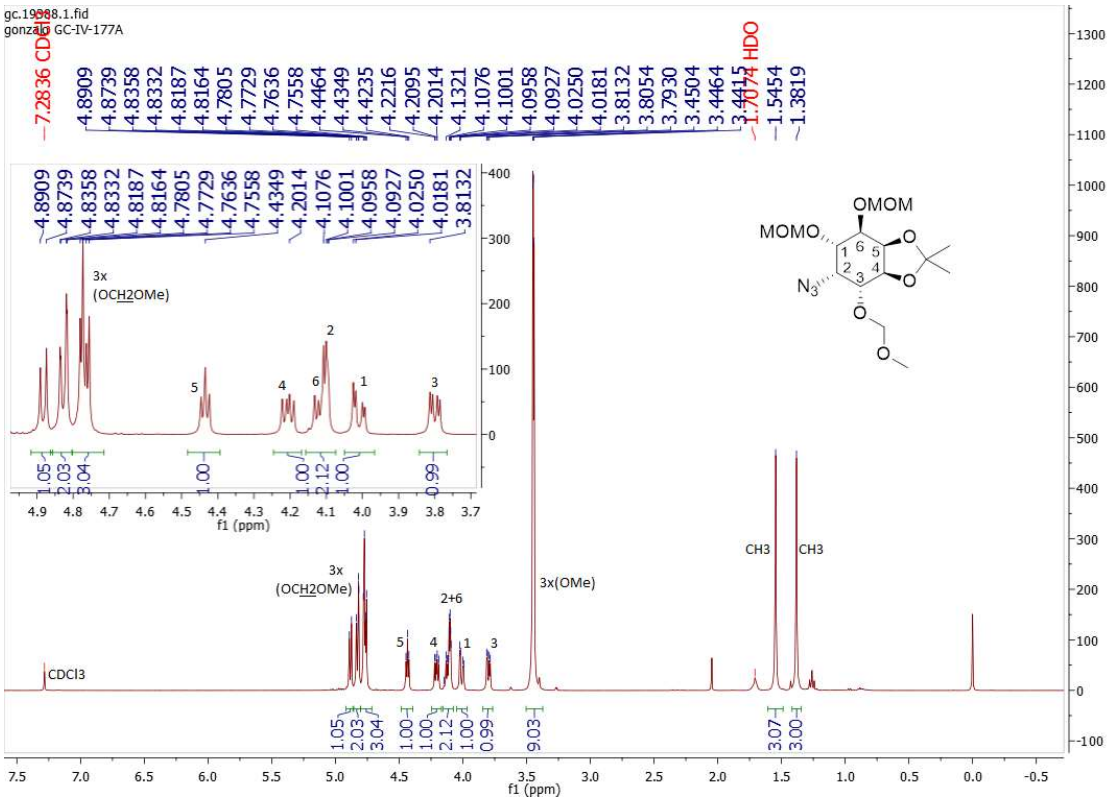


Figura VIII.126. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **78**.*

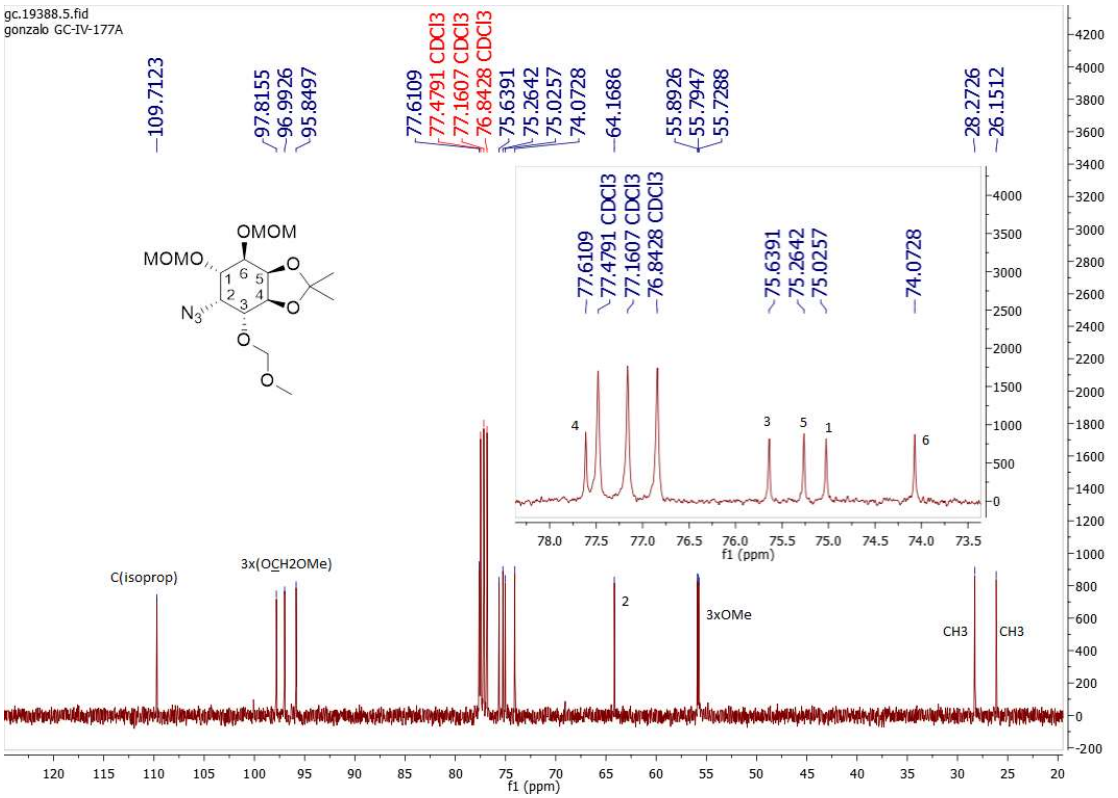


Figura VIII.127. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **78**.*

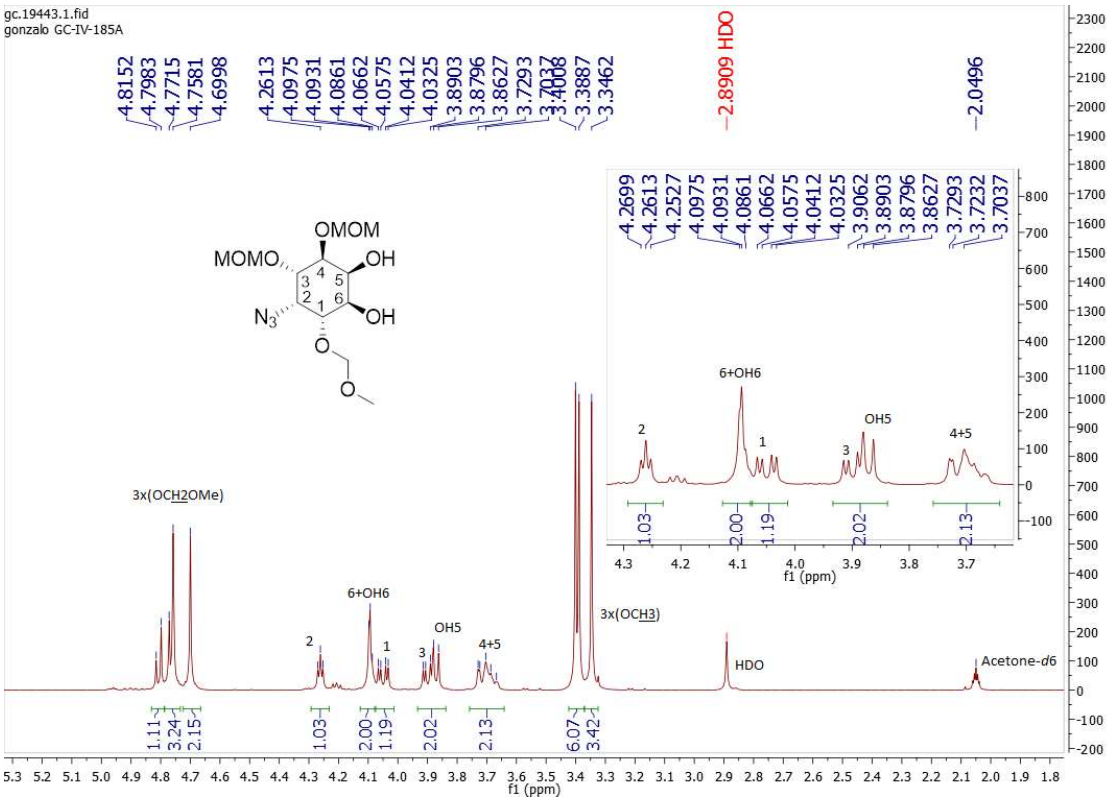


Figura VIII.128. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **79**.*

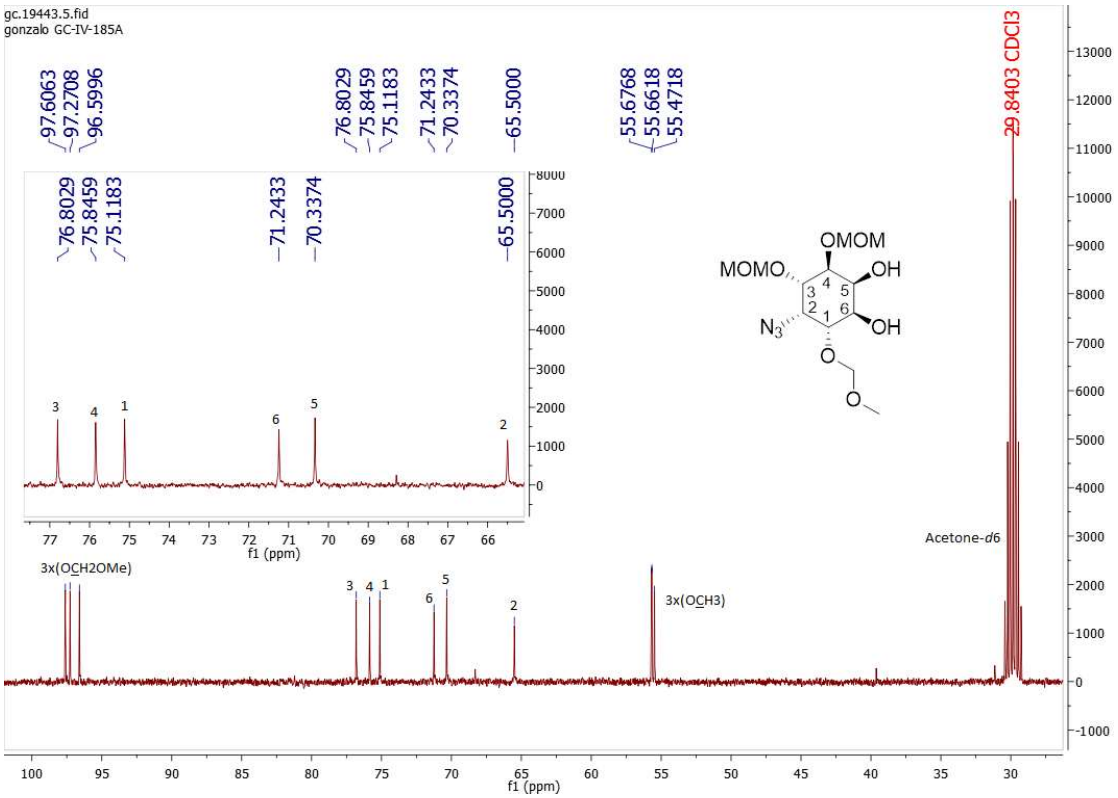


Figura VIII.129. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **79**.*

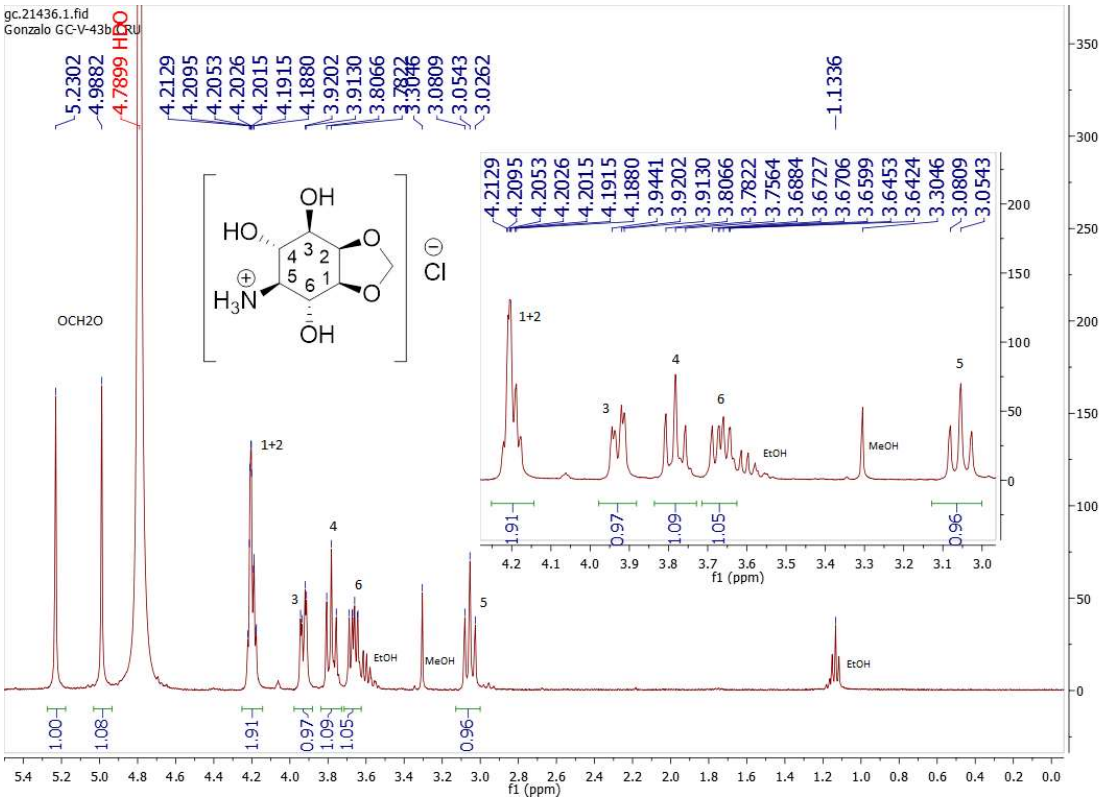


Figura VIII.130. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **81**·HCl.*

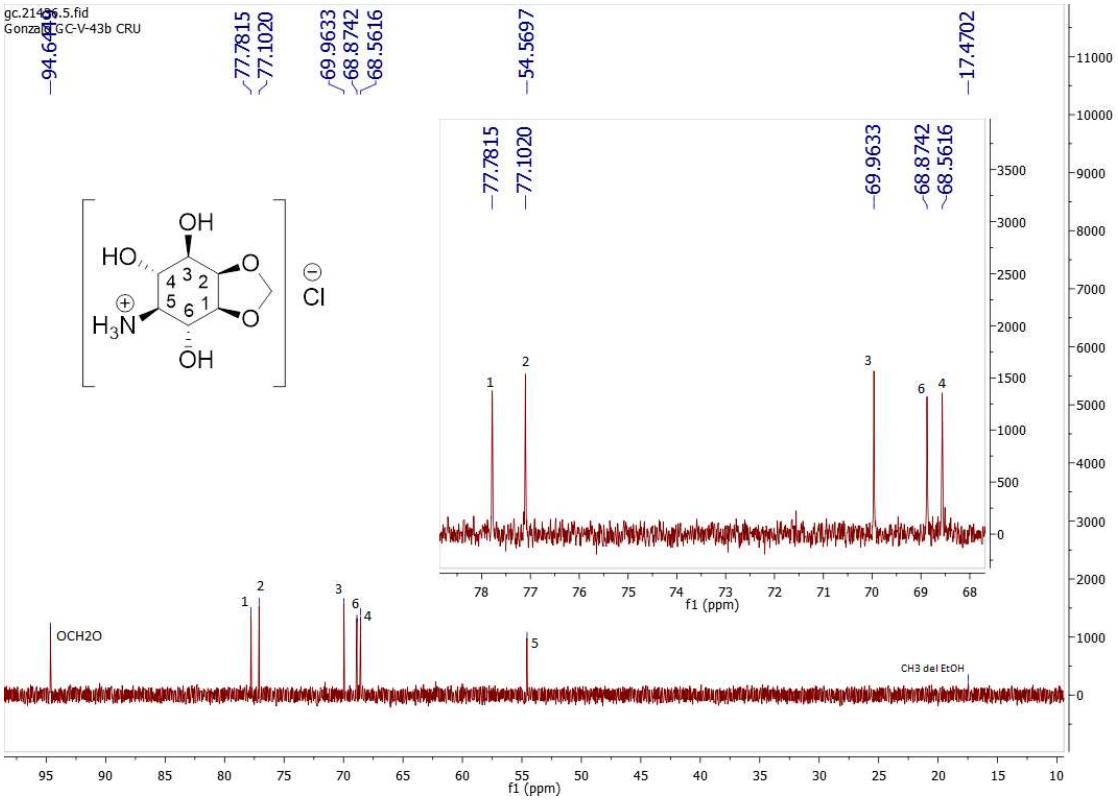


Figura VIII.131. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **81**·HCl.*

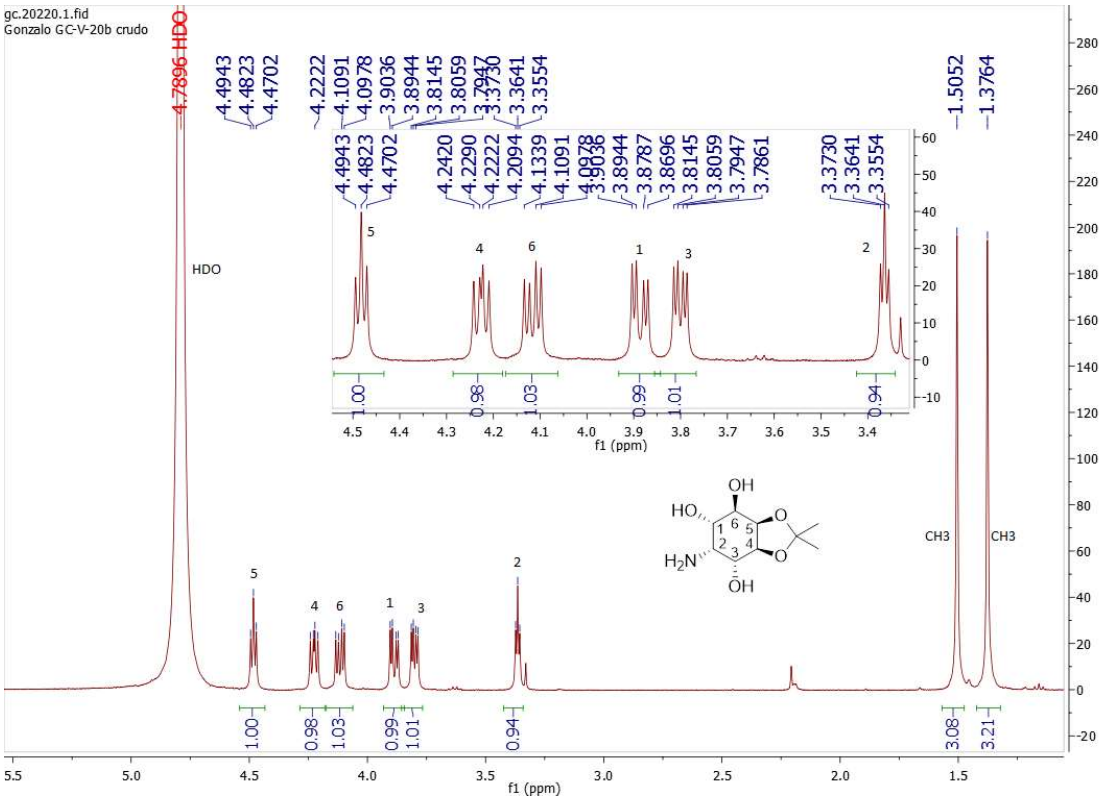


Figura VIII.132. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **82**.*

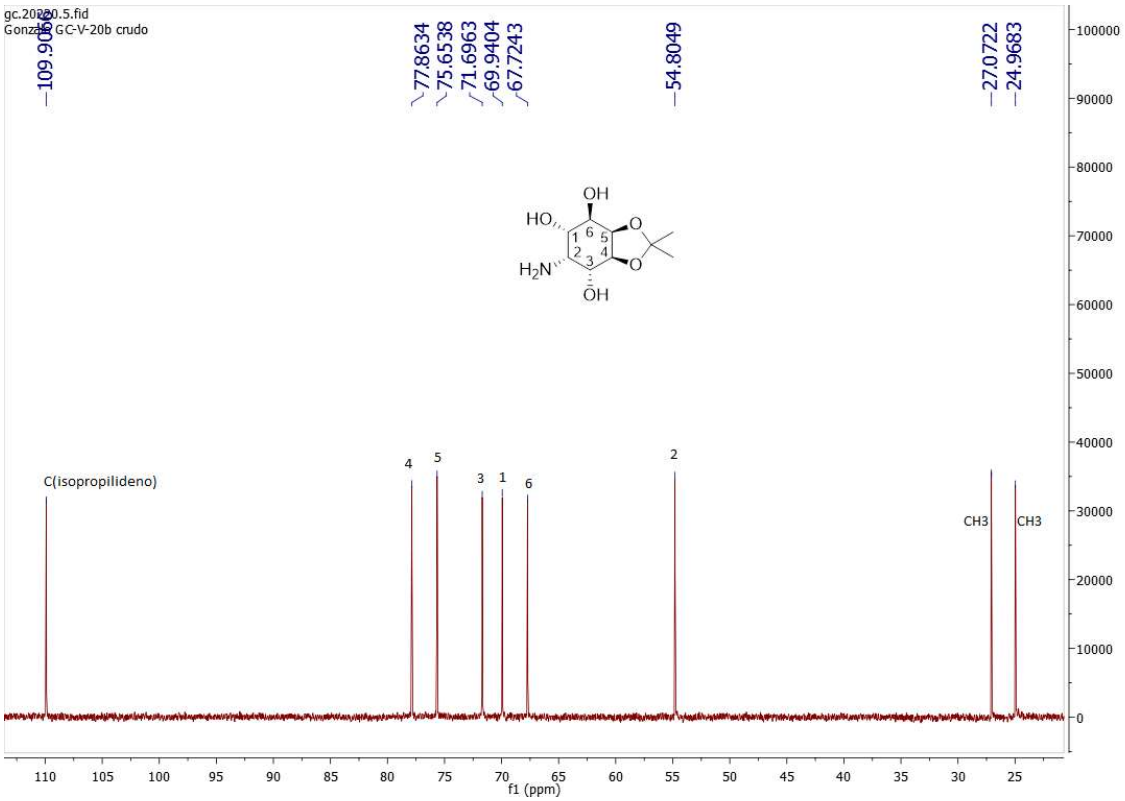


Figura VIII.133. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **82**.*

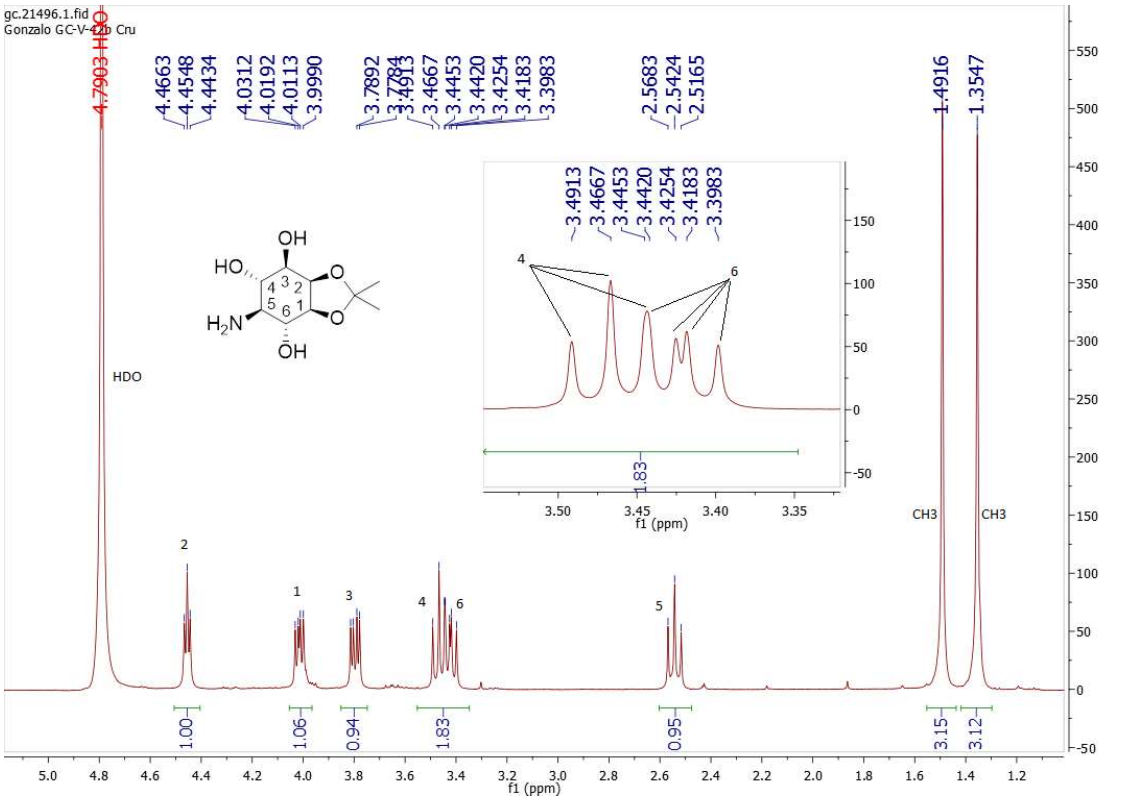


Figura VIII.134. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **83**, base libre.*

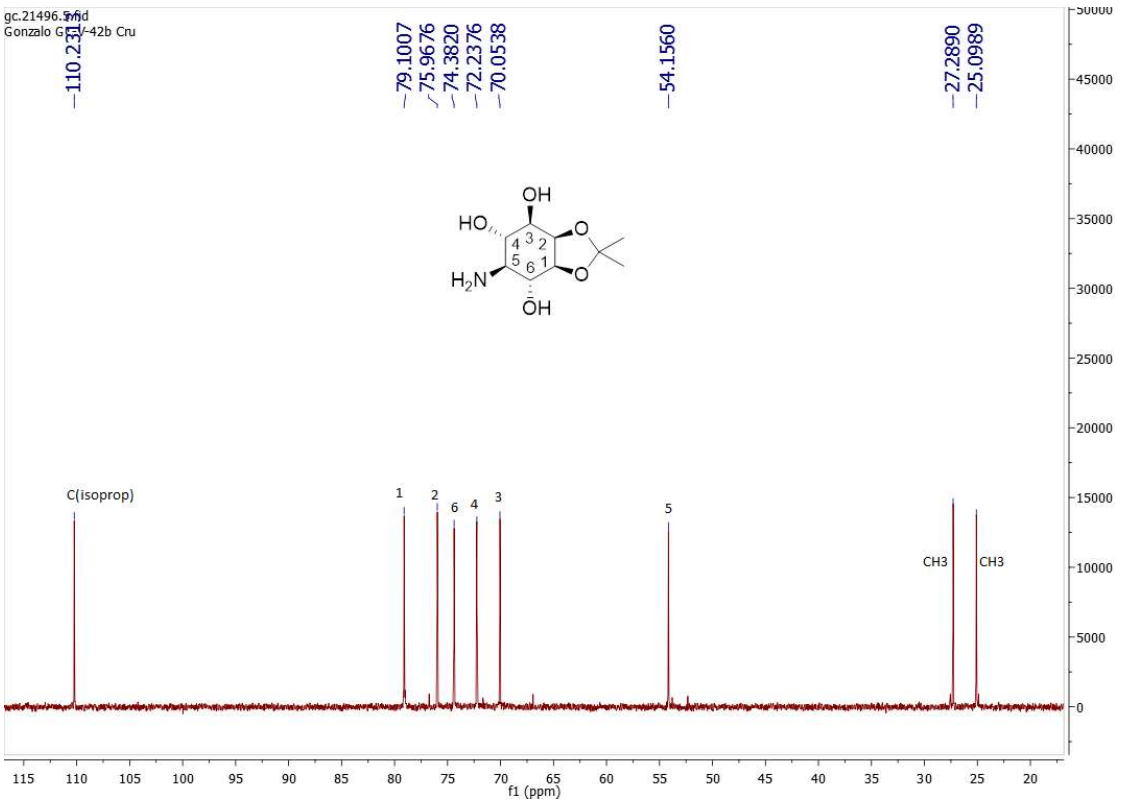


Figura VIII.135. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **83**, base libre.*

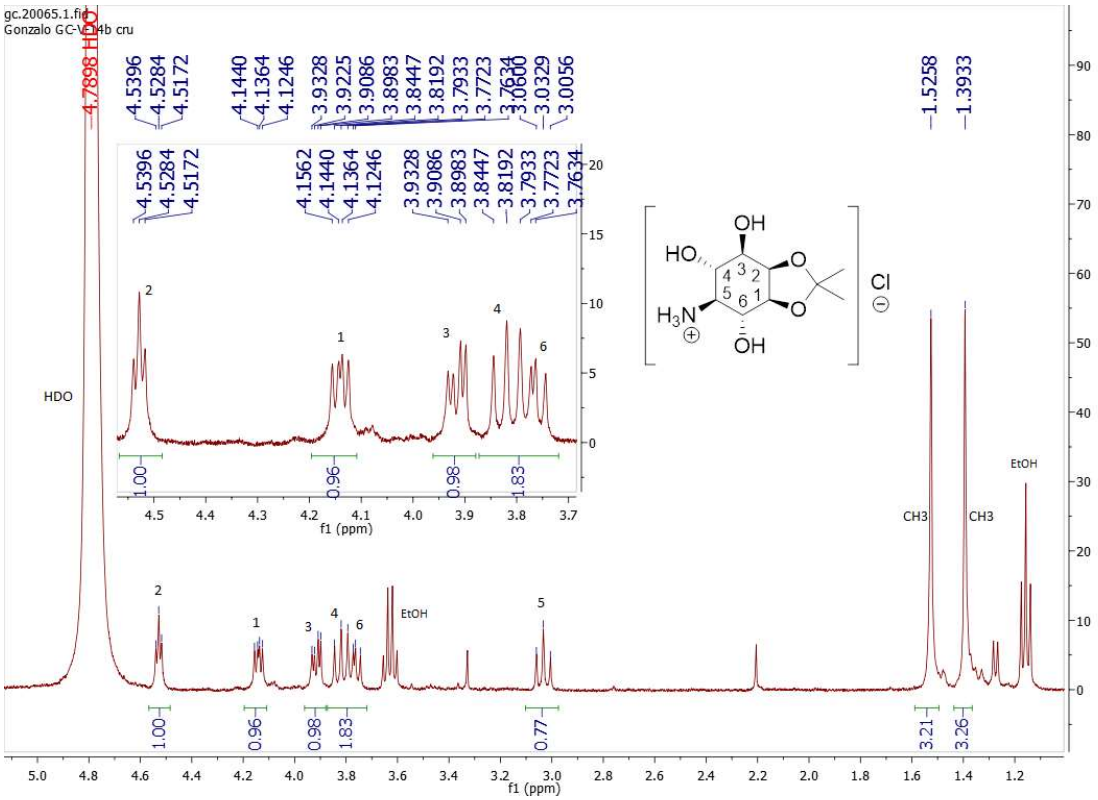


Figura VIII.136. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **83**·HCl.*

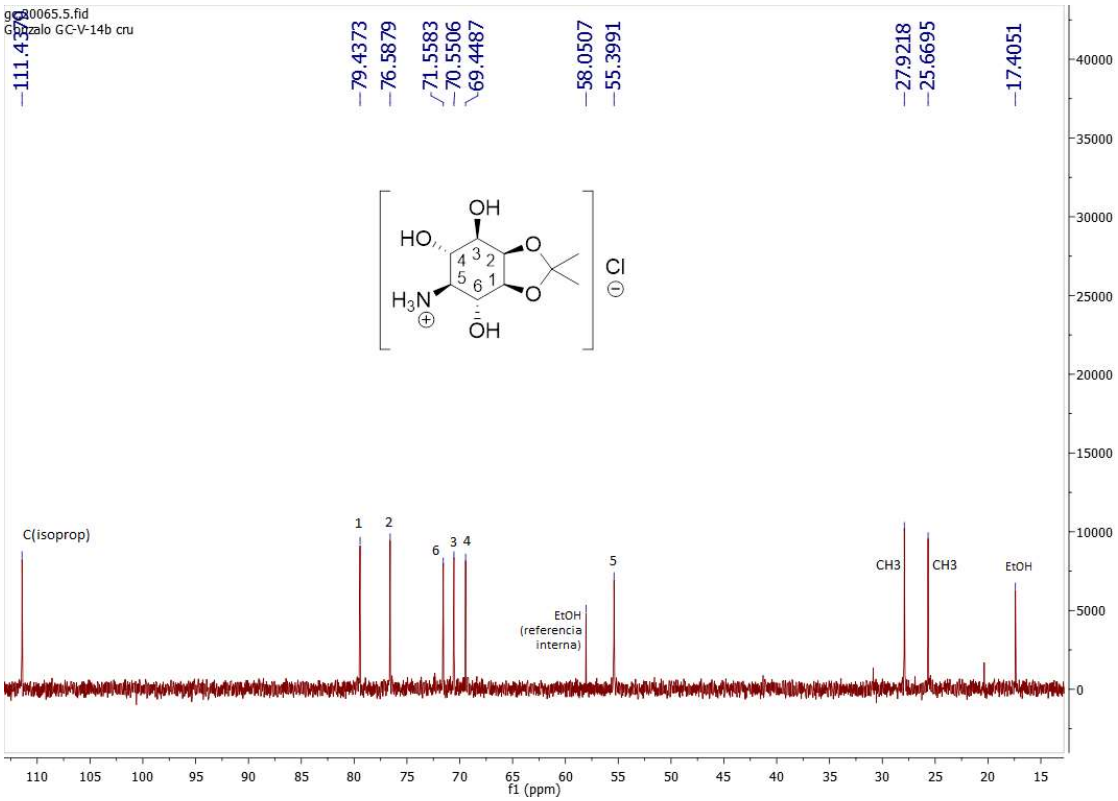


Figura VIII.137. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **83**·HCl.*

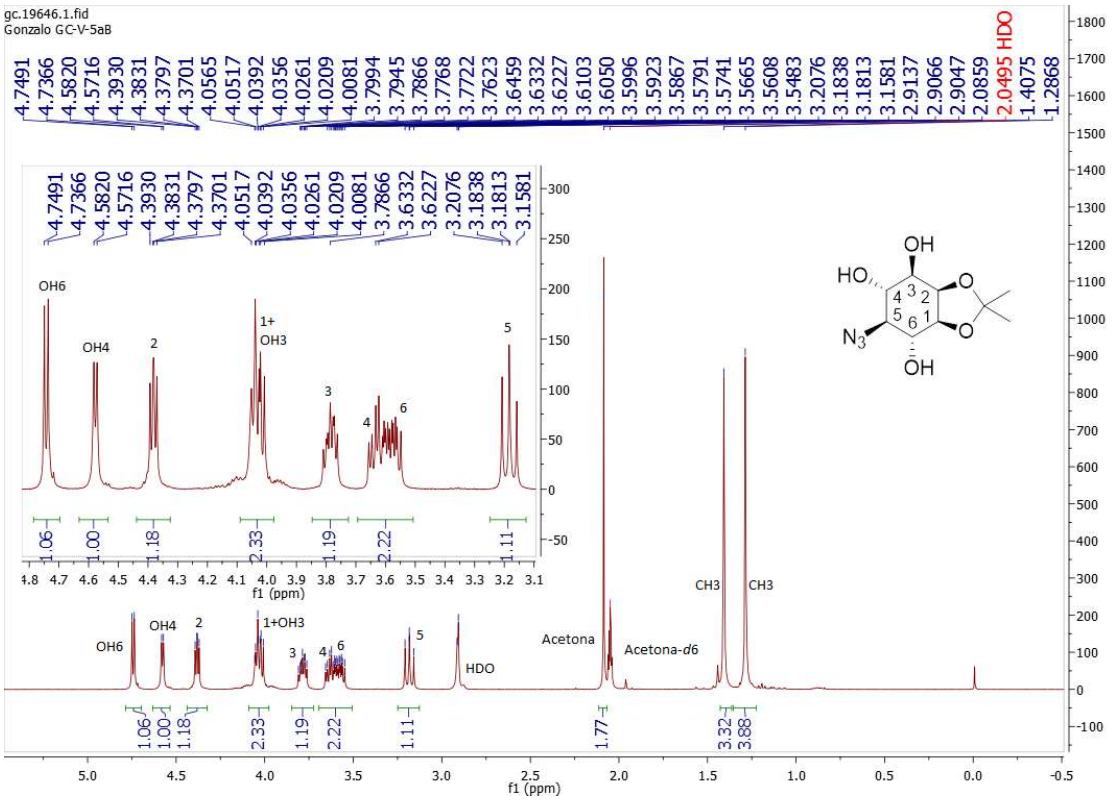


Figura VIII.138. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **86**.*

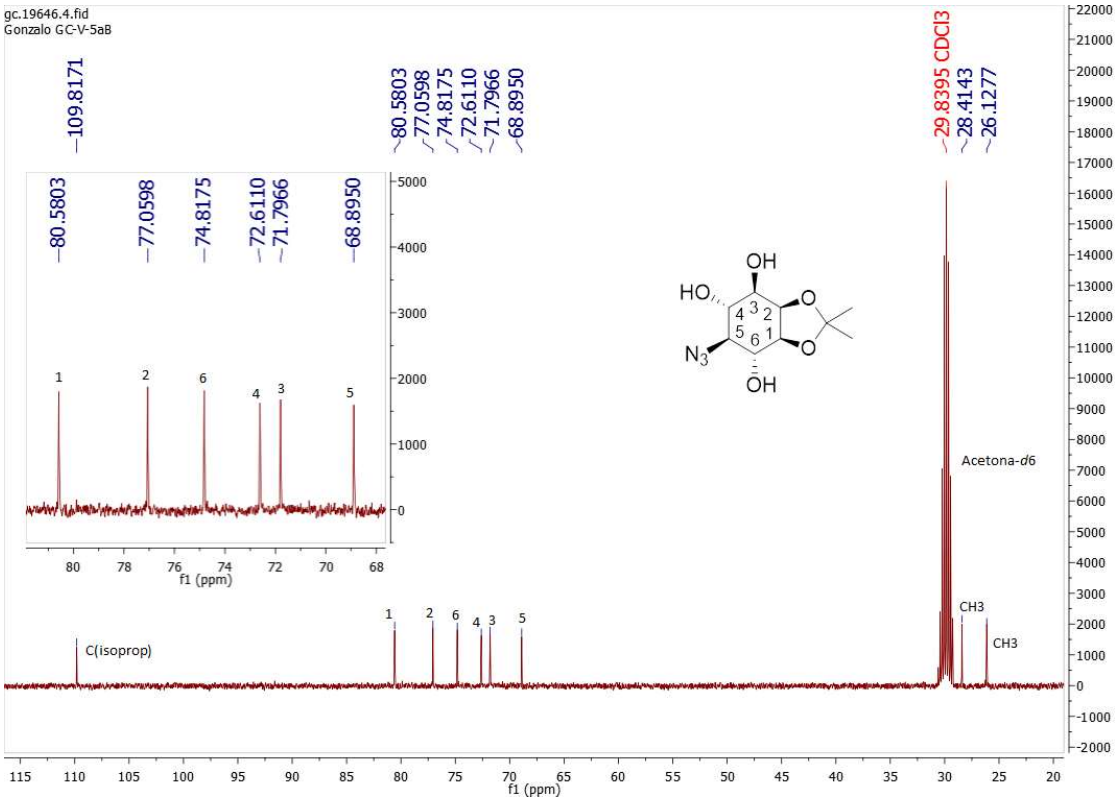


Figura VIII.139. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **86**.*

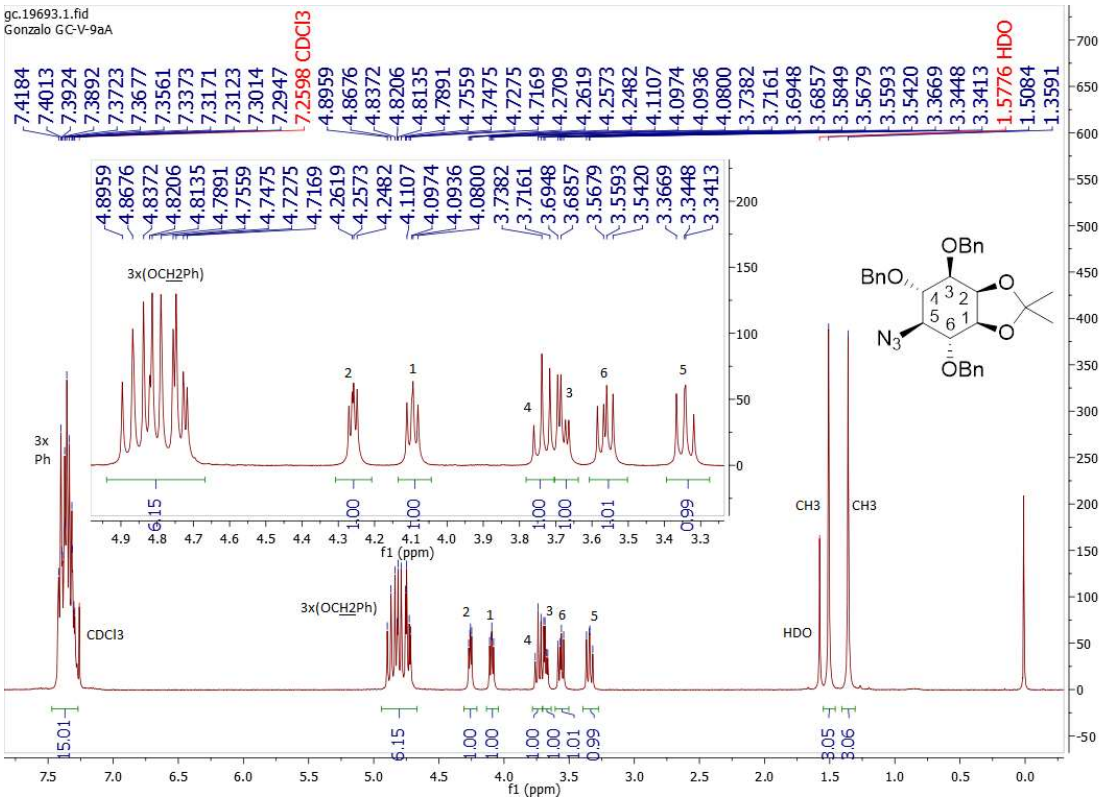


Figura VIII.140. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **87**.*

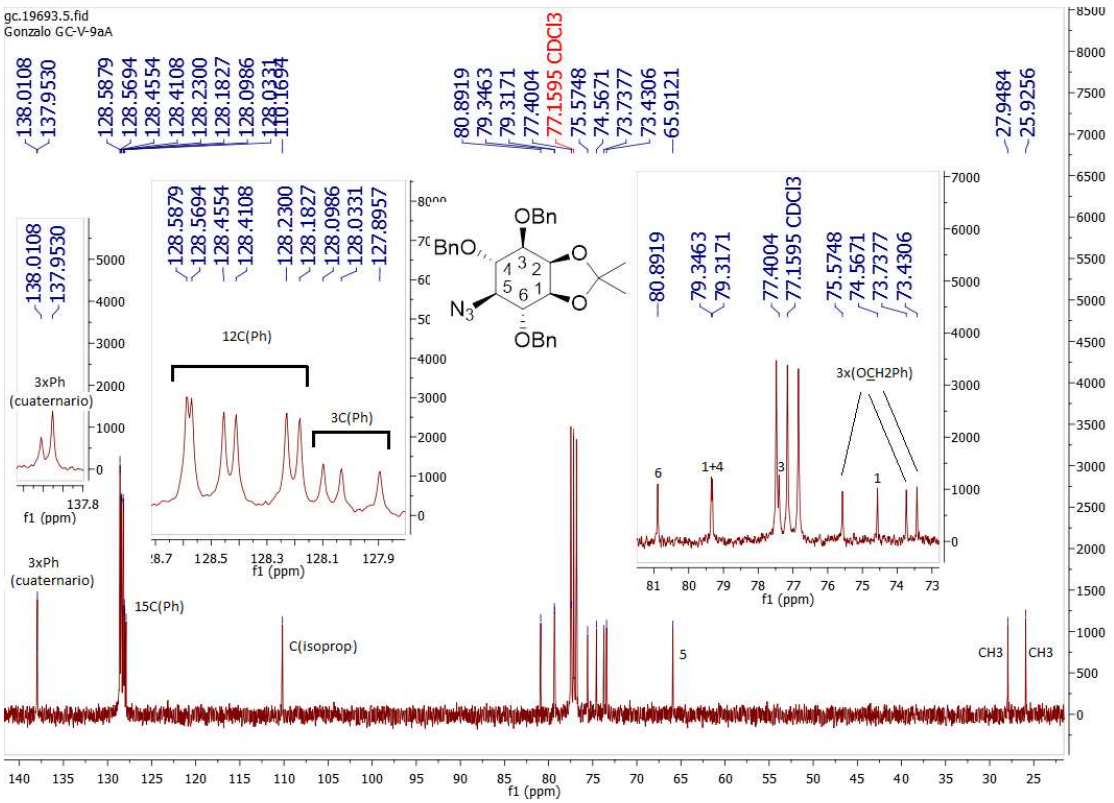


Figura VIII.141. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **87**.*

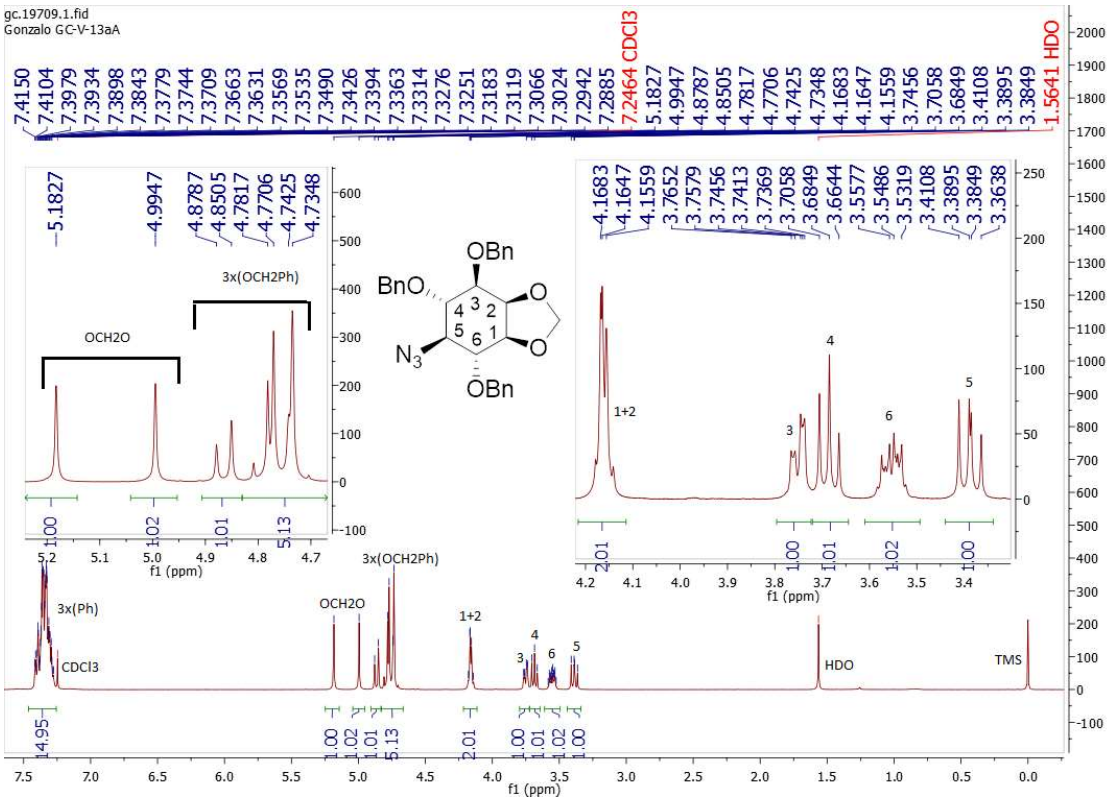


Figura VIII.142. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **88**.*

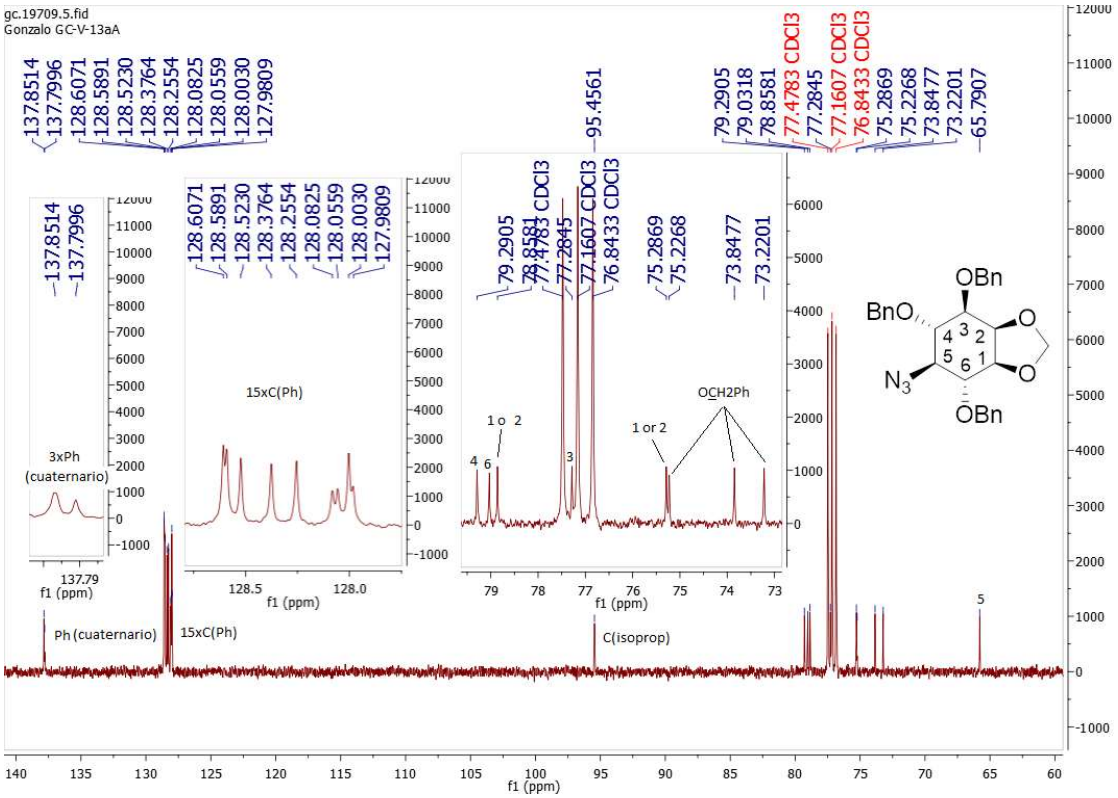


Figura VIII.143. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **88**.*

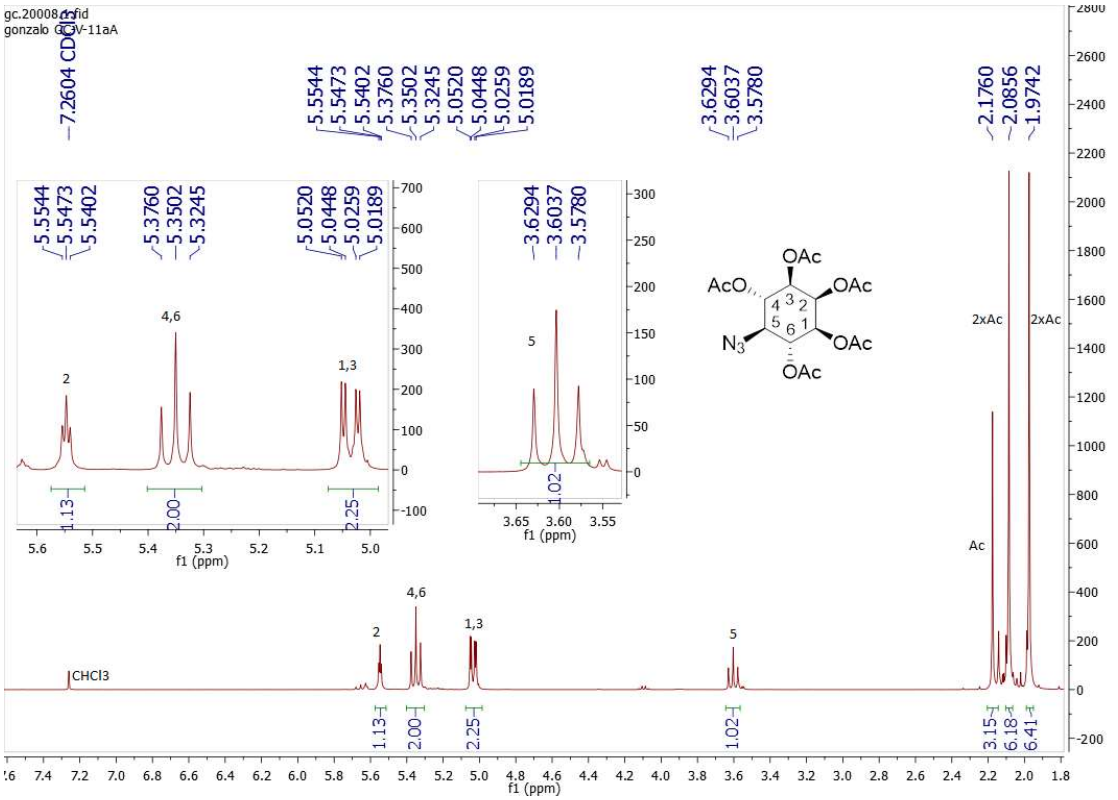


Figura VIII.144. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **90**.*

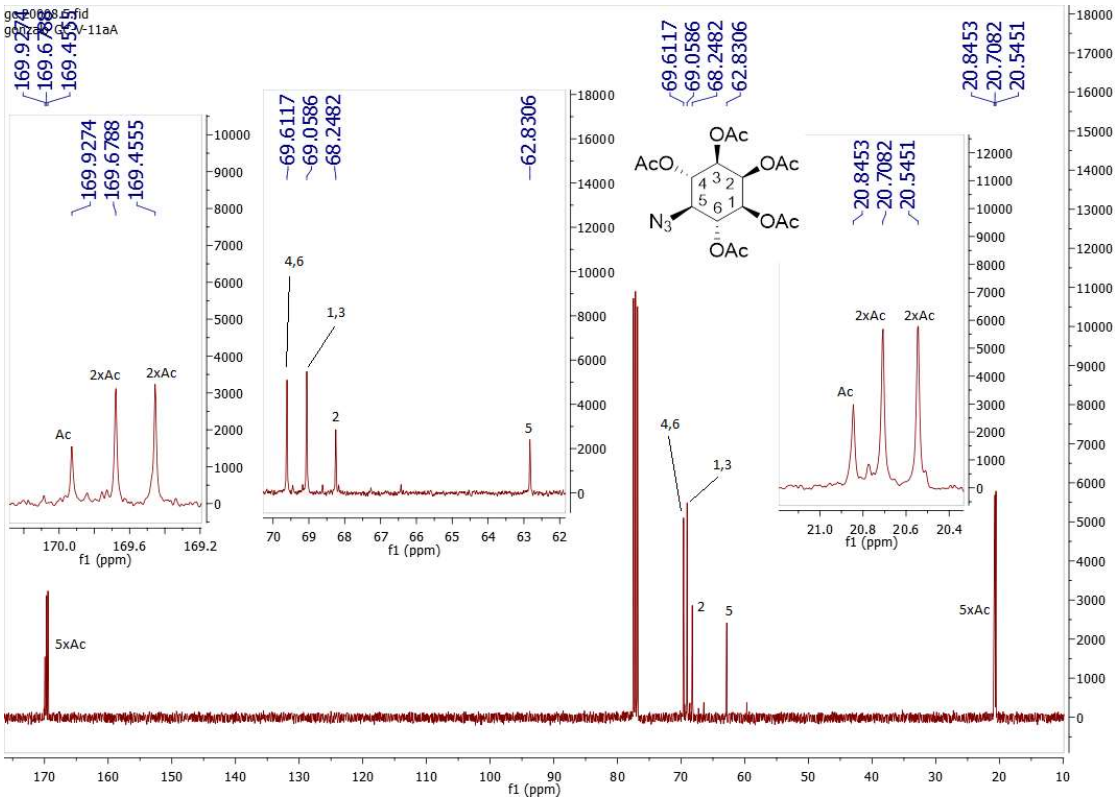


Figura VIII.145. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **90**.*

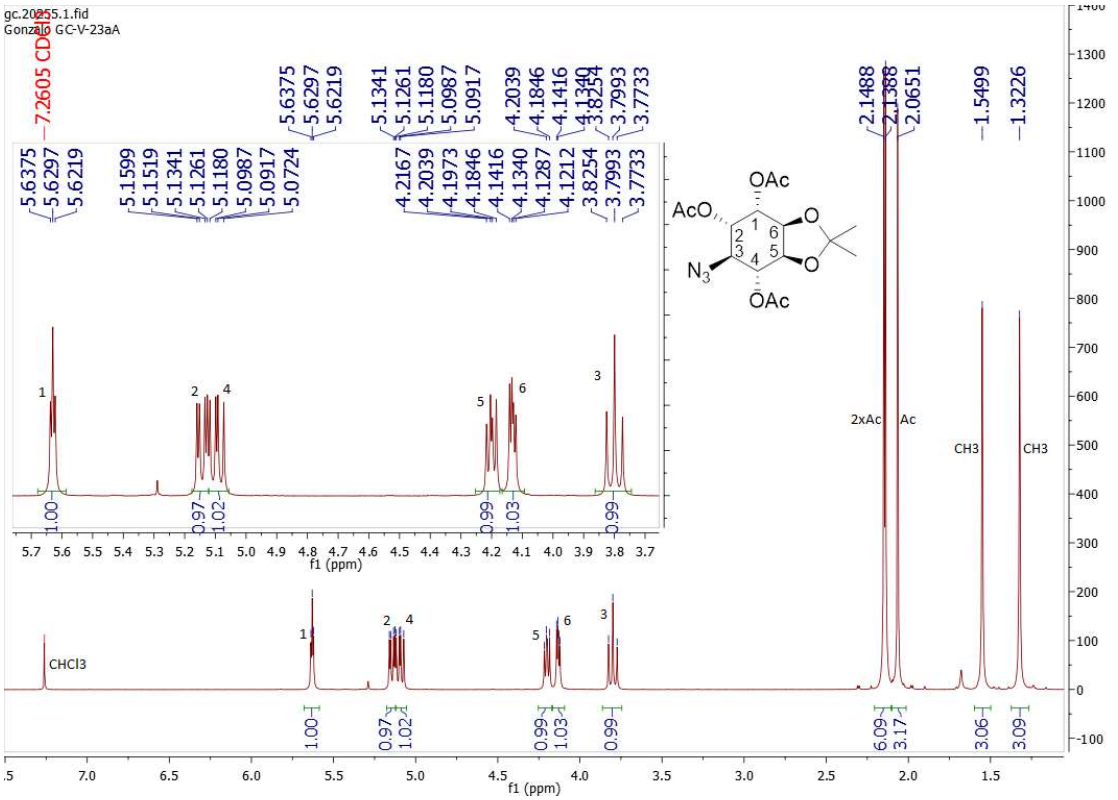


Figura VIII.146. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **92**.*

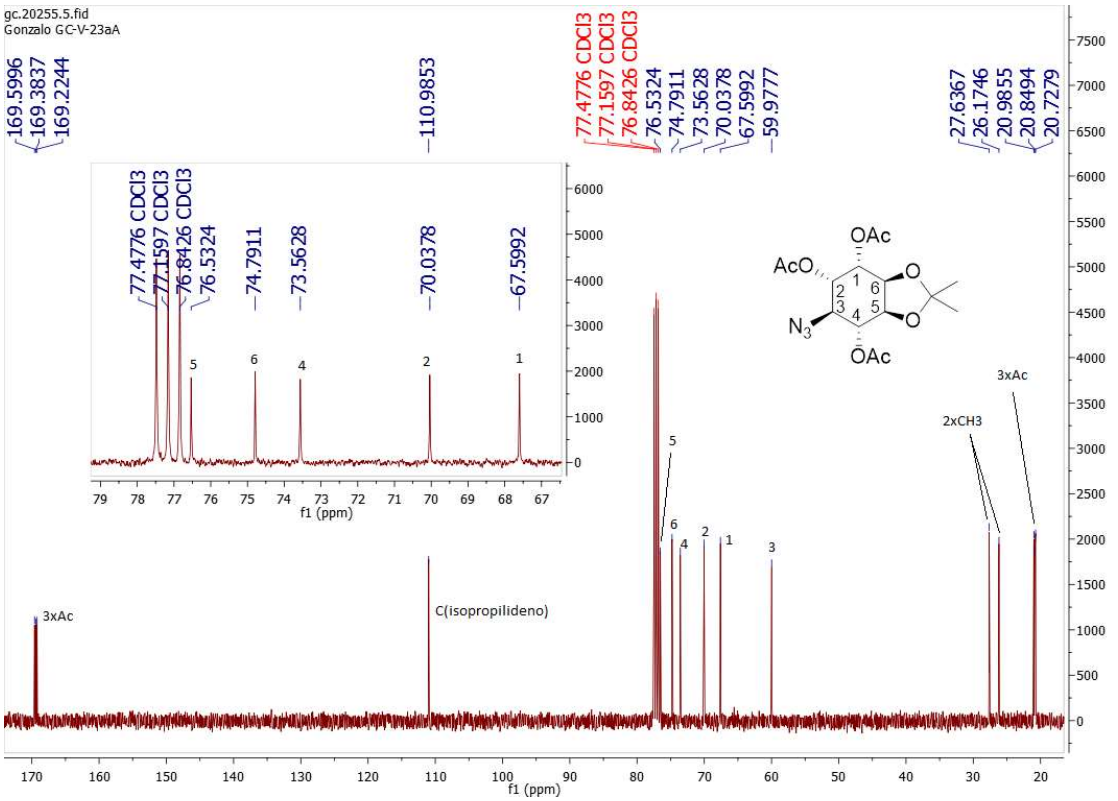


Figura VIII.147. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **92**.*

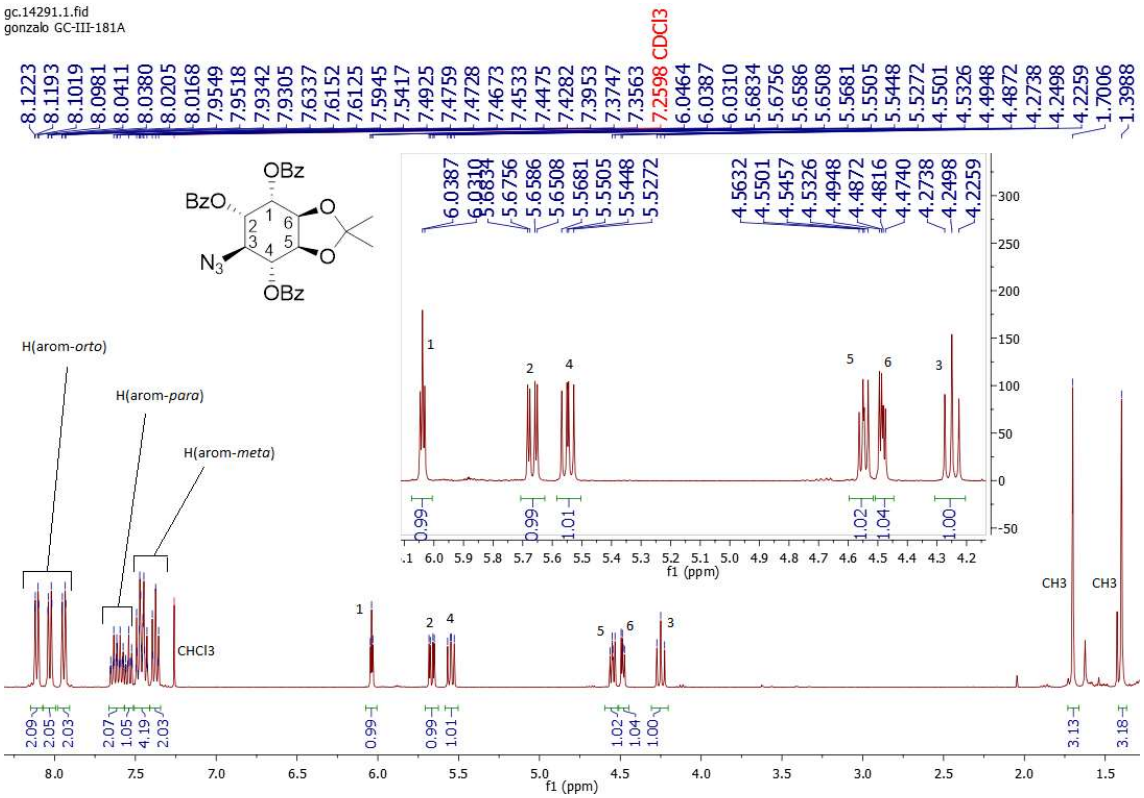


Figura VIII.148. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **94**.*

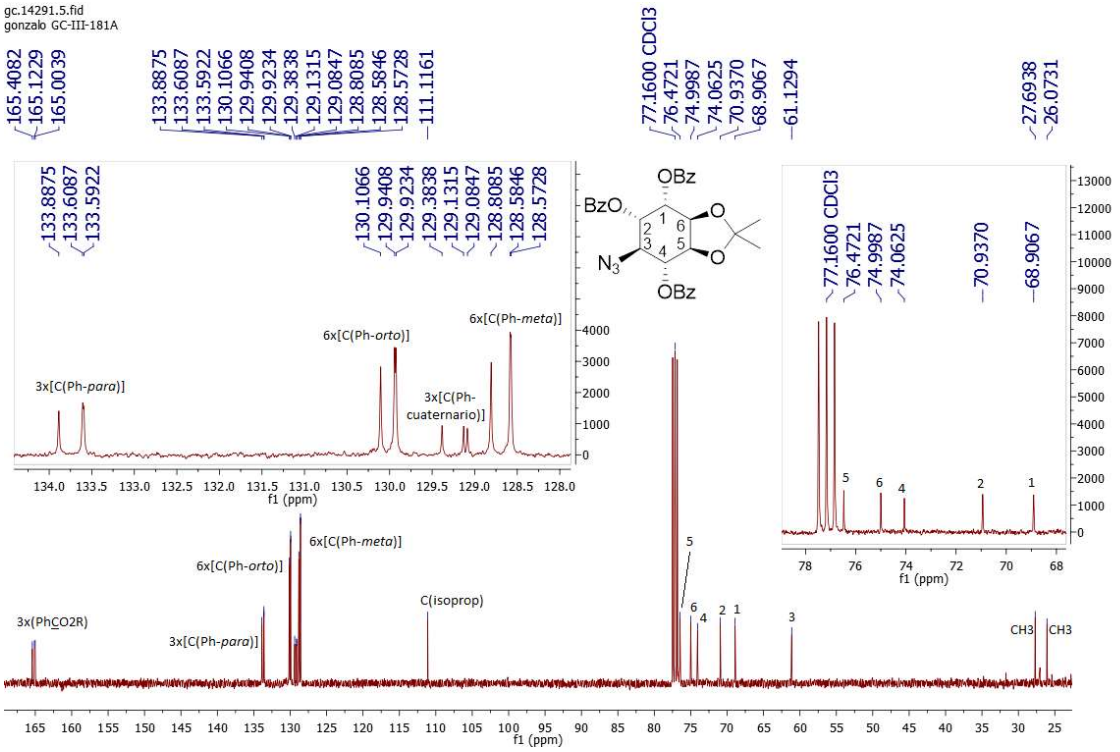


Figura VIII.149. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **94**.*

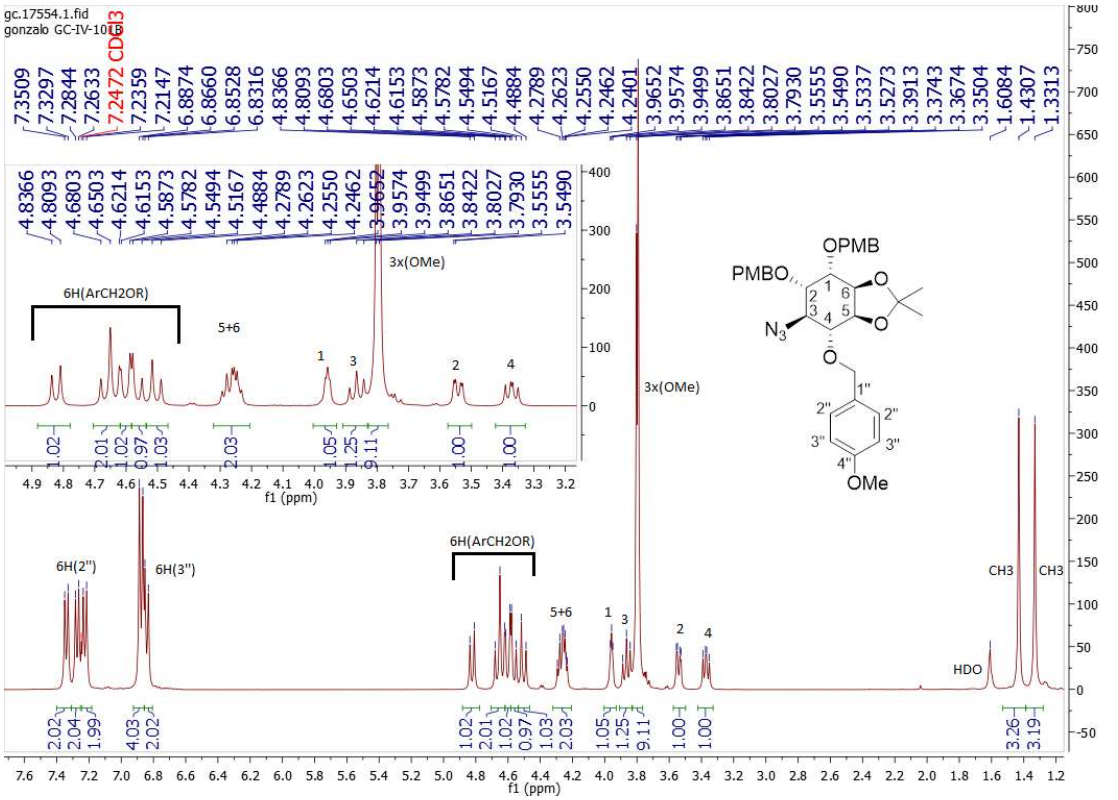


Figura VIII.150. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **96**.*

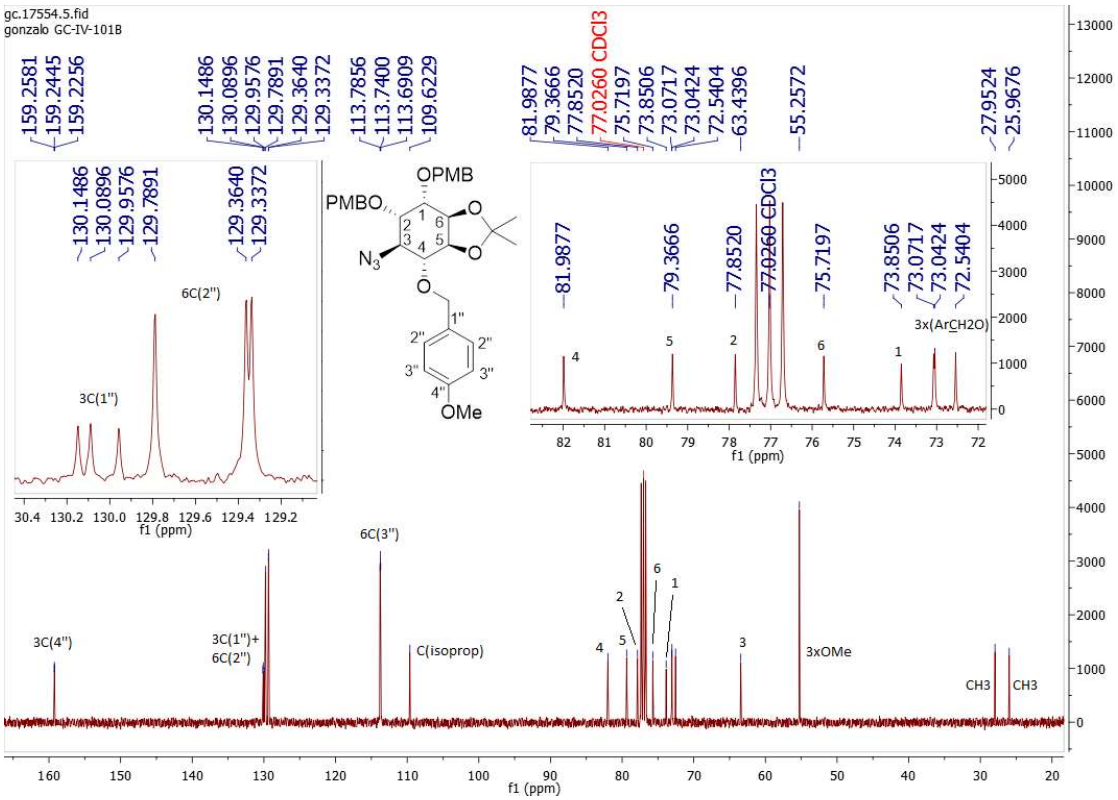


Figura VIII.151. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **96**.*

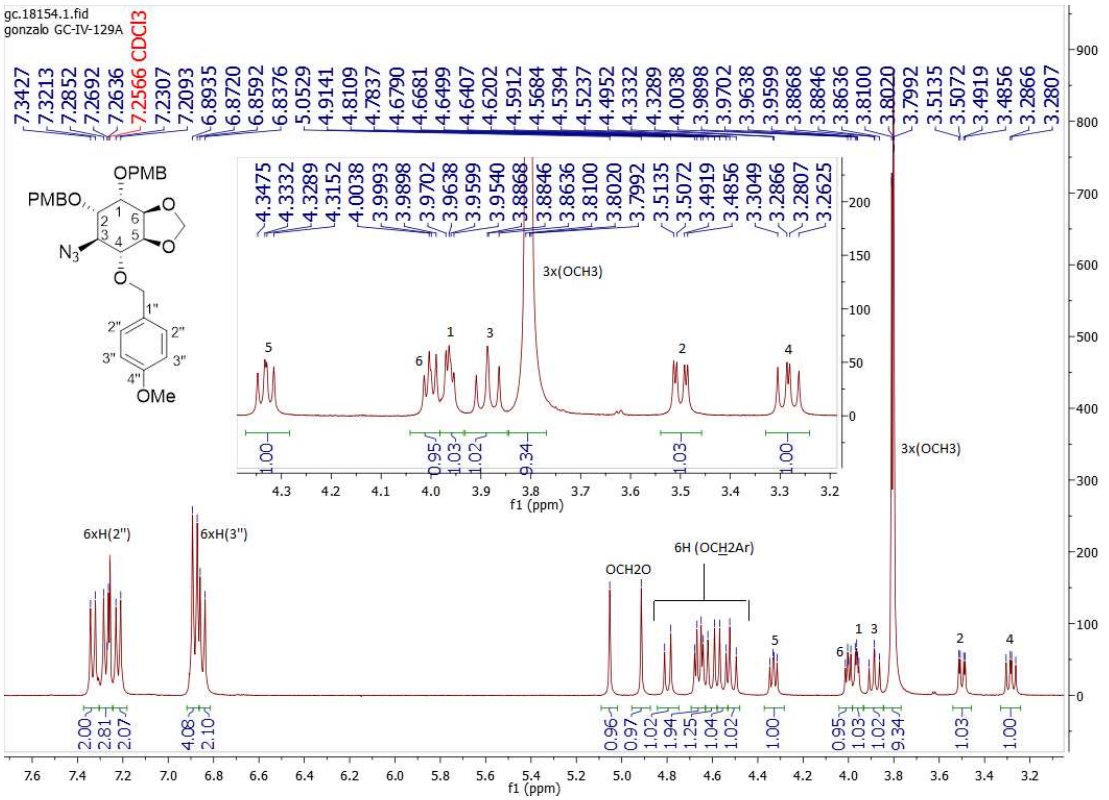


Figura VIII.152. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **97**.*

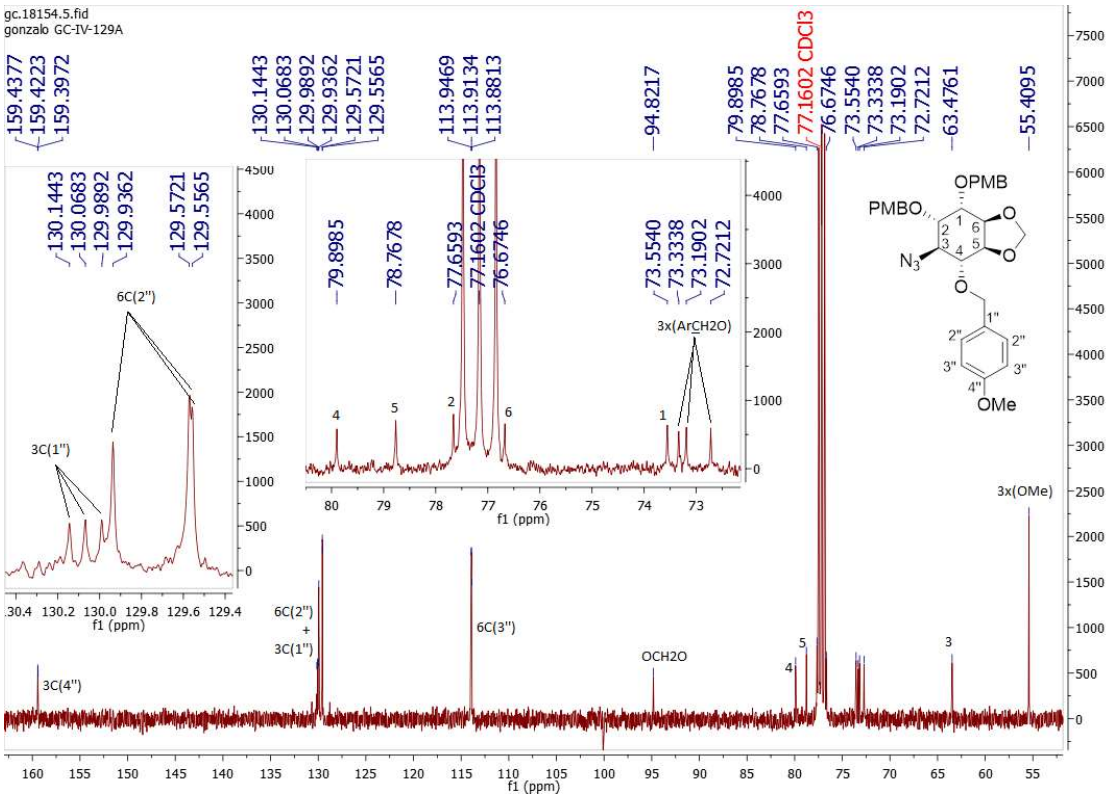


Figura VIII.153. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **97**.*

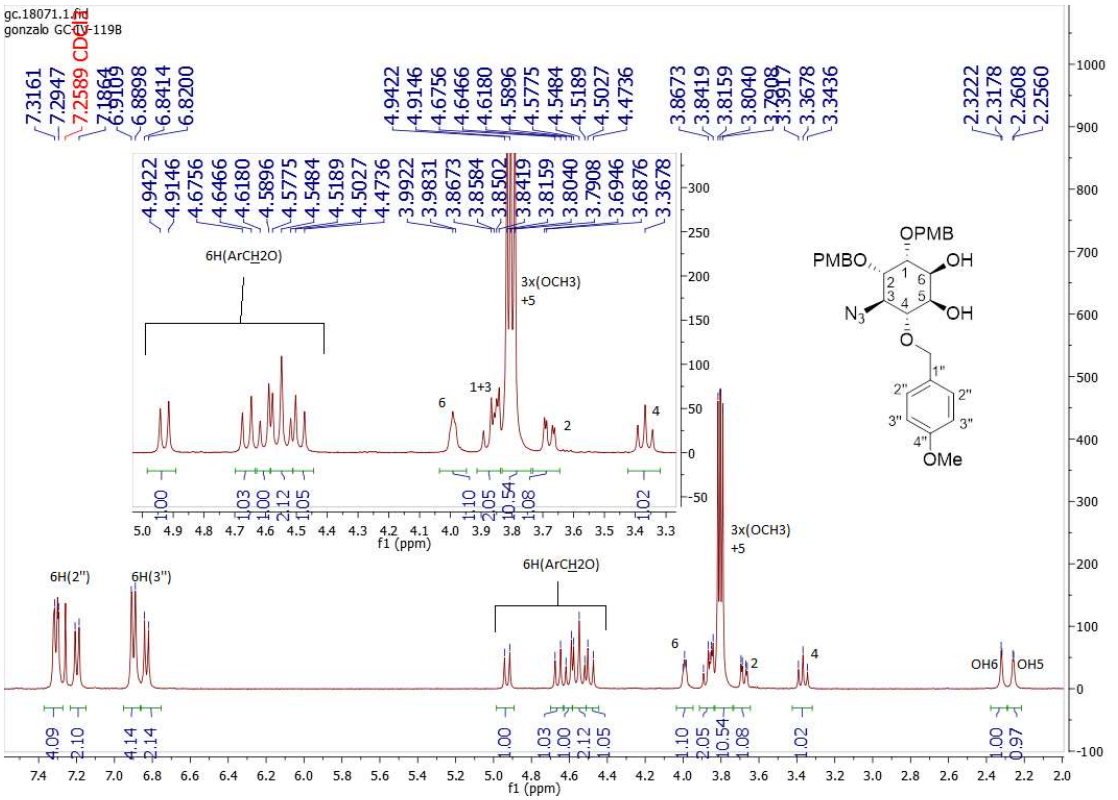


Figura VIII.154. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **98**.*

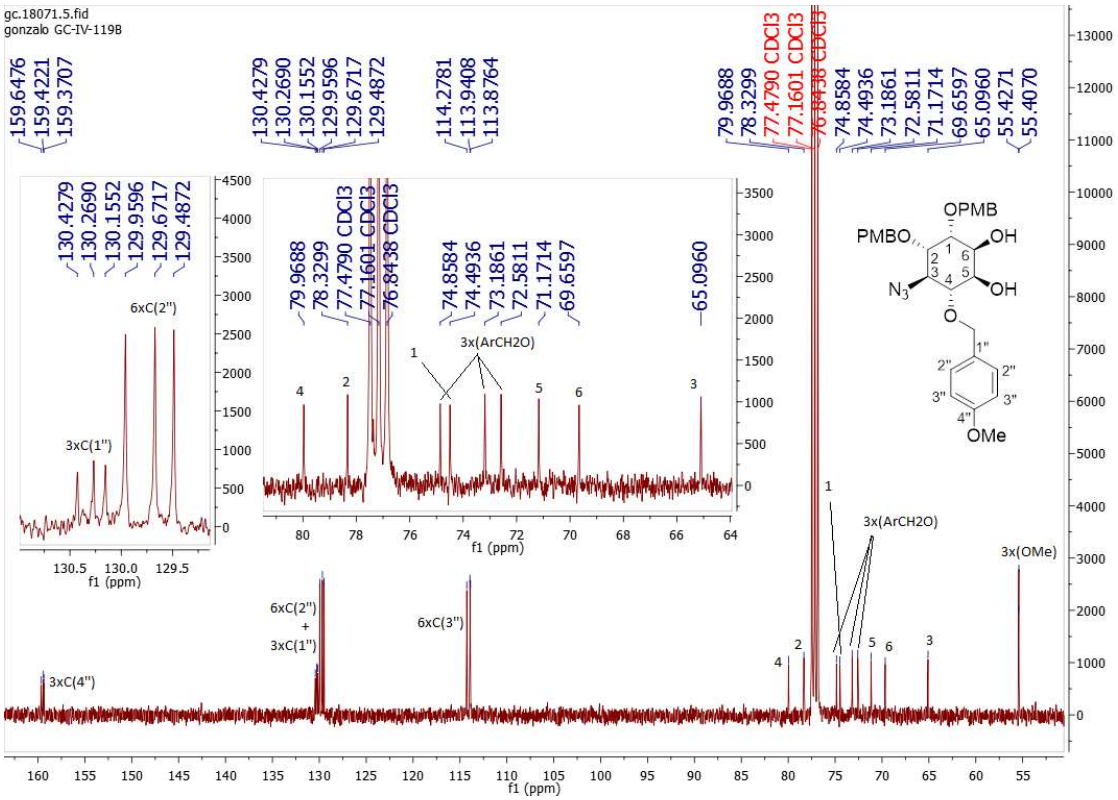


Figura VIII.155. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **98**.*

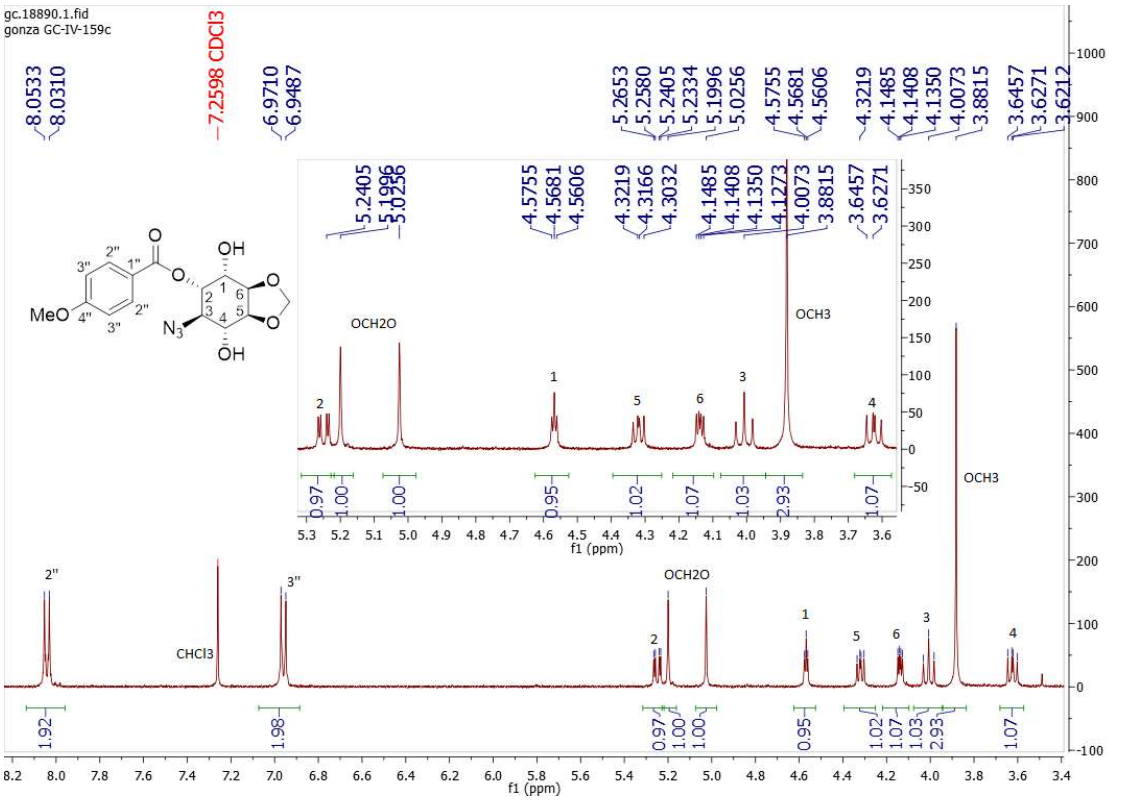


Figura VIII.156. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **99**.*

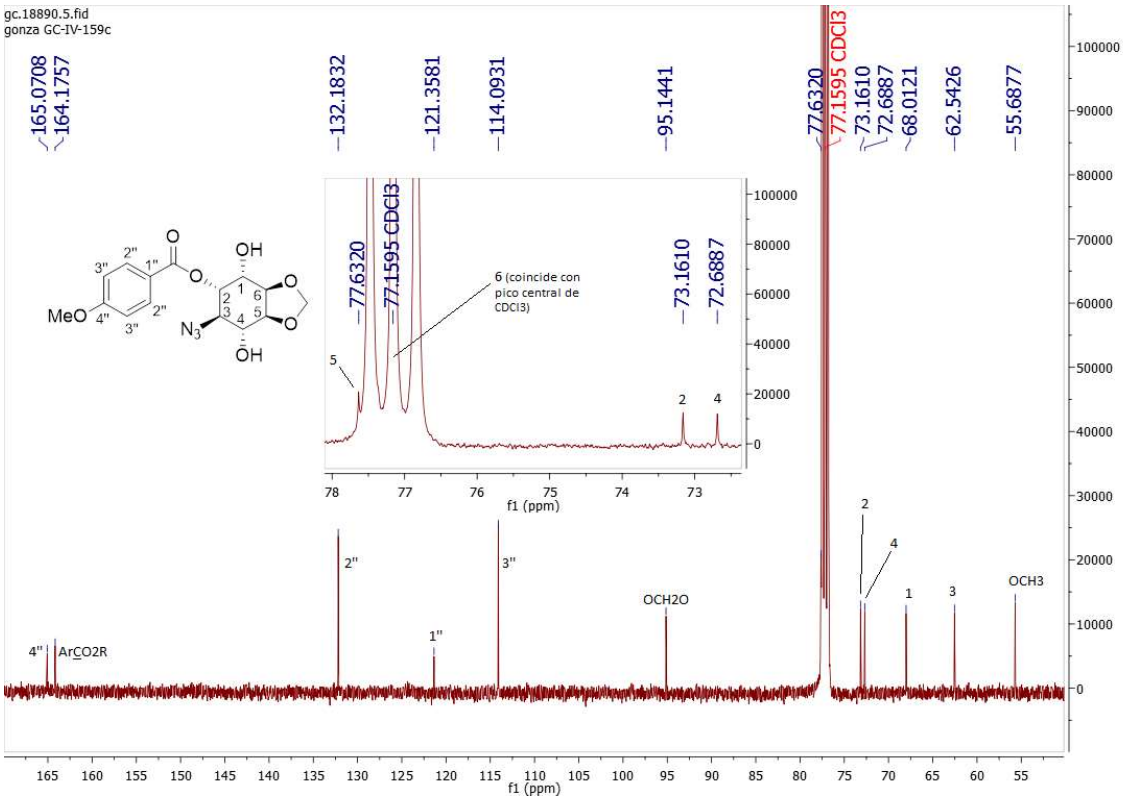


Figura VIII.157. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **99**.*

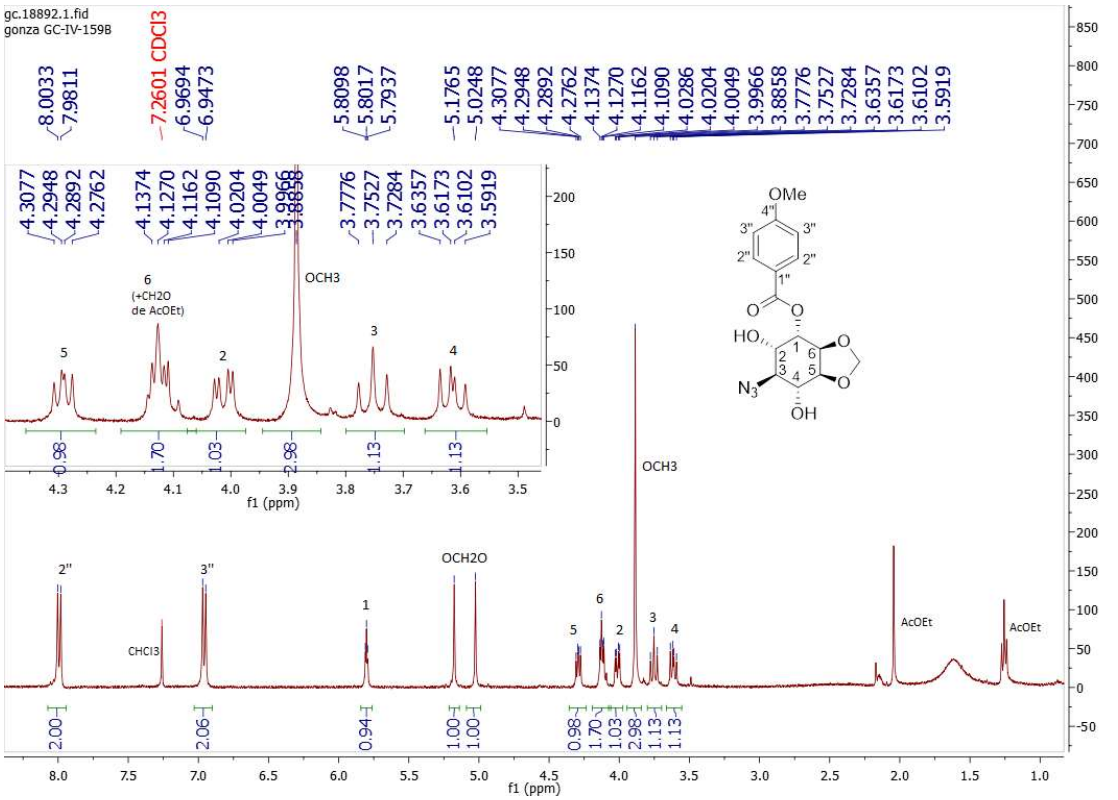


Figura VIII.158. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **100**.*

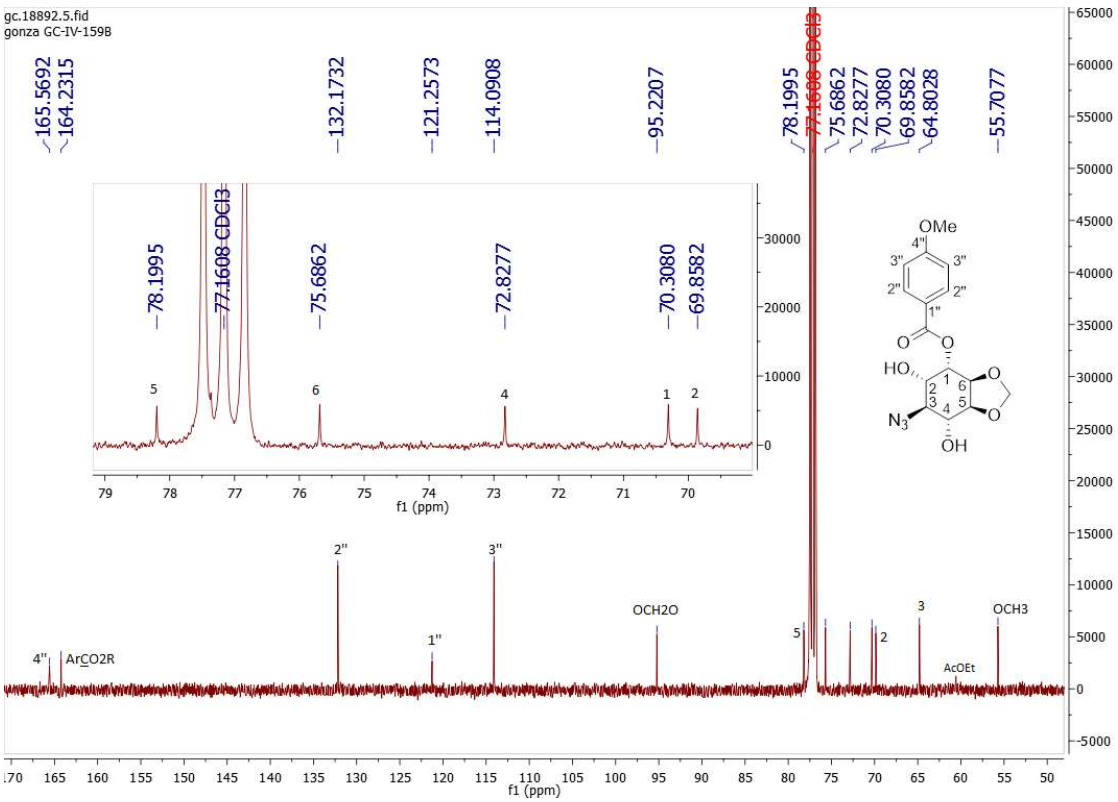


Figura VIII.159. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **100**.*

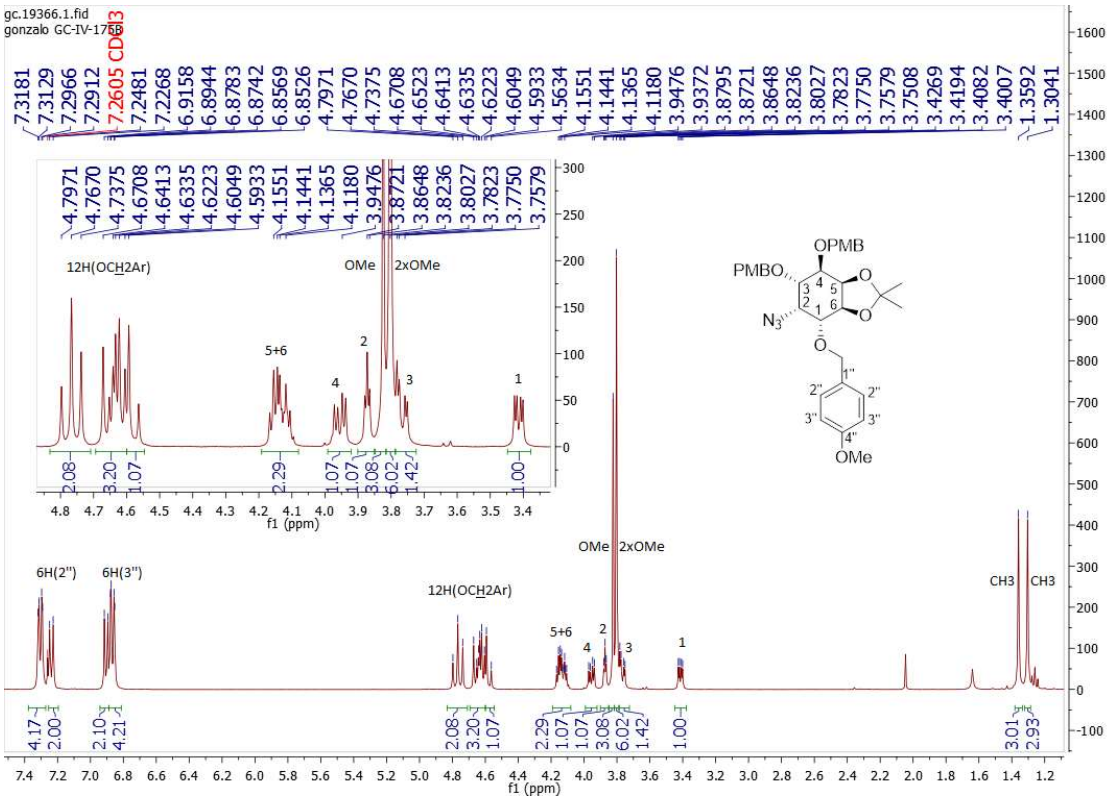


Figura VIII.160. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **102**.*

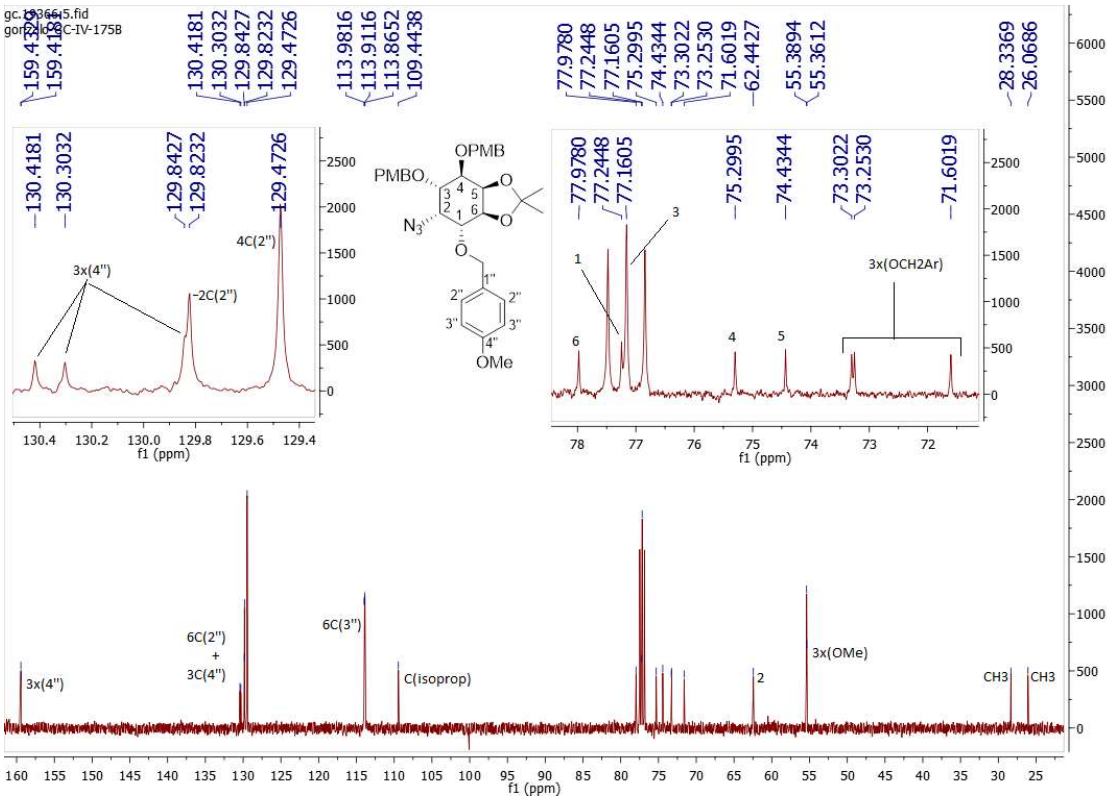


Figura VIII.161. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **102**.*

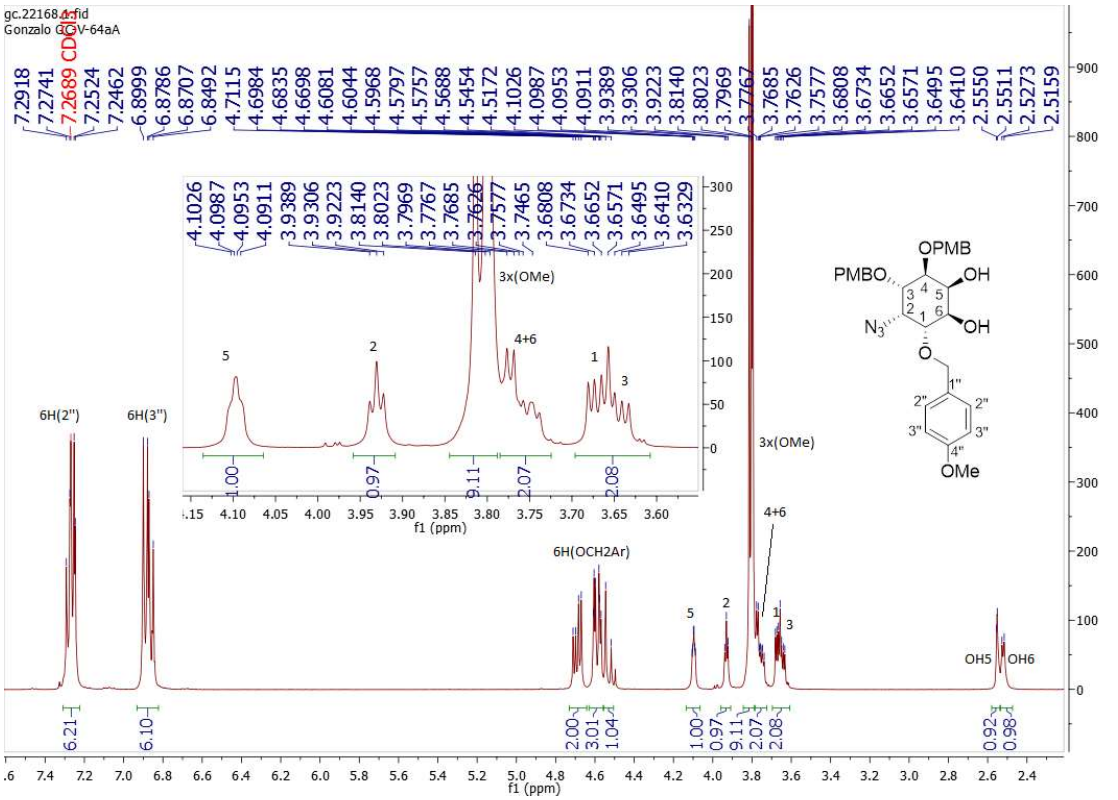


Figura VIII.162. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **103**.*

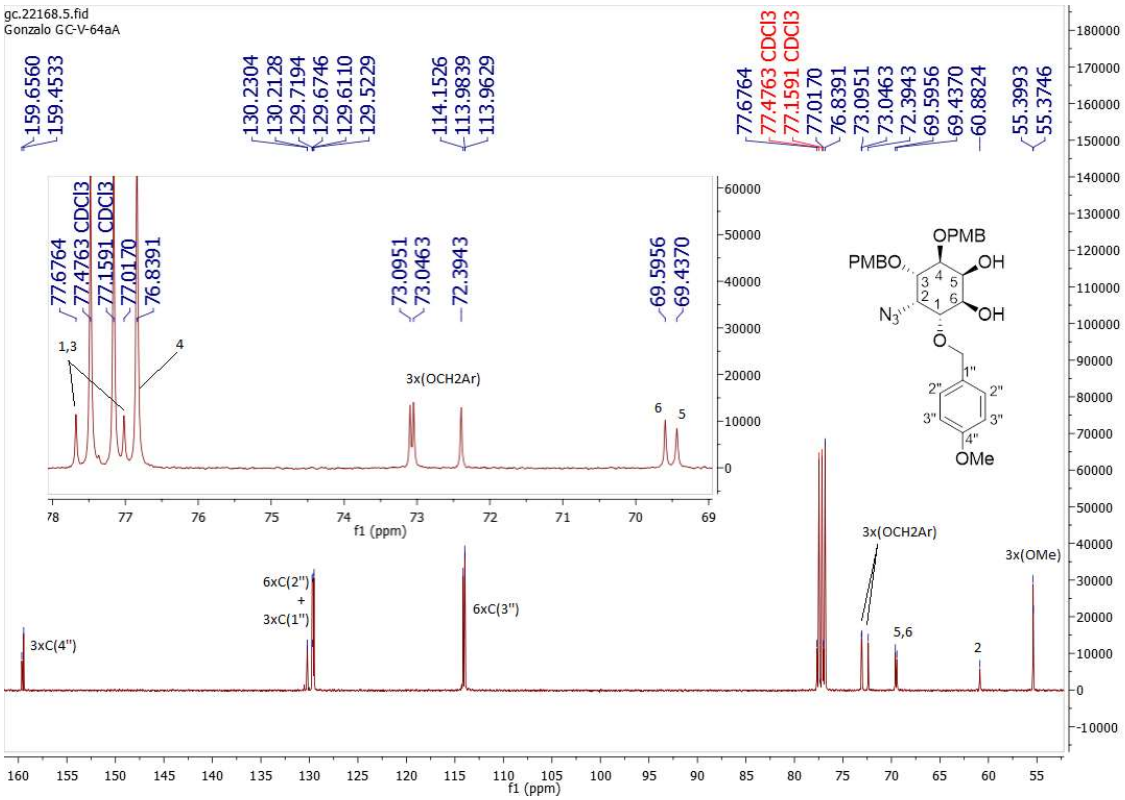


Figura VIII.163. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **103**.*

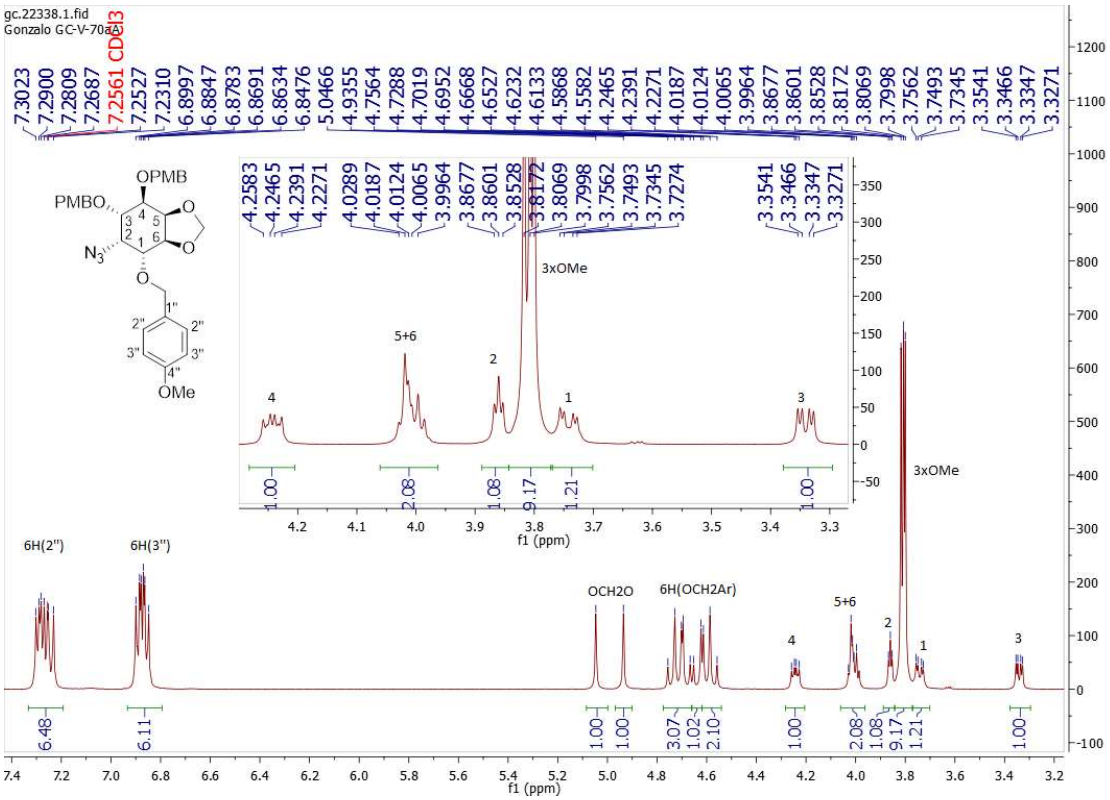


Figura VIII.164. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **104**.*

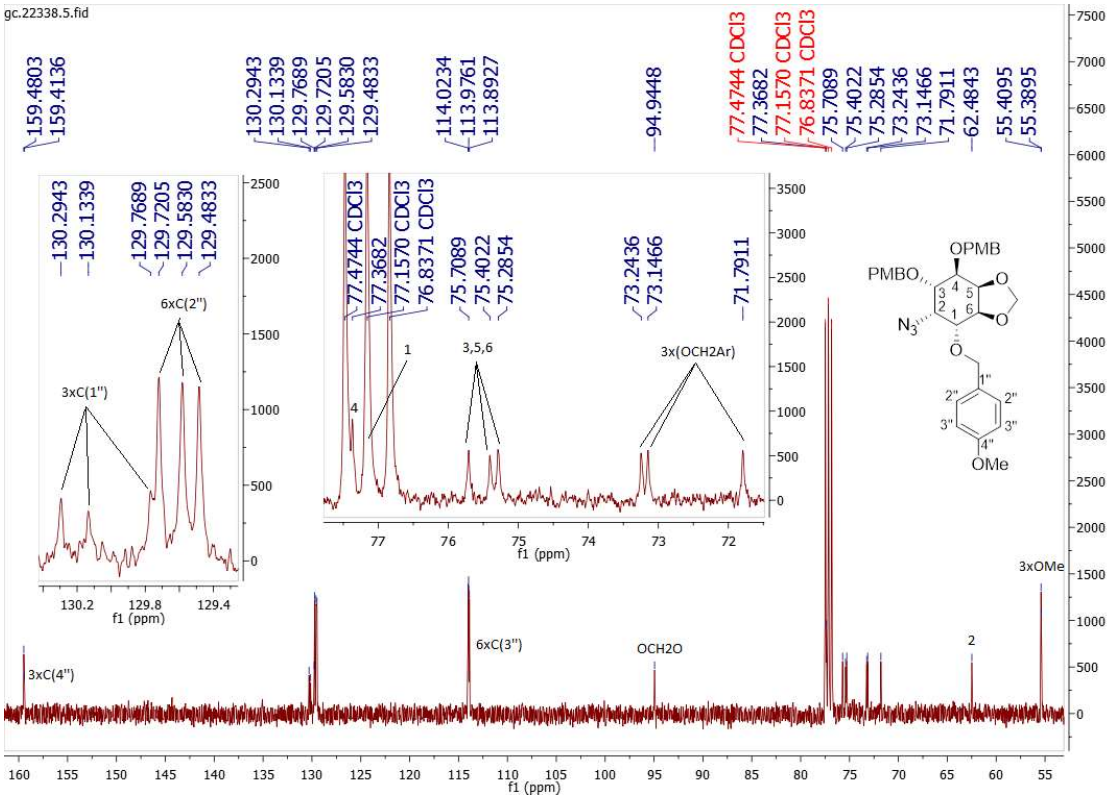


Figura VIII.165. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **104**.*

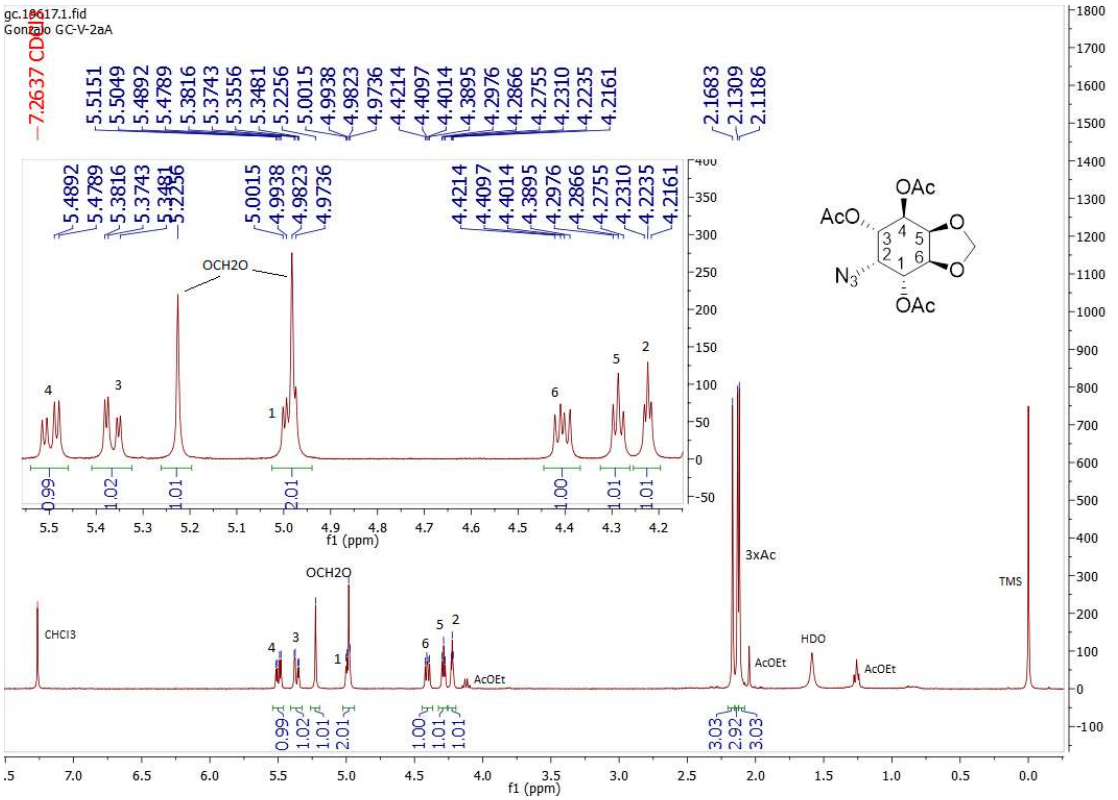


Figura VIII.166. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **105**.*

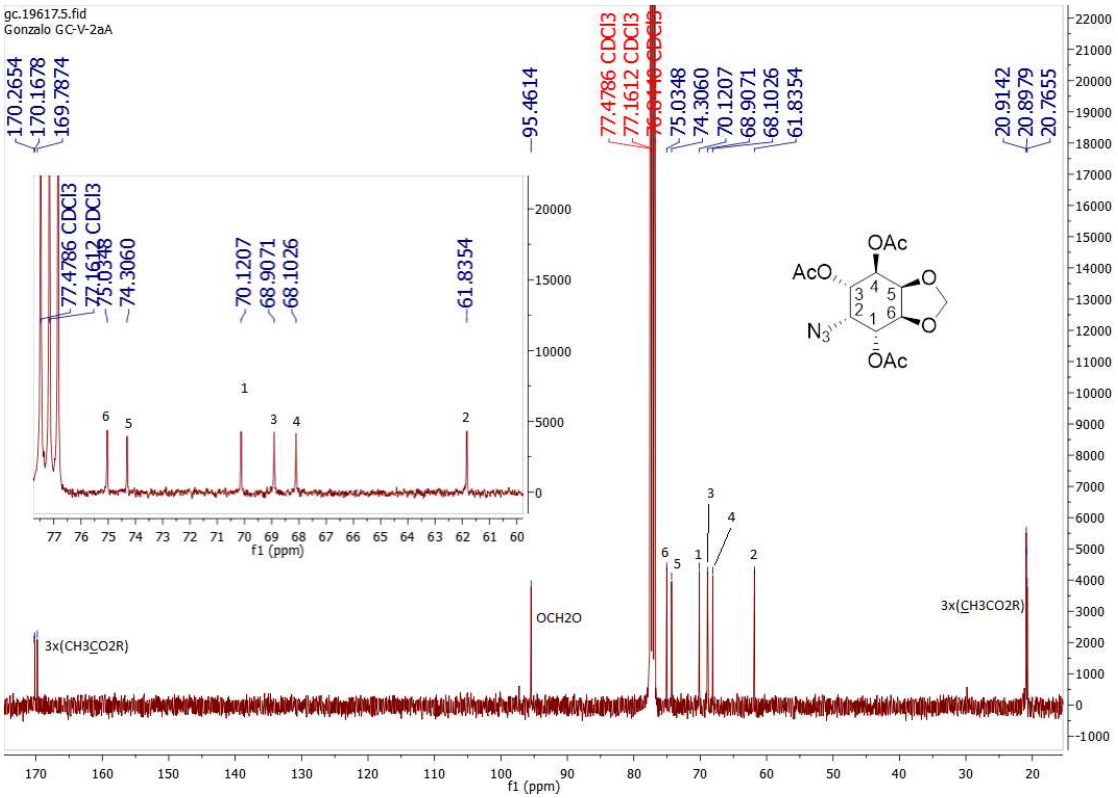


Figura VIII.167. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **105**.*

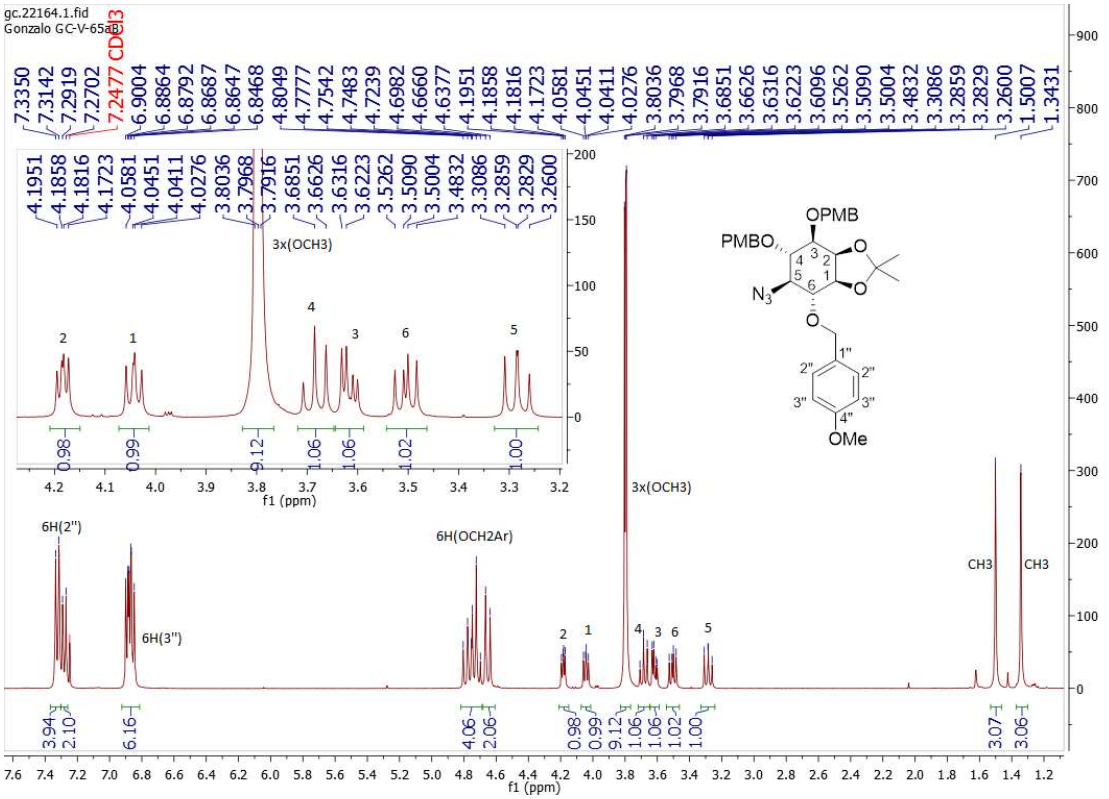


Figura VIII.168. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **106**.*

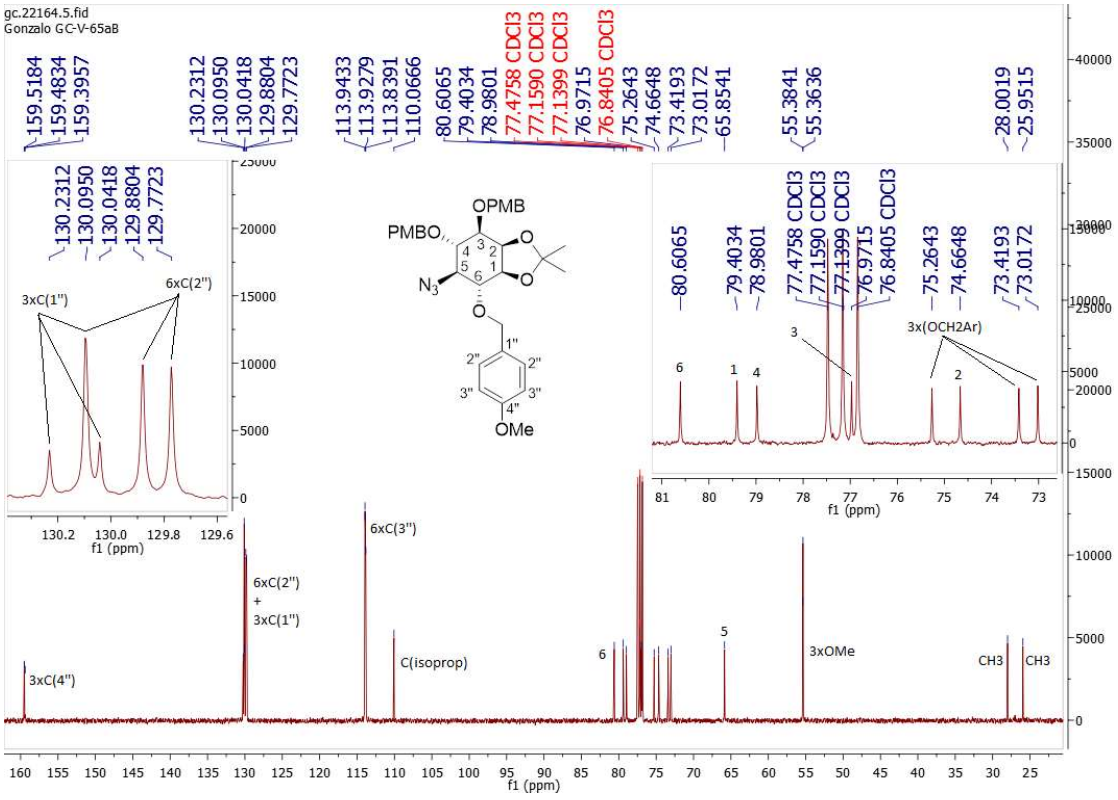


Figura VIII.169. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **106**.*

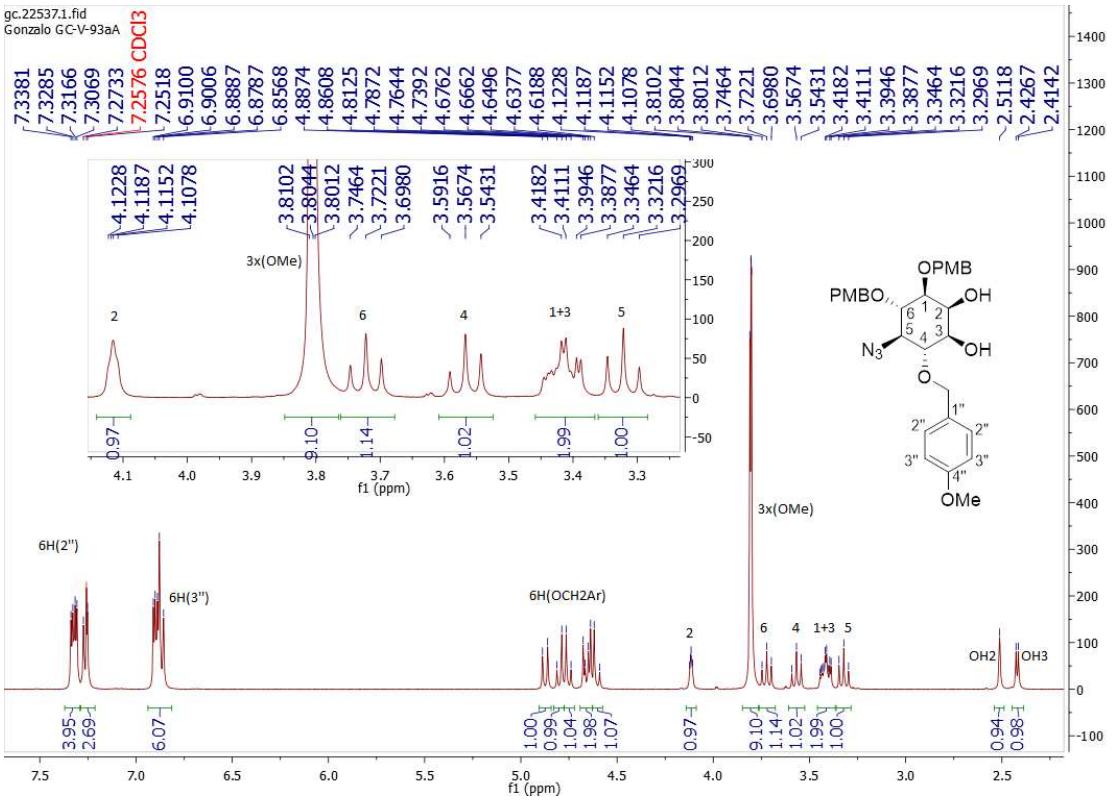


Figura VIII.170. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **107**.*

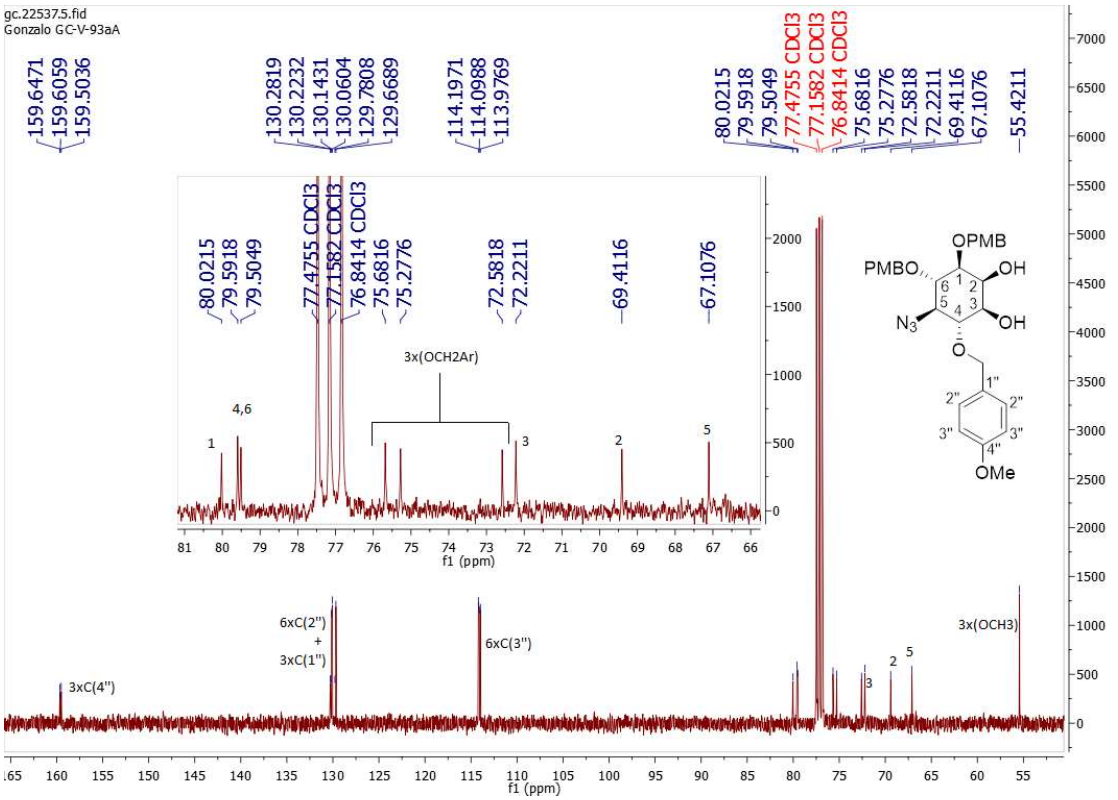


Figura VIII.171. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **107**.*

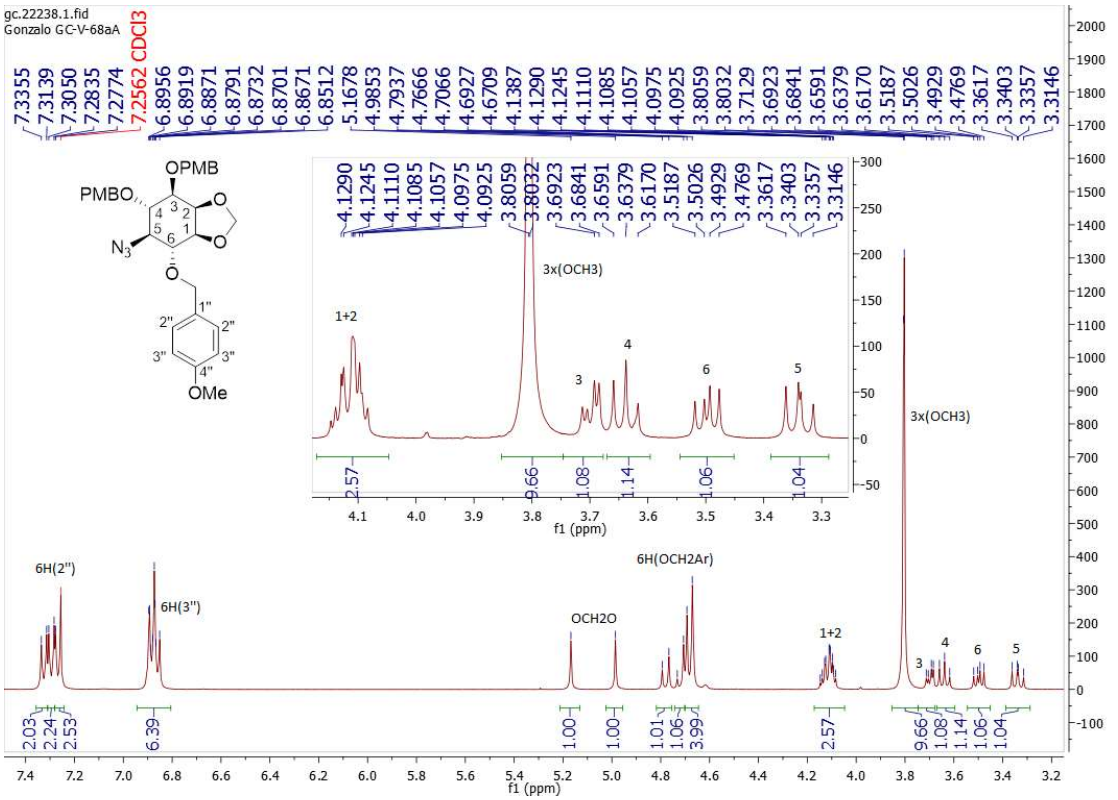


Figura VIII.172. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **108**.*

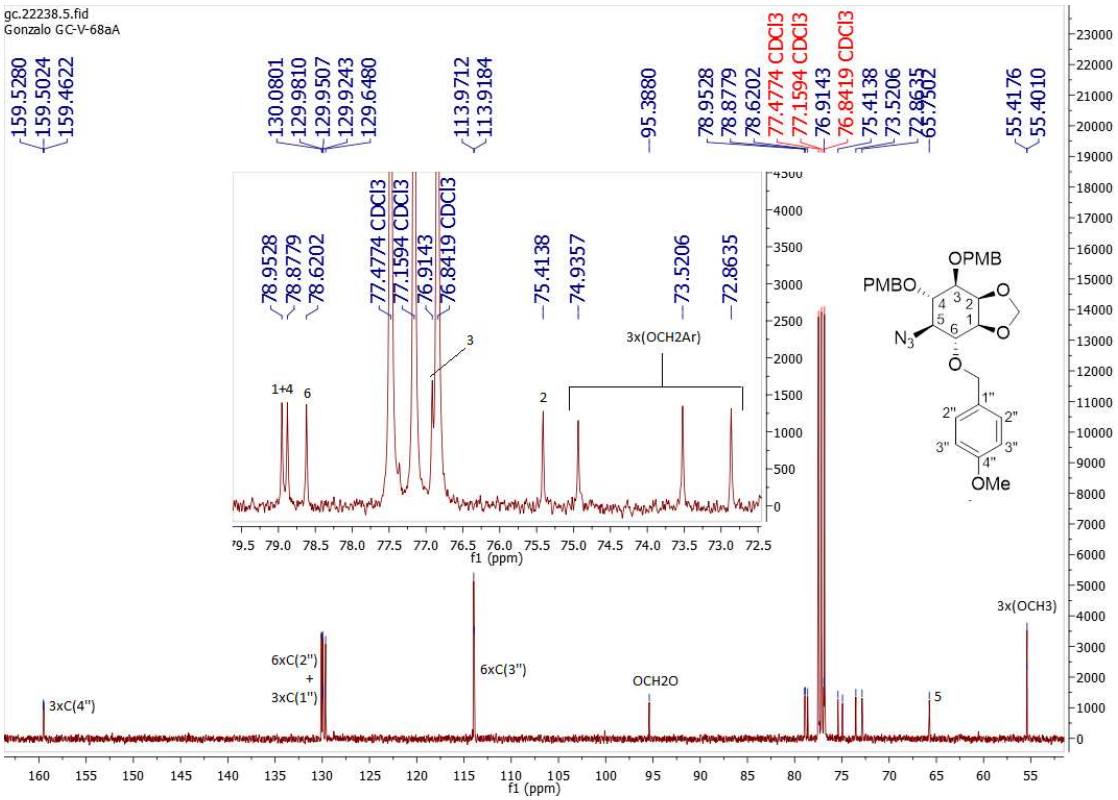


Figura VIII.173. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **108**.*

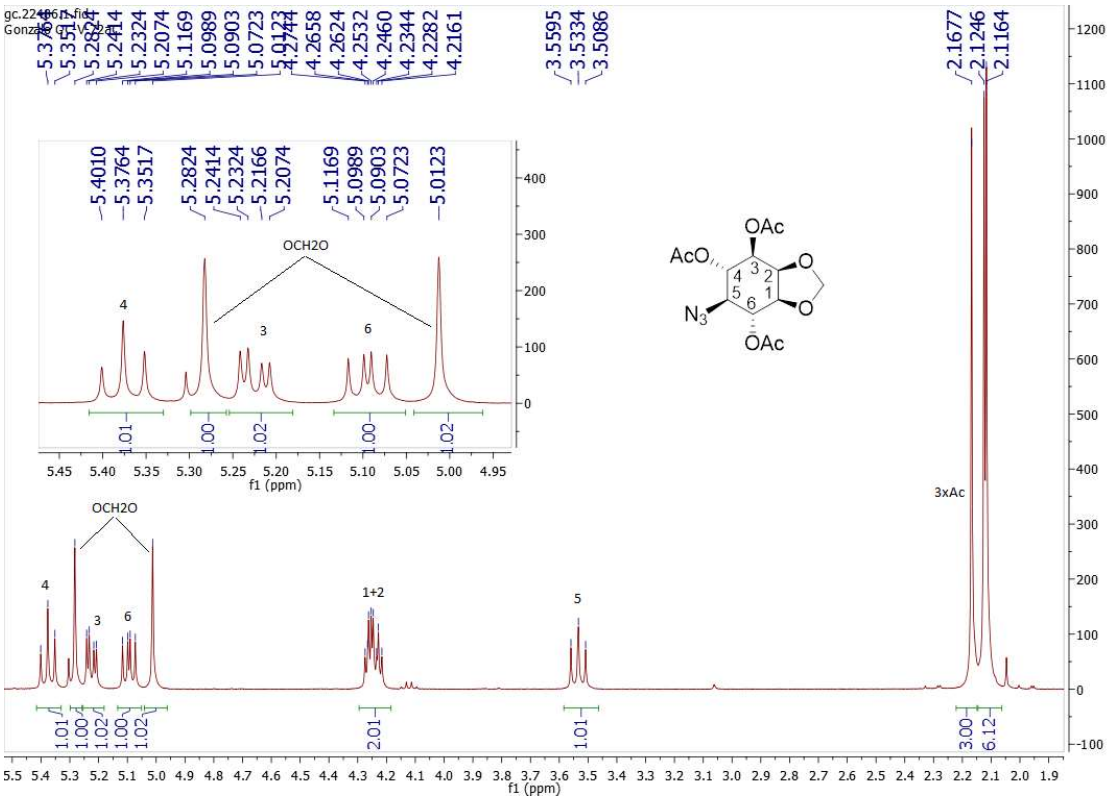


Figura VIII.174. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **109**.*

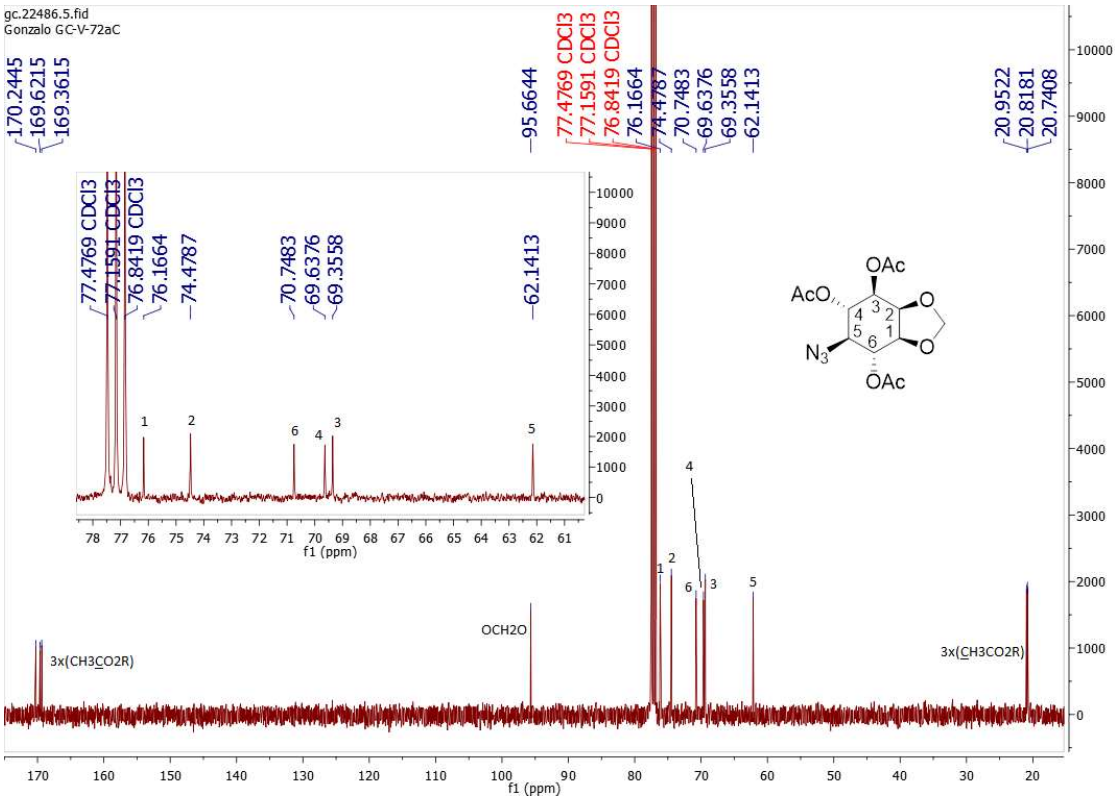


Figura VIII.175. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **109**.*

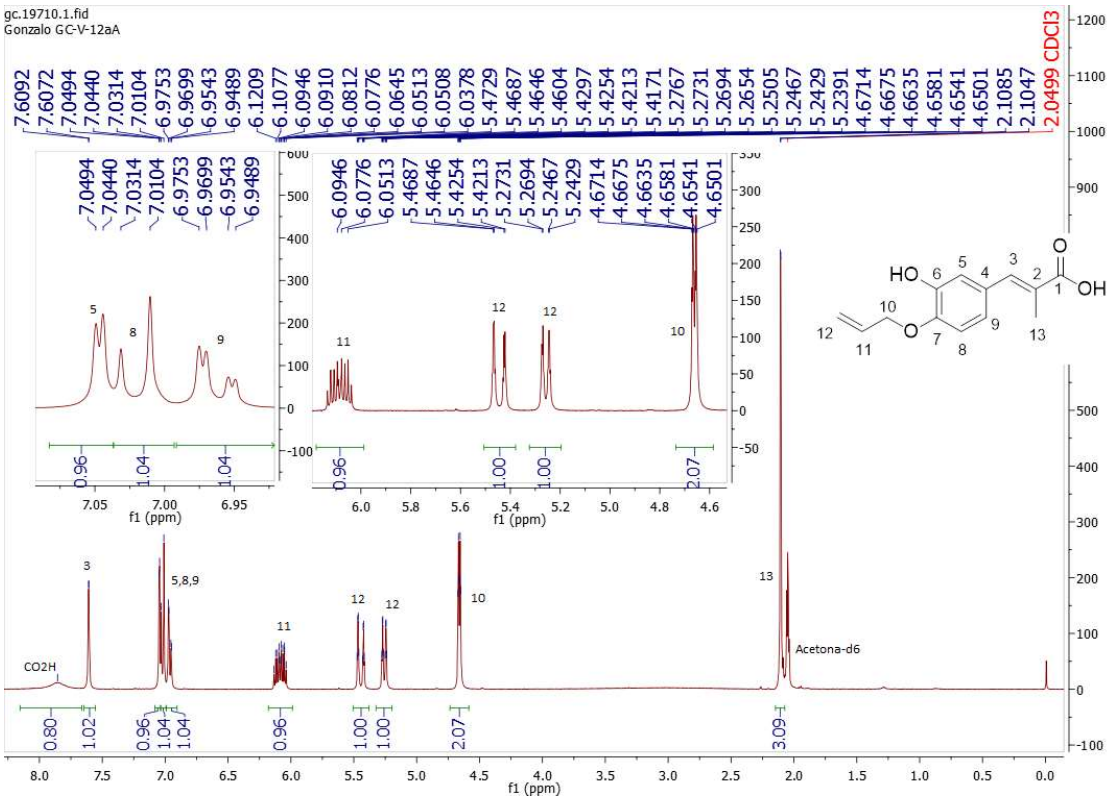


Figura VIII.176. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **110**.*

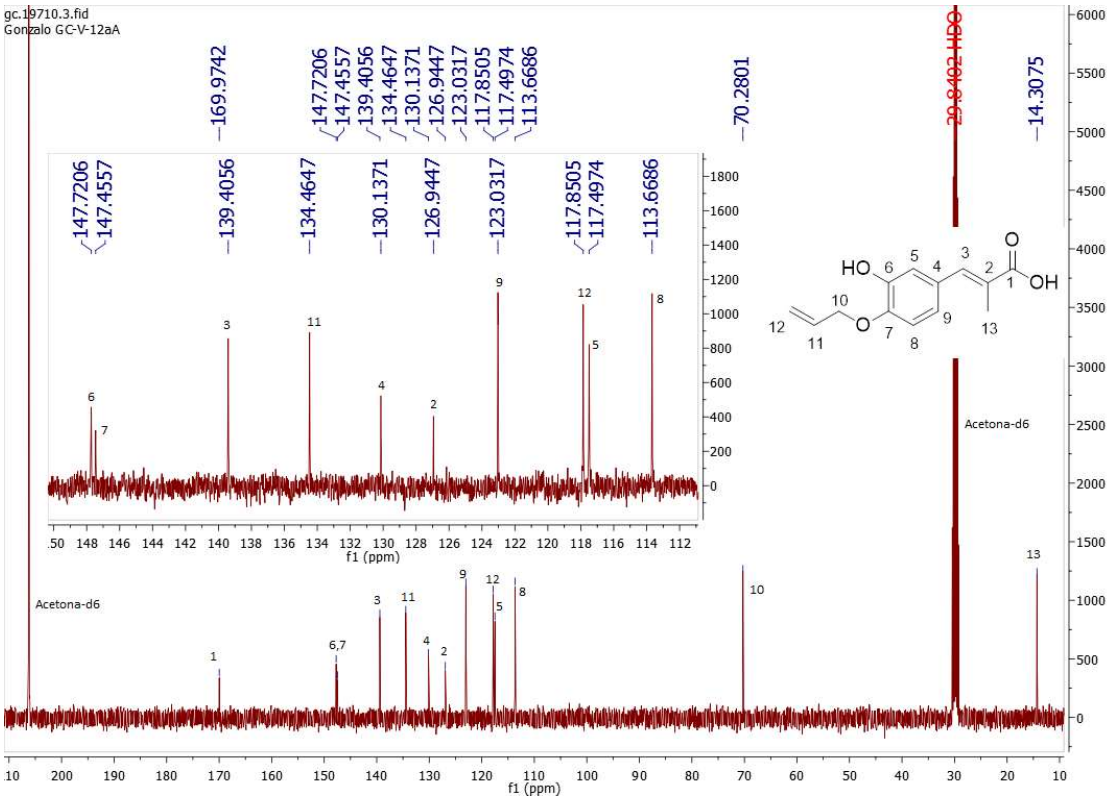


Figura VIII.177. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **110**.*

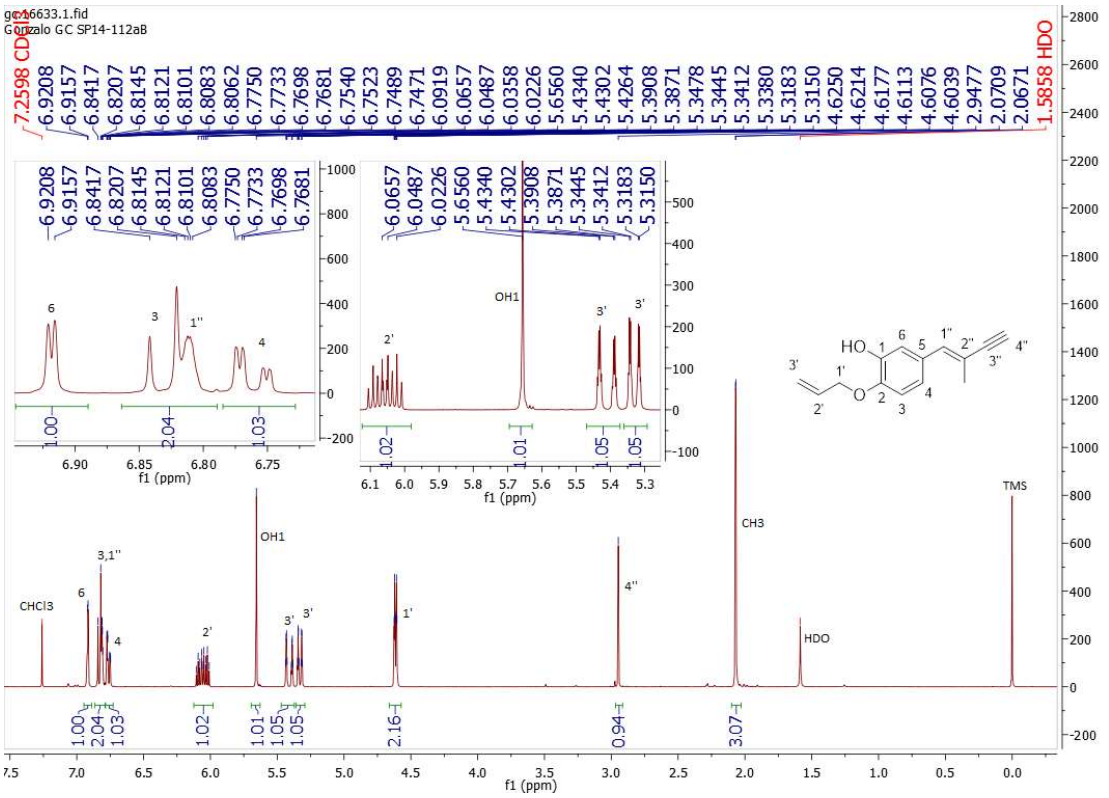


Figura VIII.178. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **111**.*

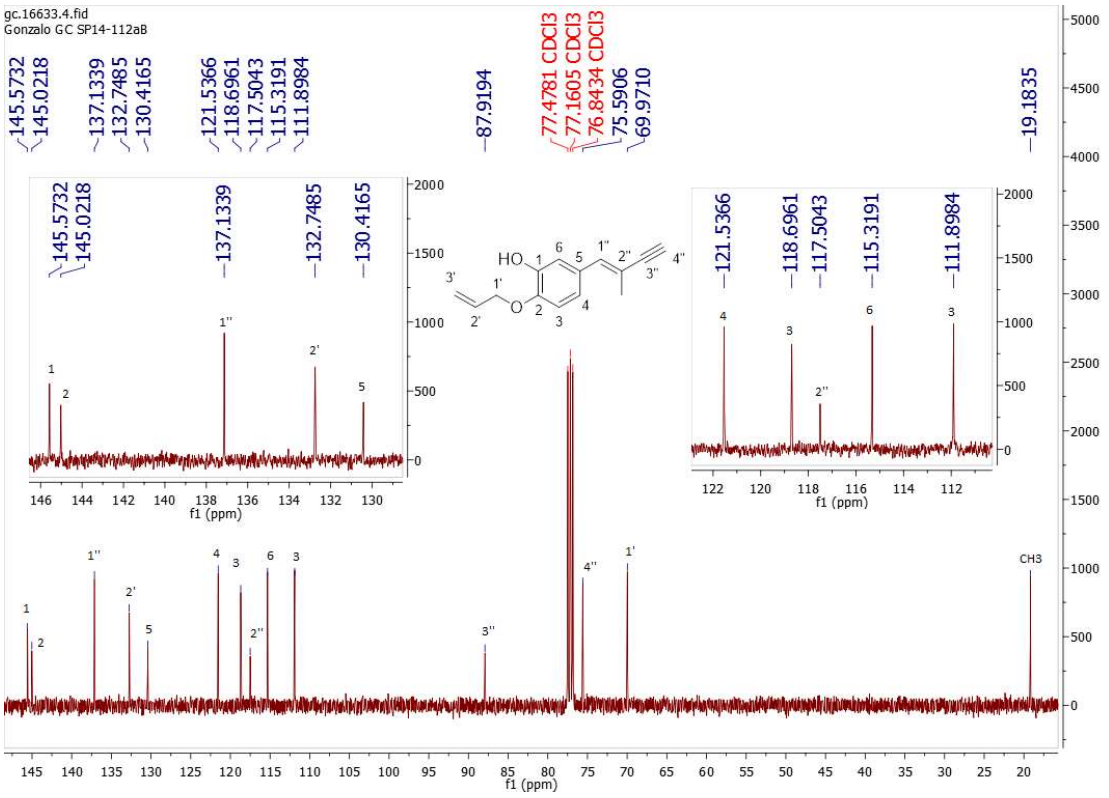


Figura VIII.179. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **111**.*

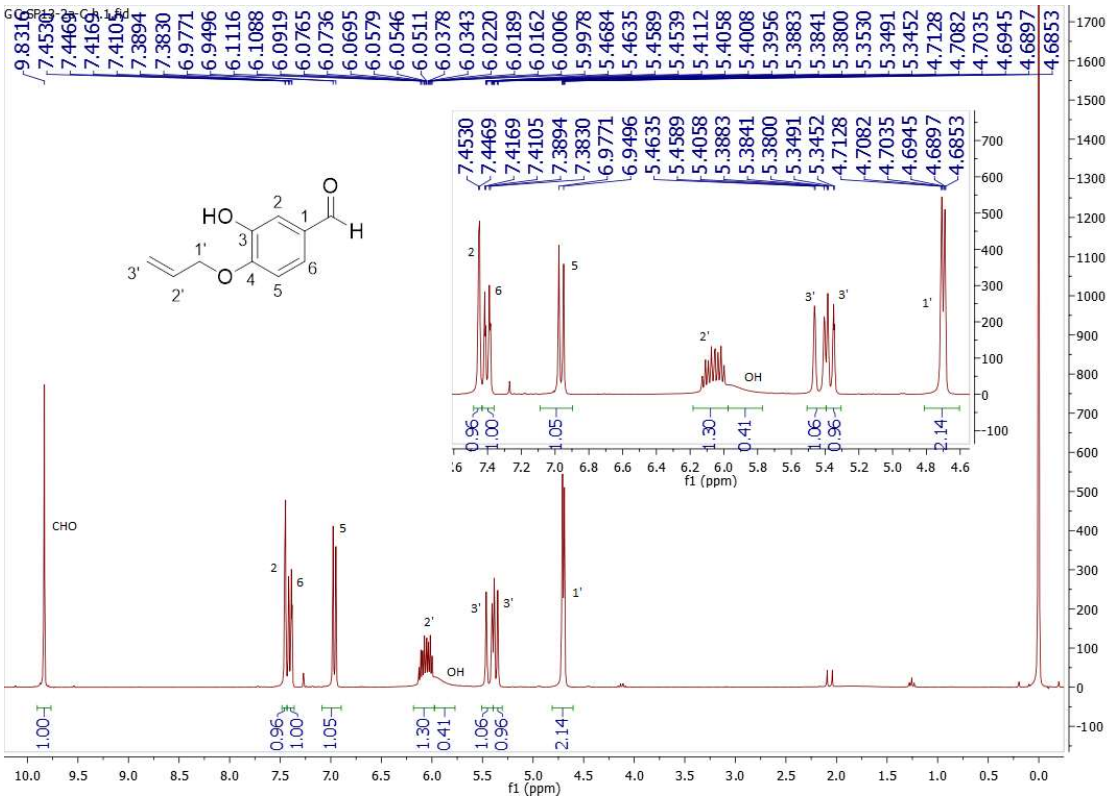


Figura VIII.180. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **114**.*

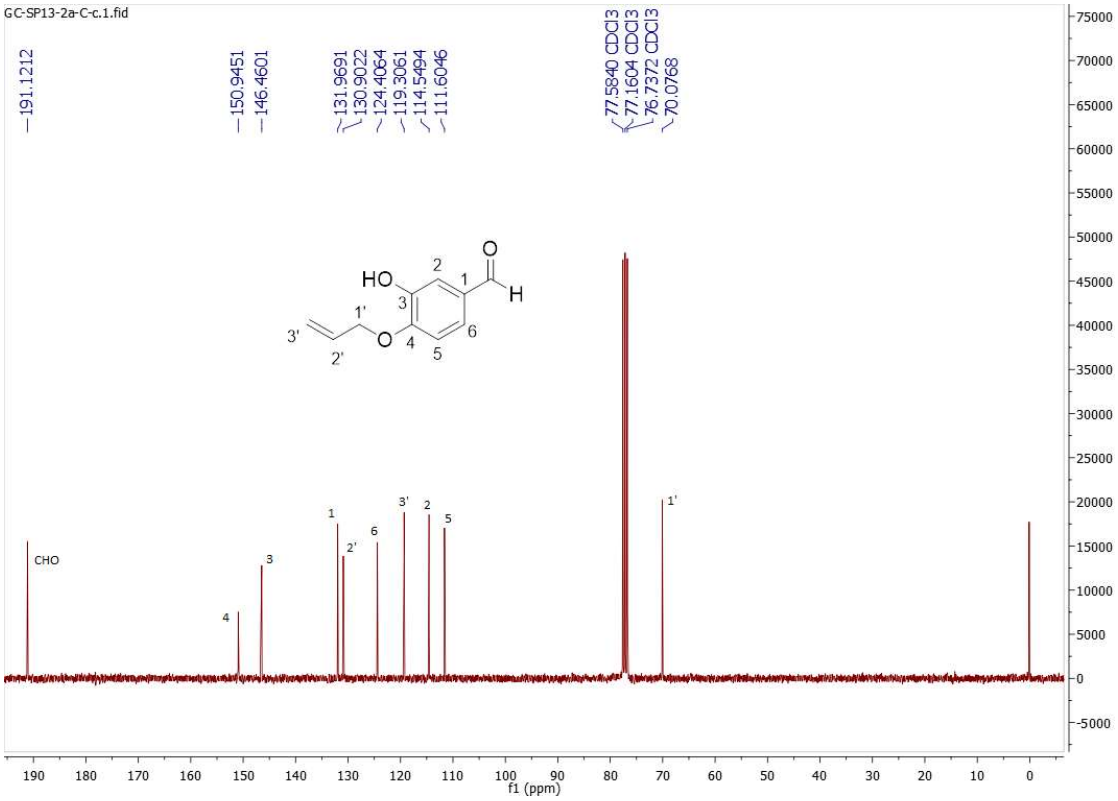


Figura VIII.181. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **114**.*

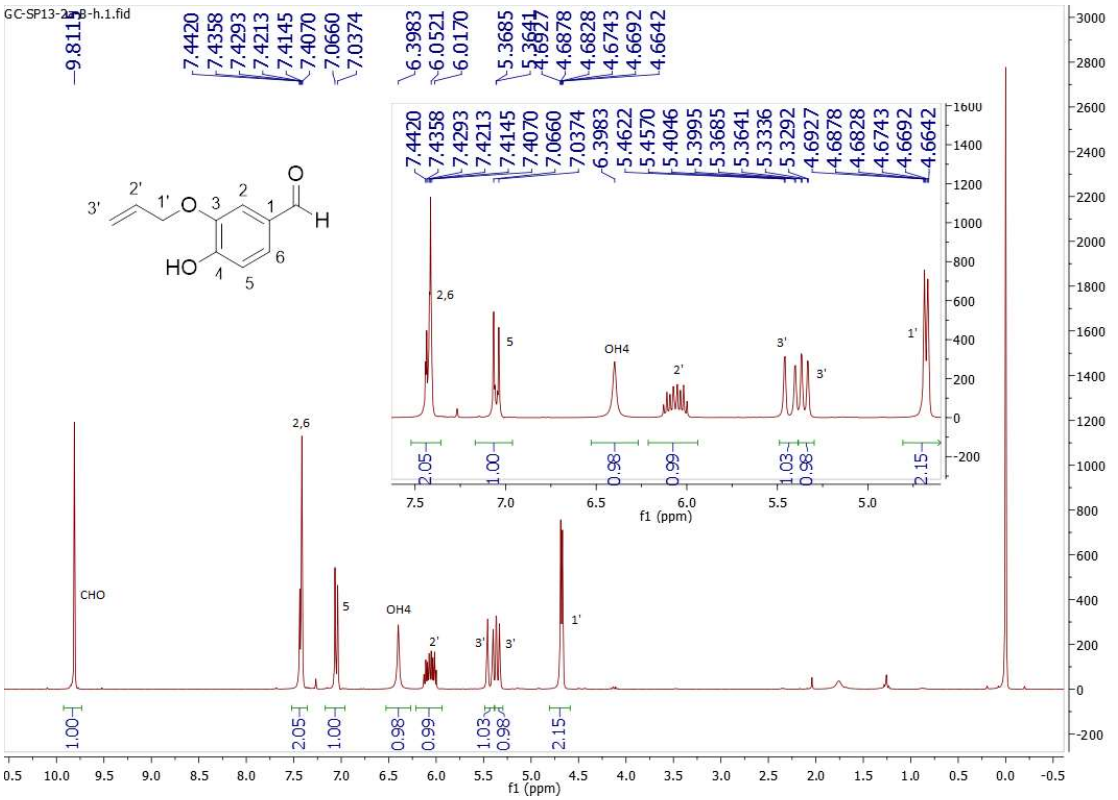


Figura VIII.182. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **115**.*

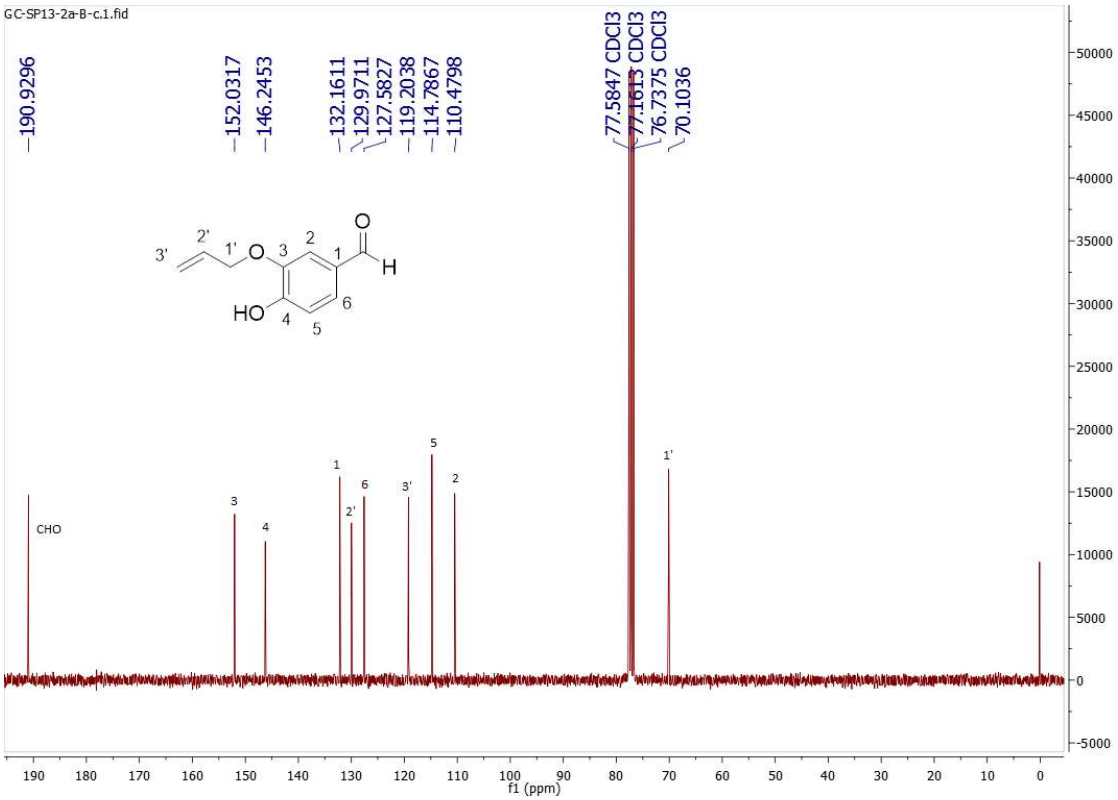


Figura VIII.183. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **115**.*

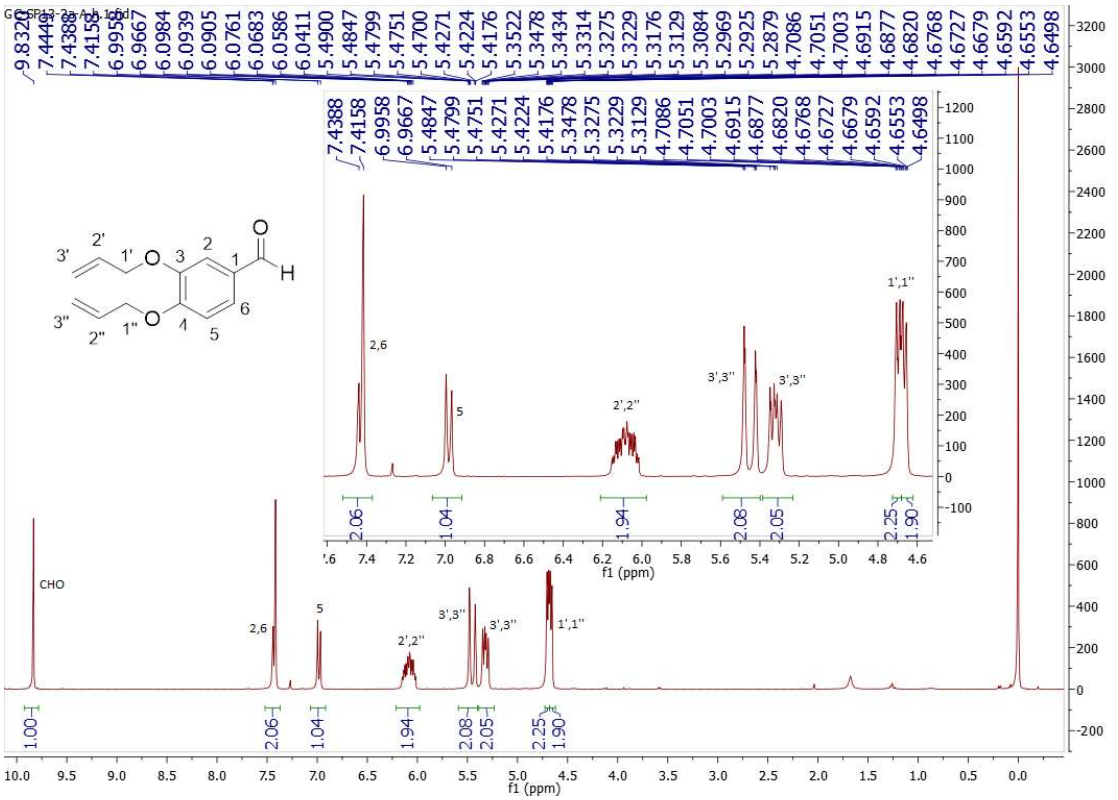


Figura VIII.184. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **116**.*

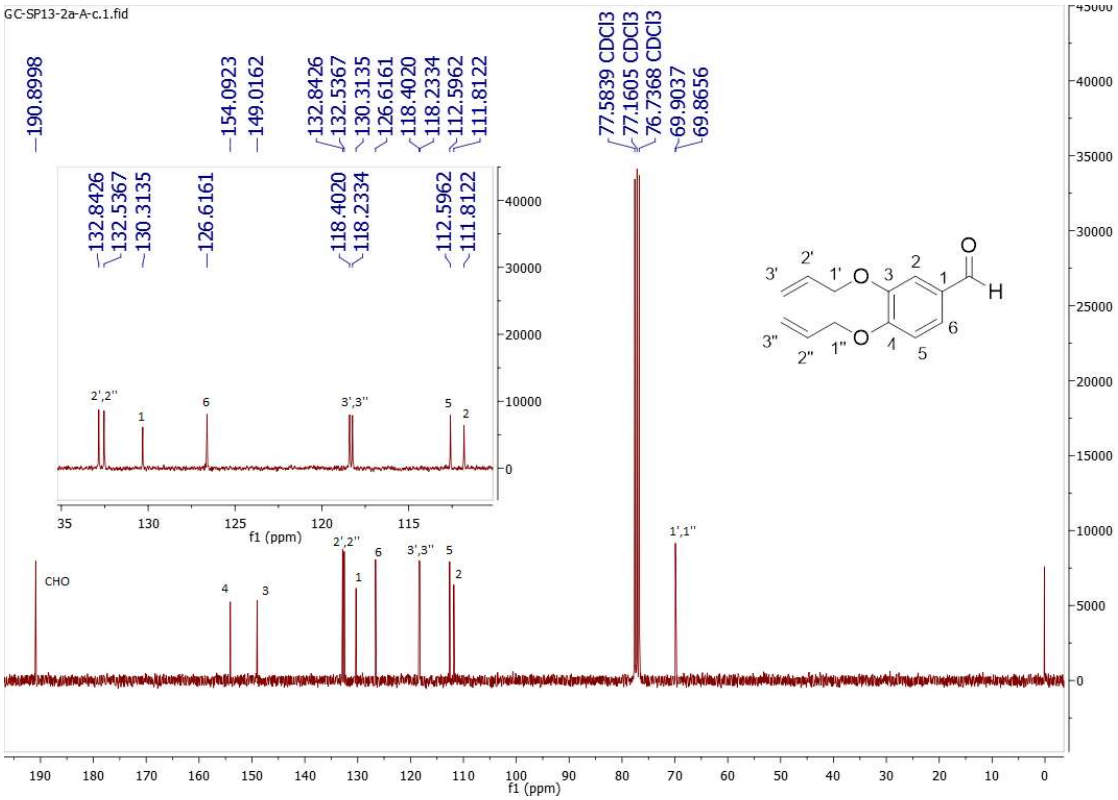


Figura VIII.185. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **116**.*

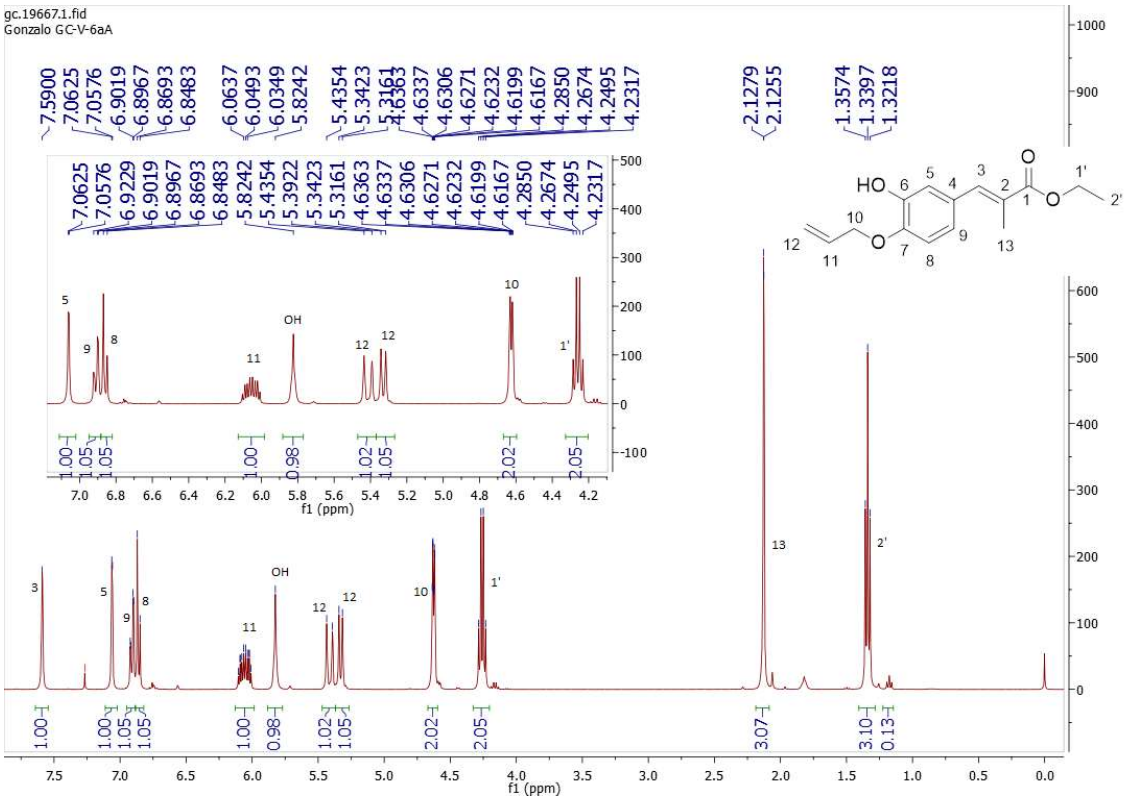


Figura VIII.186. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **121**.*

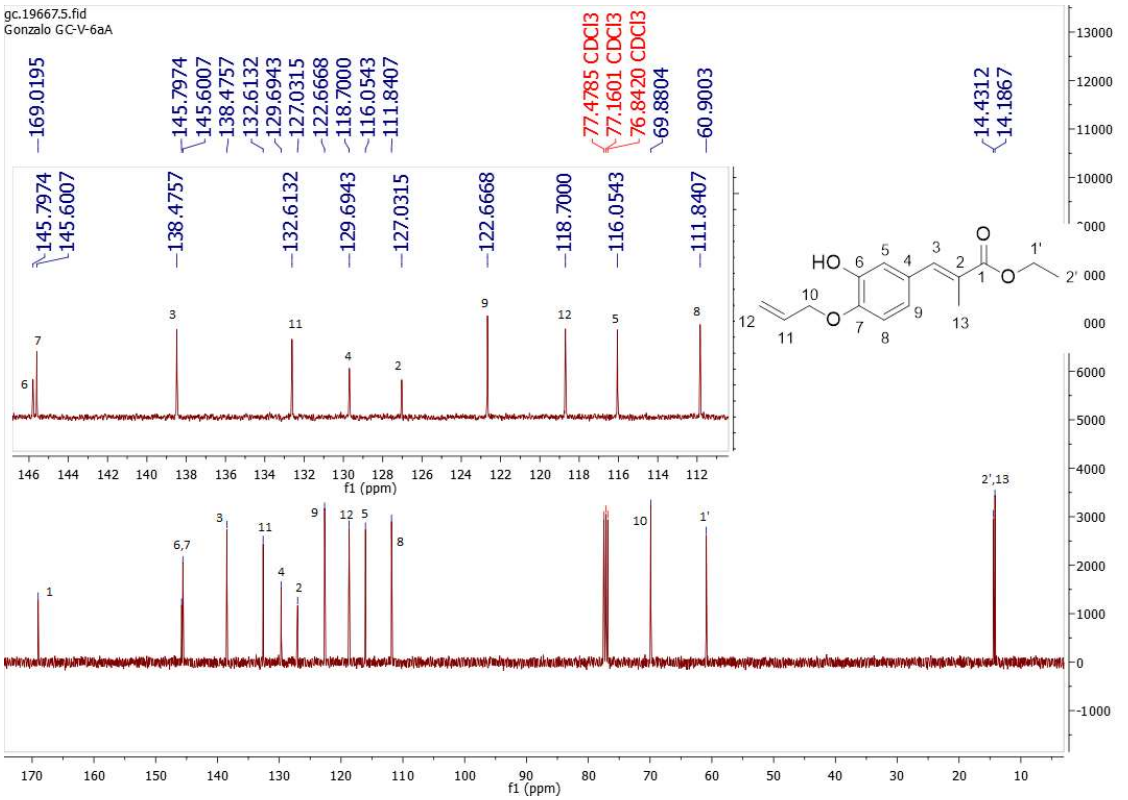


Figura VIII.187. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **121**.*

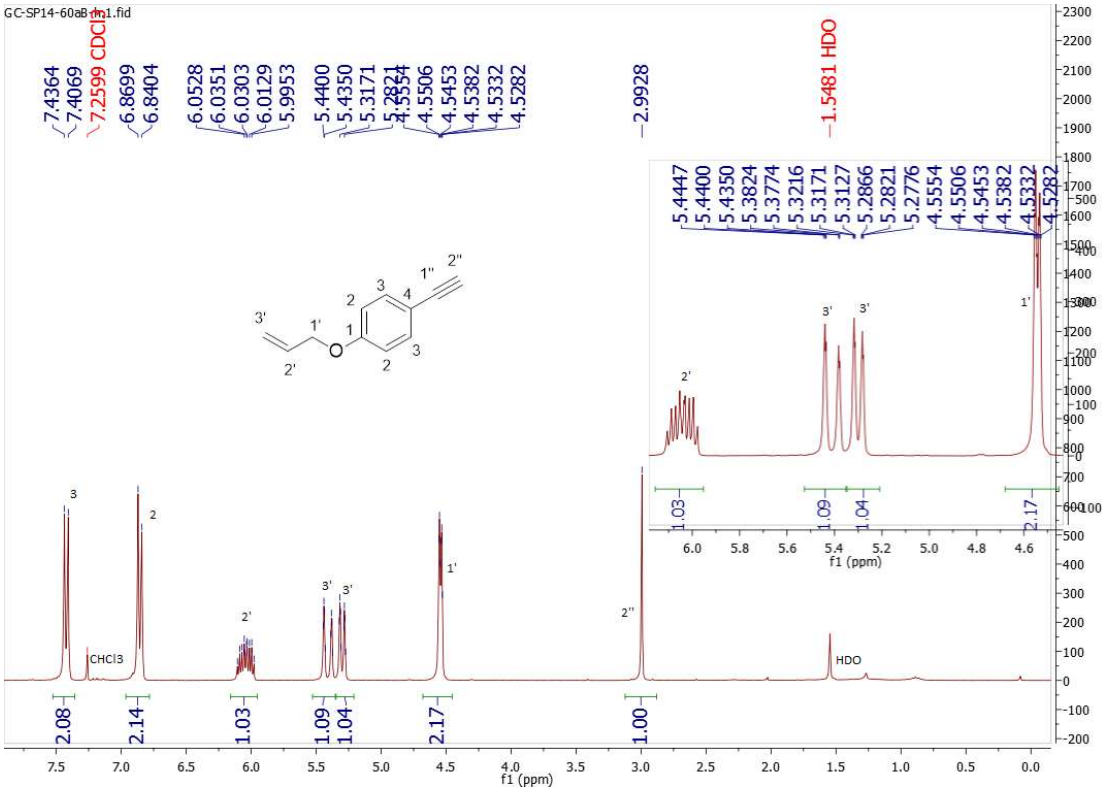


Figura VIII.188. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **122**.*

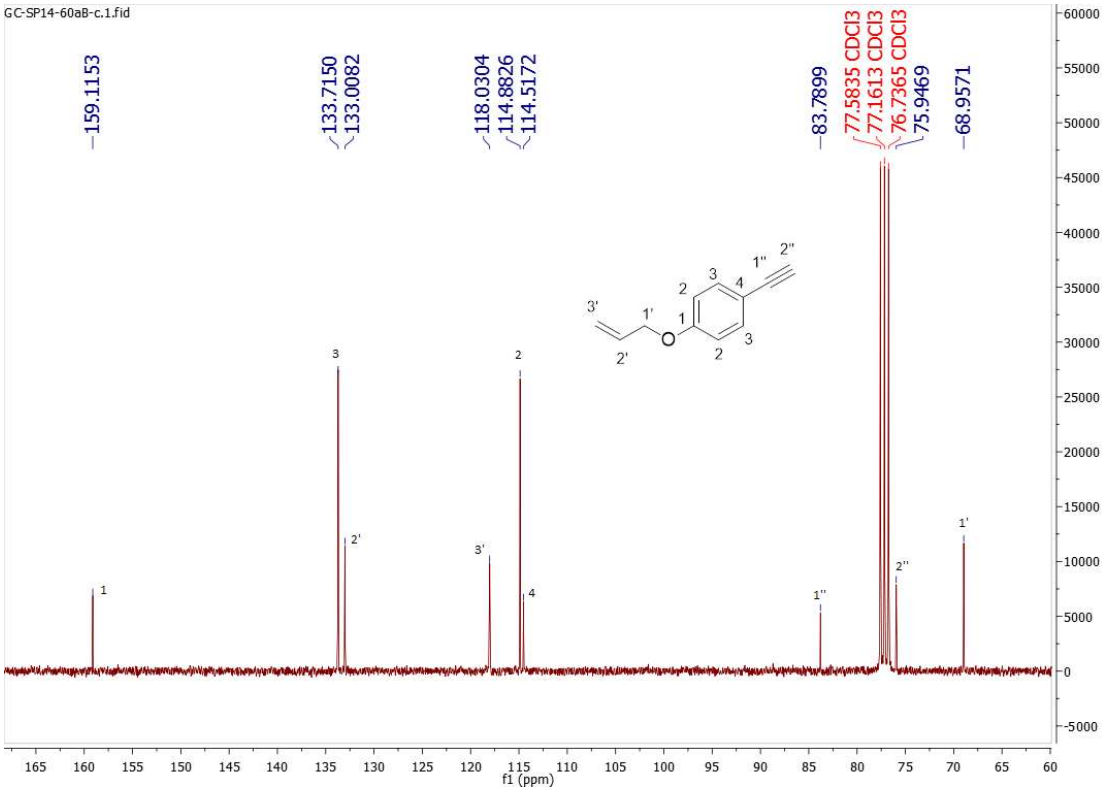


Figura VIII.189. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **122**.*

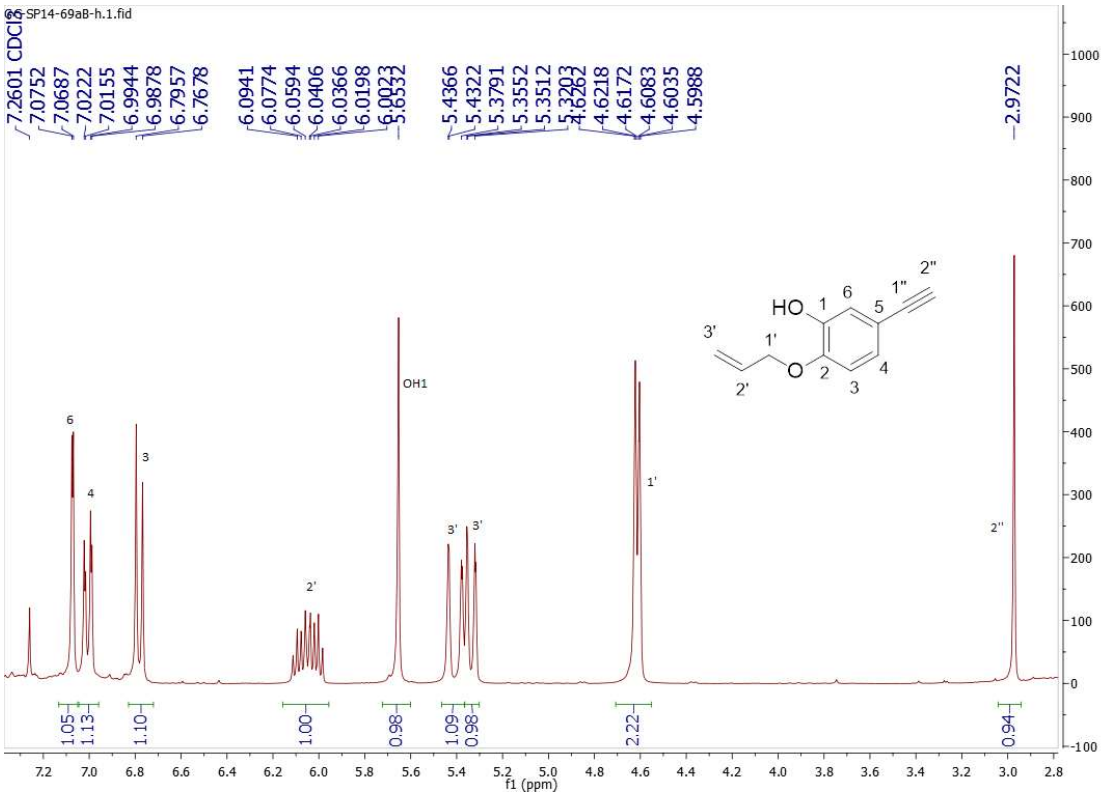


Figura VIII.190. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **123**.*

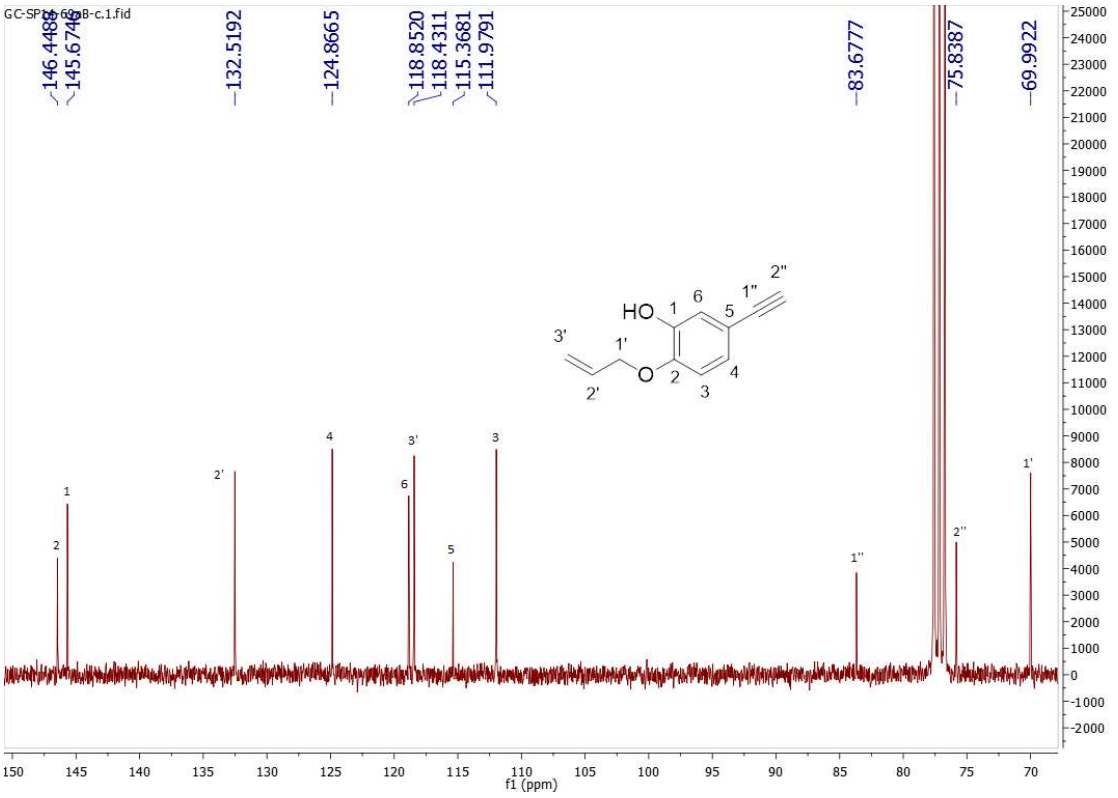


Figura VIII.191. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **123**.*

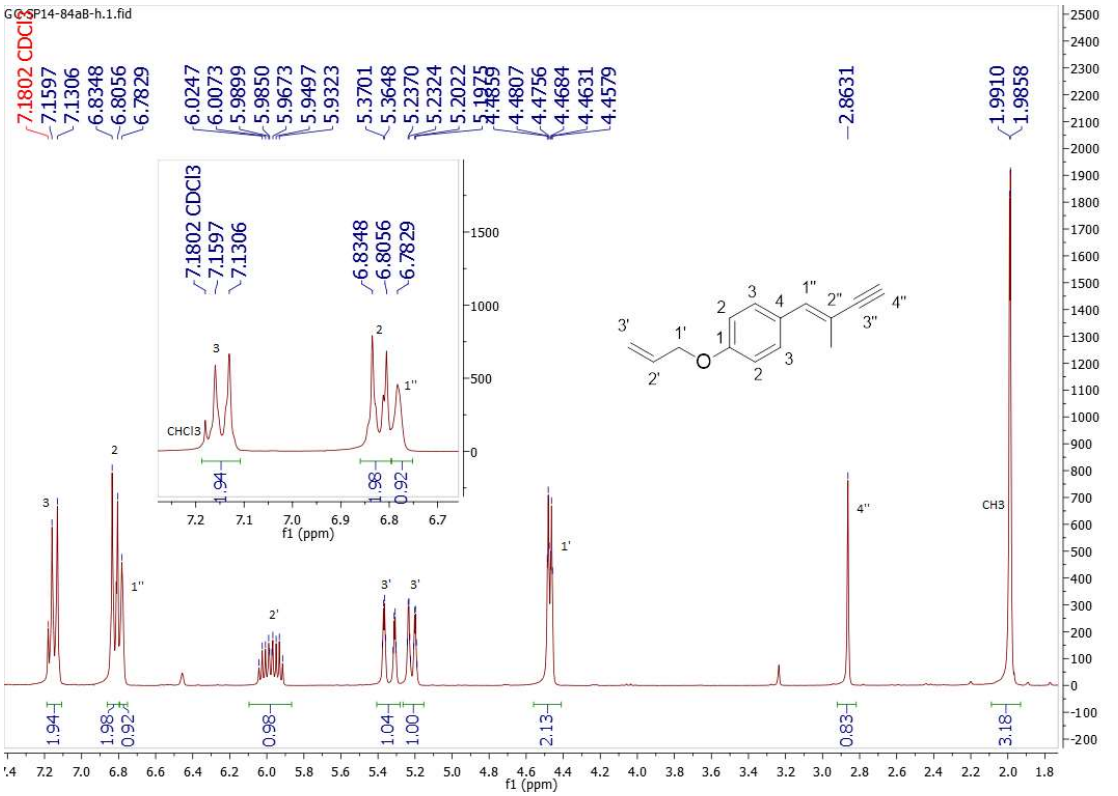


Figura VIII.192. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **124**.*

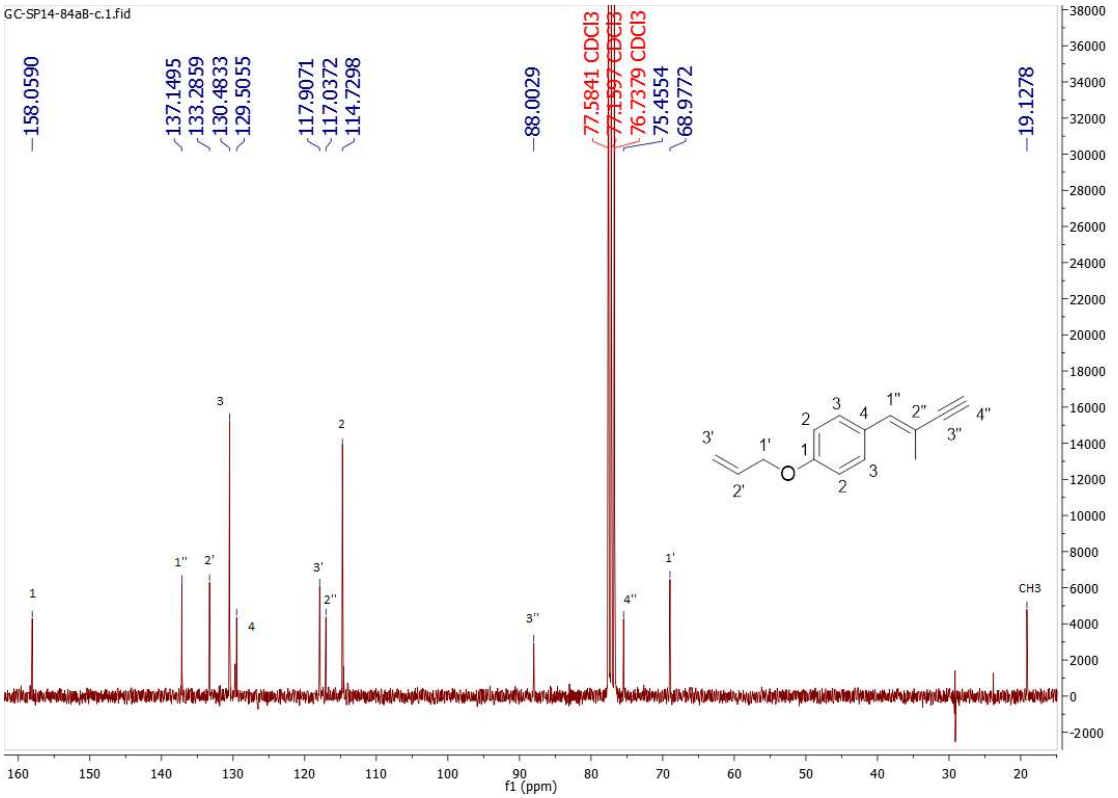


Figura VIII.193. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **124**.*

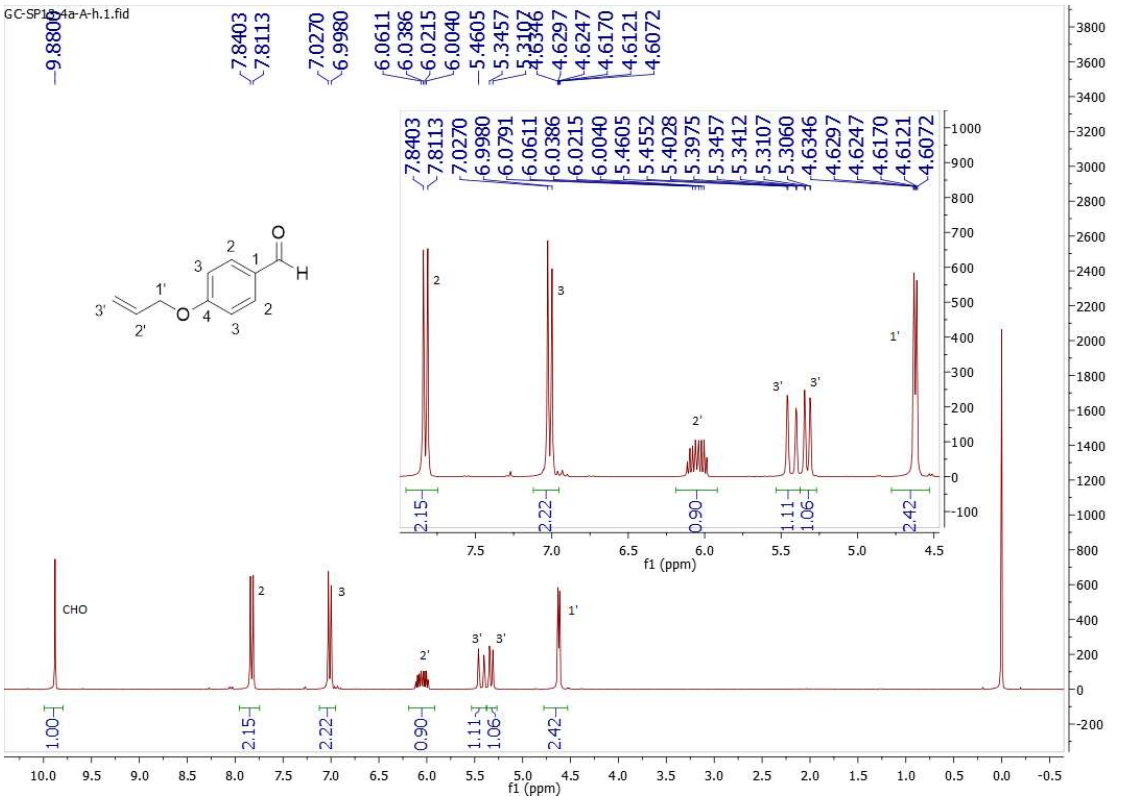


Figura VIII.194. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **126**.*

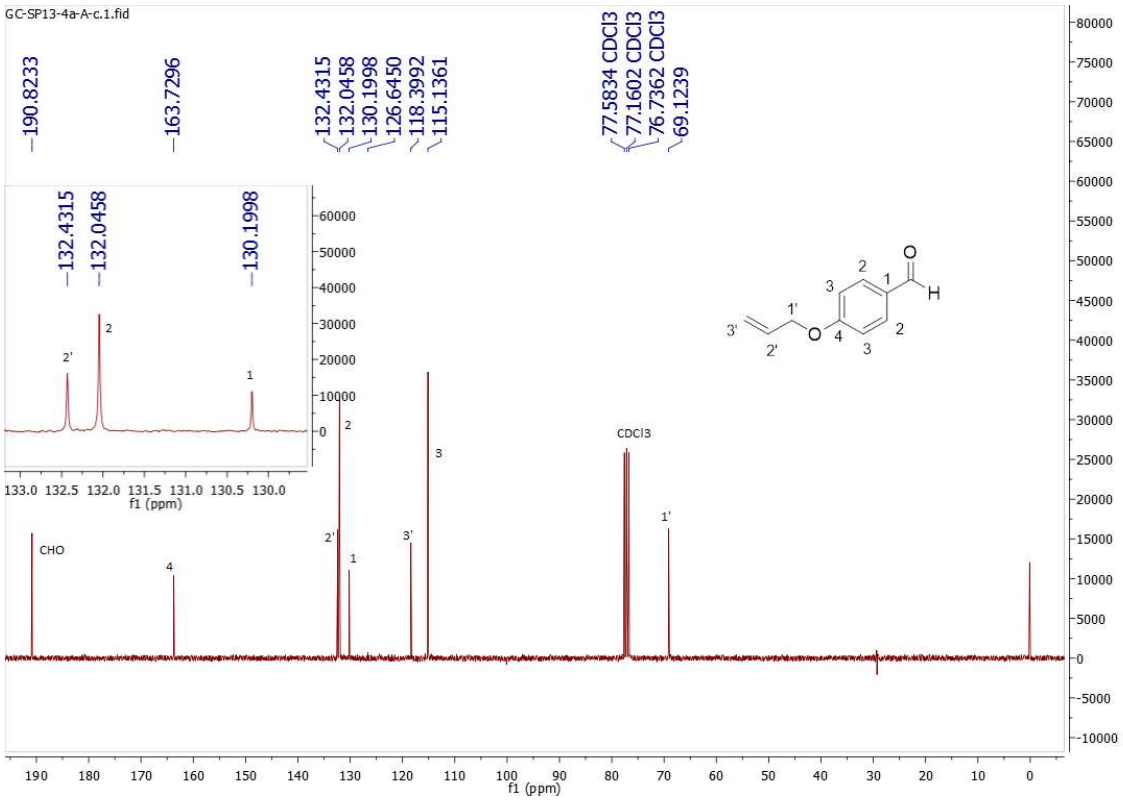


Figura VIII.195. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **126**.*

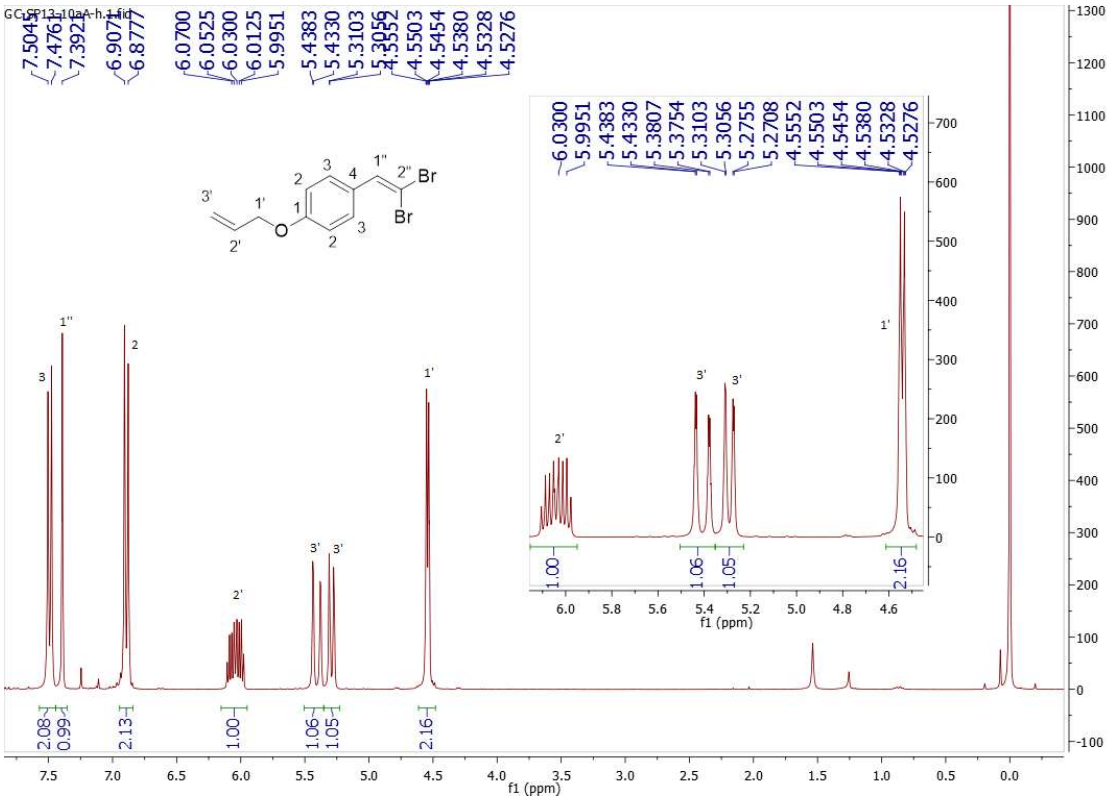


Figura VIII.196. *Espectro de [1]H-RMN de compuesto **127**.*

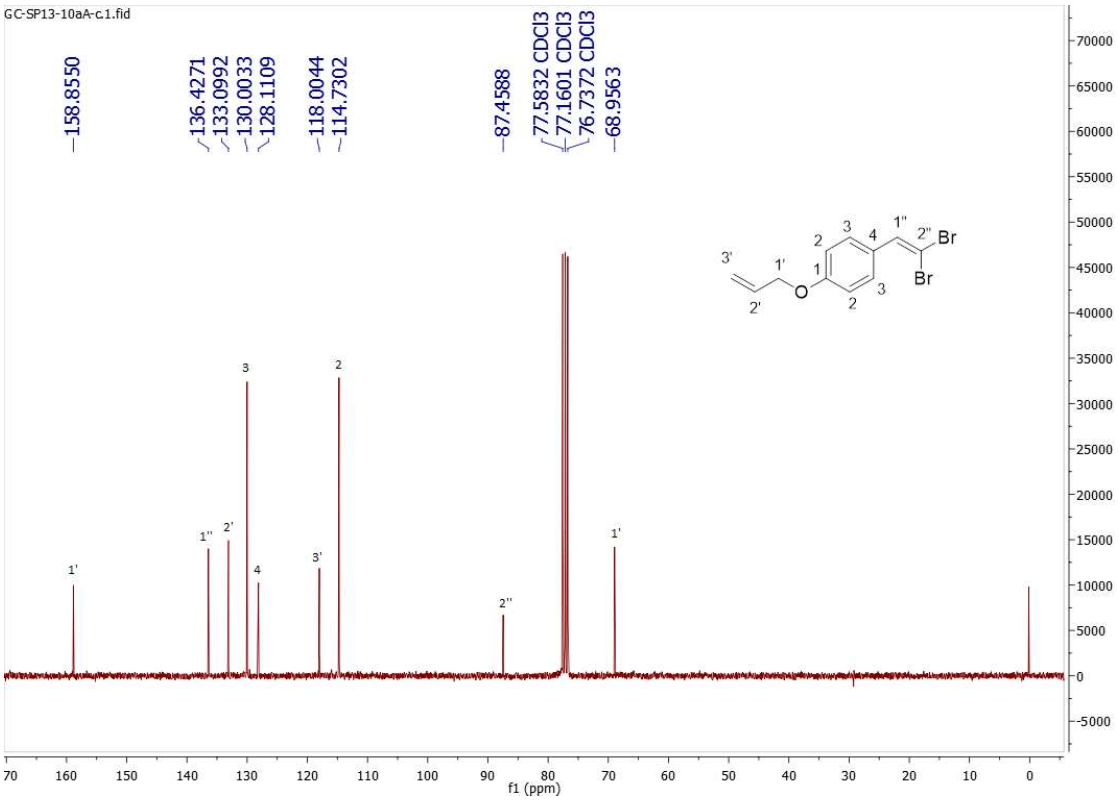


Figura VIII.197. *Espectro de [13]C-RMN de compuesto **127**.*

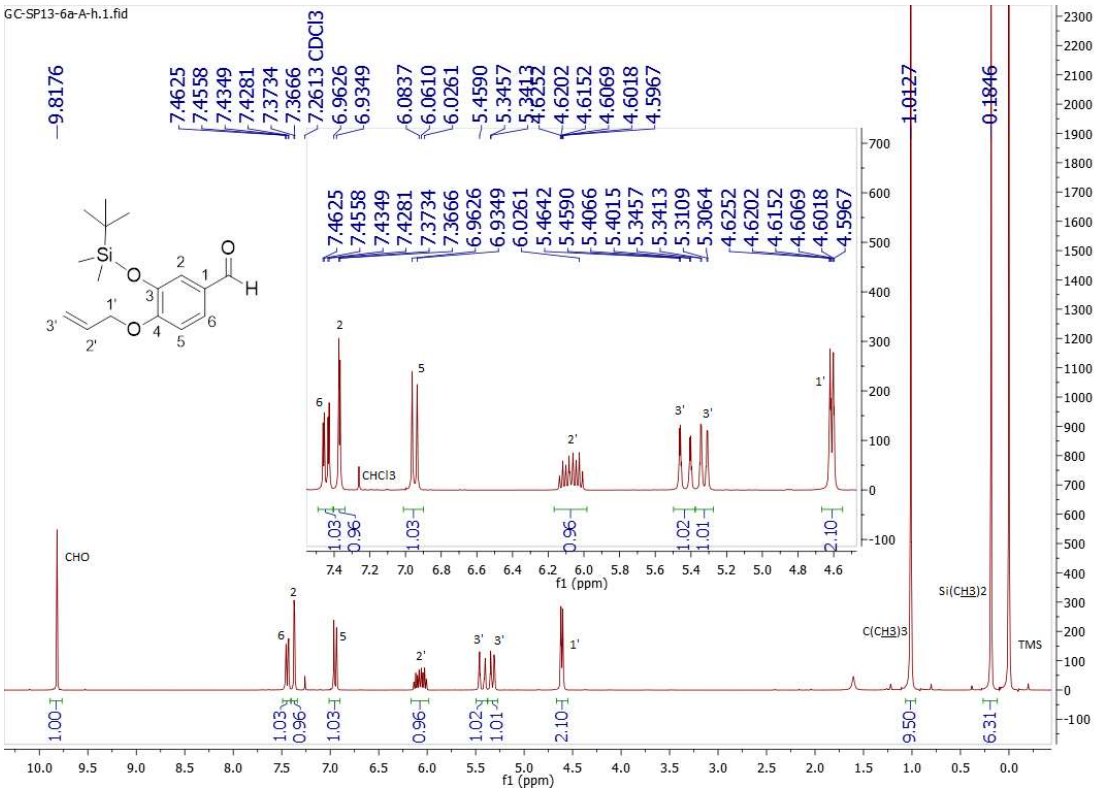


Figura VIII.198. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **129**.*

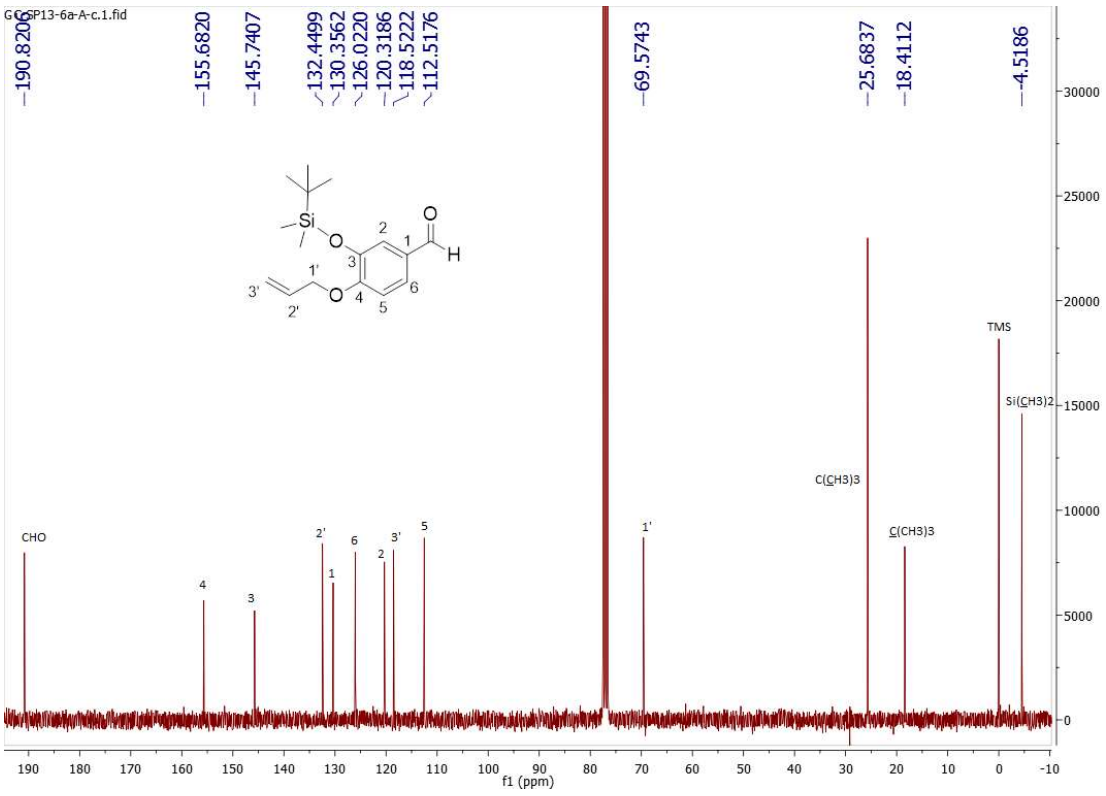


Figura VIII.199. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **129**.*

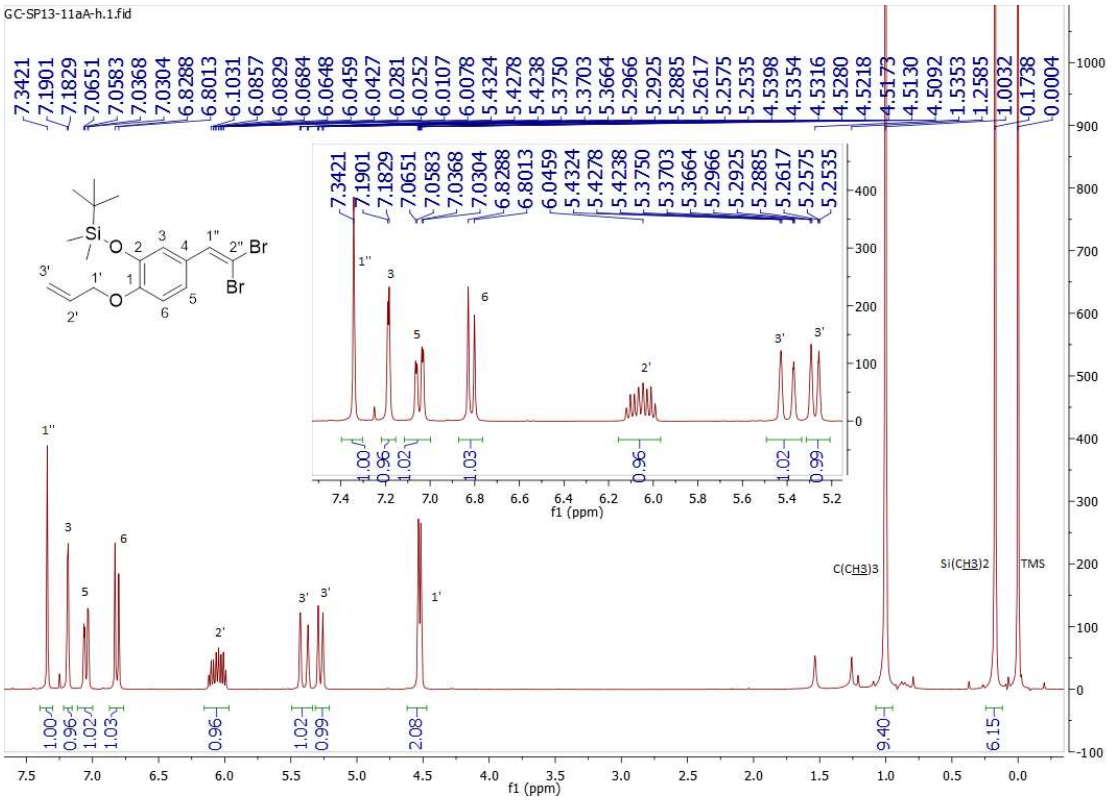


Figura VIII.200. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **130**.*

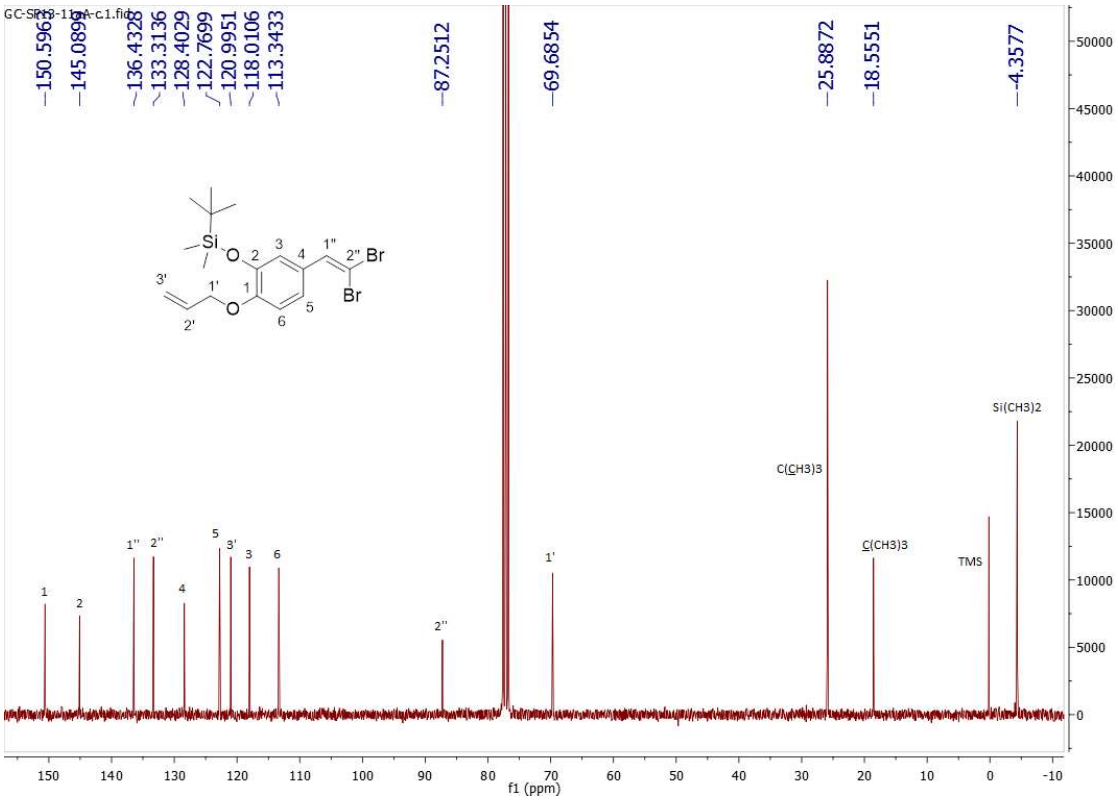


Figura VIII.201. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **130**.*

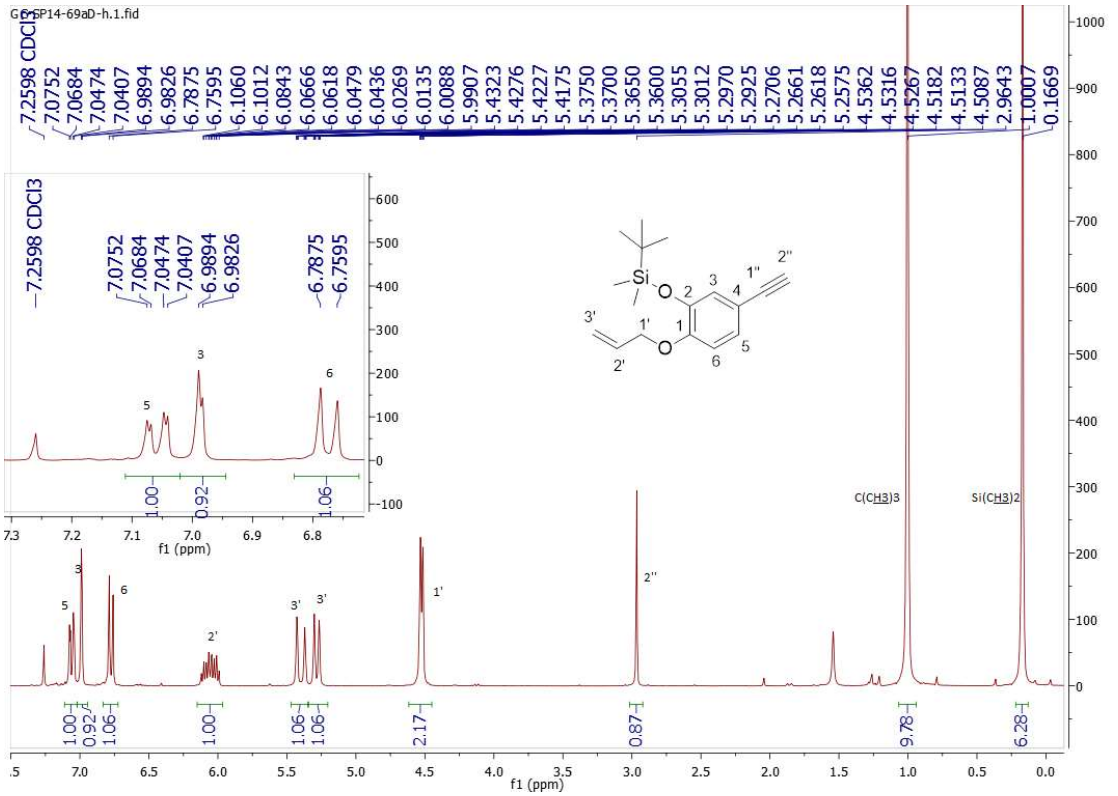


Figura VIII.202. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **131**.*

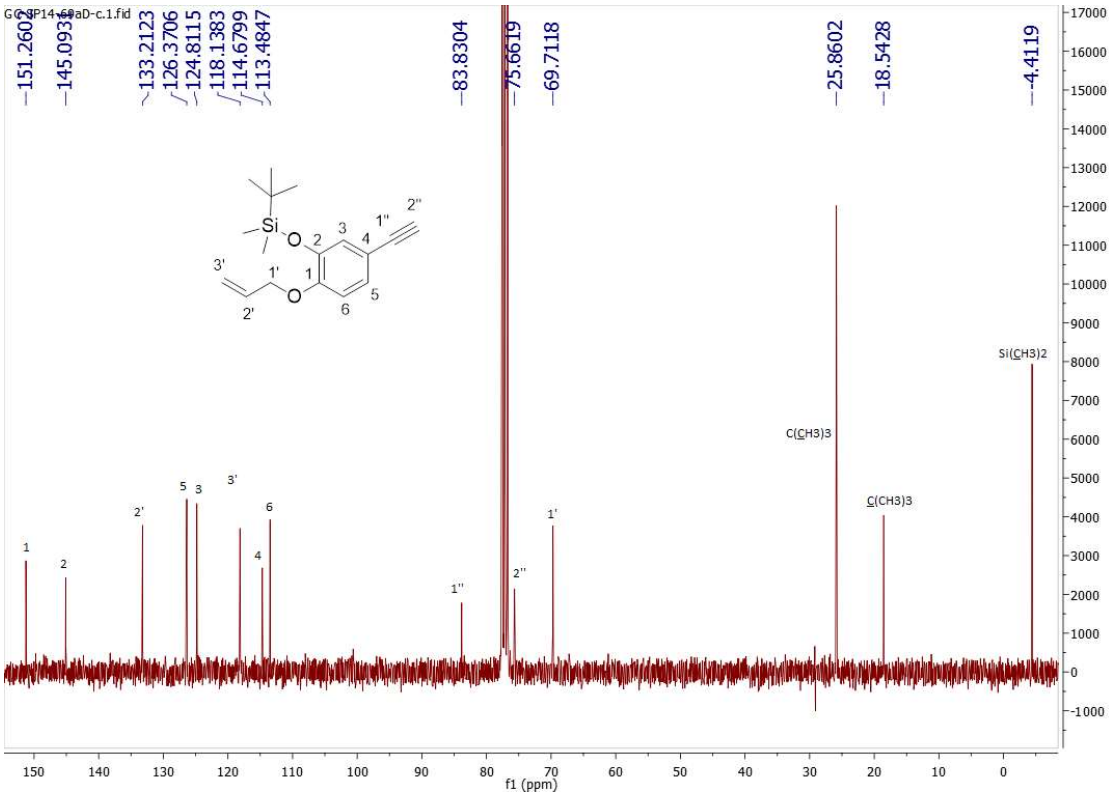


Figura VIII.203. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **131**.*

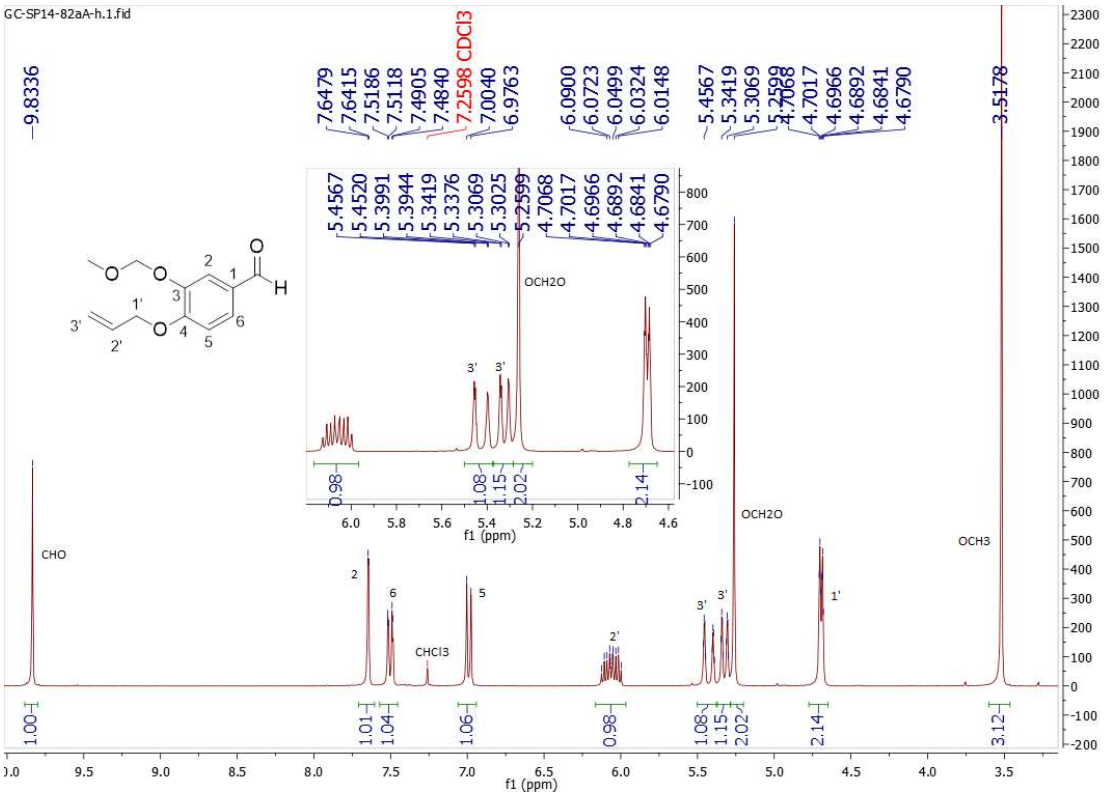


Figura VIII.204. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **132**.*

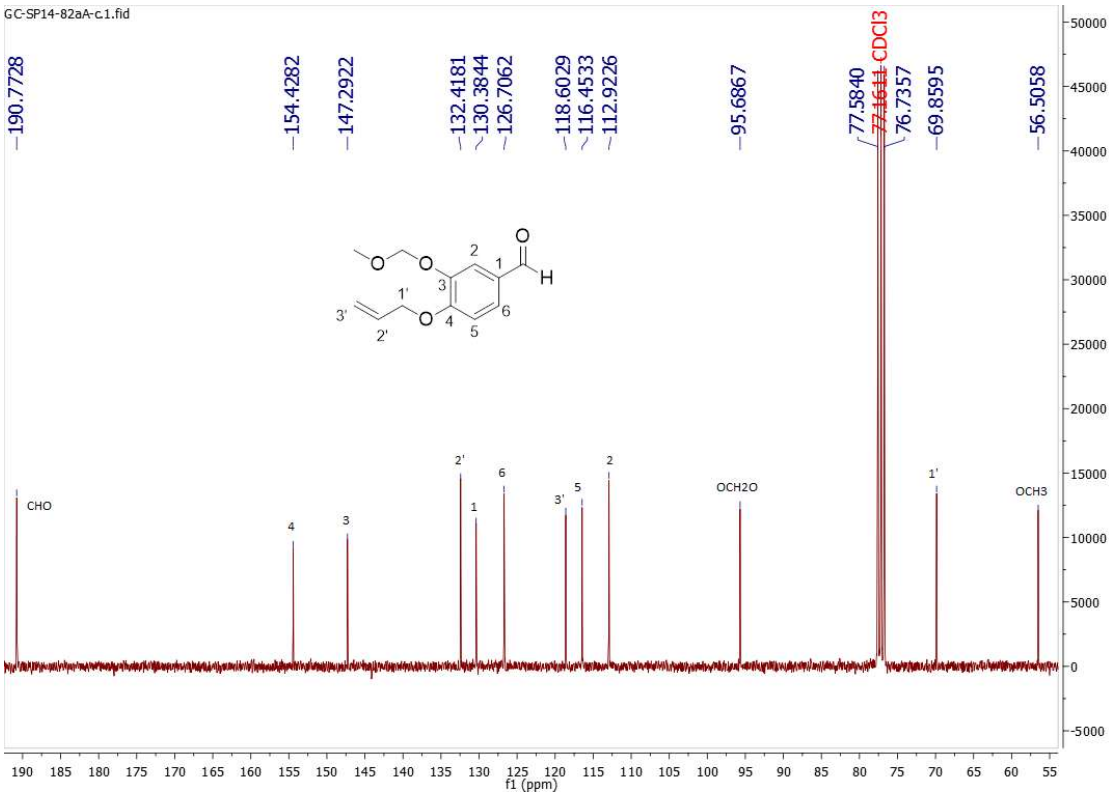


Figura VIII.205. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **132**.*

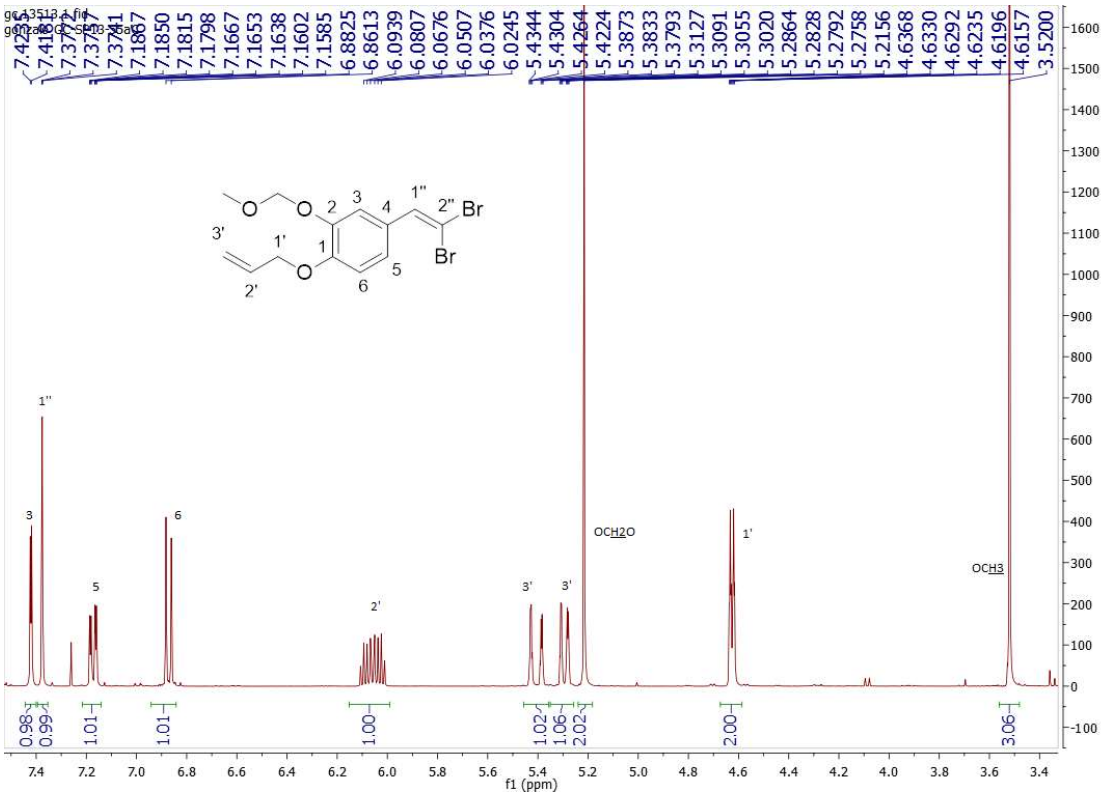


Figura VIII.206. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **133**.*

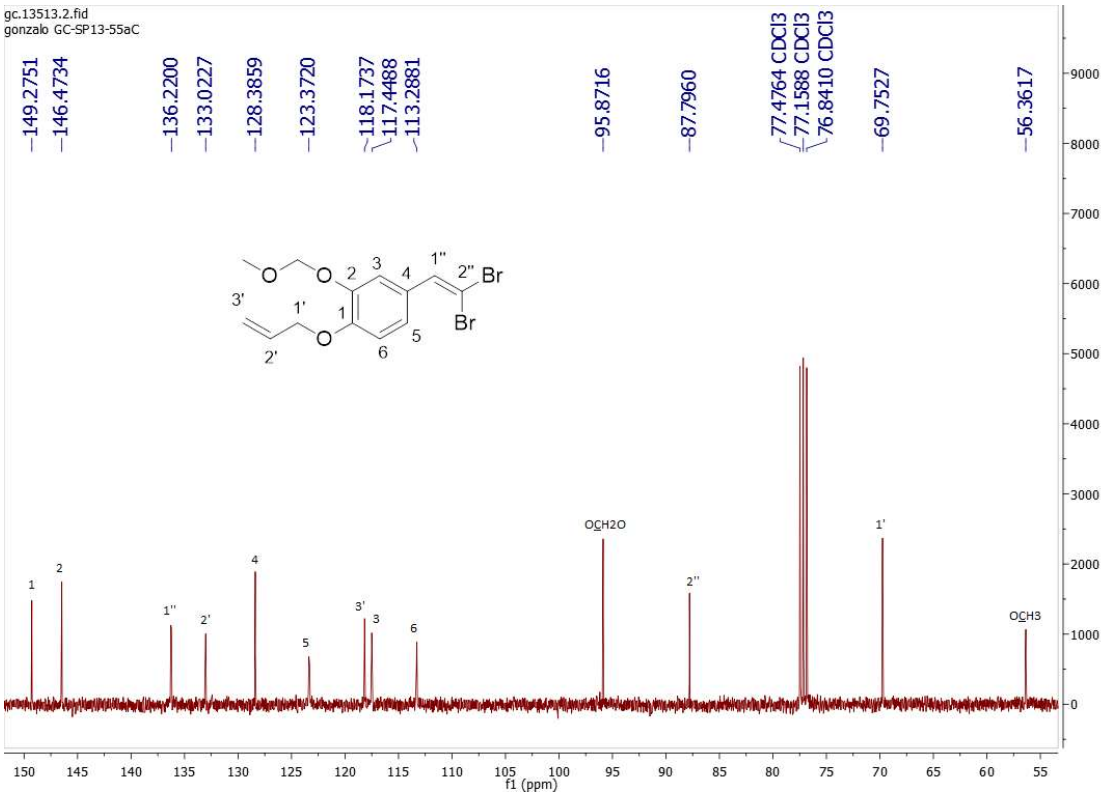


Figura VIII.207. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **133**.*

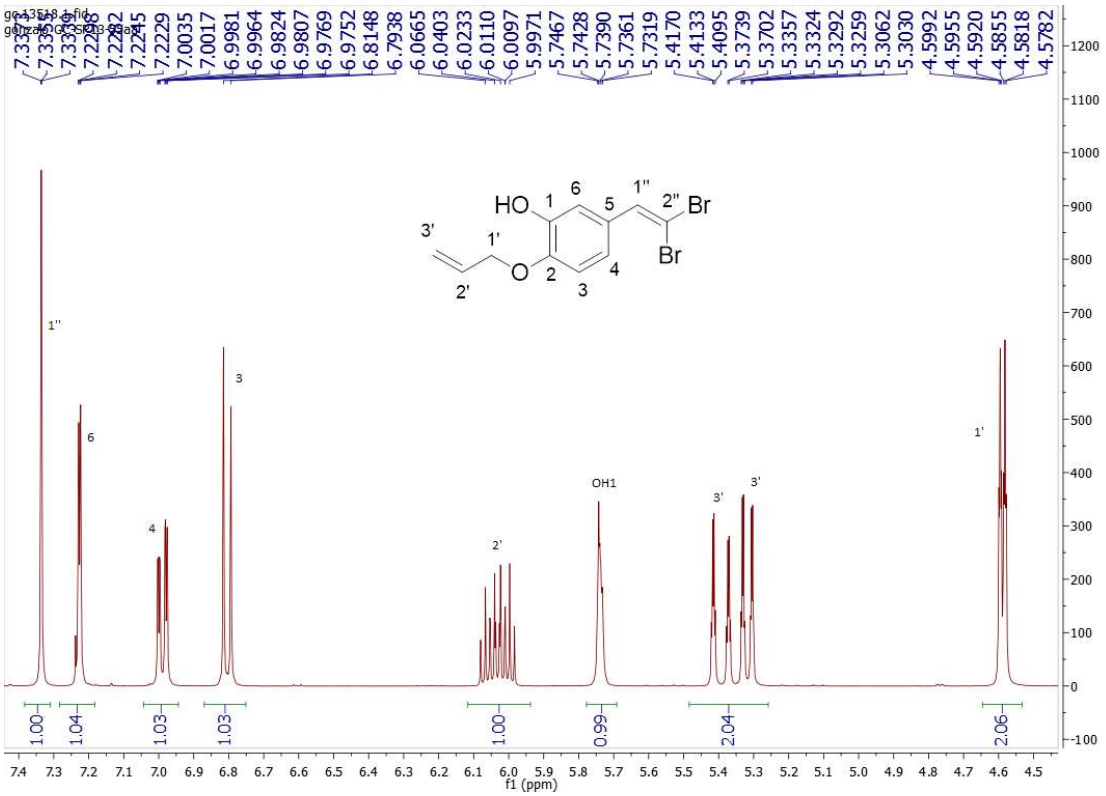


Figura VIII.208. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **134**.*

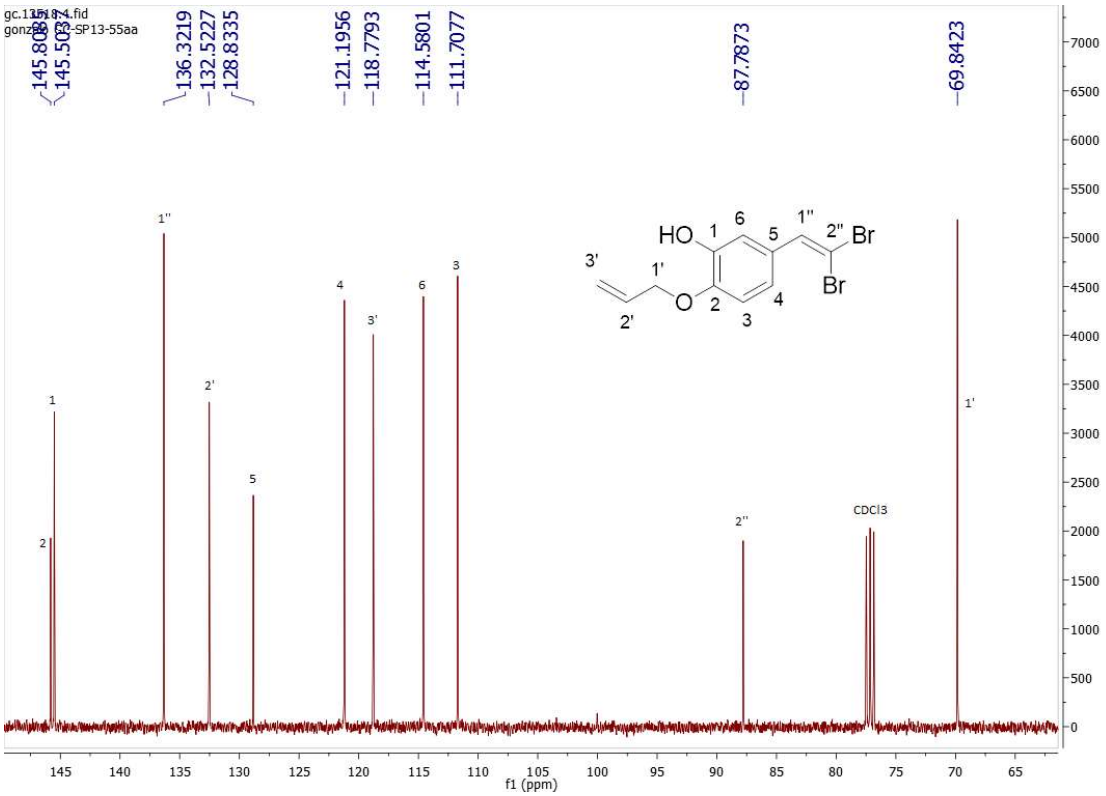


Figura VIII.209. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **134**.*

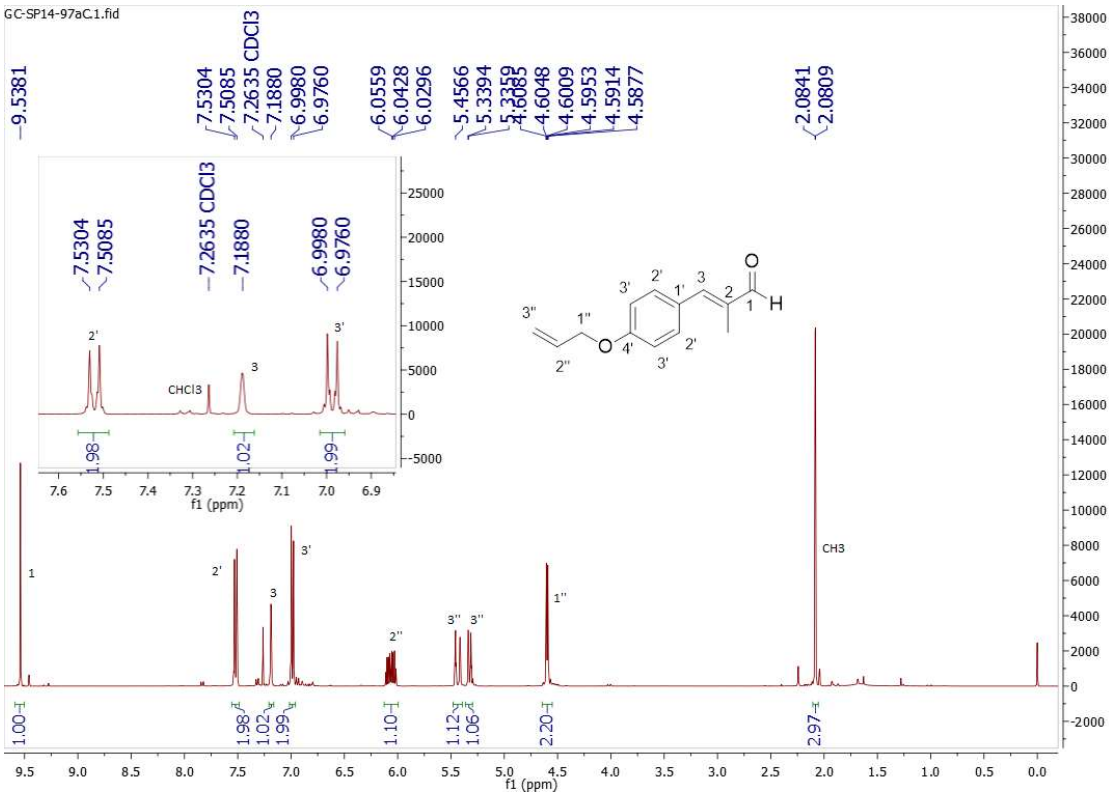


Figura VIII.210. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **137**.*

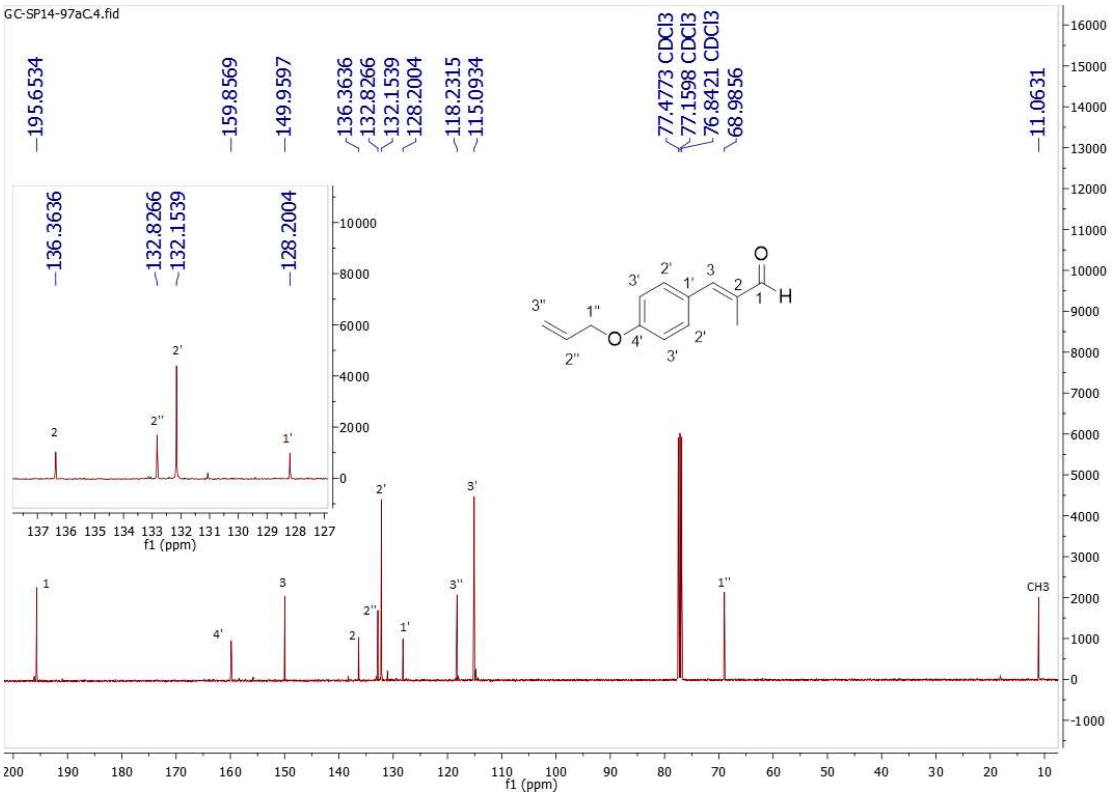


Figura VIII.211. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **137**.*

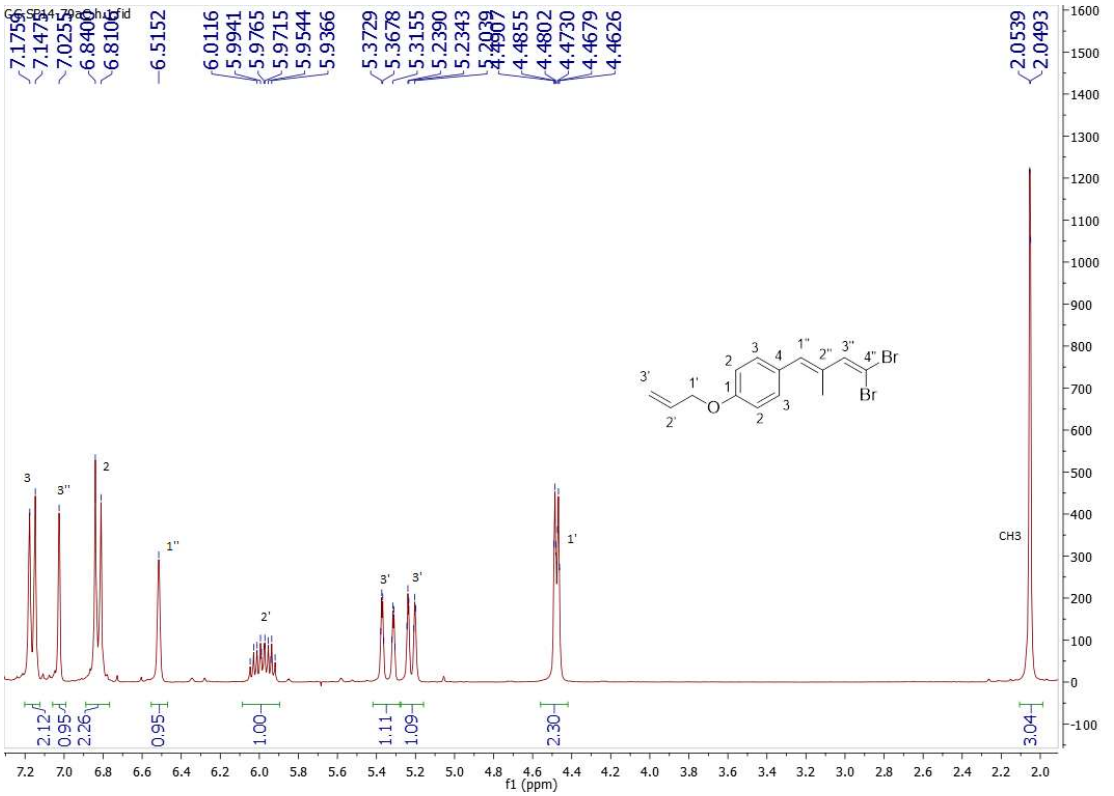


Figura VIII.212. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **139**.*

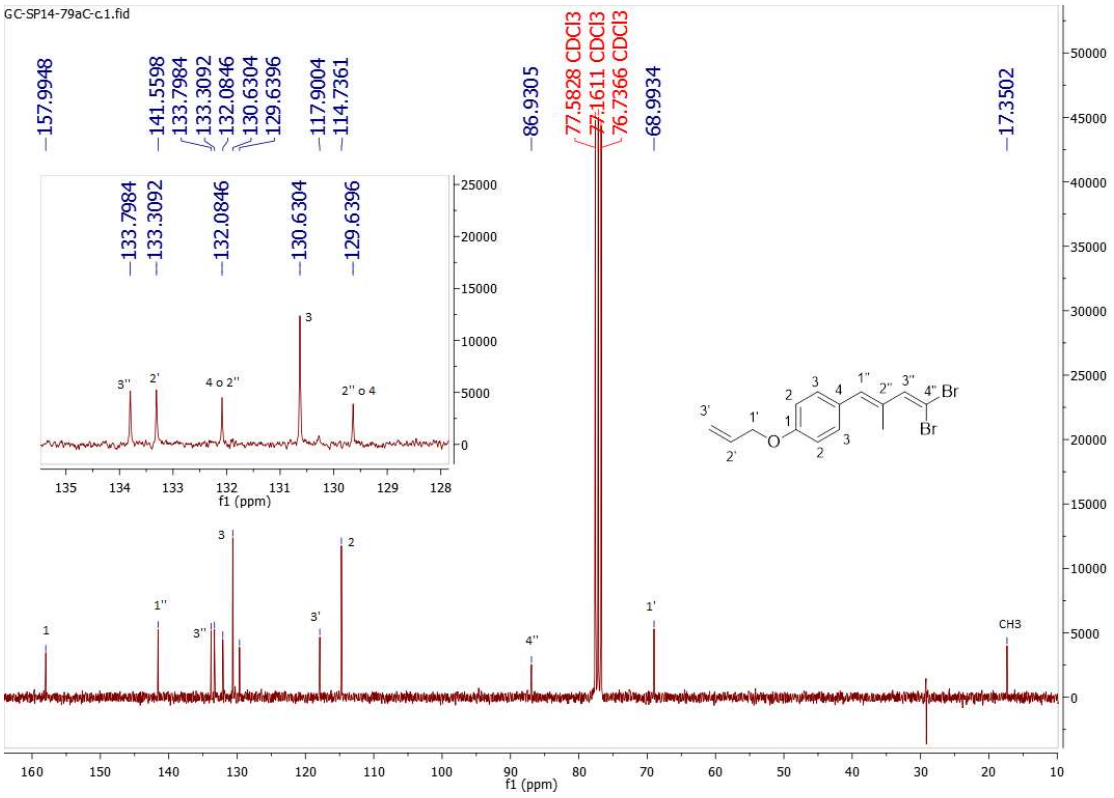


Figura VIII.213. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **139**.*

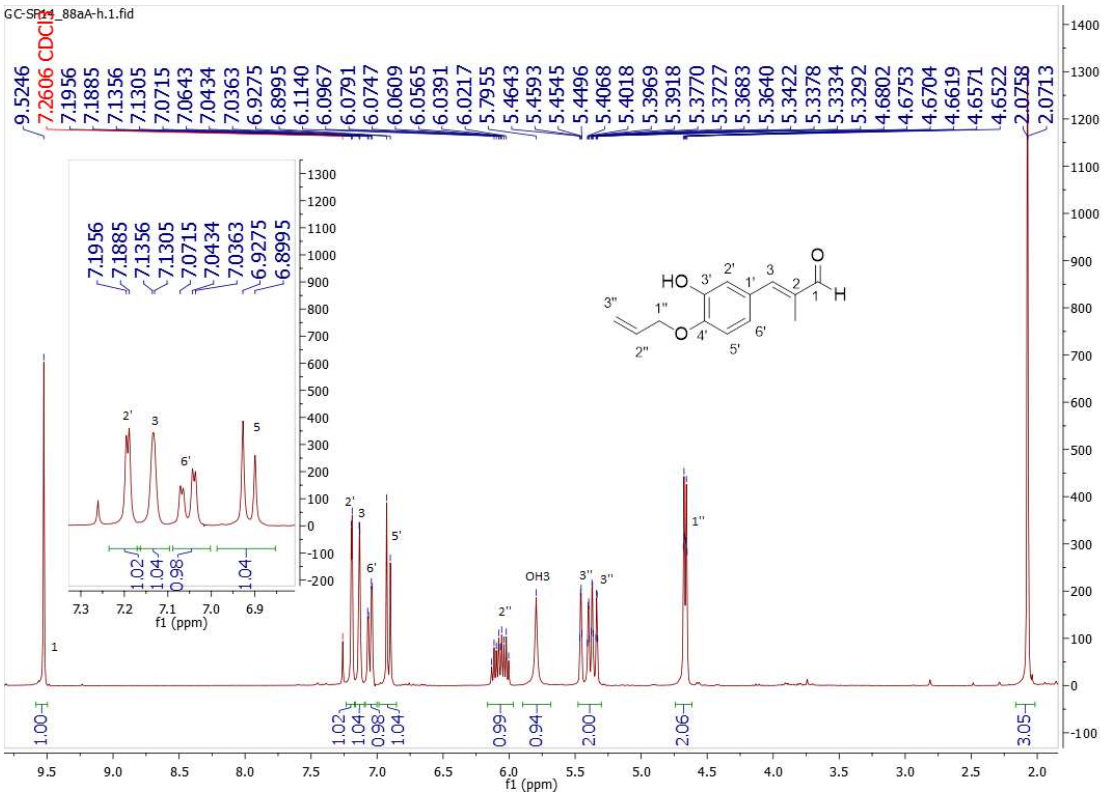


Figura VIII.214. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **140**.*

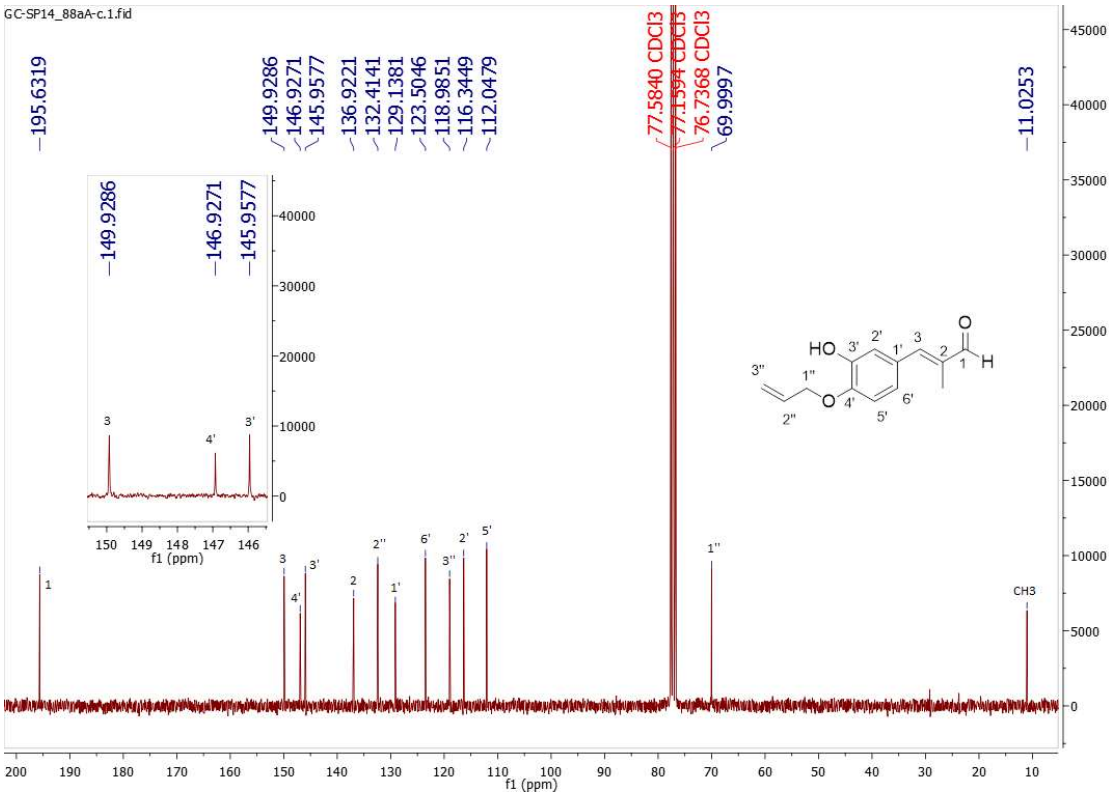


Figura VIII.215. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **140**.*

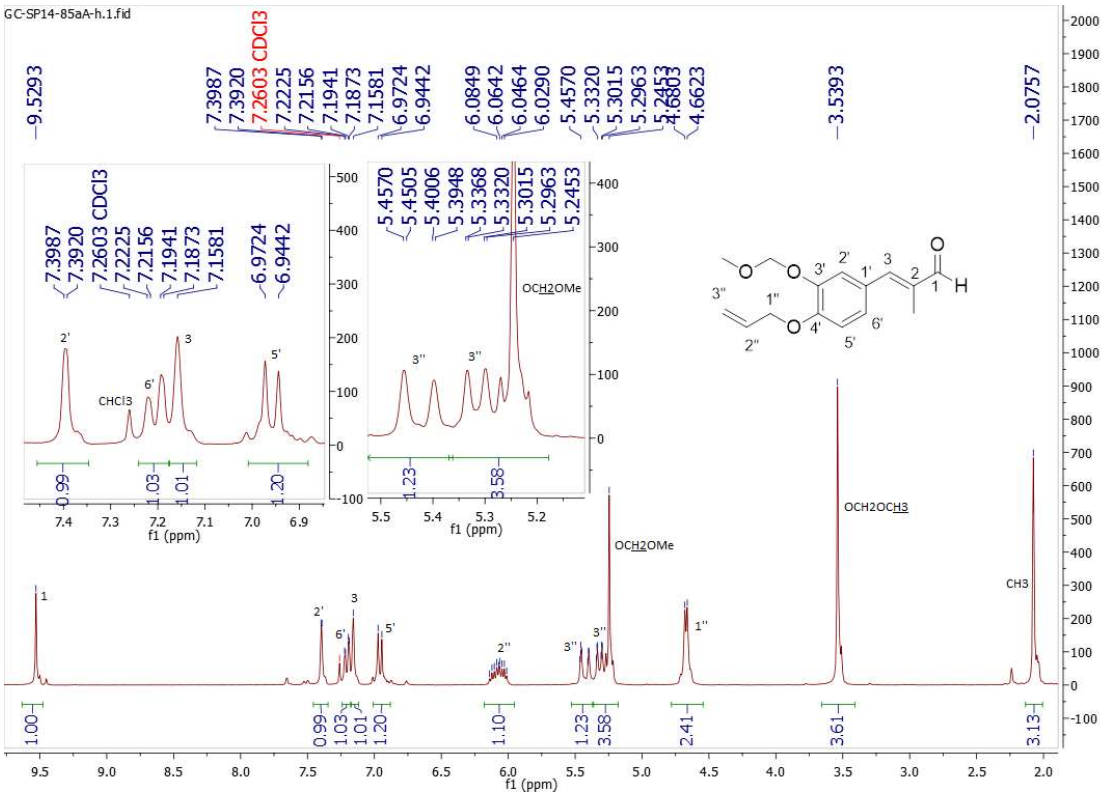


Figura VIII.216. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **141**.*

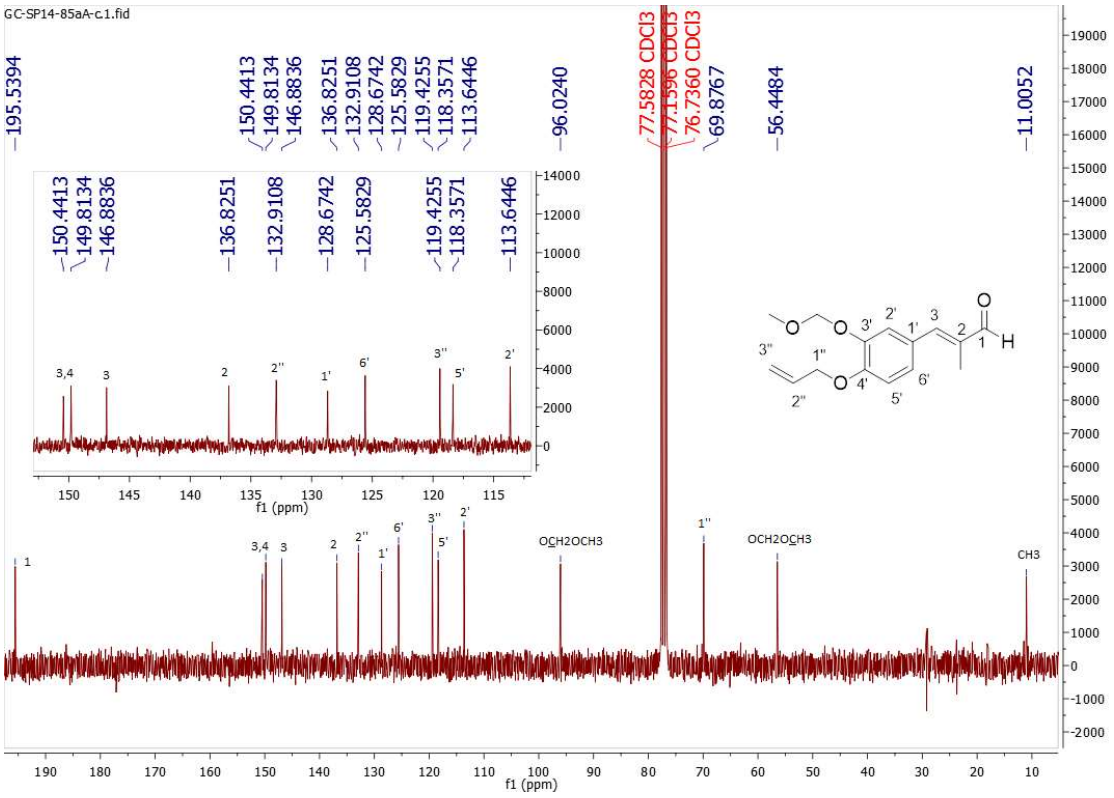


Figura VIII.217. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **141**.*

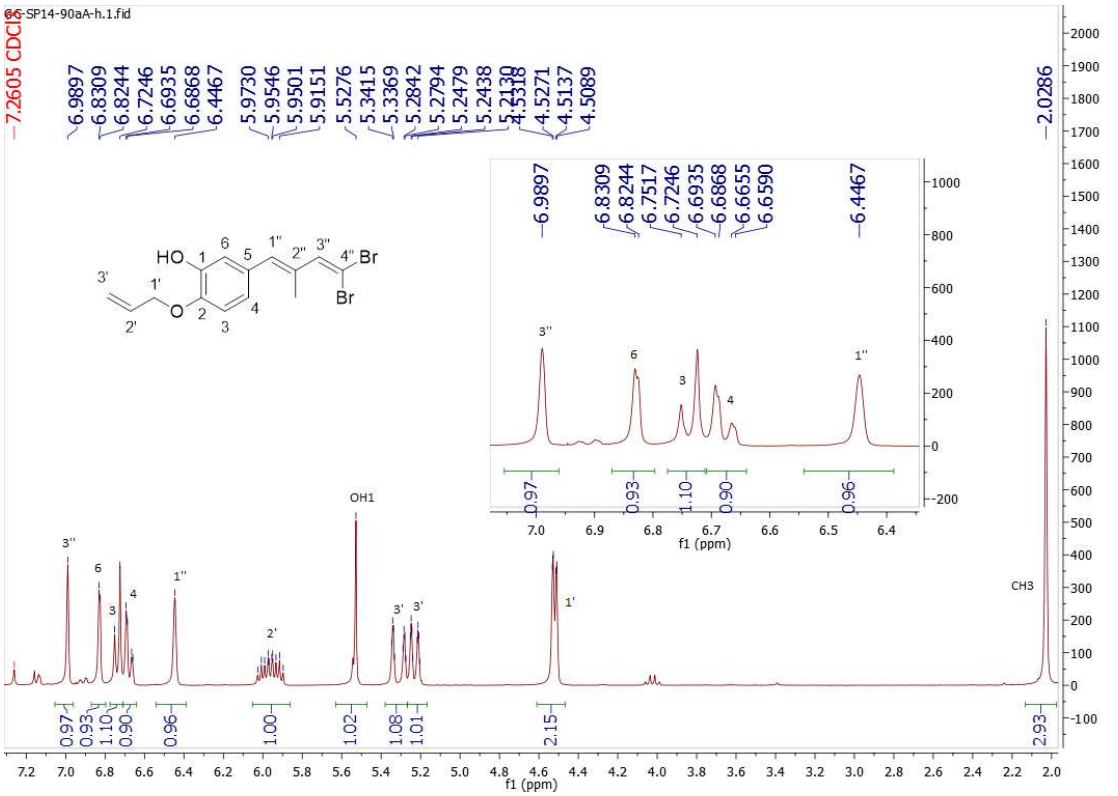


Figura VIII.218. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **143**.*

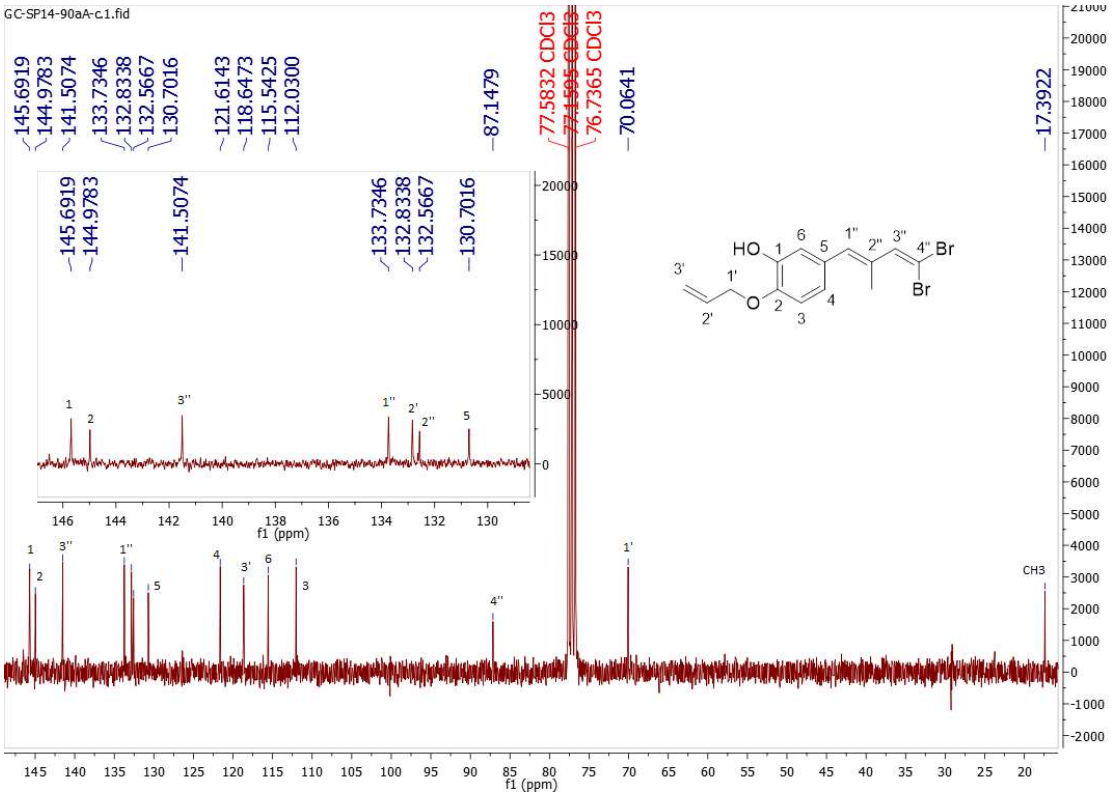


Figura VIII.219. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **143**.*

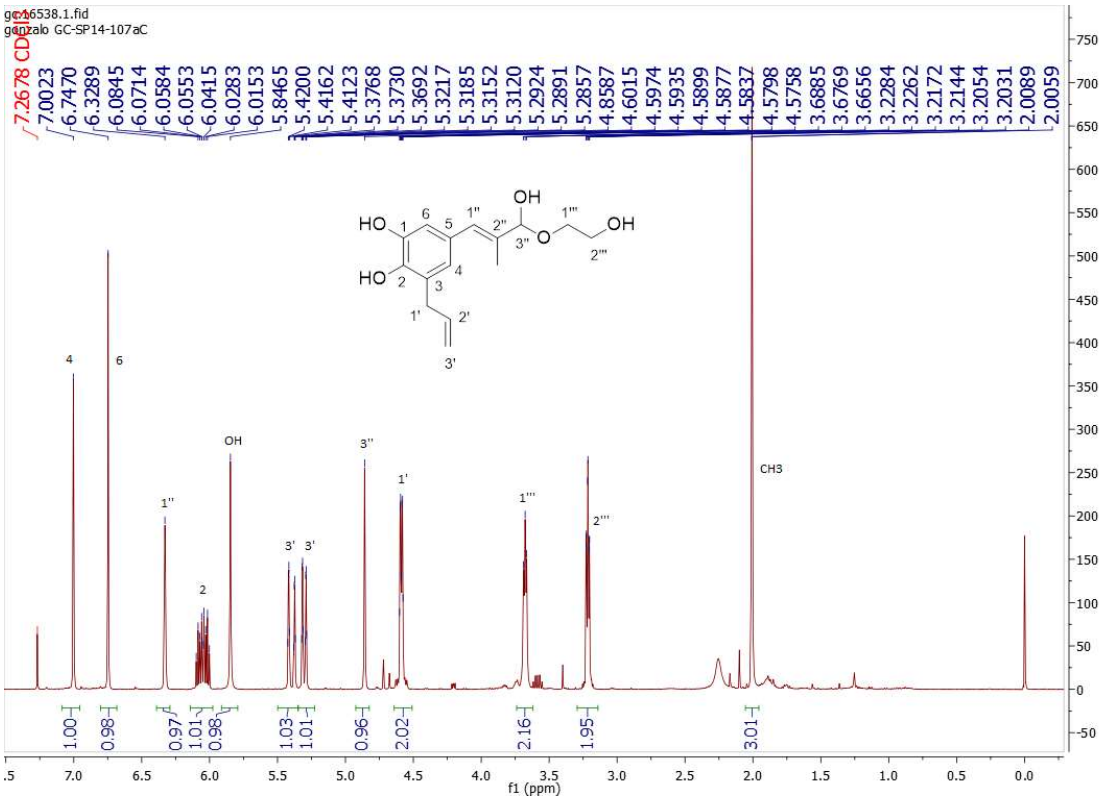


Figura VIII.220. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **144**.*

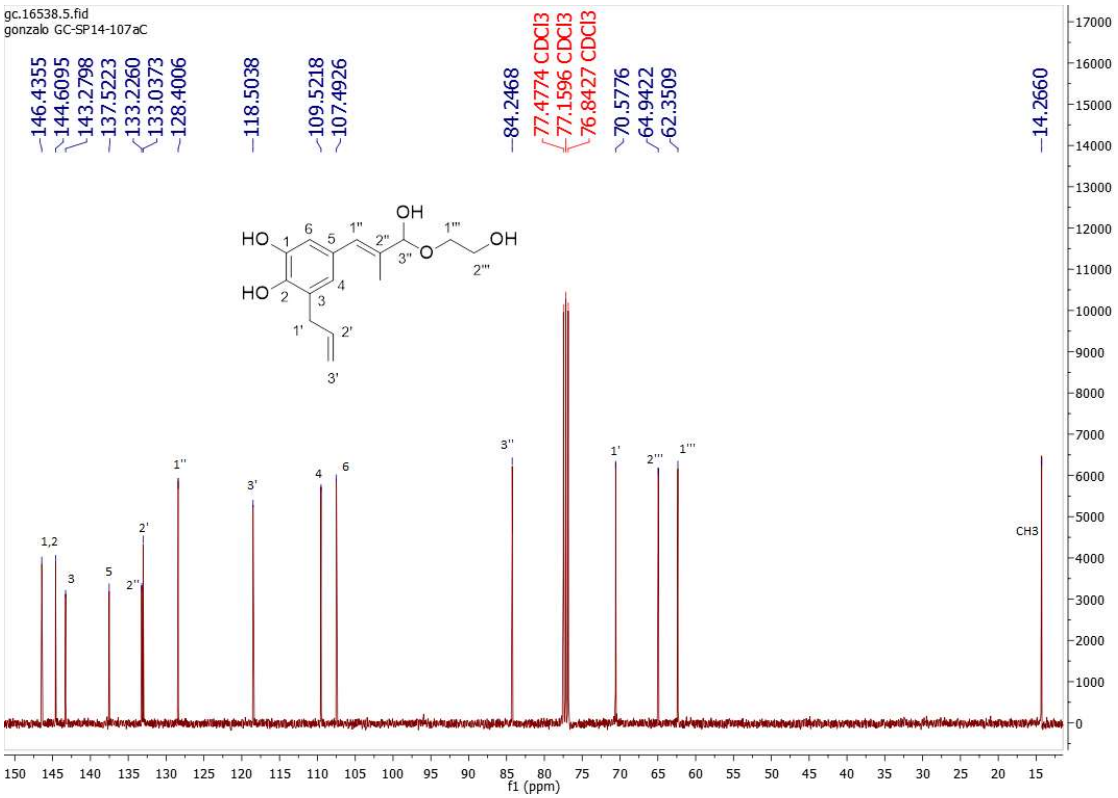


Figura VIII.221. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **144**.*

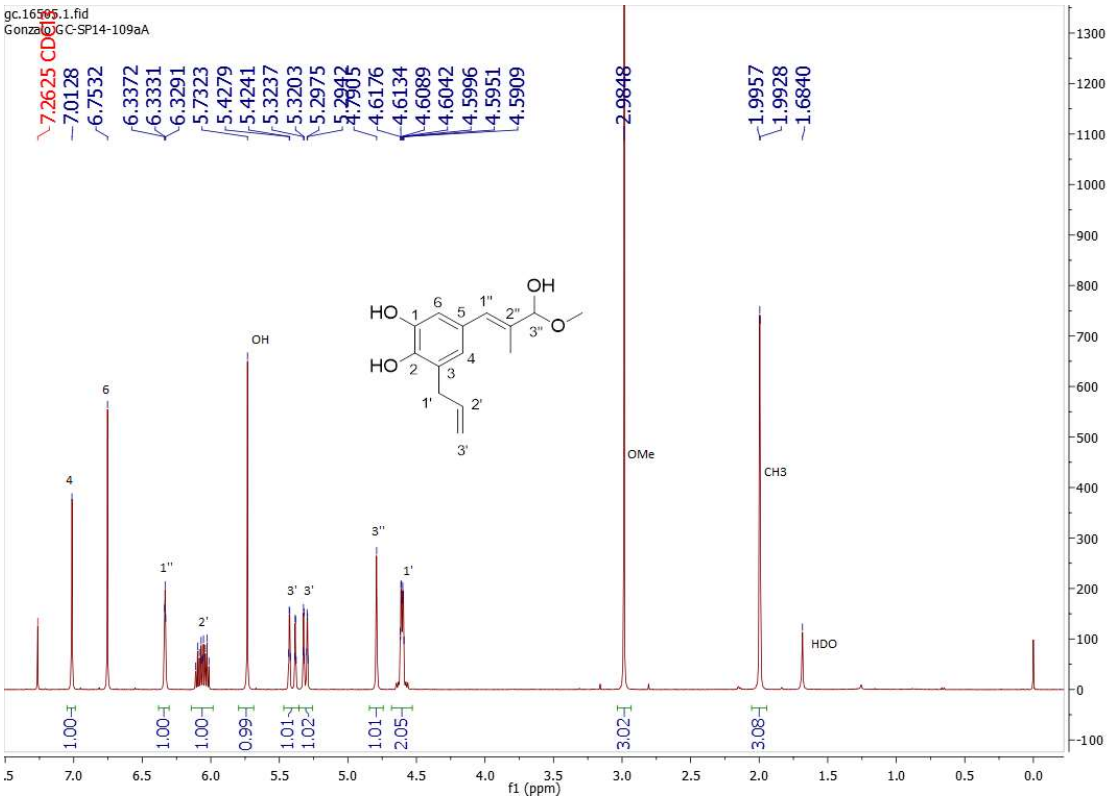


Figura VIII.222. *Espectro de ^{1}H-RMN de compuesto **145**.*

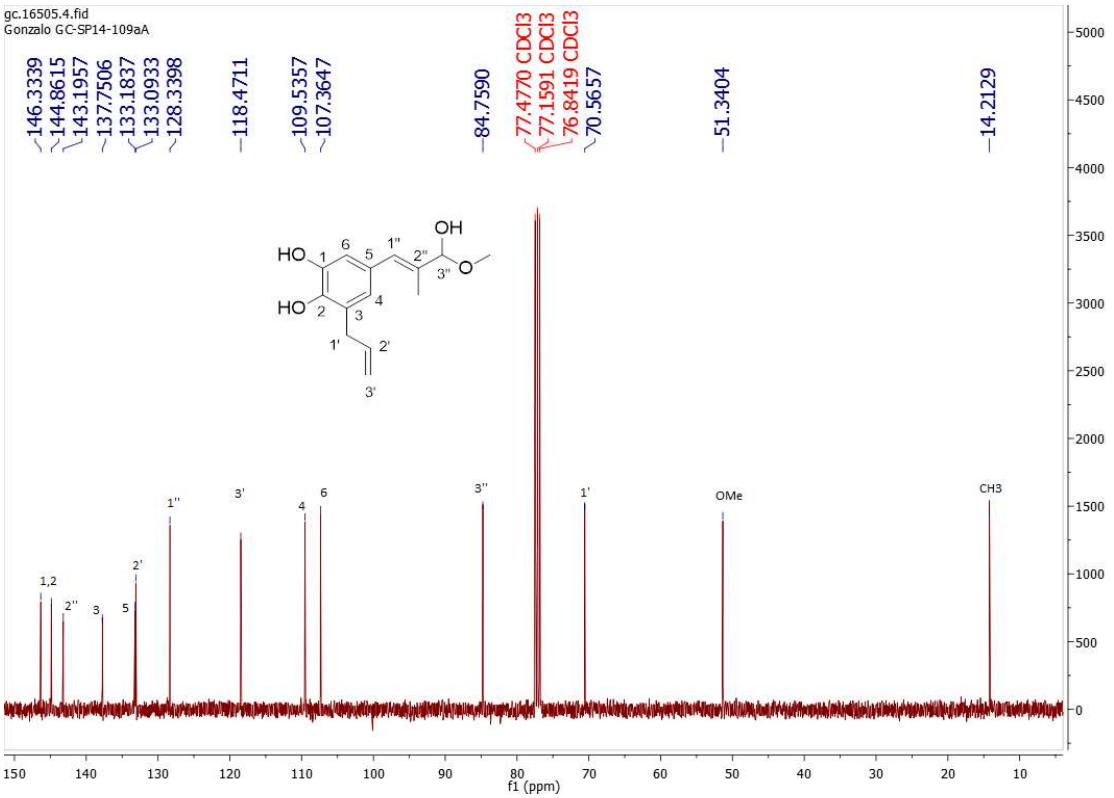


Figura VIII.223. *Espectro de ^{13}C-RMN de compuesto **145**.*

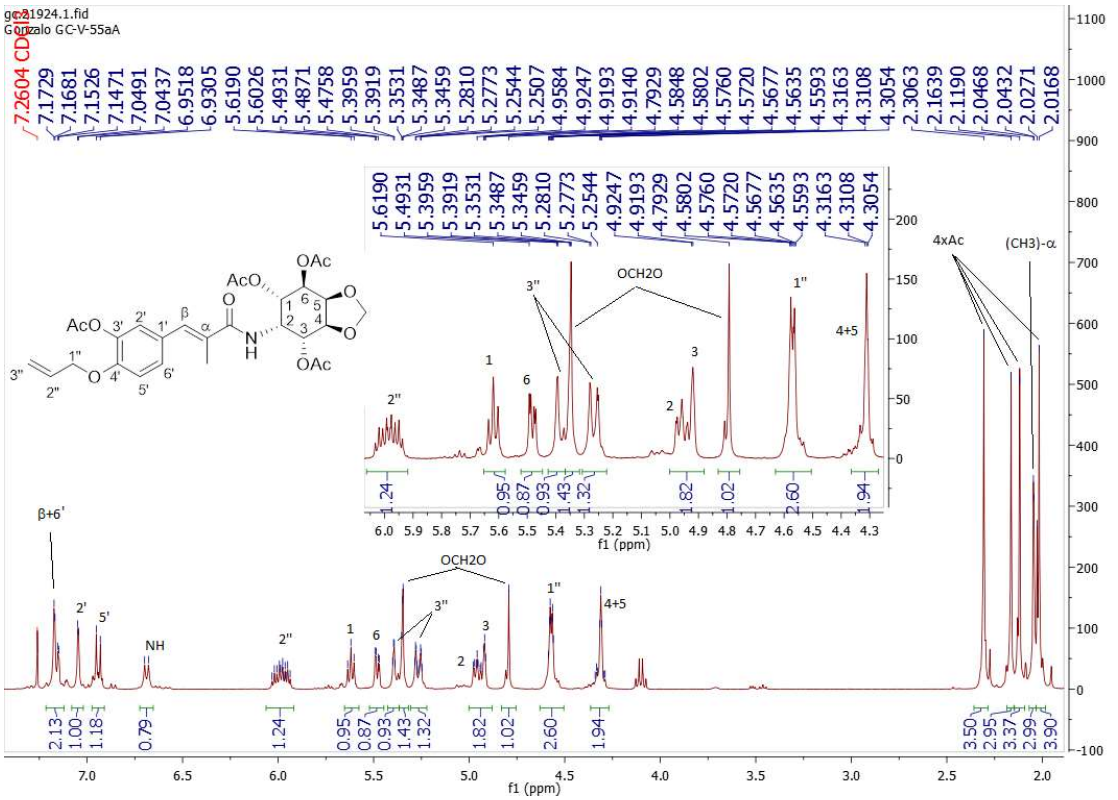


Figura VIII.224. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **146a**.*

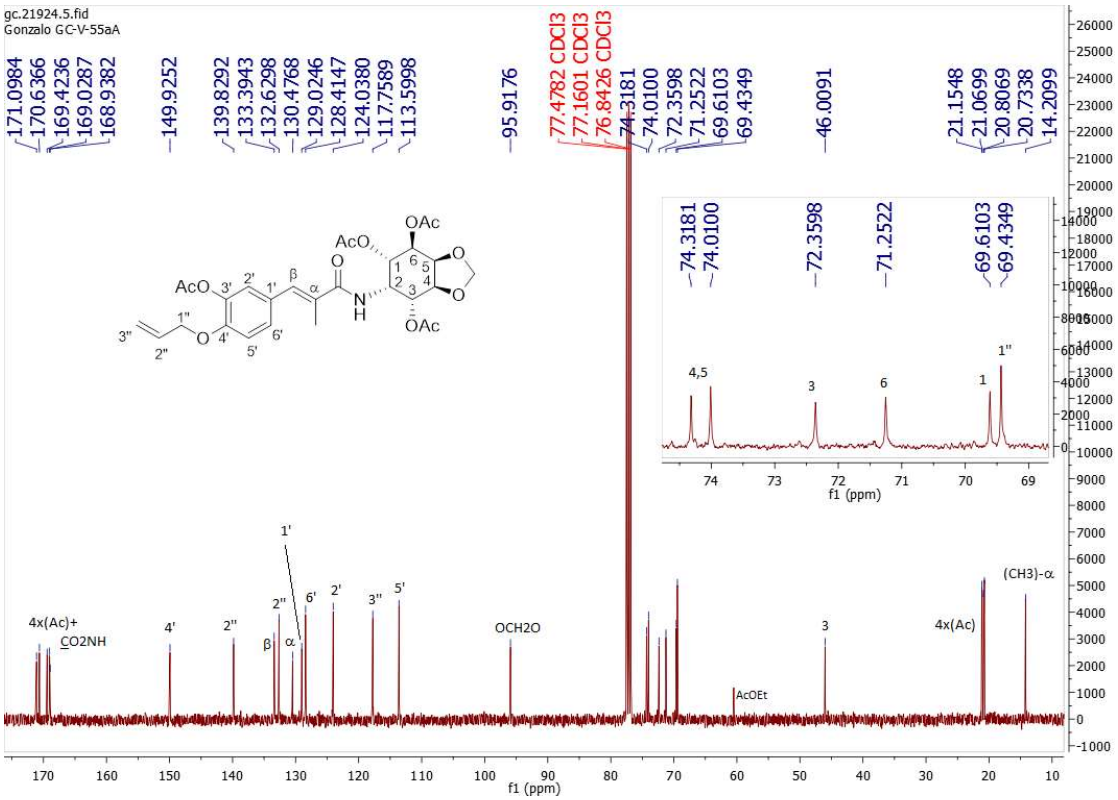


Figura VIII.225. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **146a**.*

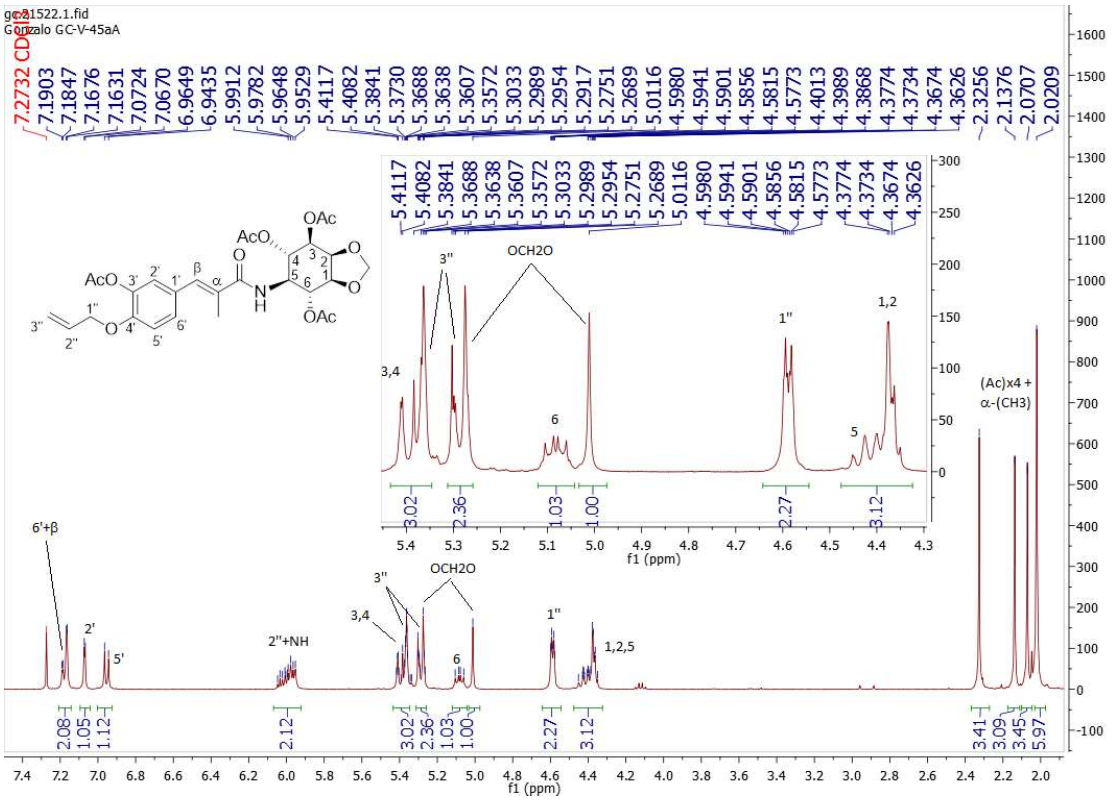


Figura VIII.226. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **146b**.*

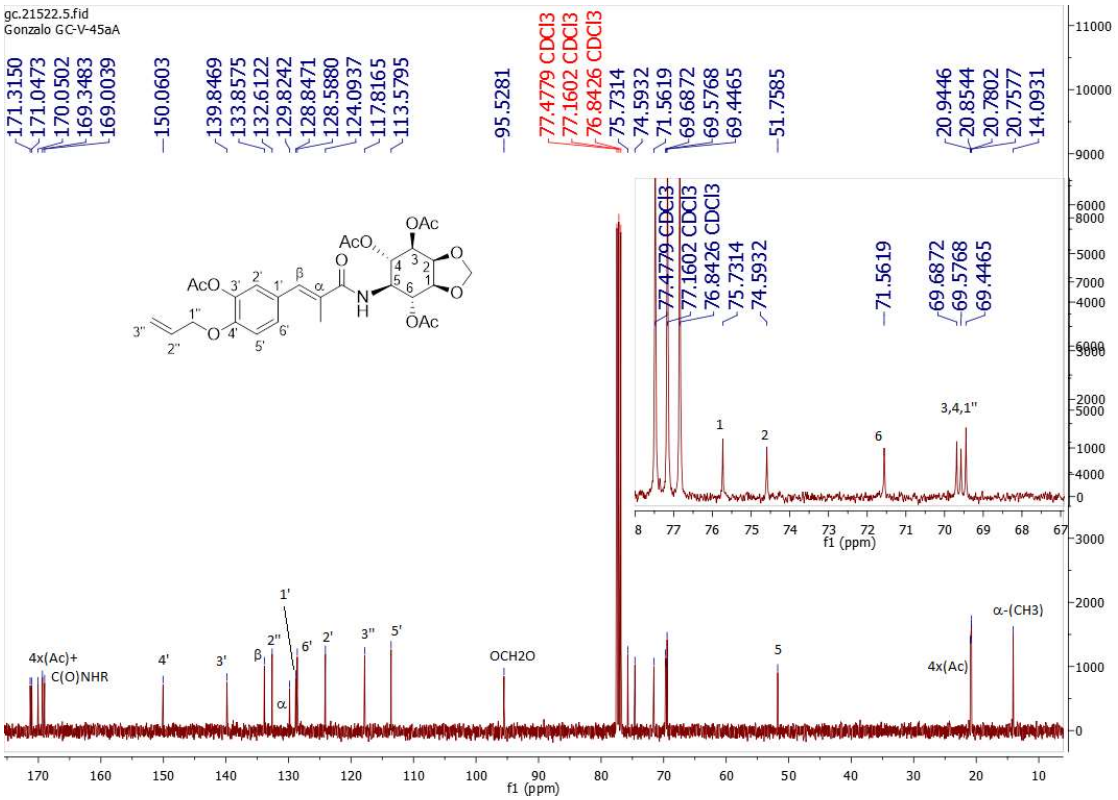


Figura VIII.227. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **146b**.*

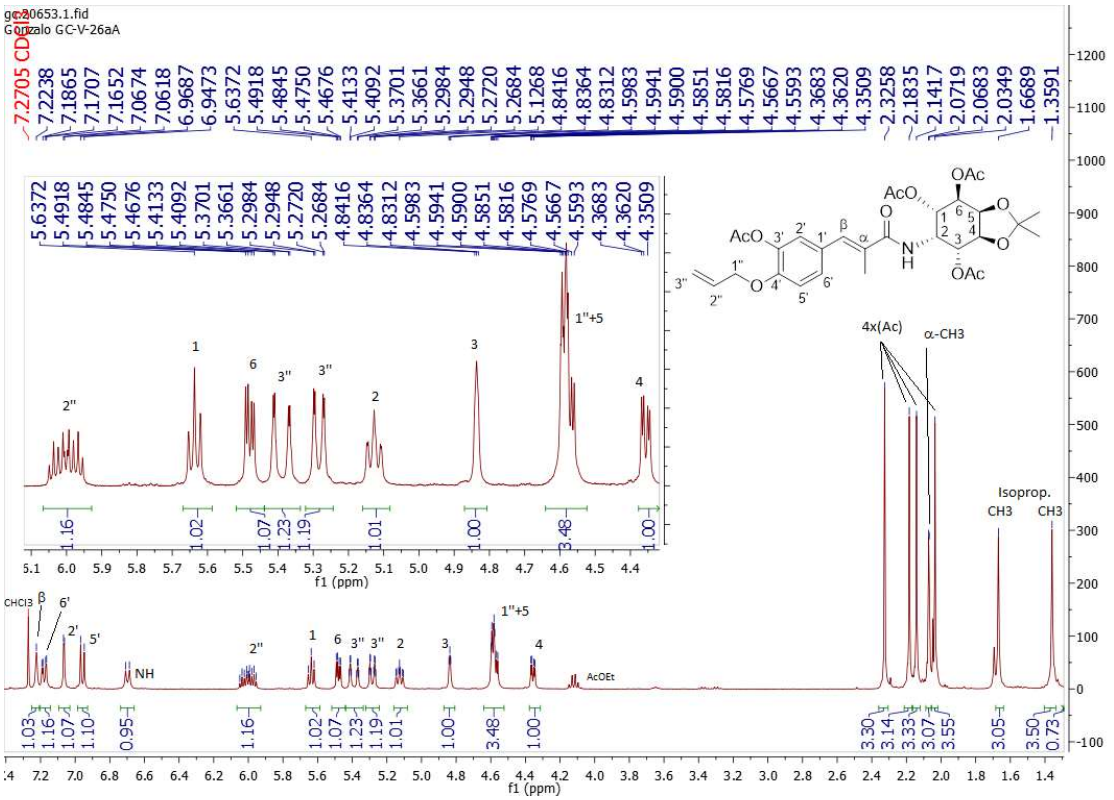


Figura VIII.228. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **146c**.*

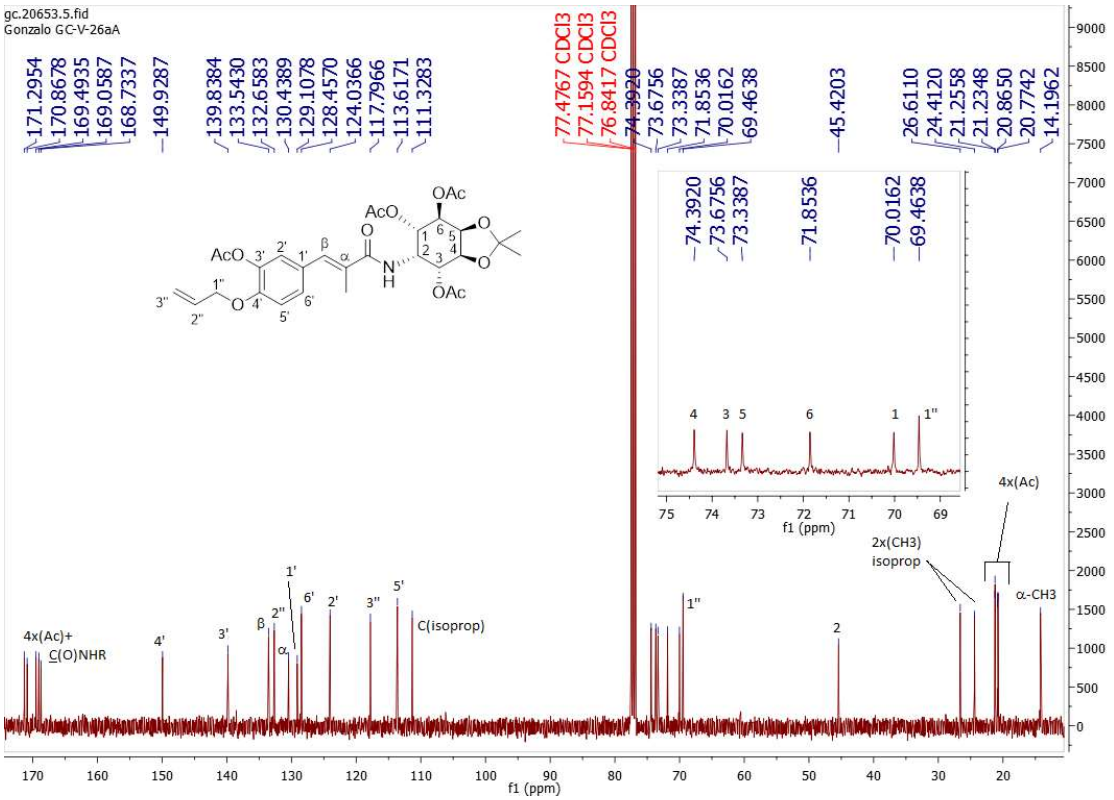


Figura VIII.229. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **146c**.*

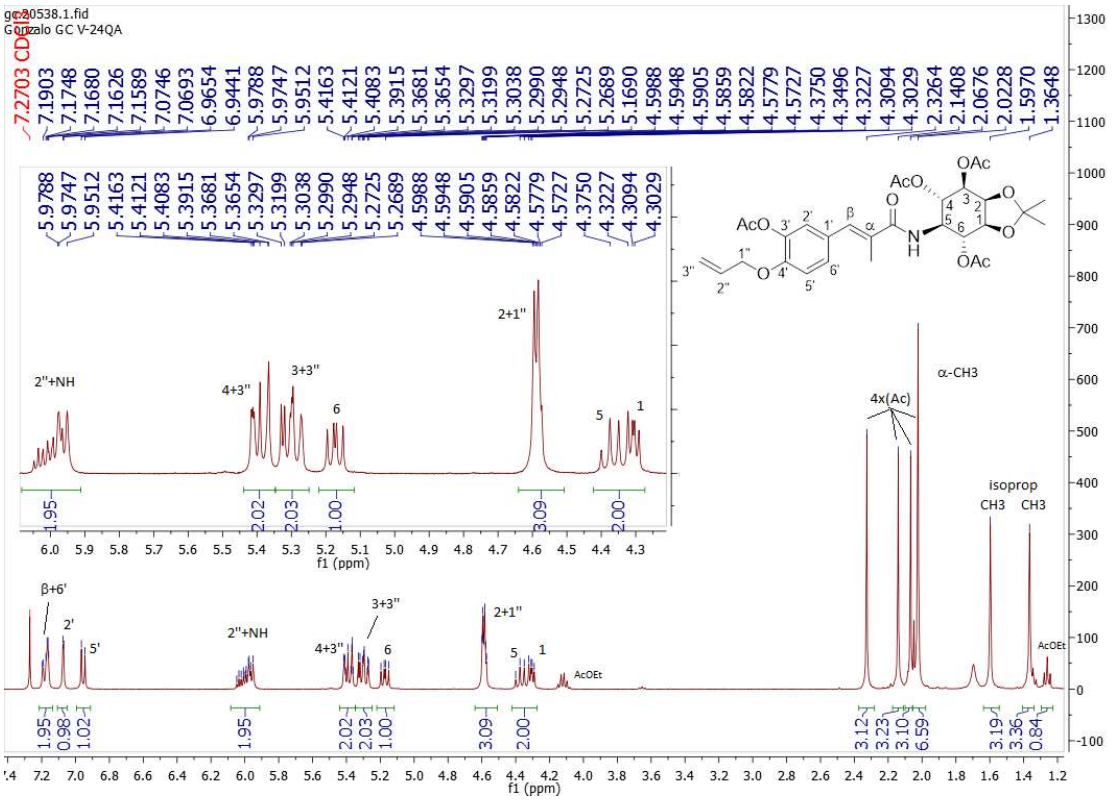


Figura VIII.230. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **146d**.*

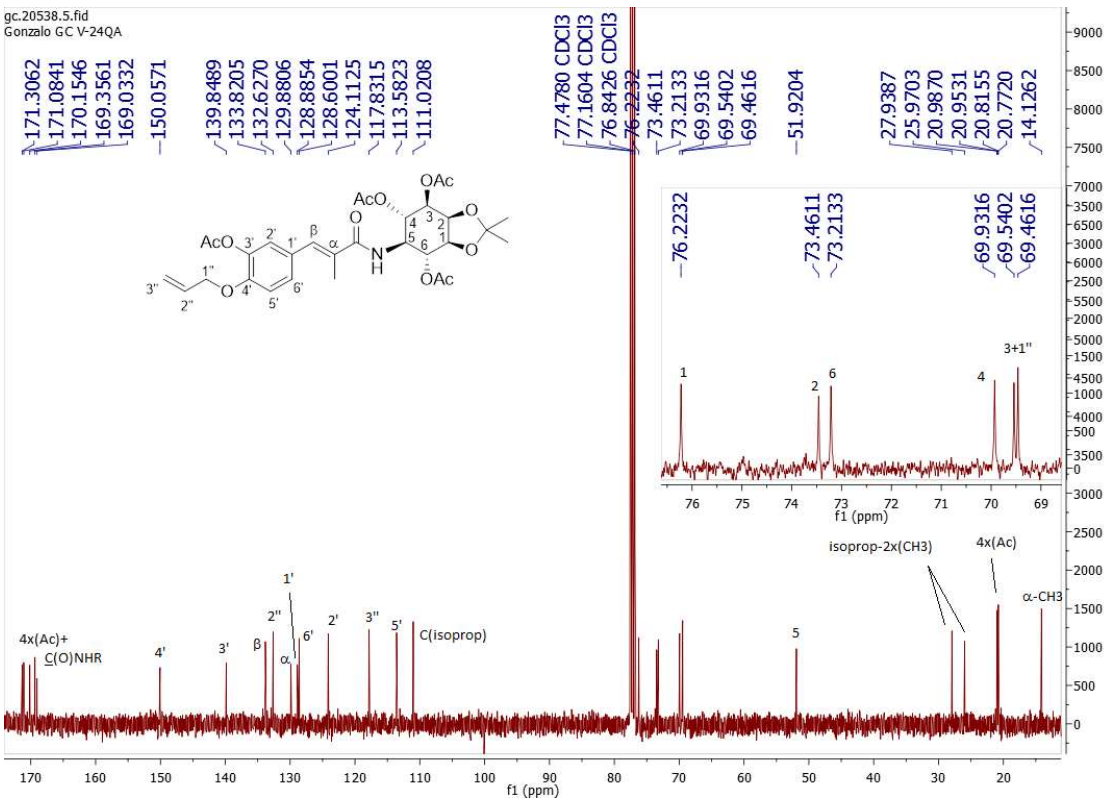


Figura VIII.231. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **146d**.*

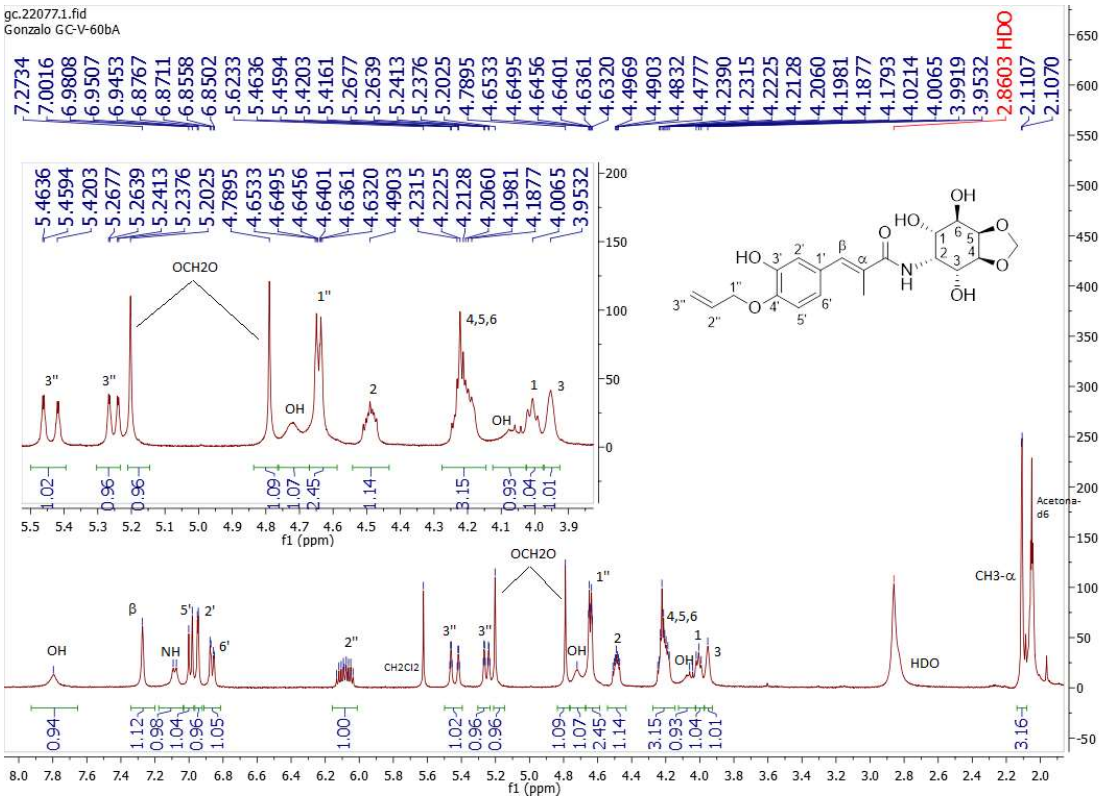


Figura VIII.232. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **147a**.*

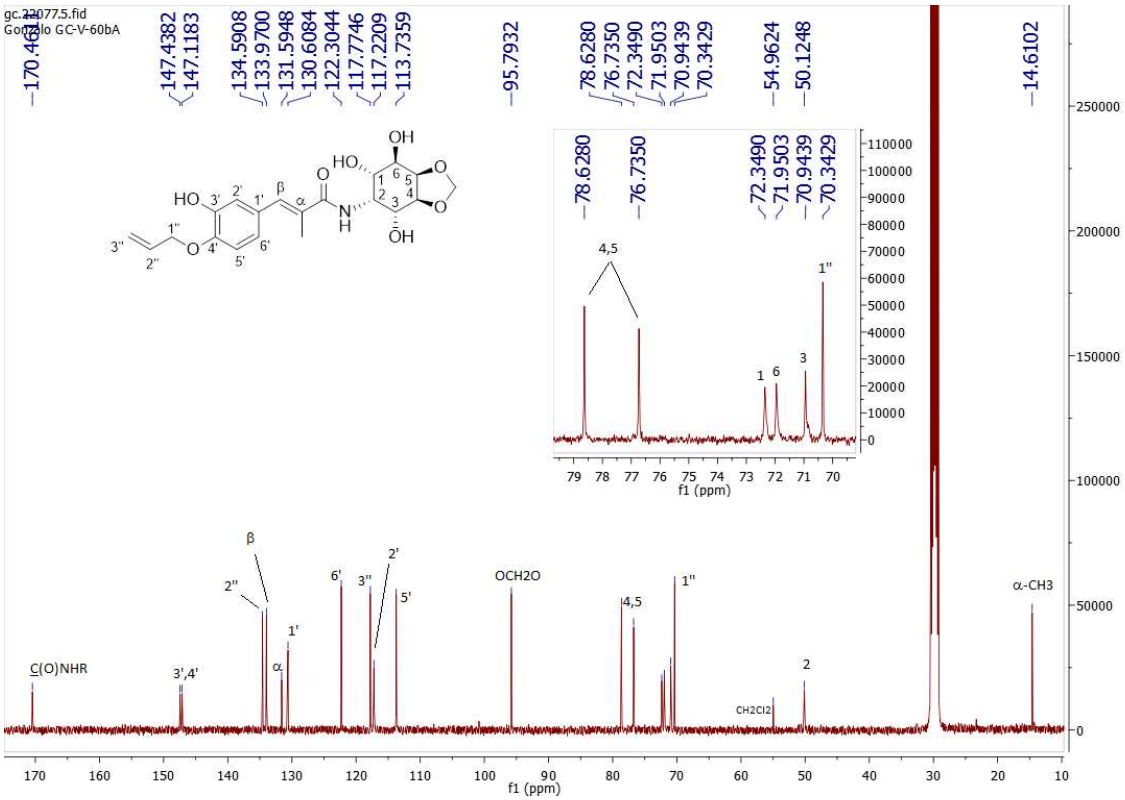


Figura VIII.233. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **147a**.*

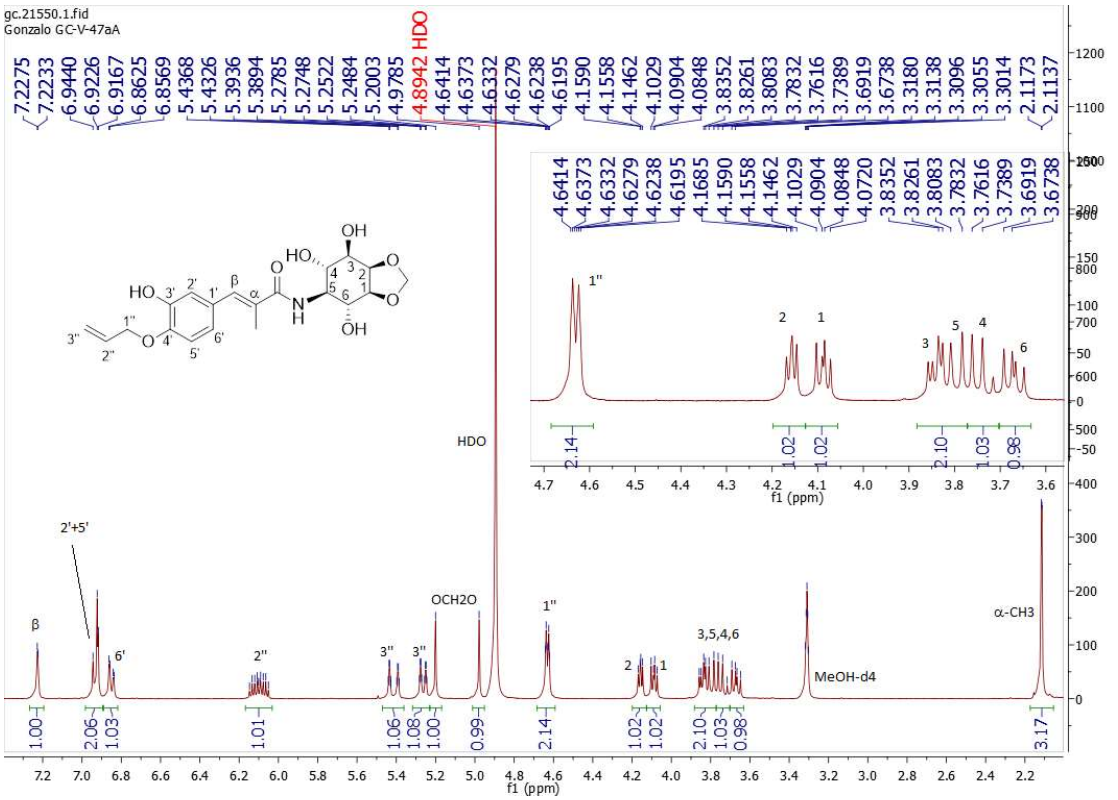


Figura VIII.234. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **147b**.*

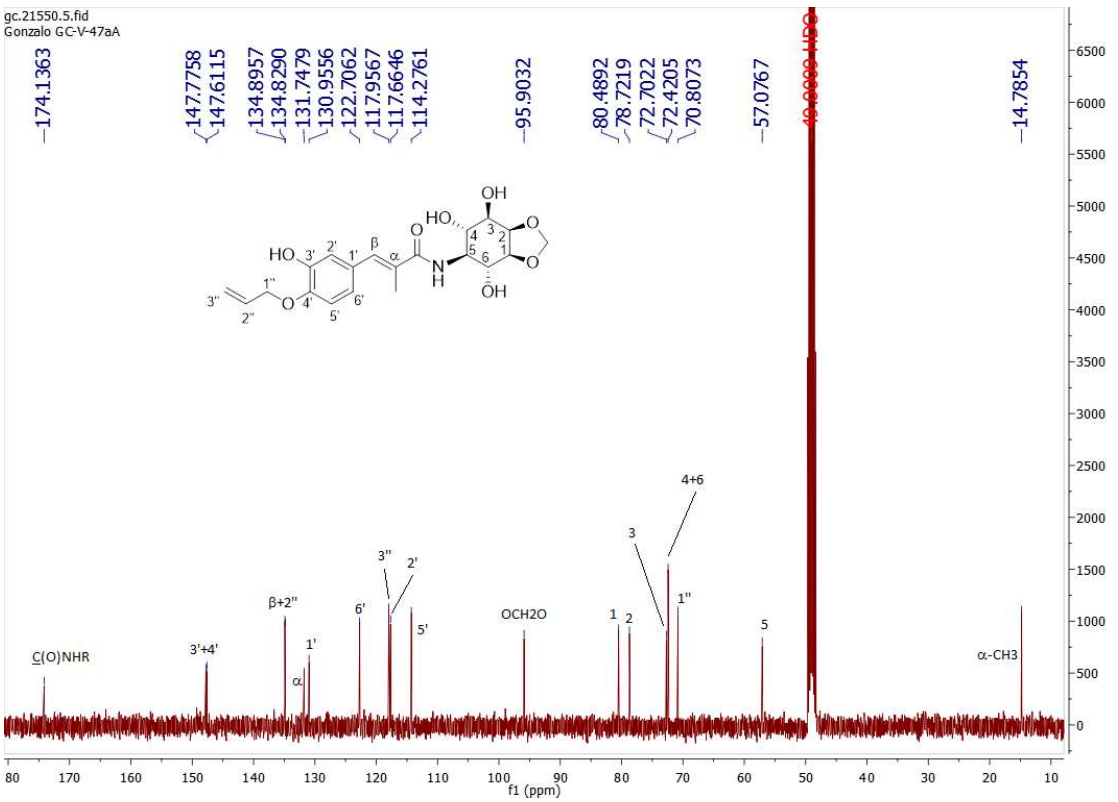


Figura VIII.235. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **147b**.*

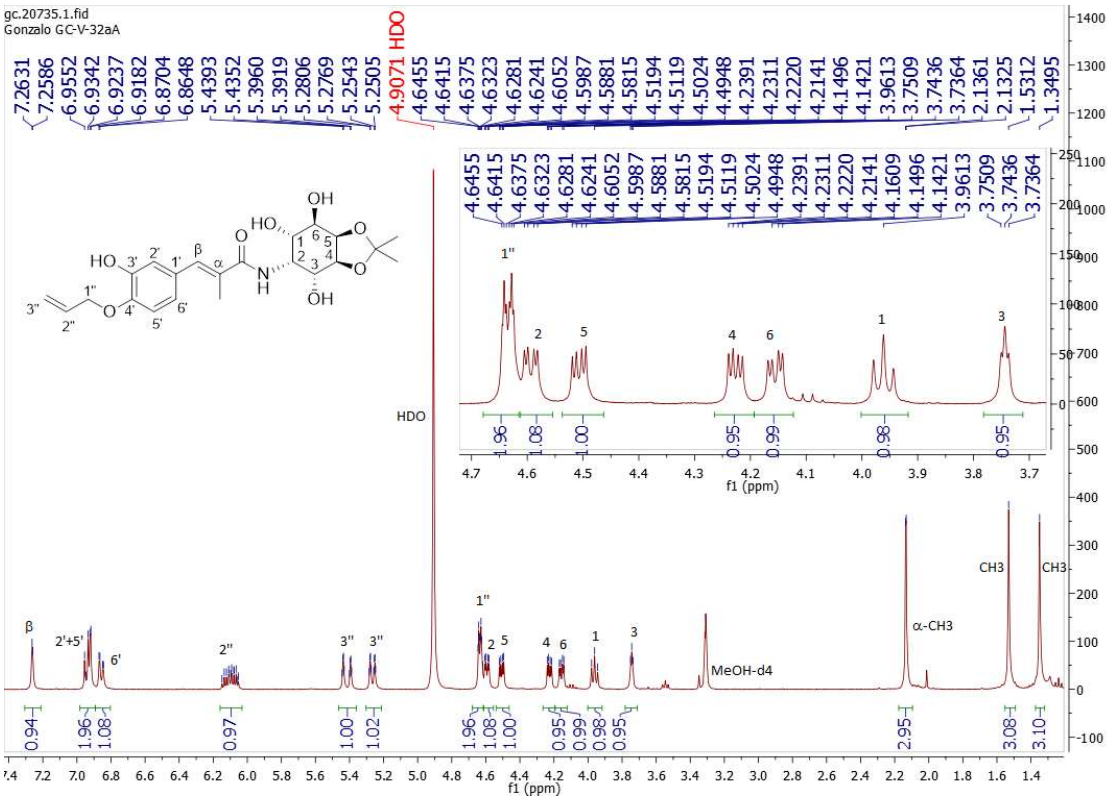


Figura VIII.236. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **147c**.*

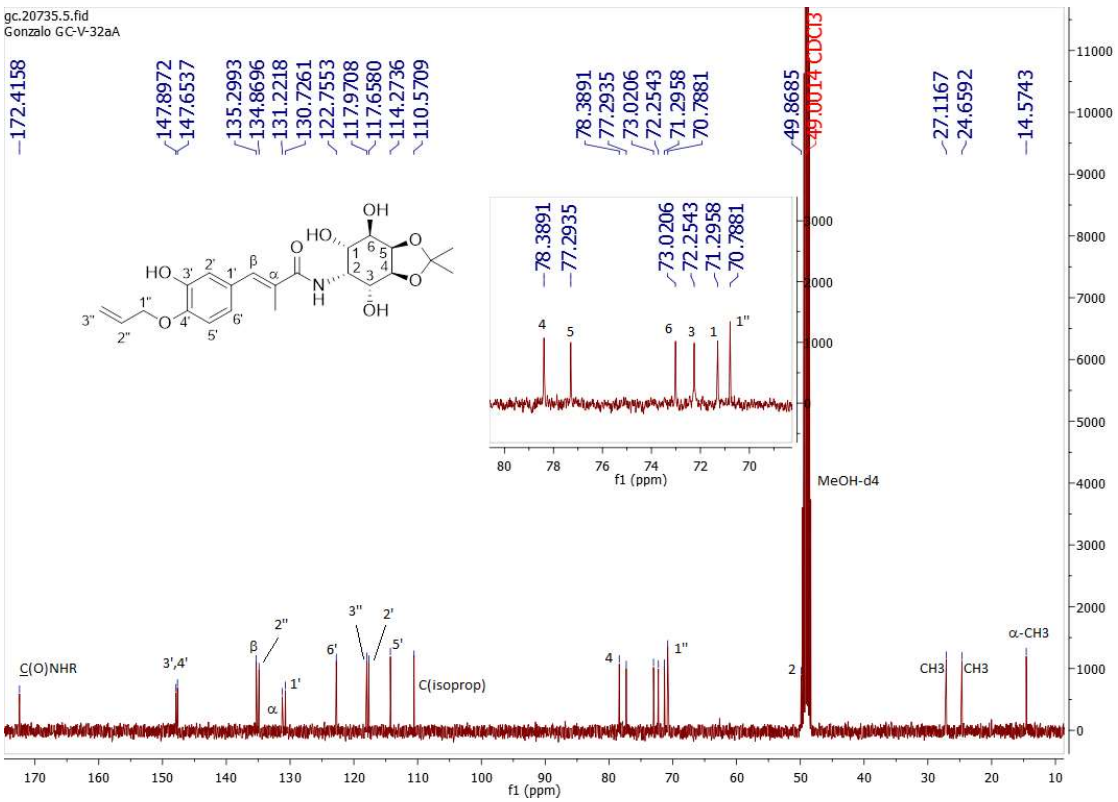


Figura VIII.237. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **147c**.*

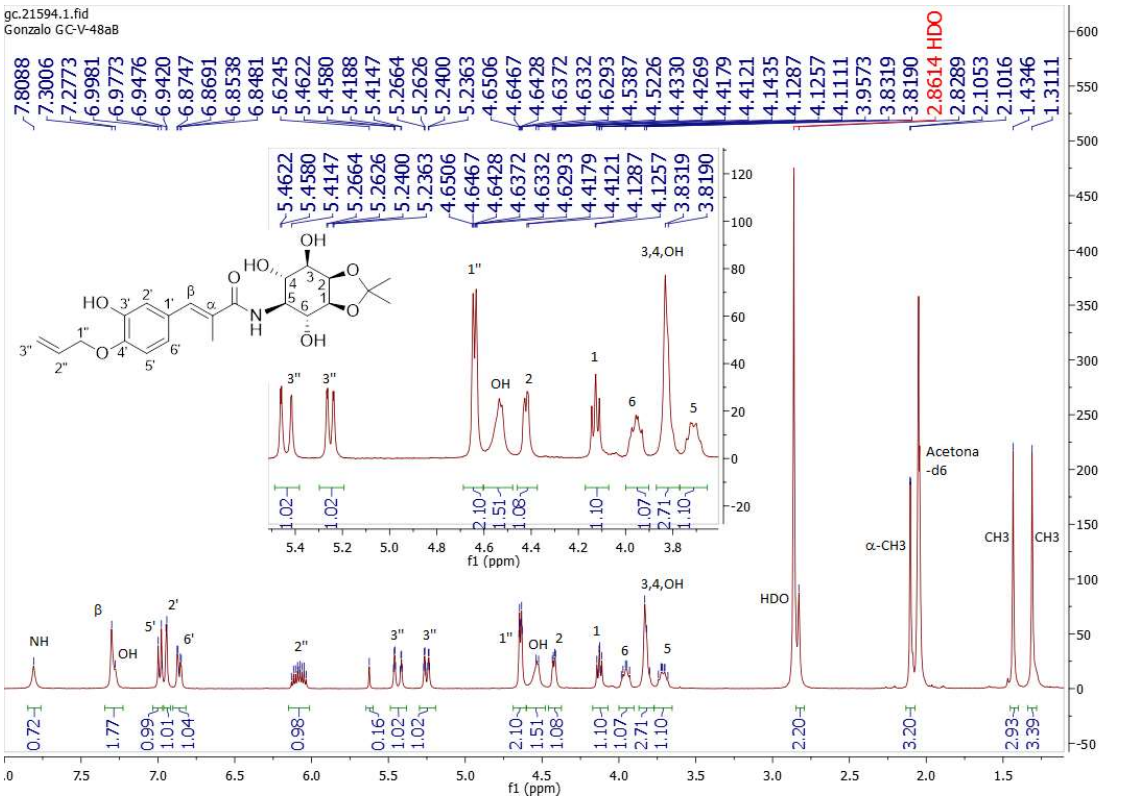


Figura VIII.238. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **147d**.*

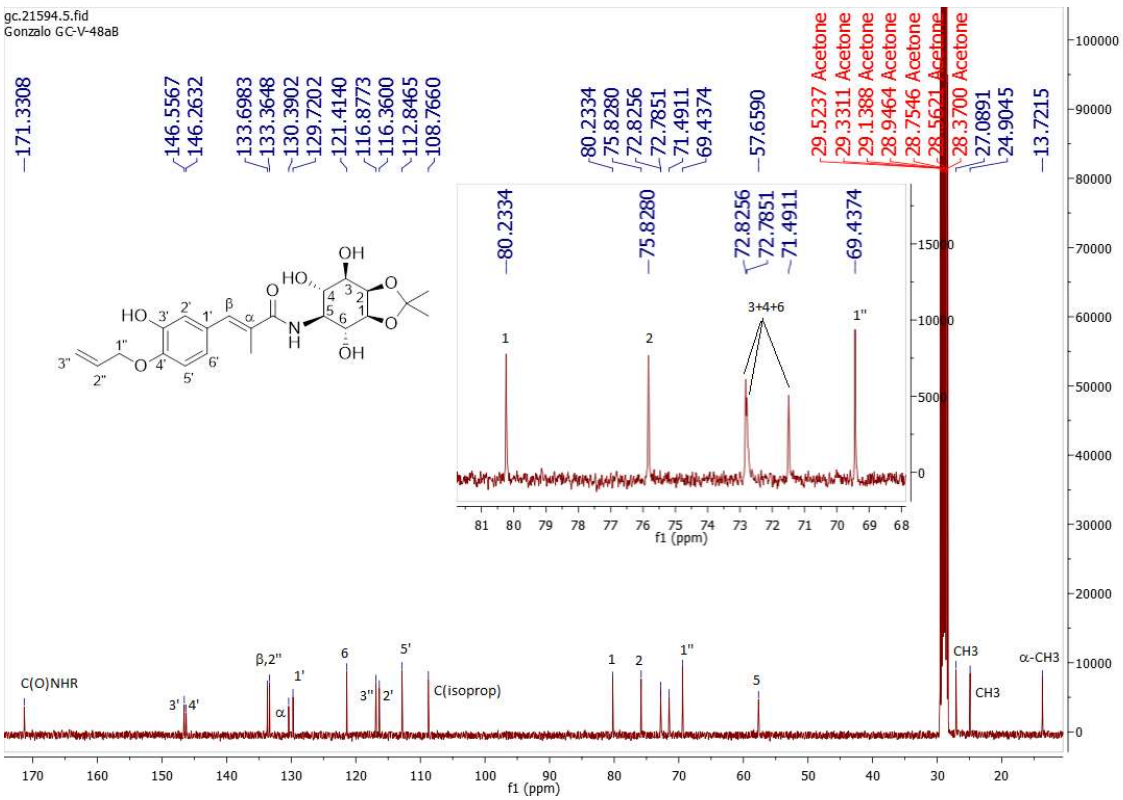


Figura VIII.239. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **147d**.*

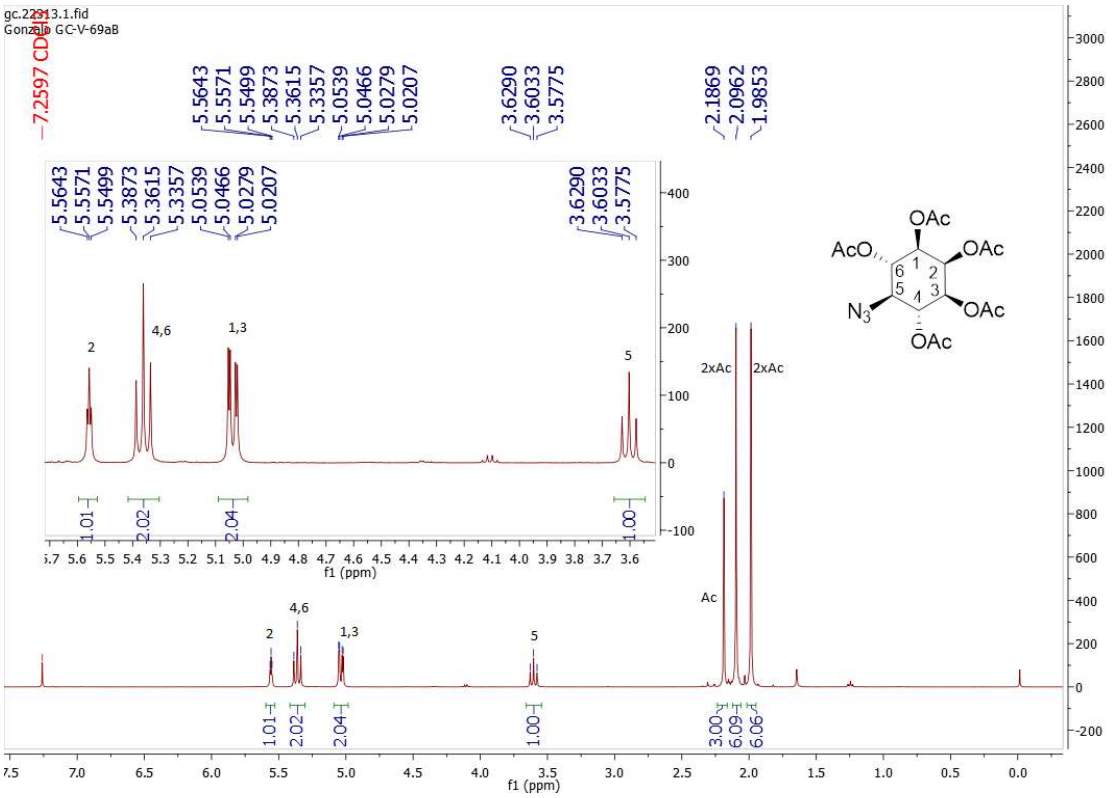


Figura VIII.240. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **149**.*

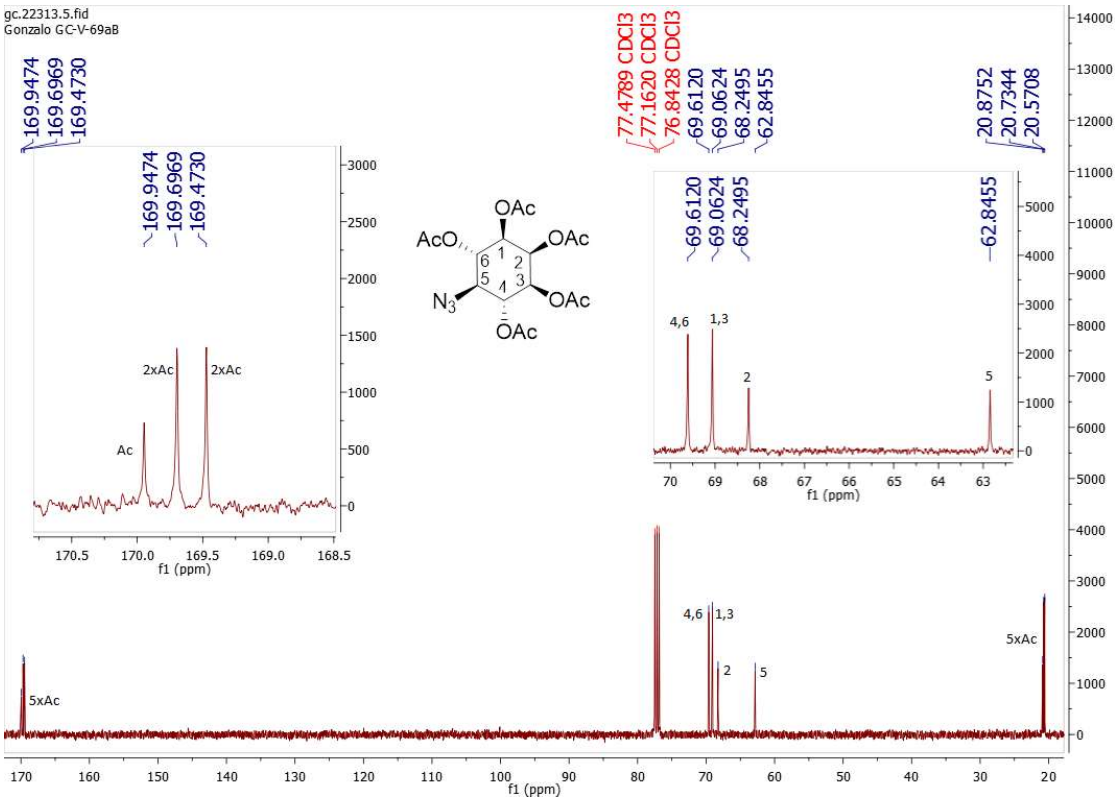


Figura VIII.241. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **149**.*

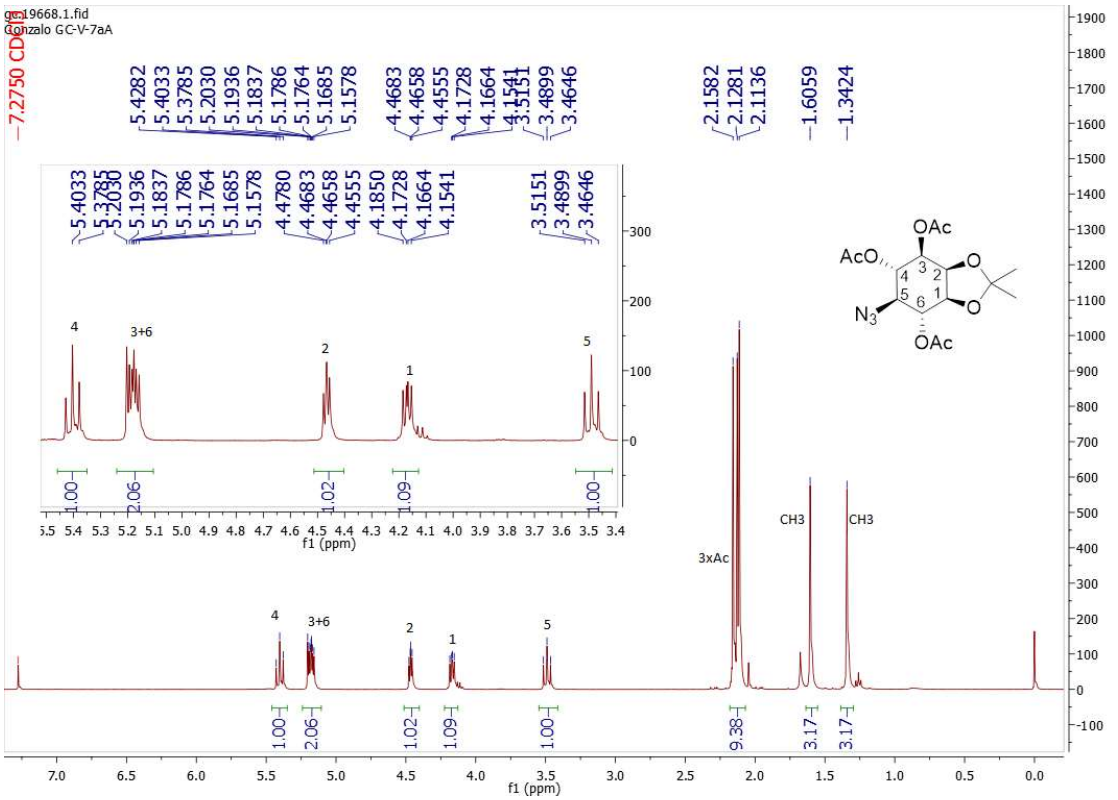


Figura VIII.242. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **150**.*

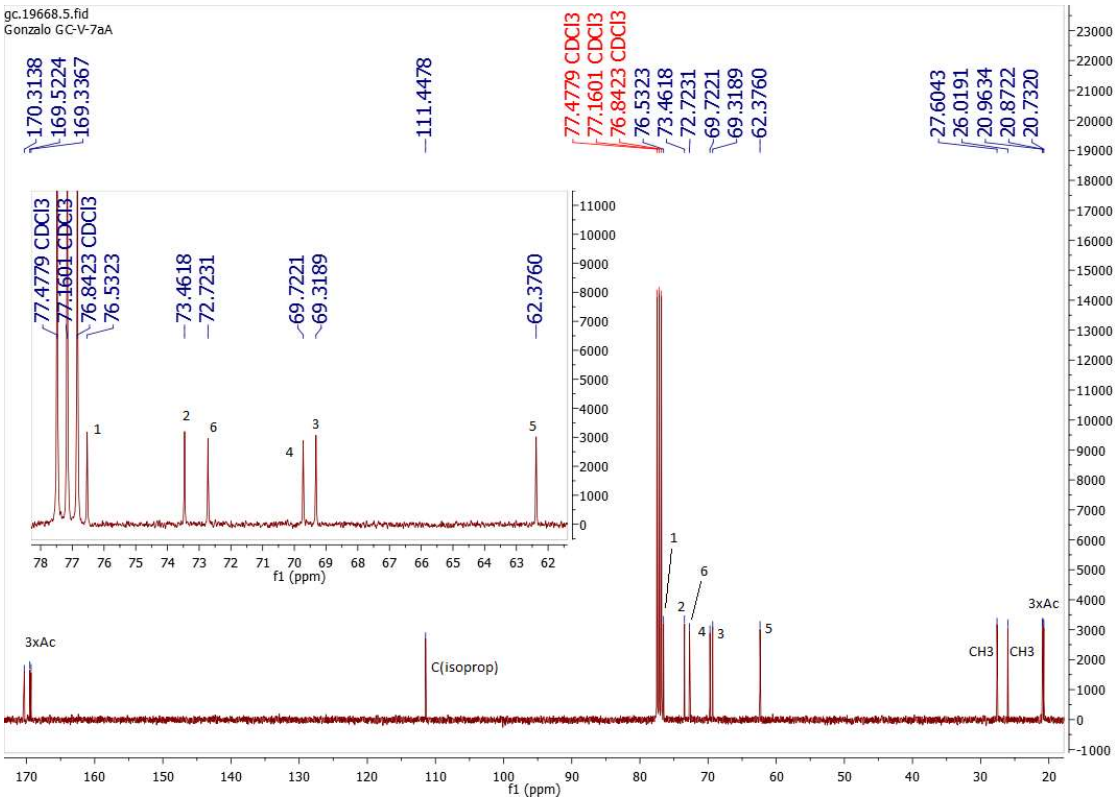


Figura VIII.243. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **150**.*

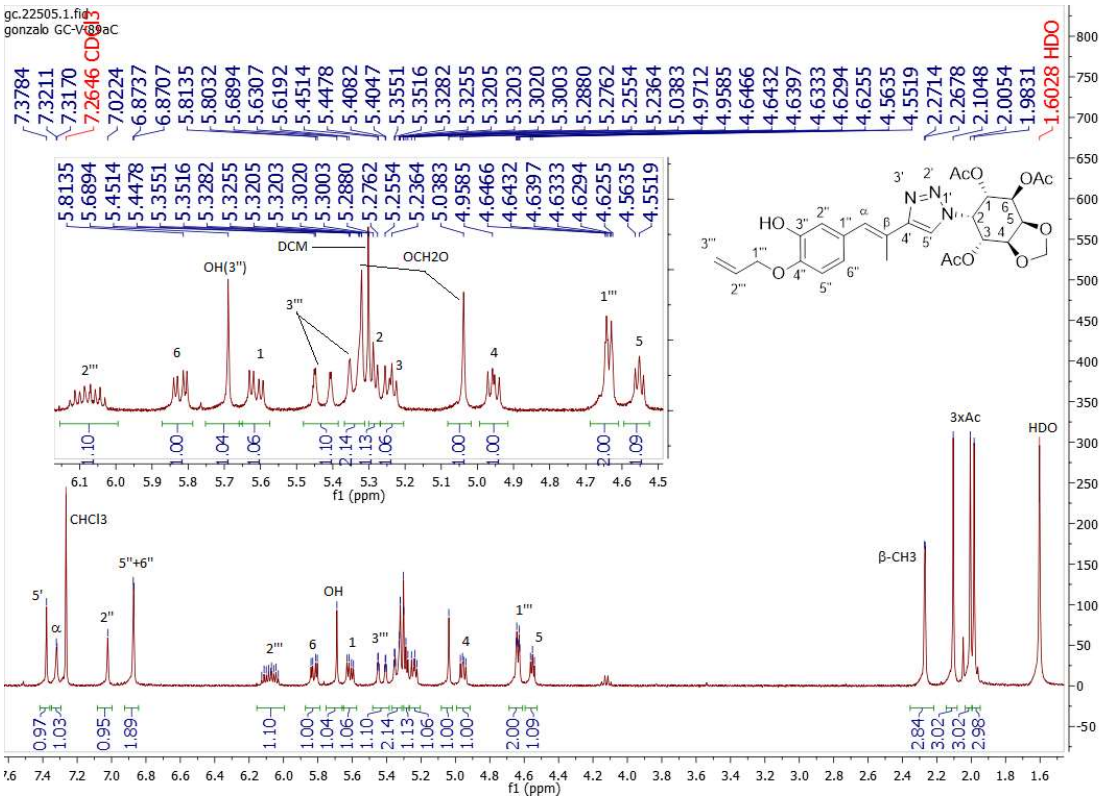


Figura VIII.244. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **151a**.*

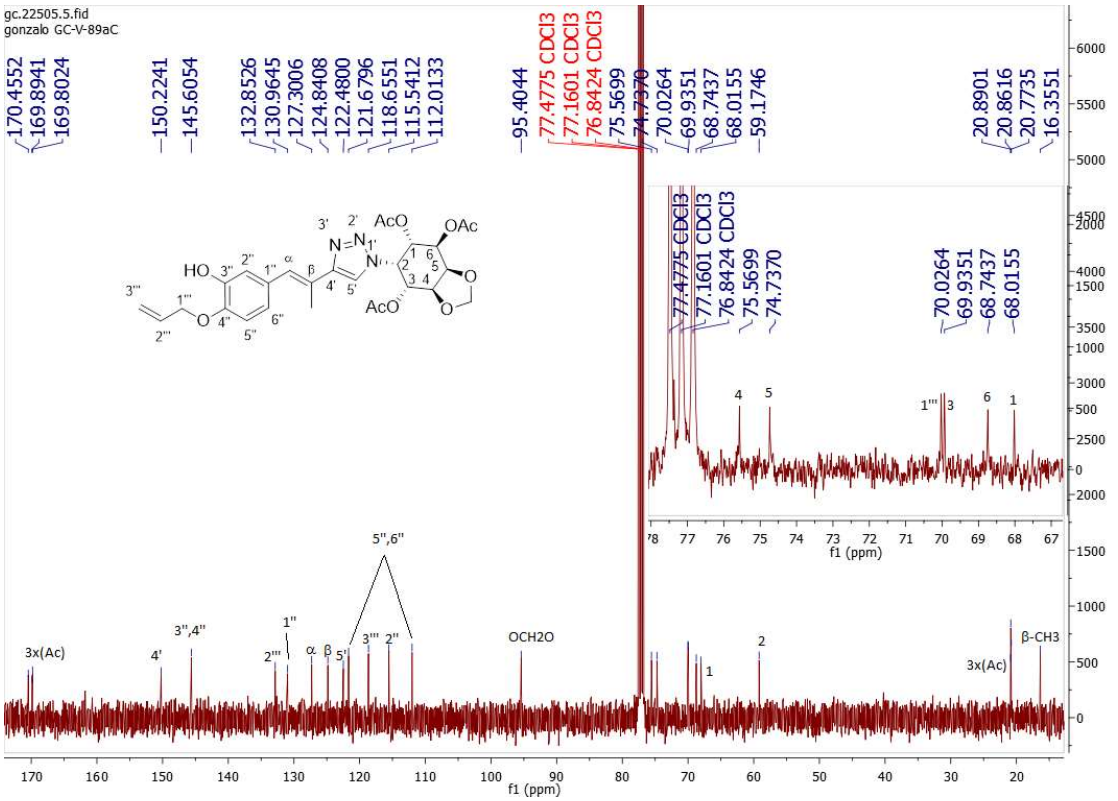


Figura VIII.245. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **151a**.*

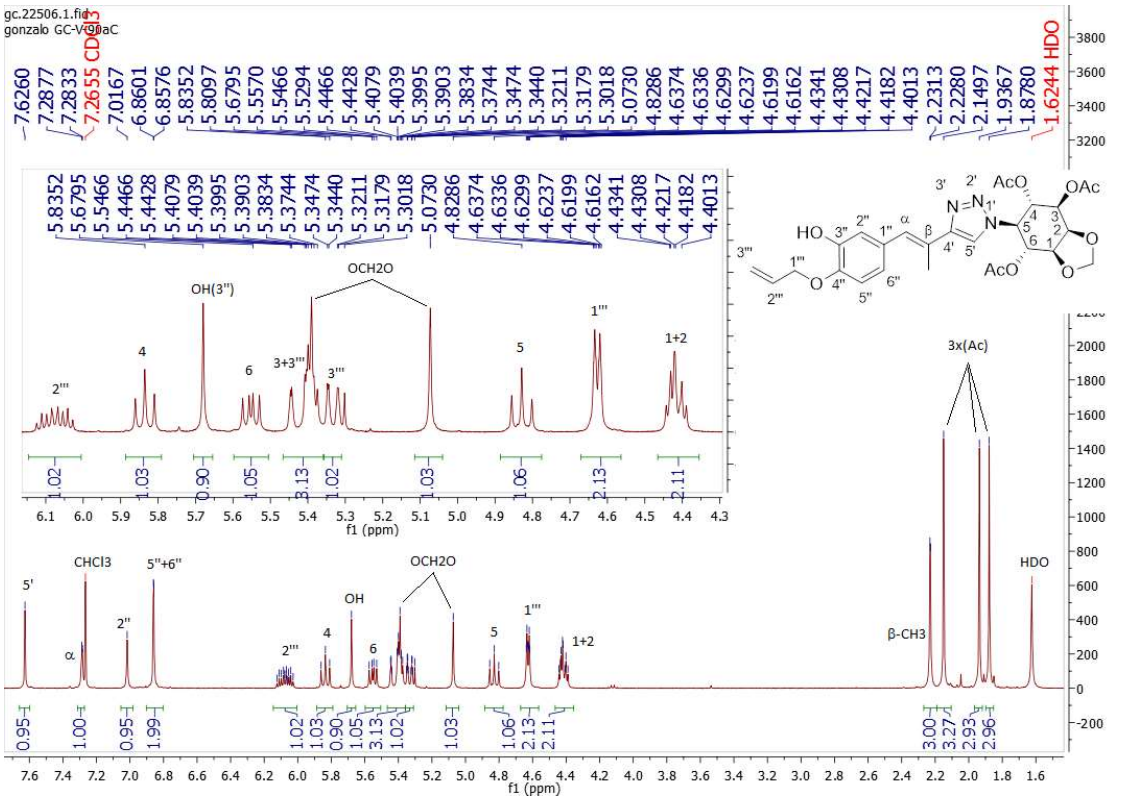


Figura VIII.246. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **151b**.*

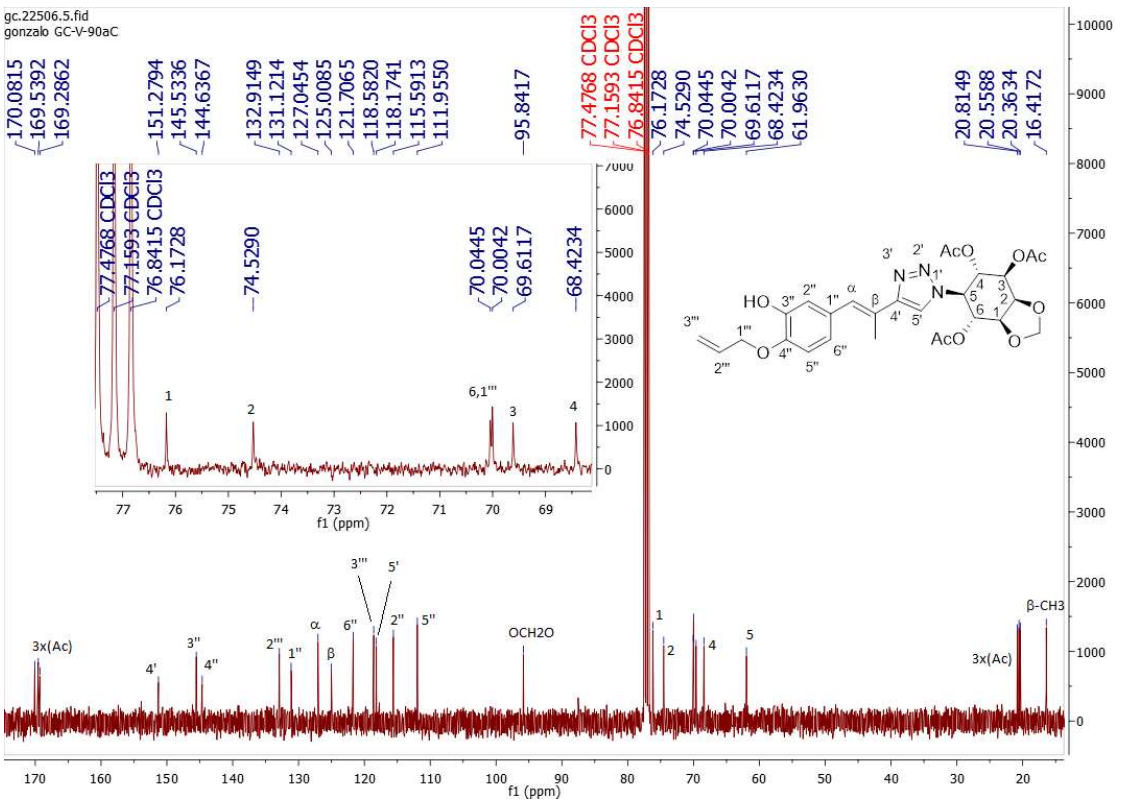


Figura VIII.247. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **151b**.*

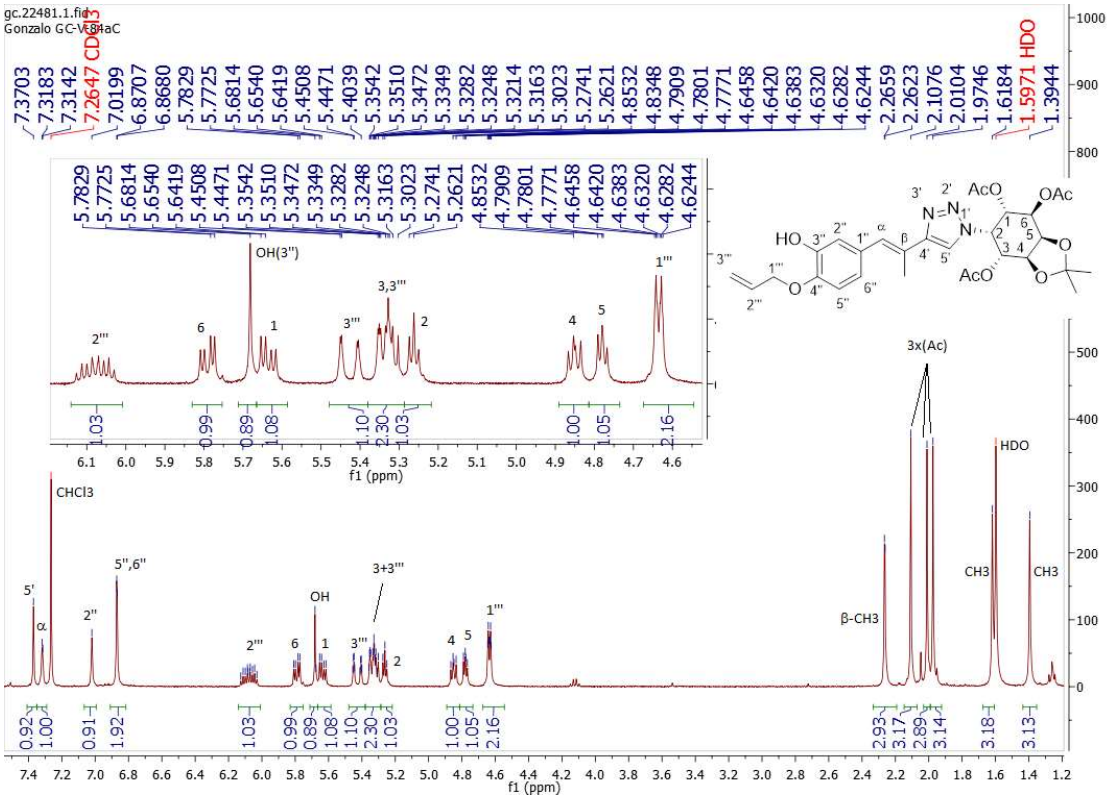


Figura VIII.248. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **151c**.*

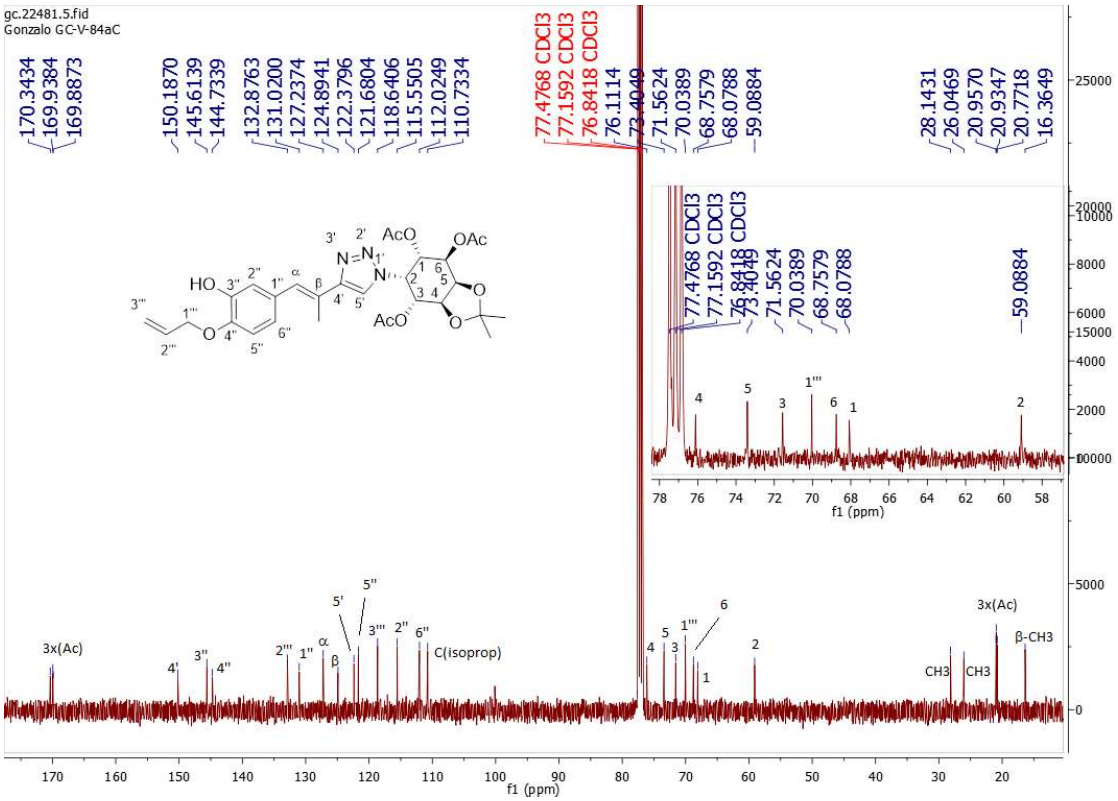


Figura VIII.249. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **151c**.*

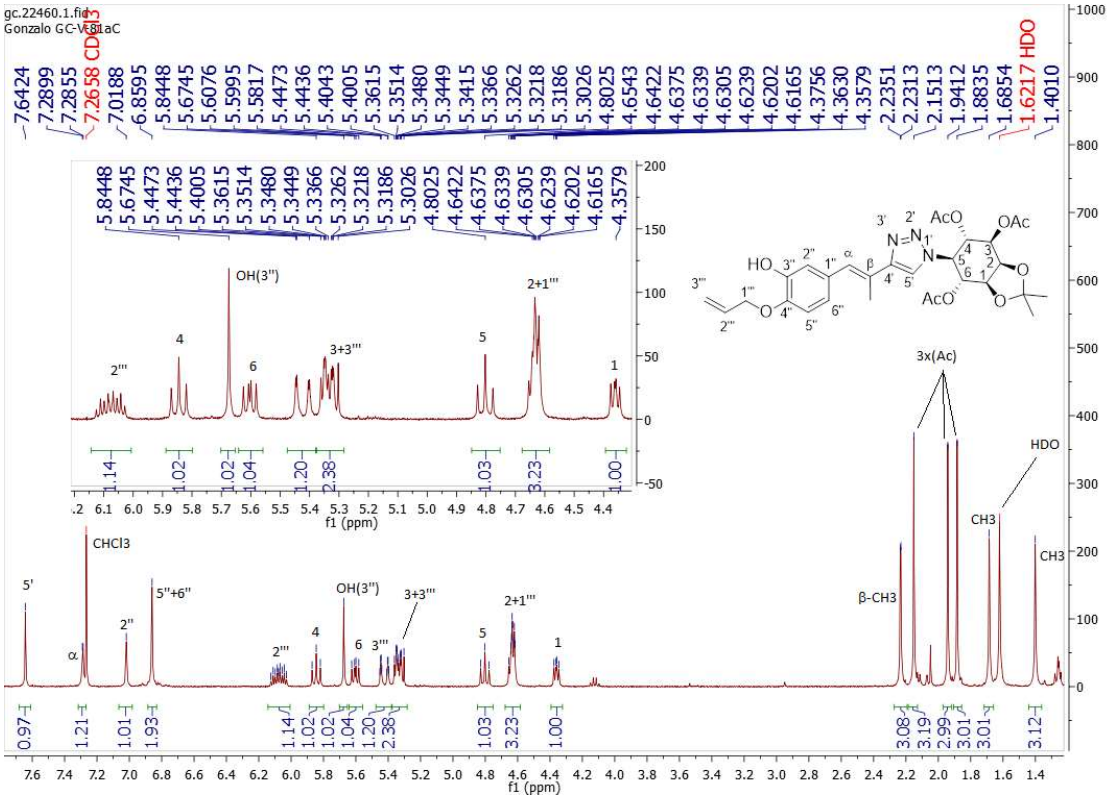


Figura VIII.250. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **151d**.*

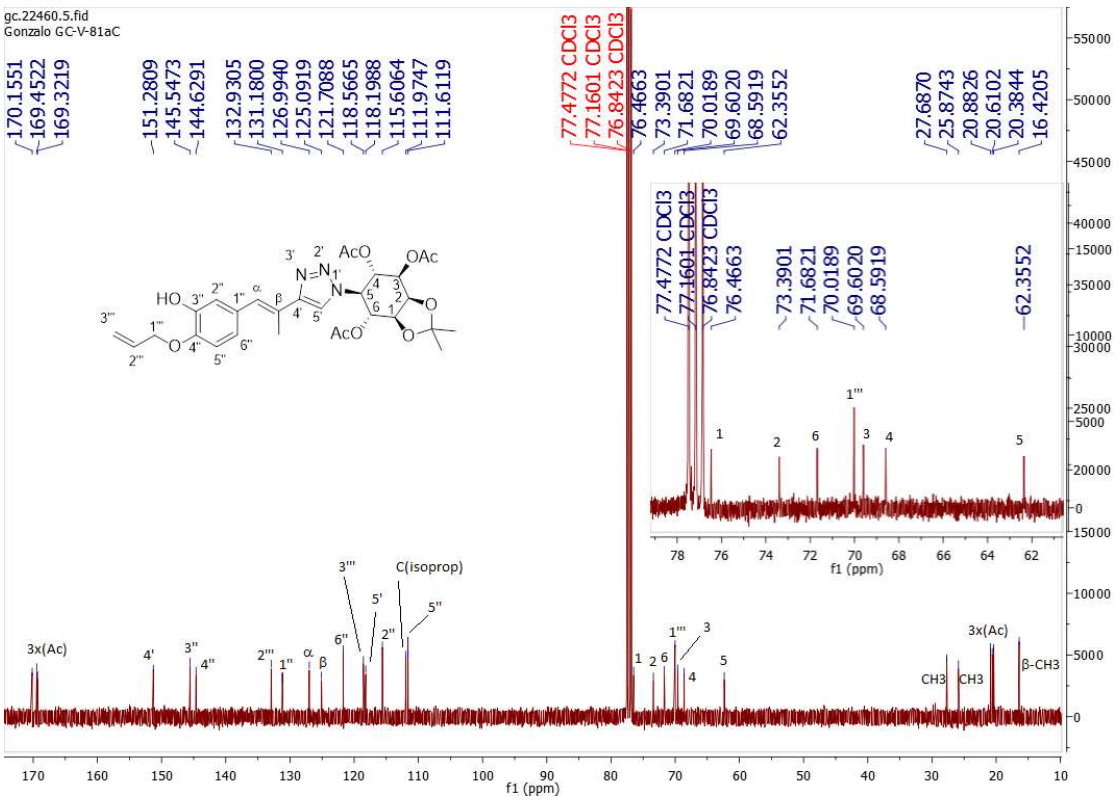


Figura VIII.251. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **151d**.*

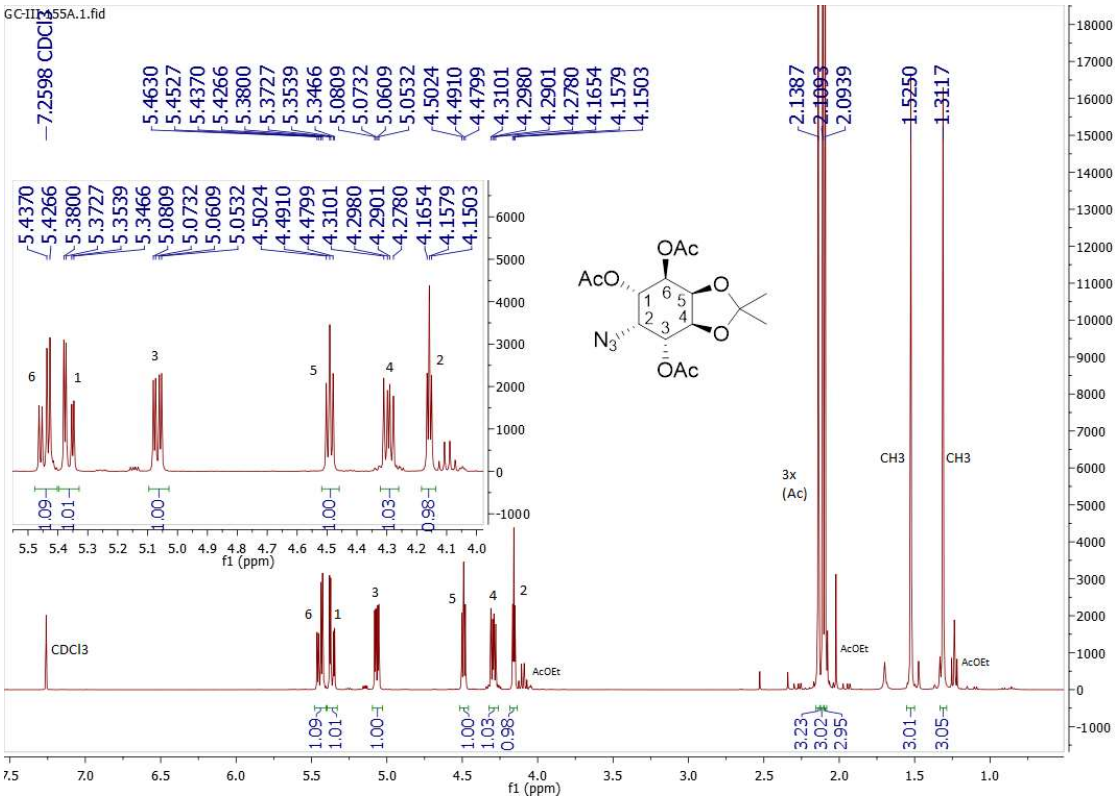


Figura VIII.252. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **152**.*

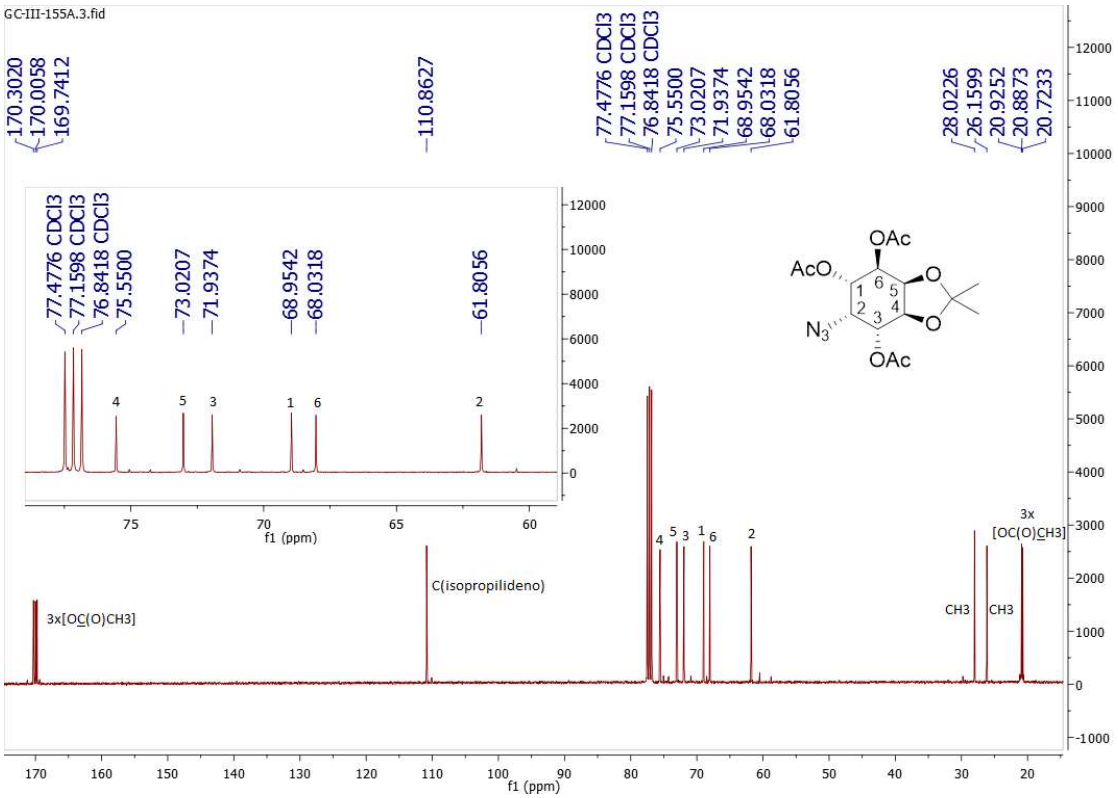


Figura VIII.253. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **152**.*

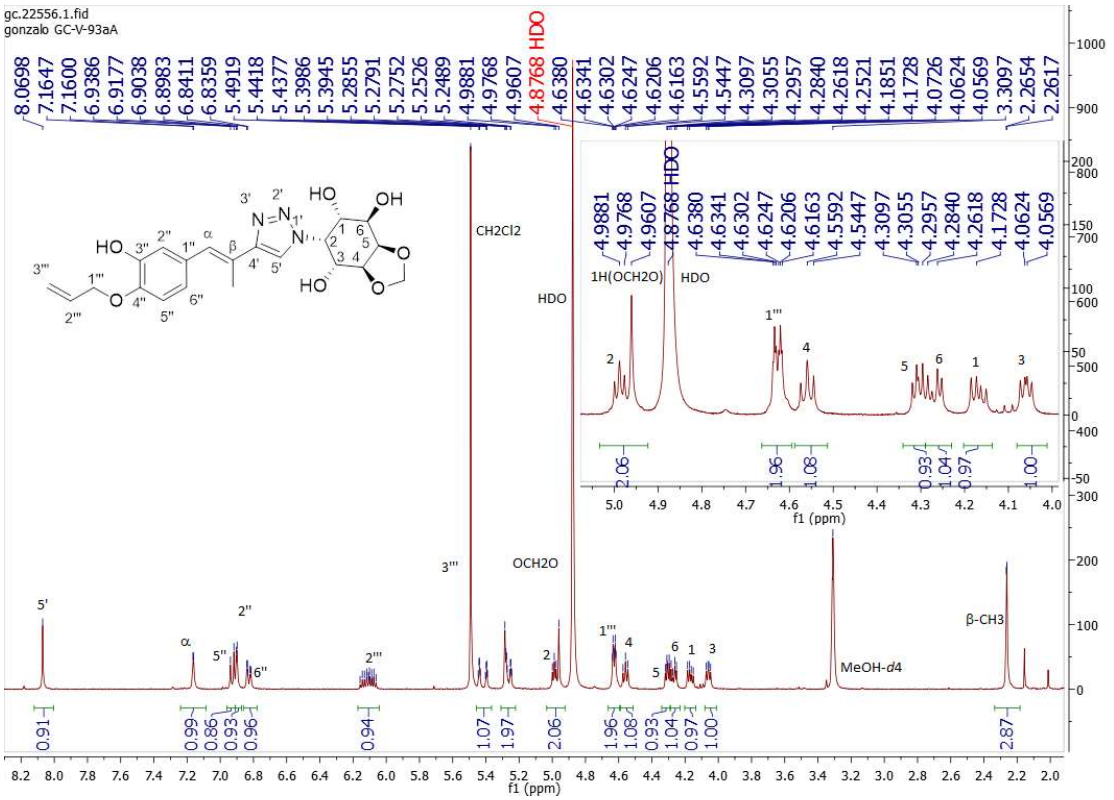


Figura VIII.254. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **153a**.*

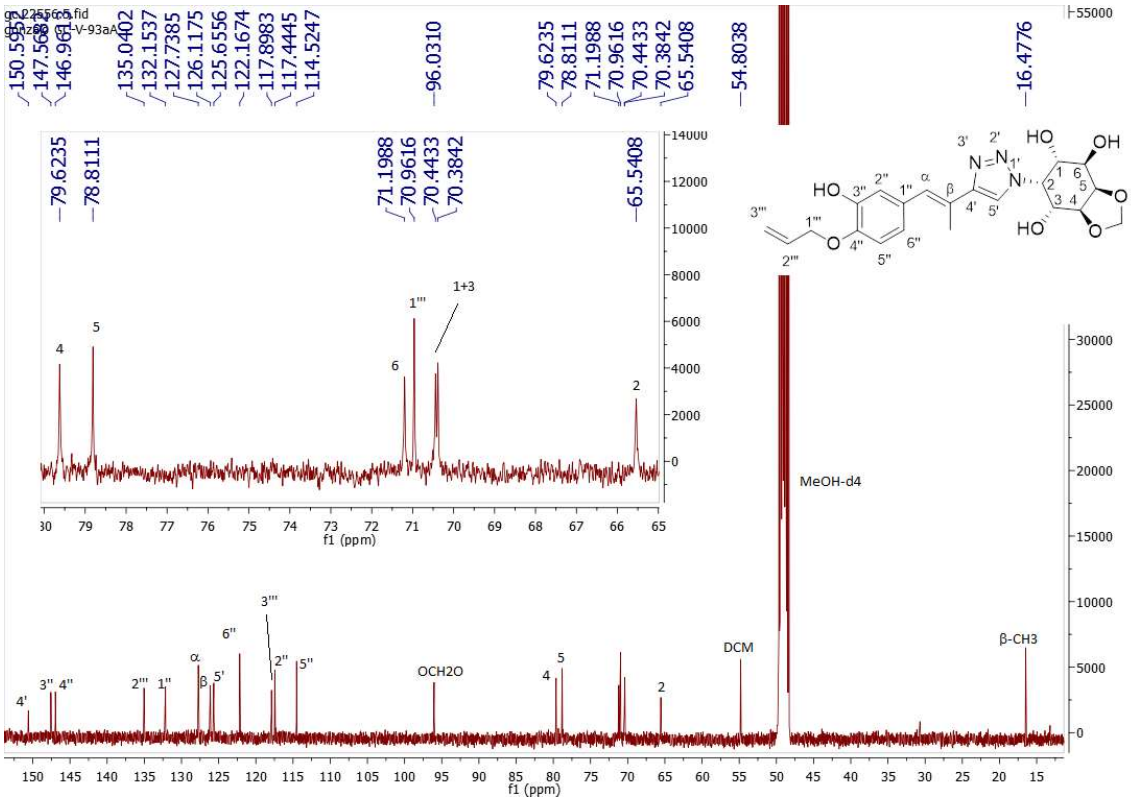


Figura VIII.255. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **153a**.*

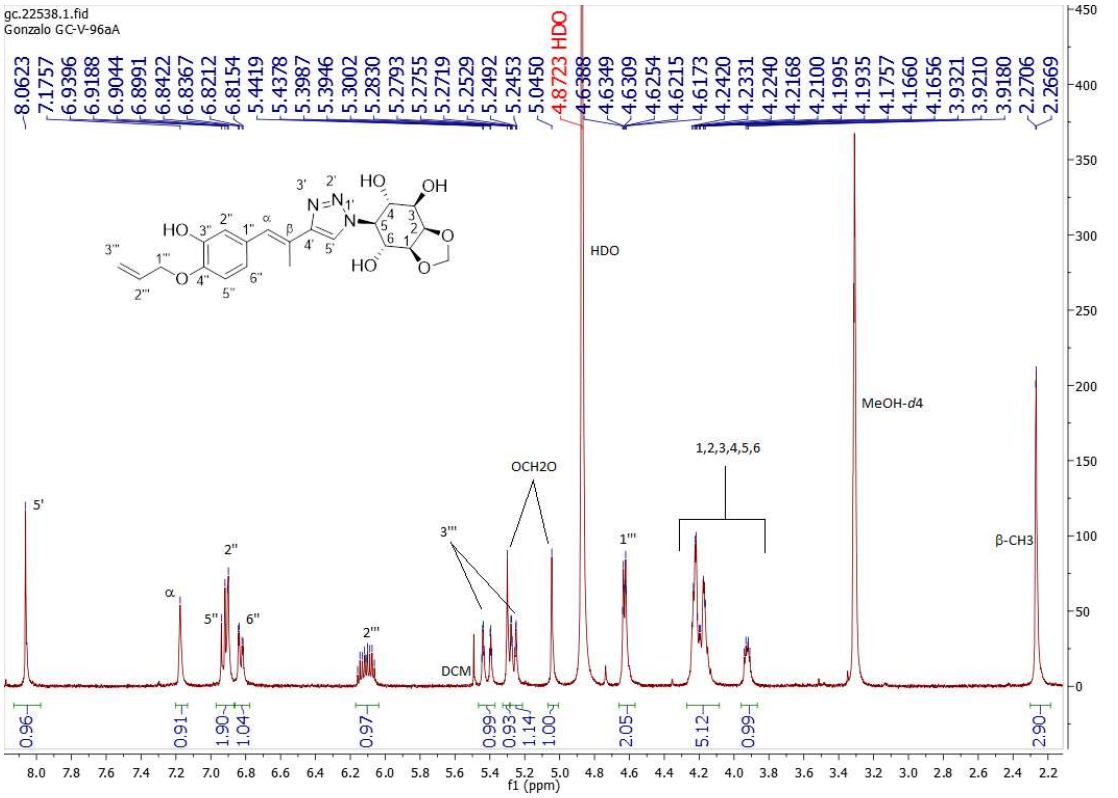


Figura VIII.256. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **153b**.*

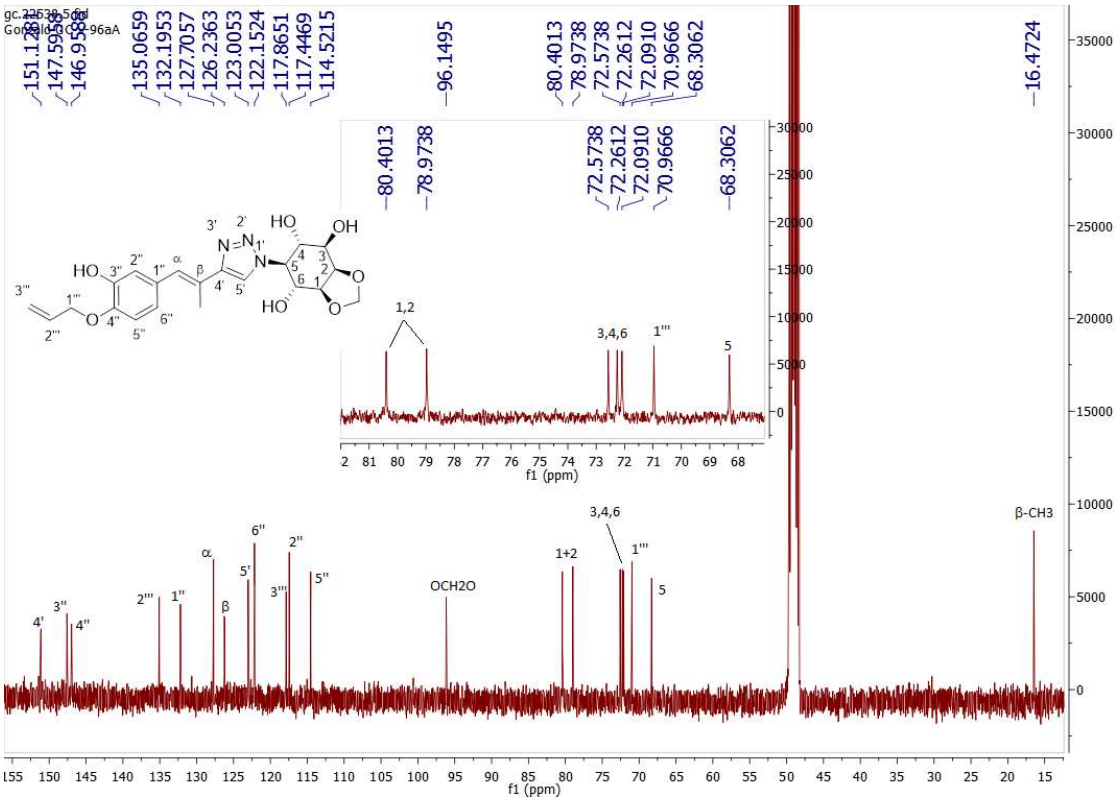


Figura VIII.257. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **153b**.*

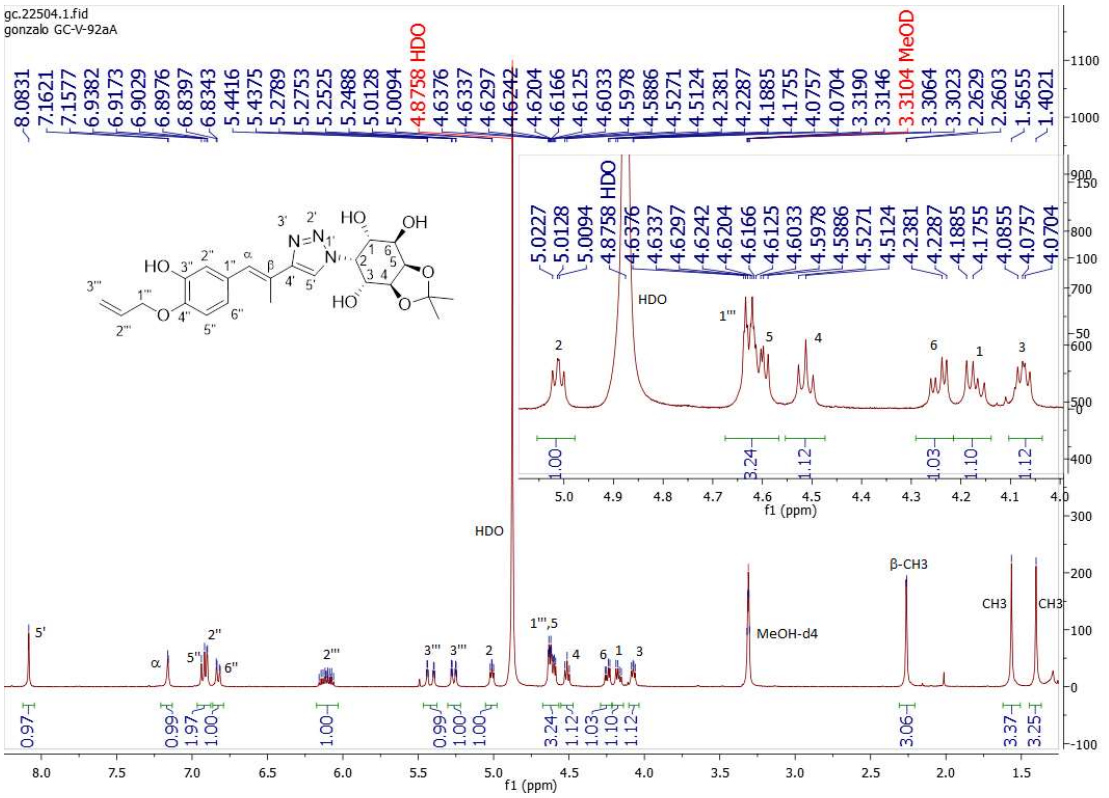


Figura VIII.258. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **153c**.*

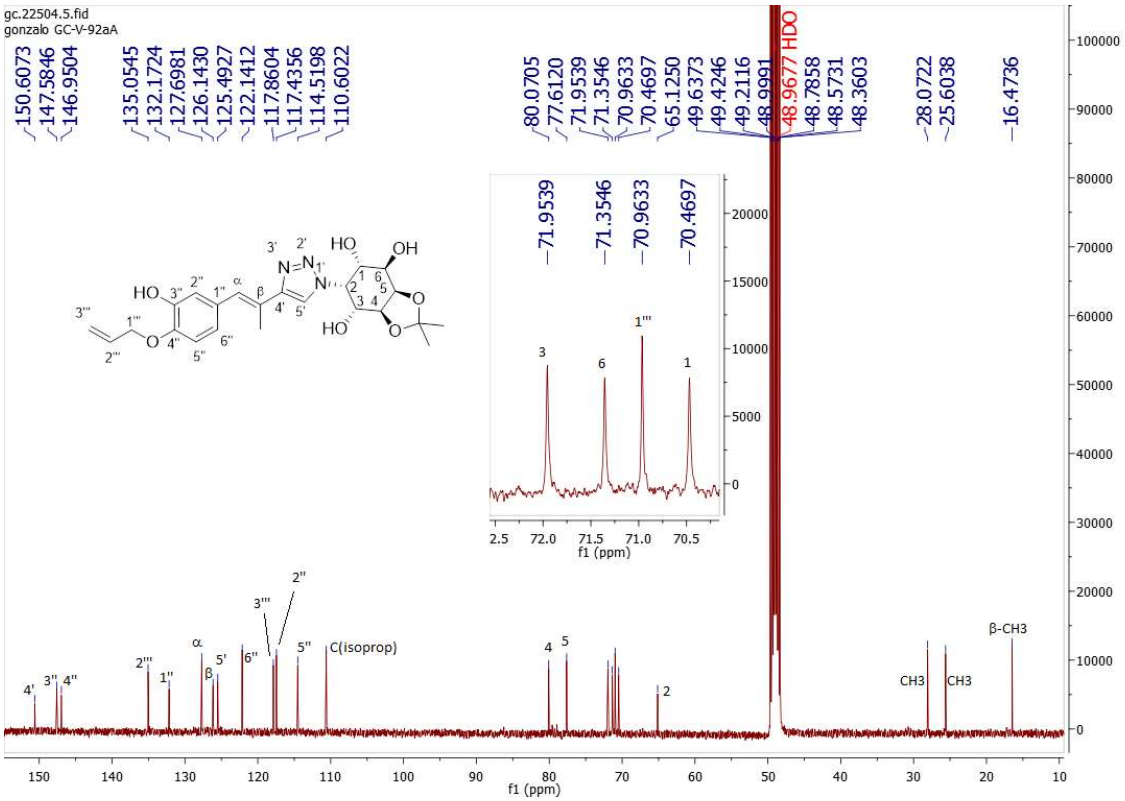


Figura VIII.259. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **153c**.*

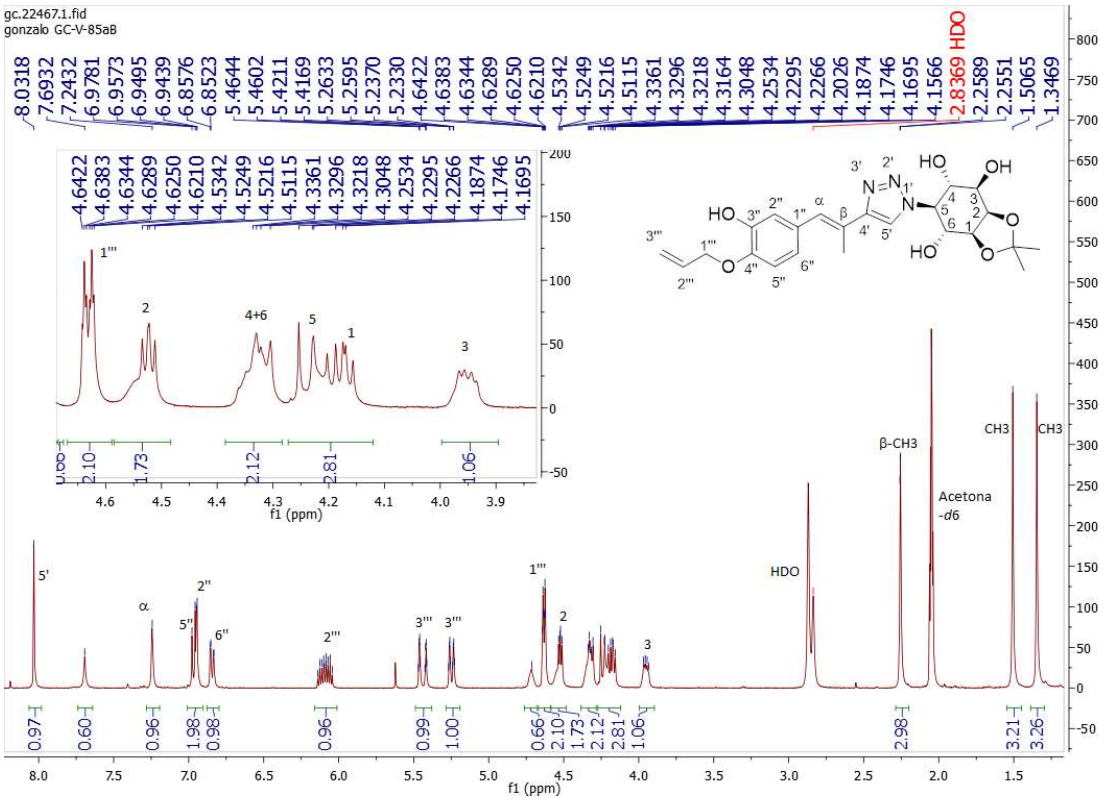


Figura VIII.260. *Espectro de ^{1}H RMN de compuesto **153d**.*

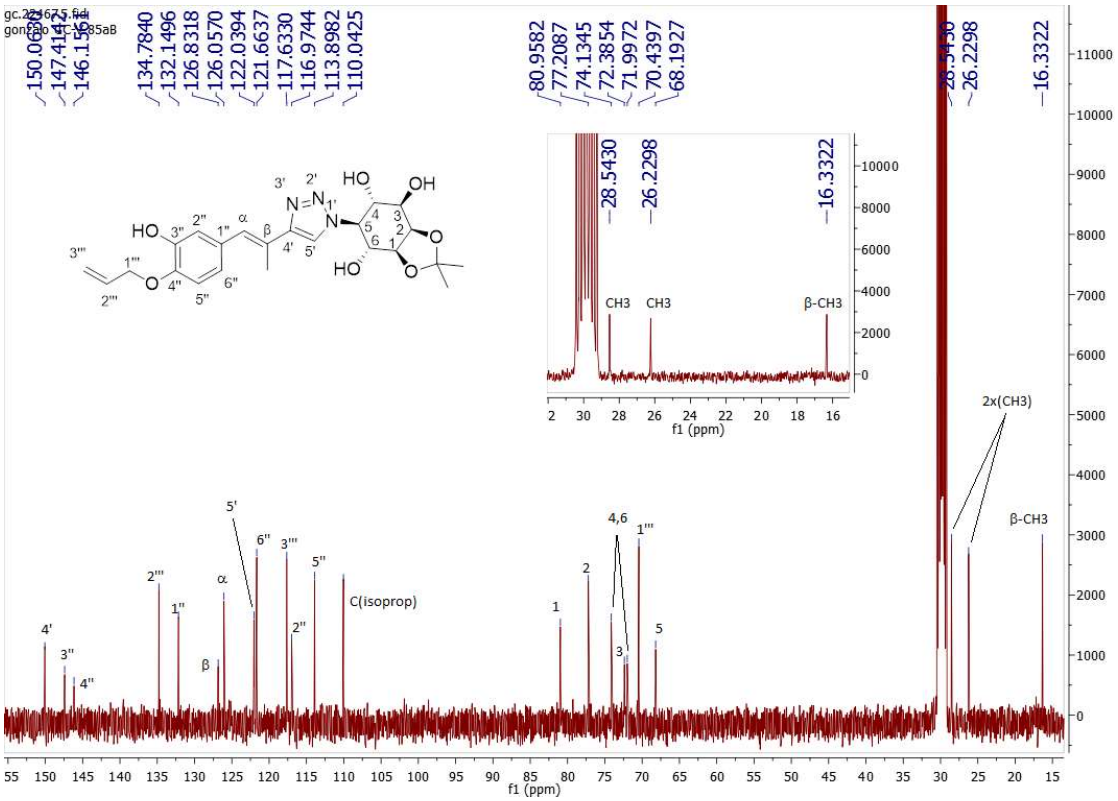


Figura VIII.261. *Espectro de ^{13}C RMN de compuesto **153d**.*